

Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

Aktuelles Management der HIV/HCV-Koinfektion

B. A. Payer, et al.

Neoadjuvante Konzepte in der multimodalen Therapie von gastrointestinalen Tumoren

H. Badakhshi

Computertomographie- und Magnetresonanztomographie-Diagnostik in der Gastroenterologie: Leber, Gallenblase, Gallenwege und Pankreas

W. Schima, A. Ba-Ssalamah

Mikroskopische Kolitis

E. Fritz, W. Höbling, P. Knoflach

Aktuelle Bilder

Aktuelles

Pharma-News



Österreichische Gesellschaft
für Gastroenterologie und
Hepatologie

www.oeggh.at



ÖGGH

Österreichische Gesellschaft
für Chirurgische Onkologie

www.aco-asso.at

ACOASSO

Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology

www.kup.at/gastroenterologie

Indexed in EMBASE/Compendex, Geobase
and Scopus

Member of the



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



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

Bewährt seit vielen Jahren⁸

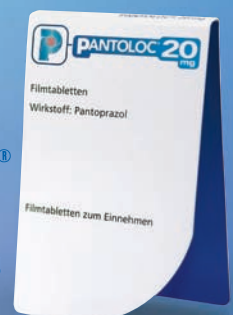
- über 51 Mio. Patienten weltweit behandelt

- sehr gute Verträglichkeit⁹



Fachkurzinformation siehe Seite 41

PANTOLOC®
POCKET PACK
ATTRAKTIV. PRAKTISCH. KOMPAKT.



Editorial	5
M. Peck-Radosavljevic	
Aktuelles Management der HIV/HCV-Koinfektion	7
B. A. Payer, M. Mandorfer, T. Reiberger, M. Peck-Radosavljevic	
Neoadjuvante Konzepte in der multimodalen Therapie von gastrointestinalen Tumoren	14
H. Badakhshi	
Computertomographie- und Magnetresonanztomographie-Diagnostik in der Gastroenterologie: Leber, Gallenblase, Gallenwege und Pankreas	20
W. Schima, A. Ba-Ssalamah	
Mikroskopische Kolitis	31
E. Fritz, W. Höbling, P. Knoflach	
Aktuelle Bilder	
Submuköses Lipom des Magens: Diagnose mittels Hydro-CT	36
W. Schima, A. Naber	
Aktuelles	38
Pharma-News	41
Impressum	39
Titelbild: Choledocholithiasis. Die MRCP zeigt ein distales Choledochuskonkrement mit extra- und intrahepatischer Cholangiektasie. Aus: W. Schima, A. Ba-Ssalamah, Computertomographie- und Magnetresonanztomographie-Diagnostik in der Gastroenterologie: Leber, Gallenblase, Gallenwege und Pankreas, S. 23, Abb. 4.	

Softlink A10884



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

Divertikel

Colidimin® 200 mg-Filmtabletten
12 und 36 Stück GREENBOX

Fachkurzinformation siehe Seite 41



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

Editorial

Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen!

Es freut mich, Ihnen die dritte Ausgabe des *Journals für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen* aus dem Jahr 2012 präsentieren zu dürfen. In dieser Ausgabe finden Sie interessante Beiträge zum aktuellen Management der HIV/HCV-Koinfektion, bei der die Therapie der chronischen Hepatitis C inzwischen ähnliche Bedeutung erlangt hat wie die der HIV-Infektion. Danach finden Sie einen Beitrag über neoadjuvante Therapiekonzepte in der multimodalen Therapie von gastrointestinalen Tumoren, welche das Überleben bei diesen Erkrankungen entscheidend verbessern können. Neben einem Beitrag über die mikroskopische Kolitis, eine seltene jedoch wichtige Erkrankung des Gastrointestinaltrakts, finden Sie einen höchst zeitgemäßen und großartig mit Bildern ausgestatteten Artikel zum Einsatz von Computertomographie und Magnetresonanztomographie in der Diagnostik in der Gastroenterologie und Hepatologie.

Ich hoffe, dass auch in diesem Heft wieder viel Lesenswertes für Sie dabei sein wird.

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

BEI CHRONISCHER HEPATITIS

DAS **FUNDAMENT** IHRES **THERAPIEERFOLGES**



PEGASYS[®]

peginterferon alfa-2a (40KD)

WHAT IT TAKES TO SUCCEED

Aktuelles Management der HIV/HCV-Koinfektion

B. A. Payer, M. Mandorfer, T. Reiberger, M. Peck-Radosavljevic

Kurzfassung: Die HIV/HCV-Koinfektion findet sich sehr häufig bei HIV-Patienten mit intravenösem Drogenabus. In dieser Patientengruppe stellt die HCV-assozierte chronische Lebererkrankung heute auch die wichtigste Todesursache dar, da die HIV-Infektion meist sehr gut kontrolliert werden kann, die Hepatitis C aber oft nicht behandelt wird. Dabei sind die Therapieprinzipien sowohl für die HIV- als auch für die HCV-Infektion in der Zwischenzeit gut etabliert und auch allgemein akzeptiert: Eine retrovirale Therapie (cART) sollte bei Koinfektion immer und unabhängig vom Immunstatus durchgeführt werden, da dies die Progression der Lebererkrankung positiv beeinflusst. Und die Hepatitis C sollte durch Standardtherapie mit Peginterferon plus Ribavirin therapiert werden, wobei in abseh-

barer Zeit auch bei Koinfektion die Dreifachtherapie mit den Proteaseinhibitoren Boceprevir und Telaprevir zum Einsatz kommen wird. Die Beachtung von Medikamenteninteraktionen wird dabei allerdings eine große Rolle spielen.

Schlüsselwörter: cART, Peginterferon, Ribavirin, Telaprevir, Boceprevir

Abstract: Current Management of HIV/HCV Co-Infection. HIV/HCV co-infection can be found most often in patients with intravenous drug abuse. In these patients, the HCV-associated liver disease is the most important cause of death today, since the HIV infection can be controlled quite well today in most instances. The HCV infection often remains untreated despite the fact

that the principles of therapy have been established quite well in the meantime. Antiretroviral therapy should always be carried out in co-infection independently of the immune status of the patient since this will have a positive impact on the progression of liver disease. Hepatitis C should be treated by standard therapy with peginterferon and ribavirin. In the foreseeable future, HCV treatment in co-infection will also apply triple therapy including the protease inhibitors boceprevir and telaprevir, but monitoring of drug-drug interactions will be of great importance here. **J Gastroenterol Hepatol Erkr 2012; 10 (3): 7–13.**

Key words: cART, peginterferon, ribavirin, telaprevir, boceprevir

■ Epidemiologie

Der Anteil der mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) koinfizierten Patienten unter HIV-positiven Patienten in Westeuropa liegt in etwa bei 30 %, wobei dieser je nach patientenspezifischem Risikoverhalten und damit verbundenem Übertragungsweg stark variieren kann. Sowohl HIV als auch HCV werden effektiv parenteral übertragen, wodurch sich der sehr hohe Anteil an HCV-koinfizierten Patienten von etwa 90 % unter westeuropäischen HIV-positiven Patienten mit intravenösem Drogenabus in der Anamnese erklärt [1]. Im Vergleich zu HIV wird die sexuelle Übertragung von HCV jedoch als wenig effektiv betrachtet [2]. Dementsprechend ist der Anteil von HCV-koinfizierten Patienten unter jenen, die sich auf sexuellem Wege mit HIV infiziert haben, mit etwa 10 % deutlich geringer [1]. Rezente gab es jedoch gehäufte Berichte über HCV-Neuinfektionen unter homosexuellen HIV-positiven Patienten, welche sich meist als akute Hepatitis C (AHC) präsentierten [3, 4] und mit speziellen Sexualpraktiken in Verbindung gebracht werden [4, 5].

Derzeit stellen Lebererkrankungen nach AIDS und noch vor kardiovaskulären Erkrankungen die zweithäufigste und eine teilweise vermeidbare Todesursache unter HIV-infizierten Patienten dar [6]. Unter HIV/HCV-koinfizierten Patienten sind Lebererkrankungen die häufigste Todesursache. Folglich ster-

ben HIV/HCV-koinfizierte Patienten eher an der HCV-assozierten Lebererkrankung als an der HIV-assozierten Immundefizienz. Diese Entwicklung ist vor allem durch die verbesserte Effektivität der kombinierten antiretroviralen Therapie (cART) bedingt, durch die AIDS aufgrund der verbesserten Kontrolle der HIV-Infektion als Todesursache immer weiter in den Hintergrund rückt. Sekundär dazu kommt es dadurch zu einer sowohl absoluten als auch relativen Zunahme anderweitiger Ursachen für Morbidität und Mortalität. Während die Hospitalisierungsrate bei HIV-Monoinfizierten maßgeblich gesenkt werden konnte, kam es bei HIV/HCV-Koinfizierten zu einer Zunahme der Hospitalisierungen und dies vorwiegend wegen hepatischer Komplikationen [7].

■ Natürlicher Verlauf der chronischen Hepatitis C (CHC) und der HIV-Infektion bei koinfizierten Patienten

Im Vergleich zur HCV-Monoinfektion ist die HIV/HCV-Koinfektion mit einer akzelerierten hepatischen Fibroseprogression und einem bedeutend höheren Risiko für Leberzirrhose und hepatische Dekompensation vergesellschaftet [8].

Des Weiteren zeigte sich, dass HIV/HCV-koinfizierte Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) nicht nur jünger waren, sondern auch die Zeitspanne zwischen HCV-Infektion und Diagnose des HCC eine kürzere war [9]. Patienten mit HIV/HCV-Koinfektion zeigen höhere HCV-RNA-Plasmaspiegel als HCV-monoinfizierte Patienten, welche bei fortschreitender Immundefizienz weiter ansteigen [10]. Im Gegensatz dazu ist der Effekt der HCV-Koinfektion auf das Fortschreiten der HIV-assozierten Immundefizienz weniger klar. Während Greub et al. [11] einen Zusammenhang zwischen der HCV-Koinfektion und dem verminderten CD4⁺-T-Lymphozytenanstieg unter cART als auch der Progression zu AIDS berichteten, konnten Sullivan et al. [12] diese Zusammenhänge nicht nachvollziehen.

Eingelangt und angenommen am 5. März 2012; Pre-Publishing Online am 6. August 2012

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

Korrespondenzadresse: Ao. Univ.-Prof. Dr. med. Markus Peck-Radosavljevic, Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: markus.peck@meduniwien.ac.at

■ Diagnose der HCV-Infektion bei HIV-koinfizierten Patienten

Aufgrund des erhöhten Risikos einer HCV-Infektion sollten alle HIV-positiven Patienten einem HCV-Screening durch eine Anti-HCV-Serologie zugeführt werden, welcher im Falle eines positiven Resultats eine HCV-RNA-Bestimmung anzuschließen ist. Hierbei ist zu beachten, dass die Anti-HCV-Serokonversion bei HIV-koinfizierten Patienten deutlich verzögert sein [13] oder im Falle einer sehr niedrigen CD⁴⁺-T-Lymphozytenzahl auch gänzlich ausbleiben kann [14]. Daher sollte bei Verdacht auf eine rezente Infektion oder bei ausgeprägter Immundefizienz die HCV-RNA-Bestimmung auch im Falle einer negativen Anti-HCV-Serologie durchgeführt werden. Zusätzlich empfiehlt es sich, im Rahmen des Immunstatus (HIV-RNA, CD⁴⁺-T-Lymphozytenzahl) alle 12 Wochen auch eine ALT-

Tabelle 1: Diagnostik der CHC: Von der Diagnose bis zur Therapieüberwachung

Diagnosestellung

- ALT-Bestimmung alle 12 Wochen bei Hochrisikopatienten
- Anti-HCV-Serologie bei jedem HIV-positiven Patienten
- HCV-RNA-Bestimmung

Leberstatus

- Ausschlussdiagnostik Autoimmunhepatitis, primär biliäre Zirrhose (PBC), primär sklerosierende Cholangitis (PSC), „Overlap Syndrom“ (ANA, LKM1, SMA, AMA-M2, p-ANCA, x-ANCA)
- Transaminasen (AST, ALT, γ -GT)
- Syntheseparameter (Albumin, INR, Cholinesterase)
- Lebermorphologie (Ultraschall)
- Leberfibrose (Biopsie, transiente Elastographie)
- HCC-Screening (Ultraschall, AFP als Tumormarker bei Patienten mit CHC häufig falsch-positiv, meist Normalisierung bei SVR [32])
- Bei Zirrhose Abklärung einer portalen Hypertension (Gastroskopie, Lebervenenendruckmessung [HVPG])

Ausschluss von Kontraindikationen

- Unkontrollierte HIV-Infektion (CD⁴⁺-T-Lymphozytenzahl < 200/ μ l, opportunistische Infektionen) [14]
- Ausgeprägte Blutbildveränderungen (Anämie < 10,5 g/dl, Neutropenie < 10 G/l, Thrombozytopenie < 50 G/l) [14]
- Schwangerschaft (Schwangerschaftstest)
- Schwerwiegende kardiopulmonale Erkrankungen (Anamnese, klinische Untersuchung)
- Rheumatologische Erkrankungen (Anamnese, klinische Untersuchung)
- Niereninsuffizienz (Anamnese, klinische Untersuchung, Kreatinin-Clearance)
- Unbehandelte Schilddrüsenfunktionsstörung (TSH)
- Aktueller intravenöser Drogen- oder Alkoholabusus (Anamnese)
- Schwere Depression

Prädiktoren des CHC-Therapieerfolges

Etablierte negative Prädiktoren

- Hohe HCV-RNA (> 6x10⁵ IU/ml) [22, 23]
- Infektion mit HCV-Genotyp 1/4 [22, 23]
- IL-28B rs12979860 non-CC SNP [22, 23]
- Fortgeschrittene Leberfibrose (METAVIR F3/F4) oder transiente Elastographie (> 9,6 kPa) [22]
- Potenzielle negative Prädiktoren
- Insulinresistenz (HOMA-IR > 2,5) [33]
- Hohes IP-10 (> 400 pg/ml) [34, 35]
- Niedriger CD⁴⁺-T-Lymphozyten-Nadir (< 200/ μ l) [36]
- Niedriges LDL-Cholesterin (< 100 mg/dl) [37]
- Schwere 25(OH)Vitamin-D₃-Defizienz (< 10 ng/ml)

Überwachung der CHC-Therapie

- HCV-RNA-Bestimmung in Woche 4, 12, 24, 48 (72) und 24 Wochen nach Therapieende
- Blutbild und Transaminasen (AST, ALT) alle 4 Wochen unter Therapie
- Immunstatus (CD⁴⁺-T-Lymphozytenzahl, HIV-RNA) alle 12 Wochen
- Schilddrüsenfunktion (TSH) alle 12 Wochen und 24 Wochen nach Therapieende

Bestimmung durchzuführen. Nur so kann die AHC, die in der Mehrheit der Fälle asymptomatisch verläuft und aus oben genannten Gründen durch die Anti-HCV-Serologie nur unzureichend erfasst wird, frühzeitig erkannt und therapiert werden [15]. Abschließend ist anzumerken, dass quantitative HCV-RNA-Bestimmungen nicht mit der Aktivität oder Progressionstendenz der Lebererkrankung korrelieren und als Verlaufsparameter ungeeignet sind. Von seriellen quantitativen HCV-RNA-Bestimmungen sollte daher abgesehen werden, sofern keine CHC-Therapie durchgeführt wird [14].

■ Therapie der AHC bei HIV-koinfizierten Patienten

Die AHC chronifiziert bei HIV-koinfizierten Patienten in etwa 85 % der Fälle und damit häufiger als bei HCV-monoinfizierten Patienten [4, 16]. Prädiktoren der Spontanheilung bei HIV-positiven Patienten sind ein früher Abfall der HCV-RNA, eine hohe CD⁴⁺-T-Lymphozytenzahl sowie ausgeprägte Bilirubin- und ALT-Erhöhungen [16]. Entsprechend der Empfehlung des „European AIDS Treatment Network“ sollten HIV-positive Patienten mit AHC genauso wie Patienten mit CHC mit pegyliertem Interferon- α plus Ribavirin (PEGIFN + RBV) behandelt werden, wenn 4 Wochen nach Diagnose die HCV-RNA nicht um mindestens 2 Log-Stufen abgefallen oder 12 Wochen nach Diagnose immer noch positiv ist [4]. Der entsprechende Therapiealgorithmus ist in Abbildung 1 ersichtlich, während die Definitionen des virologischen Ansprechens in Tabelle 2 zu finden sind. Mit einem SVR ist in etwa 60 % der Fälle zu rechnen.

■ Therapie der CHC bei HIV-koinfizierten Patienten

Obwohl in retrospektiven Studien der Erfolg der CHC-Therapie mit einer bedeutenden Reduktion der Risiken für hepatische Dekompensation, hepatische Mortalität sowie Gesamtmortalität assoziiert ist [17–19] und akzeptable Erfolgsraten durch die konventionelle CHC-Therapie erzielbar sind, wird der Großteil der HIV/HCV-koinfizierten Patienten keiner CHC-Therapie zugeführt [20, 21].

Tabelle 2: Definitionen des virologischen Ansprechens

Virologisches Ansprechen	Definition
RVR	HCV-RNA-negativ zu Woche 4
pEVR	HCV-RNA-Abfall > 2 Log-Stufen, jedoch nicht negativ zu Woche 12
cEVR	HCV-RNA-negativ zu Woche 12
ETR	HCV-RNA-negativ zum Therapieende
SVR	HCV-RNA-negativ 24 Wochen nach Therapieende
Null-Response	Zu keinem Zeitpunkt HCV-RNA-Abfall > 1 Log-Stufe
Breakthrough	HCV-RNA unter Therapie negativ, jedoch vor Therapieende wieder positiv
Relapse	ETR, jedoch innerhalb 24 Wochen nach Therapieende wieder positiv

RVR: rapid virologic response; pEVR: partial early virologic response; cEVR: complete early virologic response; ETR: end of treatment response; SVR: sustained virologic response

Ein von Medrano et al. [22] vorgeschlagenes Modell, welches neben HCV-Genotyp, quantitativer HCV-RNA und IL-28B auch die durch transiente Elastographie ermittelte Lebersteifigkeit mit einbezieht, kann Anwendung finden, um den Therapieerfolg mit einem negativen und positiven prädiktiven Wert von etwa 90 % vorherzusagen. Alternativ kann auf ein Modell von Neukam et al. [23] zurückgegriffen werden, welches nicht die Verfügbarkeit der durch transiente Elastographie ermittelten Lebersteifigkeit voraussetzt. Im Unterschied zur HCV-Monoinfektion wird bei der HIV/HCV-Koinfektion RBV unabhängig vom HCV-Genotyp gewichtsadaptiert dosiert. HIV/HCV-koinfizierte Patienten < 75 kg Körpergewicht (KG) erhalten 2 × täglich 500 mg, während die empfohlene Dosierung für Patienten > 75 kg KG 2 × täglich 600 mg beträgt. Zusätzlich werden entweder 180 µg pegyliertes Interferon-α-2a oder 1,5 µg/kg KG

pegyliertes Interferon-α-2b verabreicht. Der entsprechende Therapiealgorithmus ist in Abbildung 1 ersichtlich, während die Definitionen des virologischen Ansprechens in Tabelle 2 zu finden sind. Mit einem SVR ist hierbei in etwa 35 % der mit HCV-Genotyp 1/4 und etwa 70 % der mit HCV-Genotyp 2/3 infizierten HIV/HCV-koinfizierten Patienten zu rechnen [24].

■ Komplikationsmanagement der Therapie mit PEGIFN + RBV (Abb. 1)

Neben der bereits erwähnten Tatsache, dass der Großteil der Patienten keiner CHC-Therapie zugeführt wird, stellen hohe Therapieabbruchraten von bis zu 40 % die zweite maßgebliche Limitation der Gesamteffektivität der CHC-Therapie bei

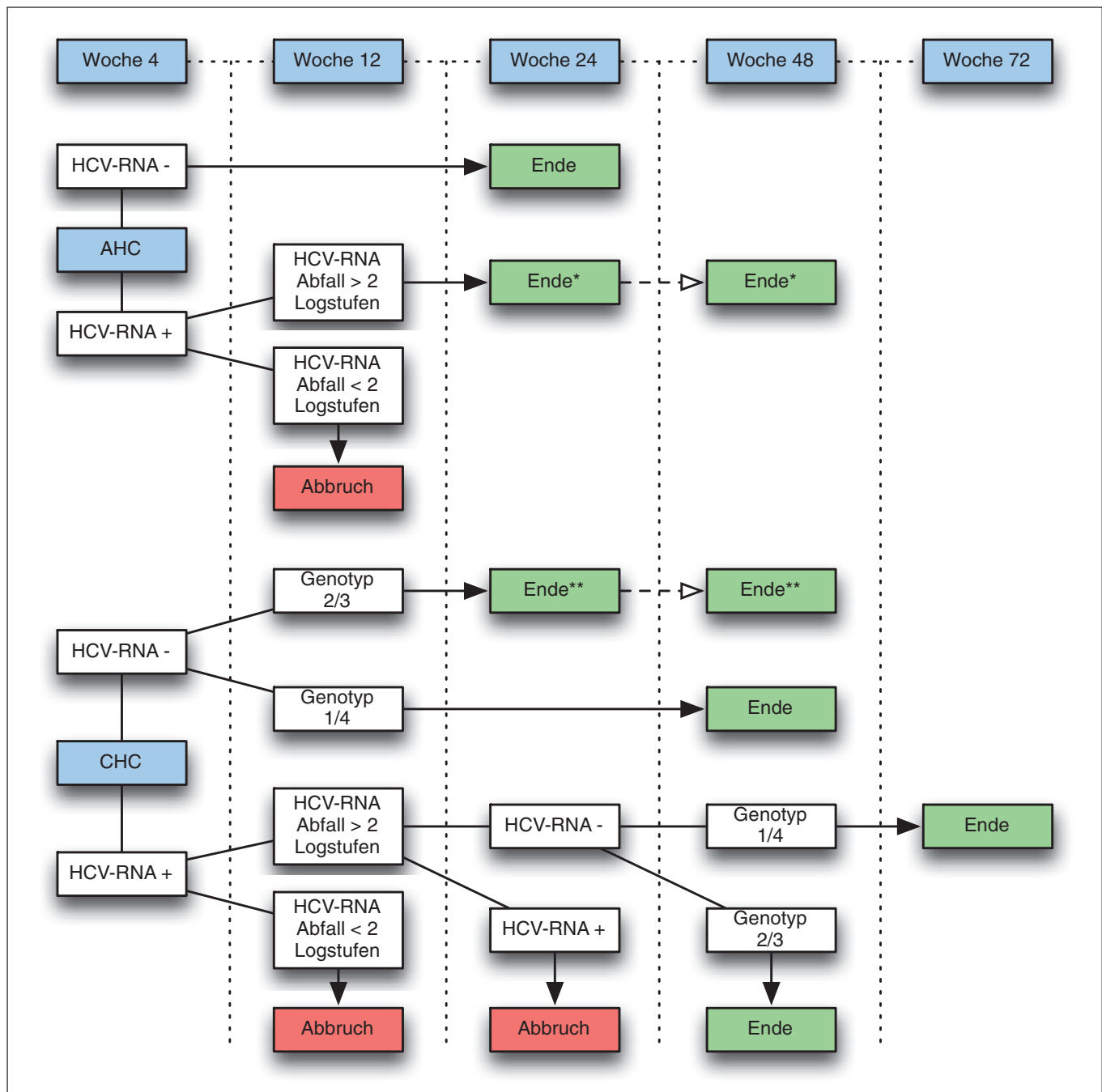


Abbildung 1: Algorithmus der Therapie der AHC [4] und CHC [38] mit PEGIFN und RBV.

* Therapieverlängerung auf 48 Wochen ist zu erwägen.

** Eventuell Therapieverkürzung auf 24 Wochen bei hoher Wahrscheinlichkeit eines Therapieerfolges.

HIV/HCV-koinfizierten Patienten dar, wobei nur in weniger als der Hälfte der Fälle der Therapieabbruch durch Nebenwirkungen bedingt ist [25]. Neben grippeähnlichen Symptomen, welche vor allem zu Therapiebeginn gehäuft auftreten und mit NSAR durch den Patienten selbst therapiert werden können, kommt es auch häufig zu Übelkeit, Durchfall und Schlafstörungen. Eine der bedeutendsten schwerwiegenden Nebenwirkungen sind Blutbildveränderungen, wobei in etwa 25 % der Fälle ausgeprägte Anämien, Neutropenien oder Thrombozytopenien auftreten. Jede dieser Blutbildveränderungen kann in der Mehrheit der Fälle durch eine Dosisreduktion, im Falle einer Anämie von RBV und im Falle einer Neutropenie oder Thrombozytopenie von PEGIFN, beherrscht werden. Generell ist jedoch anzumerken, dass die Verabreichung von < 80 % der geplanten Gesamttherapiedosis mit schlechteren Raten an „sustained virologic response“ (SVR) assoziiert ist [26]. Obwohl ein prospektiver Nachweis des positiven Einflusses auf den Therapieerfolg eher fraglich ist, werden häufig hämatopoetische Wachstumsfaktoren (Erythropoietin und G-CSF) eingesetzt, um Dosisreduktionen von PEGIFN und RBV zu vermeiden. Schilddrüsenfunktionsstörungen treten bei HCV-monoinfizierten Patienten unter PEGIFN + RBV-Therapie mit einer Häufigkeit von etwa 10 % auf, wobei die klassische Präsentationsform einer Autoimmunthyreoiditis mit einer initialen Destruktionshyperthyreose gefolgt von einer hypothyreoten Phase entspricht [27]. Die beiden Phasen sind jeweils von einer mehrwöchigen Dauer, gehen häufig mit Anti-TPO-, Anti-TG- und Anti-TSHR-Erhöhungen einher und enden in vielen Fällen mit einer Euthyreose bei negativen Schilddrüsenautoantikörpern zu Therapieende. Im Falle einer manifesten oder latenten symptomatischen Hypothyreose ist eine Levothyroxin-Substitution einzuleiten. Von thyreostatischer Therapie ist aufgrund möglicher hepatologischer sowie hämatologischer Nebenwirkungen abzusehen. Das Auftreten einer Schilddrüsenfunktionsstörung ist in manchen Studien mit höheren SVR-Raten assoziiert [27, 28]. Schwere Depressionen treten mit einer Häufigkeit von etwa 20 % auf, sollten aktiv erfragt und mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) therapiert werden. Des Weiteren kann es zu einem ausgeprägten Gewichtsverlust kommen, welcher jedoch von der häufig auftretenden cART-assoziierten Lipodystrophie abgegrenzt werden muss. Der Aufbau einer tragfähigen Arzt-Patienten-Beziehung, die umfassende Aufklärung über den Therapieablauf und die mit der Therapie verbundenen Nebenwirkungen tragen gemeinsam mit einem effektiven Nebenwirkungsmanagement dazu bei, die Therapieabbruchraten maßgeblich zu reduzieren.

■ cART bei HCV-koinfizierten Patienten

Wachsende Evidenz weist darauf hin, dass der Einsatz von cART, trotz ihres hepatotoxischen Potenzials, die Progression der Lebererkrankung bei HIV/HCV-koinfizierten Patienten verzögert. Diese Erkenntnisse finden bereits in den aktuellen Guidelines der „International AIDS Society“ [29] Anwendung, die im Falle einer HIV/HCV-Koinfektion den Einsatz von cART unabhängig von der CD⁴⁺-T-Lymphozytenzahl empfehlen. Des Weiteren wurde gezeigt, dass begleitende cART sowohl den mit der CHC-Therapie (Tab. 1) verbundenen Abfall der CD⁴⁺-T-Lymphozytenzahl vermindert als auch ihre Erholung beschleunigt [30]. Bei der Wahl der cART-Medikation ist zu be-

achten, dass die Kombination von RBV mit Didanosin aufgrund der ausgeprägteren mitochondrialen Toxizität absolut kontraindiziert ist. Auch Stavudin sollte aufgrund seiner Assoziation mit mitochondrialer Toxizität und hepatischer Steatose keine Anwendung finden. Des Weiteren kann Zidovudin eine RBV-assoziierte Anämie weiter verstärken [31].

■ Neue Therapiemöglichkeiten durch „direct-acting antivirals“ (DAAs)

Derzeit befinden sich sehr viele, neue, HCV-wirksame antivirale Substanzen in Entwicklung, die an unterschiedlichen Ebenen des HCV-Replikationszyklus eingreifen (Definitionen für das virologische Ansprechen finden sich in Tabelle 2). Kürzlich wurden 2 NS3/4A-Proteaseinhibitoren (PI), Boceprevir (BOC) und Telaprevir (TVR), für die Behandlung einer chronischen Infektion mit einem HCV-Genotyp 1 in Kombination mit PEGIFN + RBV (= Tripletherapie) zugelassen. Bei einer HCV-Monoinfektion konnten mit TVR-Tripletherapie bei therapie-naiven Patienten SVR-Raten von bis zu 75 % erreicht werden (vs. 44 % mit PEGIFN + RBV; ADVANCE-Studie) [39], bei Relapsen 83 % (vs. 24 %), bei Patienten mit einem teilweisen Ansprechen (partielle Responder) 59 % (vs. 15 %) und bei Non-Respondern 29 % (vs. 5 %; REALIZE-Studie) [40]. Mit BOC-Tripletherapie lagen die SVR-Raten bei therapie-naiven HCV-monoinfizierten Patienten in der SPRINT-1-Studie bei 75 % (vs. 38 %) und in der SPRINT-2-Studie bei 68 % (vs. 40 %) [41, 42]. In vorthherapierten Patienten konnten die SVR-Raten mit BOC-Tripletherapie auf 61 % (vs. 21 %; RESPOND-2-Studie) gesteigert werden [43].

■ Ausblick über die Anwendung von DAAs bei HIV/HCV-koinfizierten Patienten

Die Sicherheit und Effektivität dieser Medikamente bei HIV/HCV-koinfizierten Patienten ist derzeit Gegenstand laufender klinischer Studien. Bisherige Interimsanalysen zur Therapiewoche 24, die bisher nur als Abstract publiziert wurden, sehen jedoch sehr vielversprechend aus: So konnte mit BOC-Tripletherapie bei 70 % der HIV/HCV-koinfizierten Patienten eine HCV-Negativität erreicht werden, im Gegensatz dazu nur bei 34 % mit der Standardtherapie [44]. Mit TVR-Tripletherapie war bei 71 % (vs. 55 %) der therapie-naiven HIV/HCV-koinfizierten Patienten keine HCV-RNA zur Woche 24 mehr nachweisbar [45].

In diese Studien wurden einerseits Patienten eingeschlossen, die aufgrund der stabilen HIV-Infektion noch keine cART hatten und andererseits Patienten, die eine cART basierend auf Tenofovir (TDF) und Emtricitabin (FTC) erhielten, da bei TDF/FTC keine klinisch relevanten Interaktionen in Bezug auf die Plasmaspiegel beobachtet wurden. Als dritte Substanzklasse in der cART wurde entweder Efavirenz (EFV) oder Ritonavir-geboostertes Atazanavir (ATV/r) verwendet [45].

Da der Großteil der HIV/HCV-koinfizierten Patienten – wie auch in aktuellen Guidelines empfohlen [46, 47] – bereits mit einer cART behandelt wird, sollte man bei gleichzeitigem Einsatz einer Tripletherapie bei HIV/HCV-Koinfektion besonders

auf potenzielle Medikamenteninteraktionen achten. Dem potenziellen Risiko von schwerwiegenden Folgen von Medikamenteninteraktion steht der Bedarf an der wirksameren Tripletherapie für HIV/HCV-koinfizierte Patienten gegenüber. Daher ist es für die Behandler von HIV/HCV-koinfizierten Patienten essenziell, die bisher publizierten Daten über Medikamenteninteraktionen zwischen BOC/TVR-basierter Tripletherapie mit Einzelsubstanzen, die im Rahmen einer cART angewendet werden, zu beachten.

Boceprevir

BOC ist ein starker CYP3A4/5-Inhibitor. Die Kombination mit Medikamenten, die über Cytochrom P (CYP) 3A4/5 metabolisiert werden, oder mit starken CYP3A4/5-Induktoren ist daher kontraindiziert.

Efavirenz (EFV), ein nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Hemmer, induziert CYP3A4/5 und verringert daher die BOC-Aufnahme (44 % Reduktion der minimalen Plasmakonzentration) und erhöht die EFV-Aufnahme. Da der therapeutische Effekt von BOC durch EFV stark verringert sein könnte, sollte diese Kombination vermieden werden.

Tenofovir (TDF), ein nukleotidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, zeigte in Kombination mit BOC keine signifikanten Interaktionen.

Ein leichter Abfall der BOC-Konzentration konnte mit einer niedrigen Dosis (100 mg) von Ritonavir (RTV), einem Proteaseinhibitor, gefunden werden, über den Effekt von RTV-geboosteten HIV-Proteaseinhibitoren gibt es allerdings nur sehr limitierte Daten. Es wurde jedoch die Kombination von BOC und RTV-geboosteten PIs im Rahmen von klinischen Studien bereits angewendet [44], ohne dass es vermehrt zu virologischen „Breakthroughs“ gekommen ist. Da Anämie eine häufige und ernstzunehmende Nebenwirkung von BOC ist, sollte es nicht mit Zidovudin kombiniert werden [48].

Telaprevir

TVR wird großteils über CYP450 metabolisiert und hemmt ebenfalls CYP3A4. Starke CYP3A4-Induktoren führen daher zu erniedrigten TVR-Plasmakonzentrationen und können so eventuell zu einem Wirkungsverlust führen. Da ein signifikanter Abfall der TVR-Spiegel mit RTV-geboosteten HIV-Proteaseinhibitoren gezeigt werden konnte, kann beispielsweise die Kombination von Lopinavir/RTV nicht empfohlen werden. Bei RTV-geboostetem Atazanavir (ATV) kam es zu keinen klinisch relevanten Änderungen der TVR-Konzentration. Im Gegensatz dazu kam es bei Kombination von TVR mit Ritonavir-geboostetem Darunavir (DRV) zu einem 40%igen Abfall der DRV-Spiegel. Die Kombination von TVR und EFV führte zu einer geringen Verminderung der TVR-Plasmakonzentration, wobei dieser Effekt durch eine TVR-Dosissteigerung (von 800 mg auf 1125 mg alle 8 Stunden) kompensiert werden konnte.

Da die Kombination von TVR und TDF die Aufnahme von TDF erhöht, sollte die Nierenfunktion eng überwacht werden, umgekehrt wird die Aufnahme von TVR durch TDF aber nicht beeinflusst.

CYP450 wird durch Raltegravir (RAL), einen Integraseinhibitor, weder inhibiert noch induziert, daher konnten bei Ge-

sunden keine signifikanten Interaktionen von RAL und TVR festgestellt werden.

So scheint es, dass eine TVR-Tripletherapie mit einer cART-Kombination aus TDF/FTC plus entweder ATV/r, dosisgesteigertem EFV oder RAL verwendet werden kann [48].

Zusammenfassung

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass durch Anwendung von neuen HCV-Proteaseinhibitoren (BOC/TVR) – wie durch rezente Woche-24-Daten belegt – die virologischen Ansprechraten bei therapienaiven HIV/HCV-koinfizierten Patienten erhöht werden können [44, 45].

Andererseits werden die HIV/HCV-Behandler durch viele potenzielle Medikamenteninteraktionen und überschneidende Toxizitäten aber auch vor neue Herausforderungen gestellt. Das Bewusstsein der behandelnden Ärzte und das sofortige Erkennen von solchen Problemen wird daher zukünftig eine sehr wichtige Aufgabe sein. Anhand der derzeitigen Datenlage erscheint eine BOC/TVR-Tripletherapie bei HIV/HCV-Patienten ohne cART sicher und wirksamer als eine Standardtherapie mit PEGIFN + RBV zu sein. Wenn eine cART gleichzeitig verabreicht werden muss, scheint eine cART-Kombination aus TDF/FTC mit entweder EFV, ATV/r oder RAL in Bezug auf klinisch relevante Interaktionen am günstigsten zu sein.

Interessenkonflikt

BP: „travel grant“ und „grant support“ von Gilead und Roche. MM: Keine Interessenkonflikte. TR: „travel grant“ und „grant support“ sowie „speaker fees“ von Gilead, MSD und Roche. MPR: „travel grant“, „grant support“, „consultation fees“ und „speaker fees“ von Gilead, MSD und Roche.

Relevanz für die Praxis und Fragen

HIV-Patienten müssen aktiv und wiederholt auf das Vorliegen/Auftreten einer Hepatitis C untersucht werden.

Patienten mit HIV/HCV-Koinfektion sollten unabhängig vom Immunstatus mit einer kombinierten antiretroviralen Therapie behandelt werden, um die Progression der Lebererkrankung zu bremsen.

Patienten ohne absolute Kontraindikationen sollten unbedingt gegen Hepatitis C behandelt werden, da die HCV-assoziierte Lebererkrankung die häufigste Todesursache in dieser Patientengruppe darstellt.

Behandelt werden die Patienten aktuell mit einer Standardtherapie aus Peginterferon und Ribavirin.

Die Dreifachtherapie mit den Proteaseinhibitoren Boceprevir und Telaprevir steht seit kurzer Zeit auch für diese Patientengruppe zu Verfügung, das Therapiemanagement (Medikamenteninteraktionen, Monitoring der Therapieeffektivität, Nebenwirkungsmanagement) sollte jedoch nur in erfahrenen Zentren erfolgen.

1. Wie hoch ist die Prävalenz der chronischen HCV-Infektion bei HIV-Patienten in der westlichen Welt?

- a) 70 % c) 90 %
- b) 30 % d) 5 %

2. Welche Parameter sollten unbedingt vor einem Therapiestart mit pegyliertem Interferon und Ribavirin untersucht werden?

- a) HCV-Genotyp
- b) IL28B-Genotyp
- c) CD⁴⁺-Zellen
- d) Alle oben genannten

3. Wie hoch sind die Ansprechraten (SVR) auf die derzeitige Standardtherapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin in den Zulassungsstudien?

- a) Zirka 70 % bei HCV-Genotyp-1/4-Patienten
- b) Zirka 70 % bei HCV-Genotyp-2/3-Patienten
- c) Zirka 35 % bei HCV-Genotyp-1/4-Patienten
- d) Zirka 10 % bei HCV-Genotyp-1/4-Patienten

4. Welche antiretroviralen Substanzen sollten in Kombination mit PEGIFN/RBV vermieden werden?

- a) Didanosin
- b) Stavudin
- c) Tenofovir
- d) Raltegravir
- e) Zidovudin

5. Welche antiretroviralen Substanzen können laut derzeitiger Datenlage mit Boceprevir kombiniert werden?

- a) Raltegravir
- b) Zidovudin
- c) Efavirenz
- d) NRTIs wie Tenofovir oder Emtricitabin

6. Welche antiretroviralen Substanzen können laut derzeitiger Datenlage mit Telaprevir kombiniert werden?

- a) NRTIs wie Tenofovir oder Emtricitabin
- b) Efavirenz (Dosissteigerung von Telaprevir)
- c) Atazanavir/Ritonavir
- d) Lopinavir/Ritonavir
- e) Darunavir/Ritonavir

Lösung:
siehe Impressum

Literatur:

1. Rauch A, Rickenbach M, Weber R, et al. Unsafe sex and increased incidence of hepatitis C virus infection among HIV-infected men who have sex with men: the Swiss HIV Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 395–402.
2. Eyster ME, Alter HJ, Aledort LM, et al. Heterosexual co-transmission of hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV). *Ann Intern Med* 1991; 115: 764–8.
3. Vogel M, Boesecke C, Rockstroh JK. Acute hepatitis C infection in HIV-positive patients. *Curr Opin Infect Dis* 2011; 24: 1–6.
4. European AIDS Treatment Network (NEAT) Acute Hepatitis C Infection Consensus Panel. Acute hepatitis C in HIV-infected individuals: recommendations from the European AIDS Treatment Network (NEAT)

consensus conference. *AIDS* 2011; 25: 399–409.

5. Danta M, Rodger AJ. Transmission of HCV in HIV-positive populations. *Curr Opin HIV AIDS* 2011; 6: 451–8.
6. Smith C, Sabin CA, Lundgren JD, et al. Factors associated with specific causes of death amongst HIV-positive individuals in the D:A:D Study. *AIDS* 2010; 24: 1537–48.
7. Gebo KA, Diener-West M, Moore RD. Hospitalization rates differ by hepatitis C status in an urban HIV cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 34: 165–73.
8. Graham CS, Baden LR, Yu E, et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 562–9.

9. Garcia-Samaniego J, Rodriguez M, Berenguer J, et al. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterology* 2001; 96: 179–83.

10. Eyster ME, Fried MW, Di Bisceglie AM, et al. Increasing hepatitis C virus RNA levels in hemophiliacs: relationship to human immunodeficiency virus infection and liver disease. Multicenter Hemophilia Cohort Study. *Blood* 1994; 84: 1020–3.

11. Greub G, Ledergerber B, Battegay M, et al. Clinical progression, survival, and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and hepatitis C virus coinfection: the Swiss HIV Cohort Study. *Lancet* 2000; 356: 1800–5.

12. Sullivan PS, Hanson DL, Teshale EH, et al. Effect of hepatitis C infection on progression of HIV disease and early response to initial antiretroviral therapy. *AIDS* 2006; 20: 1171–9.

13. Thomson EC, Nastouli E, Main J, et al. Delayed anti-HCV antibody response in HIV-positive men acutely infected with HCV. *AIDS* 2009; 23: 89–93.

14. Sulkowski MS. Viral hepatitis and HIV coinfection. *J Hepatol* 2008; 48: 353–67.

15. Scott C, Day S, Low E, et al. Unselected hepatitis C screening of men who have sex with men attending sexual health clinics. *J Infection* 2010; 60: 351–3.

16. Thomson EC, Fleming VM, Main J, et al. Predicting spontaneous clearance of acute hepatitis C virus in a large cohort of HIV-1-infected men. *Gut* 2011; 60: 837–45.

17. Berenguer J, Alvarez-Pellicer J, Martin PM, et al. Sustained virological response to interferon plus ribavirin reduces liver-related complications and mortality in patients coinfecting with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. *Hepatology* 2009; 50: 407–13.

18. Soriano V, Maida I, Nunez M, et al. Long-term follow-up of HIV-infected patients with chronic hepatitis C virus infection treated with interferon-based therapies. *Antivir Ther* 2004; 9: 987–92.

19. Ingiliz P, Valantin MA, Preziosi P, et al. Influence of interferon-based therapy on liver fibrosis progression in HIV/HCV co-infected patients: a retrospective repeated liver biopsy analysis. *J Hepatol* 2012; 56: 49–54.

20. Mehta SH, Lucas GM, Mirel LB, et al. Limited effectiveness of antiviral treatment for hepatitis C in an urban HIV clinic. *AIDS* 2006; 20: 2361–9.

21. Reiberger T, Obermeier M, Payer BA, et al. Considerable under-treatment of chronic HCV infection in HIV patients despite acceptable sustained virological response rates in a real-life setting. *Antivir Ther* 2011; 16: 815–24.

22. Medrano J, Neukam K, Rallon N, et al. Modeling the probability of sustained virological response to therapy with pegylated interferon plus ribavirin in patients coinfecting with hepatitis C virus and HIV. *Clin Infect Dis* 2010; 51: 1209–16.

23. Neukam K, Camacho A, Caruz A, et al. Prediction of response to pegylated interferon plus ribavirin in HIV/hepatitis C virus (HCV)-coinfected patients using HCV genotype, IL28B variations, and HCV-RNA load. *J Hepatol* 2012; 56: 788–94.

24. Nunez M, Miralles C, Berdun MA, et al. Role of weight-based ribavirin dosing and extended duration of therapy in chronic hepatitis C in HIV-infected patients: the PRESCO trial. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2007; 23: 972–82.

25. Singal AK, Anand BS. Management of hepatitis C virus infection in HIV/HCV co-infected patients: clinical review. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 3713–24.

26. Raptopoulos M, Tsantoulas D, Vafiadi I, et al. The effect of adherence to therapy on sustained response in daily or three times a week interferon alpha-2b plus ribavirin treatment of naive and nonresponder chronic hepatitis C patients. *J Viral Hepat* 2005; 12: 91–5.

27. Tran HA, Malcolm Reeves GE, Gibson R, et al. Development of thyroid diseases in the treatment of chronic hepatitis C with alpha-interferon may be a good prognosticator in achieving a sustained virological response: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 1163–8.

28. Tran HA, Jones TL, Gibson R, et al. Thyroid disease is a favorable prognostic factor in achieving sustained virologic response in chronic hepatitis C undergoing combination therapy: A nested case control study. *BMC Endocr Disord* 2011; 11: 10.

29. Thompson MA, Aberg JA, Cahn P, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2010 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA* 2010; 304: 321–33.

30. Reiberger T, Payer BA, Kosi L, et al. Concomitant highly active antiretroviral therapy leads to smaller decline and faster recovery of CD4+ cell counts during and after pegylated interferon plus ribavirin therapy in HIV-hepatitis C virus coinfecting patients. *J Infect Dis* 2011; 203: 1802–6.

31. Sulkowski MS. Management of hepatic complications in HIV-infected persons. *J Infect Dis* 2008; 197 (Suppl 3): S279–S293.

32. Chen TM, Huang PT, Tsai MH, et al. Predictors of alpha-fetoprotein elevation in patients with chronic hepatitis C, but not hepatocellular carcinoma, and its normalization after pegylated interferon alfa 2a-ribavirin combination therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 669–75.

33. Eslam M, Lopez-Cortes LF, Romero-Gomez M. The role of insulin resistance in HIV/hepatitis C virus-coinfecting patients. *Curr Opin HIV AIDS* 2011; 6: 553–8.

34. Reiberger T, Aberle JH, Kundi M, et al. IP-10 correlates with hepatitis C viral load, hepatic inflammation and fibrosis and predicts hepatitis C virus relapse or non-response in HIV-HCV coinfection. *Antivir Ther* 2008; 13: 969–76.

35. Payer BA, Reiberger T, Aberle J, et al. IL28B and interferon-gamma inducible protein 10 for prediction of rapid virologic response and sustained virologic response in HIV-HCV-coinfecting patients. *Eur J Clin Invest* 2012; 42: 599–606.

36. Opravil M, Sasadeusz J, Cooper DA, et al. Effect of baseline CD4 cell count on the efficacy and safety of peginterferon alfa-2a (40KD) plus ribavirin in patients with HIV/hepatitis C virus coinfection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 47: 36–49.

37. del Valle J, Mira JA, de los Santos I, et al. Baseline serum low-density lipoprotein cholesterol levels predict response to hepatitis C virus therapy in HIV/hepatitis C virus coinfecting patients. *AIDS* 2008; 22: 923–30.

38. Brook G, Main J, Nelson M, et al. British HIV Association guidelines for the management of coinfection with HIV-1 and hepatitis B or C virus 2010. *HIV Med* 2010; 11: 1–30.

39. 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.

40. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 2417–28.

41. Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, et al. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet* 2010; 376: 705–16.

42. 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.

43. 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.

44. Sulkowski M, Pol S, Cooper C, et al. Boceprevir plus peginterferon/ribavirin for the treatment of HCV/HIV co-infected pa-

tients: interim on-treatment results. Abstract: 49th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America (IDSA), Boston, USA, October 20–23, 2011. <http://idsa.confex.com/idsa/2011/webprogram/Paper33020.html> [gesehen 07.03.2012].

45. Sherman KE, Rockstroh JK, Dieterich DT et al. Telaprevir combination with peginterferon alfa-2a/ribavirin in HCV/HIV coinfected patients: 24-week treatment interim analysis. Abstract: 62nd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), San Francisco, USA, November 4–8, 2011. <http://liverlearning.aasld.org/aasld/2011/thelivermeeting/17117/telaprevir.combination.with.peginterferon.alfa-2a.ribavirin.in.hcv.hiv.html> [gesehen 07.03.2012].

46. Rockstroh JK, Bhagani S, Benhamou Y, et al. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of chronic hepatitis B and

C coinfection in HIV-infected adults. *HIV Med* 2008; 9: 82–8.

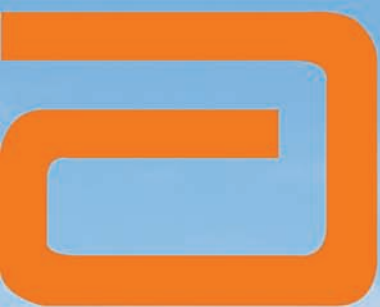
47. Thompson MA, Aberg JA, Cahn P, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2010 recommendations of the

International AIDS Society-USA panel. *JAMA* 2010; 304: 321–33.

48. Jalali Z, Rockstroh JK. Antiviral drugs and the treatment of hepatitis C. *Curr HIV/AIDS Rep* 2012; 9: 132–8.

Dr. med. Berit Anna Payer

Geboren 1983. 2002–2008 Medizinstudium an der Universität Graz sowie an der Medizinischen Universität Wien. Seit 2009 an der Klinischen Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, und Forschung zur portalen Hypertension (experimentell und klinisch) sowie zur viralen Hepatitis (klinisch).



Therapie der exokrinen Pankreasinsuffizienz bei Säuglingen, Kleinkindern und Kindern

Kreon Micro Granulat



In guten Händen

KREON Micro Granulat FACHKURZINFORMATION: Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 100 mg Granulat (entsprechend 1 Messlöffel) enthält 60,12 mg Pankreatin, entsprechend 5000 Lipase-, 3600 Amylase- und 200 Protease-Einheiten nach Ph.Eur. Hergestellt aus porcinem Bauchspeicheldrüsengewebe. Sonstige Bestandteile: Mikropelletkern: Macrogol 4000, Überzug: Hypromellosephthalat, Cetylalkohol, Triethylcitrat, Dimeticon 1000 **Anwendungsgebiete:** Therapie der exokrinen Pankreasinsuffizienz bei Säuglingen, Kleinkindern und Kindern. Eine exokrine Pankreasinsuffizienz steht häufig mit Mukoviszidose (cystischer Fibrose) in Zusammenhang, ist aber nicht darauf beschränkt. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Pankreatin, gewonnen aus Schweinepankreas, bzw. nachgewiesener Schweinefleischallergie oder einen der sonstigen Bestandteile. **Wirkstoffgruppe:** Enzymhaltige Zubereitungen, Multienzyme (Lipase, Protease etc.); ATC-Code: A09AA02. **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 12/2011)

Abbott
A Promise for Life

Neoadjuvante Konzepte in der multimodalen Therapie von gastrointestinalen Tumoren

H. Badakhshi

Kurzfassung: Maligne gastrointestinale Tumoren verursachen nach wie vor eine hohe Mortalität. Ein operativer Eingriff führt als alleinige Methode trotz kurativer Wirksamkeit zu keinen zufriedenstellenden Ergebnissen. Neoadjuvante Konzepte mit dem Einsatz von Radio- und Chemotherapie können die Ergebnisse deutlich verbessern. Aktuelle valide Daten sprechen für dieses Konzept. Es kann sowohl die lokale Kontrolle als auch die Mortalitätsraten positiv beeinflussen. Ösophaguskarzinome (Plattenepithel- und Adenokarzinom) können durch die neoadjuvante Applikation von Radiochemotherapien präoperativ verkleinert werden. Diese gilt heute als Standardtherapie vor einer kurativ intendierten Operation. Rektumkarzinome werden heute im lokal fortgeschrittenen Stadium weitgehend mit einer neoadjuvanten Radiochemotherapie behandelt. Die alleinige hypofraktionierte Radiotherapie stellt

eine gute Alternative dar. Diese Therapiemodalitäten führen zur signifikanten Verbesserung der Rezidivraten. Aktuelle Metaanalysen sprechen ebenso für eine Steigerung der Überlebensraten.

Schlüsselwörter: Ösophaguskarzinom, Rektumkarzinom, neoadjuvante Konzepte, neoadjuvante Therapie, Radiochemotherapie, therapeutischer Index

Abstract: Neoadjuvant Concepts in Multimodal Therapy of Gastrointestinal Tumors.

Malignant tumors of the gastrointestinal tract are causing a high mortality. Surgery performed alone provides curative chances but, in general, results are not satisfying. Neoadjuvant concepts with involvement of radiation therapy and cytotoxic chemotherapy might improve results significantly. Besides good biologic rationale a quan-

tity of clinical data are available today. It influences locoregional failure rates and survival. All histologic subtypes of esophageal cancer could be efficiently controlled clinically by neoadjuvant chemoradiation. It is seen as a standard procedure applied before surgery in the treatment of locally advanced esophageal cancers. The treatment of rectal cancers at stages II and III involves neoadjuvant chemoradiation before TME-based surgery. Short-time hypofractionated radiation therapy is a good alternative. Radiation leads to a significant reduction of local recurrence and meta-analyzed to an improvement of survival rate. **J Gastroenterol Hepatol Erkr 2012; 10 (3): 14–9.**

Key words: esophageal cancer, rectal cancer, neoadjuvant concepts, chemoradiation, therapeutic index

■ Einleitung

Maligne gastrointestinale Tumoren haben trotz der Therapiefortschritte der vergangenen Jahre eine schlechte Prognose. Die Mortalität bei Patienten mit Ösophagus- und Kolorektalkarzinom ist nach wie vor hoch [1]. Im Jahr 2006 betrug die Mortalität beim Ösophaguskarzinom bei Männern 3624 und bei Frauen 1074 Fälle. Kolorektale Karzinome bilden mit ca. 16 % die zweithäufigste onkologische Erkrankung und mit 12–14 % auch die zweithäufigste Todesursache. Diese Tatsache stellt eine Herausforderung für die onkologische Grundlagenforschung und vor allem für die klinische Onkologie dar. Der vorliegende Artikel wird sich auf aktuelle Studien bezüglich der Malignome des Ösophagus und des Rektums konzentrieren, da wir diesbezüglich derzeit über valide Daten verfügen, die hier näher beleuchtet und kritisch reevaluiert werden sollen.

Der Stellenwert der neoadjuvanten Radio- oder Radiochemotherapie für das Ösophaguskarzinom wird im Rahmen therapeutischer Konzepte kontrovers diskutiert. Im Gegensatz dazu herrscht in der Behandlung des Rektumkarzinoms eher Konsens. Die ersten experimentellen Daten über die Dynamik von klonogenen Zellen maligner Tumoren und die damit zusammenhängende potenzielle Wirksamkeit zytostatischer Therapie stammen aus den 1960er-Jahren [2]. Das Norton-Simon-Modell [3] und das Goldie-Coldman-Modell [4] haben die komplexe Kinetik der Tumorzellvernichtung und die Wirksam-

keit der Zytostatika an Tumorzellen kontextualisiert. Der Effekt der ionisierenden Strahlen wird über die Induktion des Zelltods infolge der Wirkung von reaktiven Sauerstoffradikalen und von Sekundärelektronen im Zellkern und durch die damit einhergehenden Doppelhelixbrüche und die Aktivierung der Apoptose erklärt [5]. Daten aus der Grundlagenforschung aus den 1970er-Jahren bilden die wissenschaftliche Grundlage für den Einsatz der Radiotherapie (RTx) sowie deren Kombination mit Chemotherapien (CTx) [6, 7]. Das klinische Ziel der neoadjuvanten Radiochemotherapie ist die Tumorverkleinerung, die Verbesserung der möglichen kompletten Resektionsrate und die Steigerung der histologischen Ansprechrate (pCR). Die neoadjuvante CTx ist eine In-vivo-Testung der Wirksamkeit der Therapie. Neoadjuvante Therapien gehen mit einem besseren Management der Toxizität und mit einer höheren Compliance einher.

■ Ösophaguskarzinom

Neoadjuvante Radiochemotherapie

Die alleinige chirurgische Therapie erreicht beim potenziell resektablen, lokal fortgeschrittenen Ösophaguskarzinom in prospektiv erfassten Daten ein 3-Jahres-Überleben von 26 % [8] und ein 5-Jahres-Überleben von 8–30 % [9–14]. In der vergangenen Dekade wurden 5 prospektive randomisierte Studien veröffentlicht. Die Studien hatten explizit nur Patienten mit Ösophaguskarzinom eingeschlossen. Es wurde bei resektablen Tumoren im Stadium II und III nach UICC die alleinige operative Therapie mit einer neoadjuvanten Radiochemotherapie verglichen [10–14]. Alle Studien hatten Cisplatin als Hauptzytostatikum verwendet, das entweder alleine [14] oder jeweils mit 5-Fluorouracil (5-FU) [10, 11, 13] oder 5-FU und Vinblastin [12] kombiniert appliziert wurde. Von diesen Studien schloss eine Studie nur Patienten mit Plattenepithelkarzi-

Eingelangt am 2. Mai 2011; angenommen nach Revision am 30. März 2012

Aus dem Charité Centrum für Tumormedizin, Charité Universitätsmedizin, Berlin, Deutschland

Korrespondenzadresse: Dr. med. Harun Badakhshi, Charité Centrum für Tumormedizin, Universitätsmedizin Charité, D-10117 Berlin, Charité Platz 1; E-Mail: harun.badakhshi@charite.de

nomen ein [14], eine Studie nur Patienten mit Adenokarzinomen [13] und die anderen 3 Studien analysierten beide histologische Entitäten (Tab. 1).

In einer in den frühen 1990er-Jahren von der EORTC initiierten größeren Studie wurden 297 Patienten untersucht. Es konnte nach einer medianen Nachuntersuchungszeit von 55 Monaten zwar kein Vorteil im 3-Jahres-Überleben nachgewiesen werden (18,6 Monate in beiden Gruppen), es war aber in der neoadjuvanten Therapiegruppe ein Anstieg des krankheitsfreien Überlebens (42 vs. 28 %; $p = 0,003$) sowie eine pCR von 26 % festzustellen [14]. In einer von der Patientenanzahl her vergleichbaren Studie ($n = 256$) konnten die Autoren nach einer medianen Nachuntersuchungszeit von 65 Monaten keine signifikante Differenz im Gesamt- oder krankheitsfreien Überleben demonstrieren (HR: 0,82 und 0,89; beide n. s.). Die Patientengruppe mit neoadjuvanter Therapie erreichte eine pCR von 57 % [10]. Beide größeren Studien zeigten trotz besserer lokaler Kontrolle [14] und guter pCR [10, 14] keinen Anstieg des Gesamtüberlebens. In der EORTC-Studie wurde die RTx (Gesamtdosis 37 Gy) in 2 „Zyklen“ verabreicht, die durch eine 2-wöchige Pause getrennt waren (jeweils 18,5 Gy). Die mangelnde Wirksamkeit könnte am aus heutiger Sicht ungewöhnlichen Einsatz der RTx liegen, wobei eine Teilung der Therapiedosis einen deutlichen radiobiologischen Nachteil darstellt. In der anderen Studie wurden 35 Gy kontinuierlich verabreicht. In beiden Studien wurden 80 mg/m² Cisplatin pro Woche appliziert, einmal alleine, einmal mit 5-FU (800 mg/m²) kombiniert. Eine finale Beurteilung dieser Ergebnisse ist schwierig, da sich die damaligen Applikationsformen der RTx in Bezug auf Technik und Dosis deutlich von heutigen Standards unterscheiden und daran gemessen heutzutage eine Unterdosierung darstellen. Heute wird eine Gesamtdosis von 45–50 Gy als Standard angesehen.

In den folgenden Studien konnte eine Steigerung der Überlebensrate deutlich nachgewiesen werden. Die CALGB-Studie ($n = 56$) zeigte eine signifikante Differenz im 5-Jahres-Überleben von absolut 23 % (39 vs. 16 %; $p = 0,002$) zugunsten der neoadjuvanten Therapie. Die neoadjuvante Therapie führte zu einer pathologischen Ansprechrates (pCR) von 40 % [11]. Diese Studie musste wegen Rekrutierungsproblemen früher als geplant abgebrochen werden. Eine weitere Studie mit 100 Fällen konnte nach einer medianen Nachuntersuchungszeit von 8,2 Jahren keinen Unterschied in der Überlebensrate zeigen (17,6 vs. 16,9 Monate; n. s.) [12]. Die dritte Studie mit 113 Fällen zeigte jedoch einen signifikanten Überlebensvorteil von absolut 26 % (32 vs. 6 %) nach 3 Jahren zugunsten der neoadjuvanten Therapie. Zudem führte die neoadjuvante Therapie bei 25 % der Patienten zu einer pCR. Nach Aktualisierung der Daten

betrug das mediane Überleben nach 5 Jahren 17 vs. 12 Monate ($p = 0,002$) zugunsten der neoadjuvanten Therapie [13]. Der Vorteil von absolut 23–26 % für das Überleben durch den Einsatz einer neoadjuvanten Radiochemotherapie ist ein Indikator für die Potenziale dieser Methode im Vergleich zur alleinigen chirurgischen Therapie [11, 13]. Dennoch sind die Daten der letzten 3 erwähnten Analysen aufgrund der insgesamt geringen Stichprobengröße mit Vorsicht zu interpretieren.

Aufgrund dieser Schwierigkeiten einer konklusiven Interpretation der Einzelstudien stellen Metaanalysen hierbei eine Hilfe dar. Im Folgenden sollen 2 aktuelle Publikationen vorgestellt werden [18, 19].

Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2007 schloss 10 prospektive randomisierte Studien ($n = 1209$) ein. Sie zeigte, dass durch die neoadjuvante Radiochemotherapie das relative Mortalitätsrisiko um 19 % gesenkt werden kann (HR: 0,81; 95%-CI: 0,70–0,93; $p = 0,002$). Dies korrespondierte mit einer absoluten Differenz von 13 % im 2-Jahres-Überleben. Dieses positive Ergebnis zeigte sich für beide histologische Entitäten gültig: Die Differenz in der Reduktion des relativen Risikos für Plattenepithelkarzinome betrug 16 % (HR: 0,84 [0,71–0,99]; $p = 0,04$) und für Adenokarzinome 25 % (HR: 0,75 [0,59–0,95]; $p = 0,02$). Die Schlussfolgerung wäre hier ein eindeutiger Vorteil der neoadjuvanten Radiochemotherapie im Vergleich zu einer alleinigen chirurgischen Therapie [18]. Die letzte publizierte Metaanalyse schloss 1308 Fälle ein. Sie bestätigt diese Aussage. Die neoadjuvante Radiochemotherapie verbessert das Überleben nach einem Jahr (OR: 1,28; $p = 0,05$), nach 3 Jahren (OR: 1,78; $p = 0,004$) und nach 5 Jahren (OR: 1,46; $p = 0,02$) [19]. Diese Metaanalysen indizieren als „Evidenzlevel I“ eine sichere Grundlage für klinische Entscheidungen für eine neoadjuvante Radiochemotherapie beim Ösophaguskarzinom im Stadium II und III.

Alleinige neoadjuvante (plus adjuvante) Chemotherapie

Zum Stellenwert der alleinigen neoadjuvanten Chemotherapie gibt es wenig valide Daten. Es liegen derzeit 3 Studien dazu vor, die eine relativ große Zahl an Patienten analysiert haben [20–23]. Die Studien haben sowohl Karzinome des distalen Ösophagus als auch Magenkarzinome untersucht. Die US-amerikanische Inter-group-Studie schloss Patienten im Stadium I–III mit beiden histologischen Entitäten ein. Sie erhielten 3 Zyklen CTx (Cisplatin und 5-FU) als neoadjuvante und 2 Zyklen adjuvante Therapie. Das 3-Jahres-Überleben war 26 % vs. 23 % zugunsten der neoadjuvanten CTx, wobei keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden konnte. Die komplette Resektionsrate war in beiden Gruppen gleich (62 vs. 59 %). Nur bei 2,5 % konnte eine pCR beobachtet werden. Postopera-

Tabelle 1: Rolle der Histologie bei der Entscheidungsfindung Radiochemotherapie versus Chemotherapie allein. Eine Metaanalyse von Metaanalysen (Level of Evidence Ia).

	Entitäten	Zeitraum	Kommentar zu Ergebnissen
Urschel und Vasan, 2003 [15]	PECA, ACA	–	PECA haben schlechtere Ergebnisse
Kaklamanos et al., 2003 [16]	PECA, ACA	1960–2002	Kein Unterschied in Effektivität zwischen den Entitäten
Fiorica et al., 2004 [17]	PECA, ACA	1970–2002	Überleben besser für ACA
GebSKI et al., 2007 [18]	PECA, ACA	1980–2007	Kein Unterschied in Effektivität zwischen den Entitäten

PECA: Plattenepithelkarzinom; ACA: Adenokarzinom

tiv konnten nur 38 % der Patienten die geplante CTx erhalten [20]. Die britische Studie von MRC konnte bei 802 Patienten nach 2 Zyklen CTx (Cisplatin und 5-FU) eine Steigerung der Überlebensrate durch den Einsatz präoperativer CTx zeigen. Hierbei war das mediane Überleben im CTx-Arm besser (16,8 vs. 13,3 Monate; $p = 0,004$). Das 2-Jahres-Überleben war um 9 % (absolut) besser (43 vs. 34 %), sowie die kompletten Resektionsraten (60 vs. 54 %; $p < 0,0001$). Diese Ergebnisse betreffen beide histologischen Entitäten. Der Unterschied im Outcome der beiden Studien könnte an der höheren Fallzahl der MRC-Studie und der damit besseren Distinktion liegen [21]. Zudem waren mehr komplette Resektionen im CTx-Arm zu beobachten, was den Gesamteffekt auf das Überleben erklären würde.

Die MAGIC-Studie [22] schloss 503 Patienten mit Adenokarzinomen im ösophagogastralen Übergang (AEG) ein. Hierbei wurde die präoperative CTx mit der alleinigen operativen Therapie verglichen. Es konnte eine Differenz im 5-Jahres-Überleben zugunsten der CTx nachgewiesen werden (36 vs. 23 %; Hazard Ratio [HR] für Mortalität: 0,75; 95%-CI: 0,60–0,93; $p = 0,009$). Es wurde keine Information über die pCR angegeben. Die komplette Resektionsrate war in beiden Armen der Studie gleich. Die nachfolgende ACCORD-Studie bestätigte diese Ergebnisse. Auch hier zeigte sich eine Verbesserung des Gesamtüberlebens nach 5 Jahren (38 vs. 24 %; HR für Mortalität: 0,69; 95%-CI: 0,50–0,95; $p = 0,02$) zugunsten der neoadjuvanten CTx.

Die Ergebnisse wurden in der bereits erwähnten Gebiski-Metaanalyse aus dem Jahr 2007 [18] bestätigt. Sie analysierte 8 prospektive randomisierte Studien ($n = 1724$), die die neoadjuvante (+ postoperative) Chemotherapie mit der alleinigen operativen Therapie verglichen. Das relative Risiko für die Mortalität konnte durch neoadjuvante Chemotherapie um 9 % gesenkt werden (HR: 0,90; 95%-CI: 0,81–1,00; $p = 0,05$). Die Überlebensraten nach 2 Jahren konnten um 7 % absolut erhöht werden. Die Patienten mit Plattenepithelkarzinomen hatten jedoch keinen Benefit bezüglich des Überlebens (HR: 0,88; 95%-CI: 0,75–1,03; $p = 0,12$) im Gegensatz zu den Patienten mit Adenokarzinomen (HR: 0,78; 95%-CI: 0,64–0,95; $p = 0,014$). Zusammenfassend kann sowohl anhand von Einzelstudien als auch aktuellen Metaanalysen der Einsatz der prä-/perioperativen CTx empfohlen werden. Zur Therapie von Adenokarzinomen im ösophagogastralen Übergang (AEG) liegt aktuell eine Studie vor, die die alleinige neoadjuvante CTx mit der neoadjuvanten Radiochemotherapie verglich [24]. Sie ist die bisher einzige veröffentlichte Studie zu dieser Fragestellung. Die Patienten (T3/T4, Nx) erhielten 2,5 Zyklen CTx (Cisplatin, 5-FU und Leucovorin) mit oder ohne RTx (30 Gy). Nach median 4 Jahren zeigte die Nachuntersuchung, dass das 3-Jahres-Überleben im trimodalen Studienarm um 20 % verbessert werden konnte, eine statistische Signifikanz konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. Das Ansprechen war im trimodalen Arm besser (15,6 vs. 2 %; $p = 0,03$), die komplette Resektionsrate war jedoch in beiden Therapiearmen gleich.

Schlussfolgerungen und offene Fragen

Die neoadjuvante Radiochemotherapie stellt nach UNICC bei Ösophaguskarzinomen in den Stadien II und III die Standardtherapie dar. Dies gilt insbesondere für Tumoren im mittleren und oberen Drittel des Organs. Die Dosis der RTx sollte 45–50 Gy

betragen, die simultane CTx besteht meistens aus Cisplatin und 5-FU, alternativ können Carboplatin und ein Taxan appliziert werden. Das Ansprechen auf die neoadjuvante Radiochemotherapie scheint beim Plattenepithelkarzinom besser zu sein als beim Adenokarzinom. Deswegen werden Adenokarzinome im ösophagogastralen Übergang zunehmend wie das Magenkarzinom mit alleiniger perioperativer CTx therapiert. Der Stellenwert von Biologicals (Tyrosinkinasehemmer, Antikörper) ist bisher nicht geklärt. Die vorläufigen Ergebnisse sind jedoch sehr kontrovers. Eine prospektive multizentrische Phase-I/-II-Studie konnte eine Steigerung der pathologischen Ansprechrate durch den Zusatz von Cetuximab zeigen. Die Therapie wies ebenso eine gute Verträglichkeit auf [25]. Eine der wichtigsten Fragen in diesem Kontext ist das unmittelbare Ansprechen der Tumoren auf die neoadjuvante Therapie und dessen adäquate Messung sowie Interpretation. Aktuelle Daten konnten zeigen, dass nur Patienten mit einem guten Ansprechen einen signifikanten Überlebensvorteil aufweisen, während die Prognose von „Non-Respondern“ eher schlechter zu sein scheint. Damit wird die Notwendigkeit der Erforschung von zuverlässigen Prädiktivfaktoren zur Beurteilung der Therapie sowie zur Beurteilung strategischer therapeutischer Entscheidungen deutlich. In Bezug auf die Rolle von FDG-PET scheint sich die Datenlage zu verdichten, die einen gewissen Vorteil des PET-Einsatzes in diesem Szenario aufzeigt [26]. Auf der molekularen Ebene sind die experimentellen Ergebnisse für Prädiktivfaktoren vielversprechend [27]. Sie bedürfen jedoch einer weiteren Verifizierung im prospektiven klinischen Kontext.

■ Rektumkarzinom

Neoadjuvante Radiochemotherapie

Die Rate der Rezidive und Metastasen nimmt mit fortschreitendem Stadium der Erkrankung zu, was mit einer deutlichen Verringerung der Überlebenschancen einhergeht. Das primäre Ziel der RTx ist die Senkung des Risikos für das lokoregionale Rezidiv und die Erhöhung der kompletten Resektionsrate. Die alleine eingesetzte, standardisierte TME-basierte Chirurgie führt in prospektiv gewonnenen Langzeitdaten bei 1861 Patienten zu lokalen Rezidivraten von 11 % nach 5 Jahren [28] und von 13,3 % nach 10 Jahren [29]. Sie führt unter gleichen Konditionen zu einem 5-Jahres-Überleben von 63,5 % [2] und einem 10-Jahres-Überleben von 41 % selbst bei negativen zirkumferenziellen Rändern [30]. Vor diesem Hintergrund ist die Notwendigkeit einer effizienten neoadjuvanten Therapie offensichtlich. Derzeit verfügen wir über 2 neoadjuvante Konzepte zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms in den Stadien II und III nach UICC. Die neoadjuvante Radiochemotherapie (normofraktionierte RTx mit 45–50 Gy, CTx mit 5-FU und einer adjuvanten CTx) mit nach 4 Wochen anschließender TME-basierter Operation ist international sowie in Deutschland der Standard. In einigen Regionen, vor allem in Skandinavien, wird eine alleinige RTx (hypofraktioniert, mit 5×5 Gy) und anschließende TME-basierte Operation favorisiert. Die Datenlage für beide Konzepte ist hinsichtlich der akkuraten Methodologie und der vorliegenden Langzeitergebnisse robust.

Bezüglich der Überprüfung des Einsatzes einer Radiochemotherapie in der neoadjuvanten gegenüber der adjuvanten Vor-

gehensweise liegen derzeit 3 große Studien vor [31–33]. Die deutsche Studie von Sauer et al. verglich neoadjuvante und adjuvante Radiochemotherapie [31]. Die TME-basierte Operationstechnik war obligatorisch, die RTx (Gesamtdosis von 50 Gy) wurde mit einer 5-FU-basierten CTx kombiniert. Sechs Wochen später folgte die Operation, anschließend wurden 4 Zyklen CTx ebenfalls mit 5-FU verabreicht. Die Studie zeigte eine klare und eindeutige Reduktion der lokalen Rezidive durch die neoadjuvante Therapie (6 vs. 13 %; $p = 0,006$). Im 5-Jahres-Überleben zeigte sich kein Unterschied (76 vs. 74 %; $p = 0,80$). Die neoadjuvante Applikation führte häufiger zu „downstaging“ sowie zu histologischen pCR (8 vs. 0 %; $p < 0,001$). Die Compliance war in der neoadjuvanten Gruppe signifikant besser (92 vs. 50 %). Es traten weniger Grad-3- und -4-Toxizität in der akuten Phase und eine geringere Spätmorbidität auf. Die Rate des Sphinktererhaltes war identisch. Die EORTC-Studie [32] mit 1011 Patienten hatte ein 4-armiges Design. Darin wurden die neoadjuvante RTx, neoadjuvante RTx + CTx, neoadjuvante RTx mit adjuvanter CTx und neoadjuvante RTx + CTx mit adjuvanter CTx verglichen. Die CTx bestand aus 5-FU und Leucovorin, die an 5 aufeinanderfolgenden Tagen appliziert wurden. Das Überleben war in allen 4 Therapiearmen der Studie gleich. Das lokale Rezidiv trat signifikant seltener in den Gruppen mit dem Zusatz der CTx (prä- und postoperativ) zur RTx im Vergleich zu der Gruppe mit alleiniger RTx (8–10 vs. 17 %) auf. Die Compliance der Patienten mit der neoadjuvanten CTx war besser (82 vs. 42,9 %). Die neoadjuvante CTx mit RTx führte im Vergleich zur alleinigen RTx zu einer Verkleinerung der Tumoren, niedrigeren T- und N-Stadien und zu einem geringeren Befall von neuralen und vaskulären Strukturen. Die französische FFCD-Studie rekrutierte 733 Patienten (T3/T4, Nx) zum Vergleich einer neoadjuvanten RTx mit 45 Gy und CTx mit 5-FU und Leucovorin, in der ersten und fünften Woche mit einer RTx alleine in gleicher Dosis. Der Zusatz der CTx führt zur Zunahme der pCR (11,4 vs. 3,6 %; $p < 0,05$) und Abnahme der lokalen Rezidivrate (8,1 vs. 16,5 %; $p < 0,05$). Die Überlebensrate war in beiden Gruppen gleich. Schlussfolgernd ist festzustellen, dass alle 3 Studien klar und eindeutig die Vorteile einer neoadjuvanten Radiochemotherapie im Vergleich zur adjuvanten Verabreichung aufzeigen. Die „Sauer-Studie“ [30] hat aufgrund der robusten Methodologie, standardisierten Chirurgie, strengen Qualitätssicherung der Strahlentherapie und geringsten Verzerrungsrisiken den Standard der Therapie des Rektumkarzinoms in den Stadien II und III geprägt und konsequent verändert.

Neoadjuvante alleinige Radiotherapie

Für die Überprüfung der Vorteile des Einsatzes einer alleinigen hypofraktionierten RTx mit 5×5 Gy ohne CTx im Vergleich zur alleinigen Operation wurden bereits zu Beginn der 1990er-Jahre 19 Studien durchgeführt. Da der größte Teil aus der Zeit der „konventionellen“ Prä-TME-Chirurgie stammt, ist deren Validität heute eher zweifelhaft. Zwei Pionierstudien aus Schweden und Holland haben Patienten in den Stadien I–III in einem Protokoll mit standardisierter TME-Chirurgie hinsichtlich der möglichen Wirksamkeit einer alleinigen RTx untersucht [28, 34]. Es liegen Langzeitdaten aus beiden Studien vor.

Das „Swedish Rectal Cancer Trial“ ($n = 1168$) zeigte nach 5 Jahren eine Optimierung der lokalen Kontrolle durch die RTx von 11 % auf 27 % ($p = 0,001$) und des Überlebens um 10 %

(58 vs. 48 %; $p = 0,004$) [28]. Nicht bei allen Patienten wurde protokollgemäß eine TME-basierte Operation durchgeführt. Die Angaben über die akute und späte Spättoxizität sind vage und nicht valide. Nach 13 Jahren medianer Nachuntersuchungszeit zeigte die Studie den gleichen Trend. Die lokale Kontrolle konnte durch die RTx von 26 % auf 9 % ($p < 0,001$) reduziert und das Überleben um 8 % gesteigert werden (38 vs. 30 %; $p = 0,008$). Diese Vorteile der RTx waren für Tumoren in allen 3 Teilhöhen des Rektums nachweisbar, wobei es an statistischer Signifikanz bei Tumoren mit Sitz im oberen Drittel fehlte. Die Angaben über die Spätmorbidität sind hier rudimentär [34].

Das „Dutch TME Trial“ ($n = 1861$) wies nach 2 Jahren eine Optimierung der lokalen Kontrolle durch die RTx von 2,4 % auf 8,2 % nach. Das Überleben war nach 2 Jahren in beiden Therapiearmen gleich (82 vs. 81,8 %; n. s.). Die Qualität der Studie wurde durch eine zentrale Qualitätssicherung der TME-basierten Chirurgie gewährleistet. Es konnte bei 1748 Patienten eine komplette Resektion erreicht werden. Die Studienpopulation war im gleichen Verhältnis von je $\frac{1}{3}$ auf die Stadien I, II und III verteilt. Die Angaben über die Toxizität zu diesem Zeitpunkt sind nicht valide [35]. Nach 6,1 Jahren medianer Nachuntersuchungszeit zeigte die Studie den gleichen Trend. Die lokale Kontrolle verbesserte sich nach 5 Jahren um 5,6 % im RTx-OP-Arm und um 10,9 % im OP-Arm ($p < 0,001$), das 5-Jahres-Überleben zeigte keinen Unterschied (64,2 vs. 63,5 %; $p = 0,9$). Die letzte Aktualisierung der Daten bestätigte den Gewinn in der lokalen Kontrolle durch die RTx (28,8 vs. 33,6 %; $p = 0,042$), speziell bei Stadium-III-Patienten (8,9 vs. 19,2 %; $p = 0,001$). Tumoren von 5–10 cm weisen ein besseres Ergebnis auf (3,9 vs. 13,8 %; $p < 0,001$). Das Überleben scheint zumindest in der Gruppe mit negativen zirkumferenziellen Rändern besser zu sein [29]. Die aktuellste, große multizentrische Studie [36] verglich bei 1350 Patienten die Wirksamkeit einer neoadjuvanten RTx mit 5×5 Gy mit einer selektiven adjuvanten Radiochemotherapie. Das Selektionskriterium für die Indikation einer adjuvanten Therapie war der positive zirkumferenzielle Rand. Die lokale Rezidivrate war nach einer medianen Nachuntersuchungszeit von 4 Jahren im RTx-Arm geringer als im Therapiearm mit selektiver Radiochemotherapie (HR: 0,39; $p < 0,0001$). Es ergab sich nach 3 Jahren eine absolute Differenz von 6,2 % (4,4 vs. 10,6 %) in der lokalen Kontrolle. Folgernd ist festzustellen, dass die alleinige RTx eine gute Alternative in der Behandlung des Rektumkarzinoms in den Stadien II und III darstellt. Es konnte eine Steigerung der Überlebensrate nachgewiesen werden [34]. Das Fehlen der CTx in diesem Konzept ist jedoch bei einer Erkrankung mit hoher Tendenz zur Metastasierung bedenklich. Valide Daten bezüglich der späten Toxizität fehlen. Zur weiteren Klärung könnten Metaanalysen herangezogen werden [37–39]. Die aktuellste Metaanalyse zeigte, dass der neoadjuvante Zusatz der CTx zur RTx die lokale Kontrolle verbessert, aber keinen Einfluss auf das Überleben und die Metastasierung hat. Bei einem adjuvanten Zusatz der CTx gibt es weder einen Einfluss auf die lokale Kontrolle noch auf das Überleben und die Metastasierung [37].

■ Schlussfolgerungen und offene Fragen

Die neoadjuvante Radiochemotherapie mit 50 Gy und 5-FU, gefolgt von TME-Chirurgie und der adjuvanten CTx mit FU,

ist heute Standard im klinischen Management des Rektumkarzinoms in den Stadien II und III. Es gibt jedoch immer noch offene Fragen bezüglich der rechtfertigenden Indikationsstellung. Für die Situation der T3-N0-Tumoren gibt es bisher keine prospektiv erfassten Daten, die einen Verzicht auf die RTx oder Radiochemotherapie rechtfertigen könnten. In der ARO-Studie [27] ist es bei 18 % der Patienten mit vermeintlich T3-N0 zu einer Überschätzung des Stadiums gekommen, wie sich postoperativ zeigte. Andererseits haben Guillem et al. in einer Analyse gezeigt, dass 22 % der N0-Fälle doch nodalpositiv waren, das Stadium somit also unterschätzt wurde [37]. Der Gewinn der lokalen Kontrolle in der ARO-Studie [31] galt für alle Tumoren unabhängig von der Sitzhöhe. Die schwedische Studie zeigte einen Gewinn an lokaler Kontrolle für das obere Drittel, was aber statistisch nicht signifikant war. Der Stellenwert der Behandlung mit Biologika beim neoadjuvanten Vorgehen ist unklar [40]. Die Gabe von zusätzlichen zytostatischen Präparaten zu 5-FU verbessert das Outcome nicht. Zwei prospektive, kontrollierte randomisierte Studien konnten keinen Vorteil für die zusätzliche Gabe von Oxaliplatin zeigen [41, 42].

Interessenkonflikt

Der Autor verneint einen Interessenkonflikt.

Relevanz für die Praxis und Fragen

Die Analyse der Daten aus der Literatur soll fokussiert die klinische Bedeutung und den praktischen Stellenwert der neoadjuvanten Therapiekonzepte inklusive Radiochemotherapie betonen. Neoadjuvante Konzepte haben sich bei vielen soliden Malignomen als sinnvolle, effektive und sichere Therapiemethoden erwiesen und, wie im Text dargelegt, zeigen sie ebenfalls einen klaren Vorteil im klinischen Management gastrointestinaler Tumoren. In jedem klinischen Fall sollte das neoadjuvante Konzept diskutiert und als therapeutische Option empfohlen werden.

1. Welche sind die tumorbiologischen Faktoren, die für eine simultane Applikation von Radiotherapie und Chemotherapie bei soliden Tumoren sprechen?

- Komplette Remission aller Tumormanifestationen
- Synergieeffekte
- Rückgang des Metastasierungsrisikos
- Partielle Remission
- Rückgang des Rezidivrisikos

2. Warum ist die alleinige Chirurgie in der Behandlung von lokal fortgeschrittenen Ösophaguskarzinomen nicht ausreichend?

- Eine komplette Entfernung der Tumoren ist oft nicht möglich.
- Befall von Nachbarstrukturen verhindert die kurative Chirurgie.
- Hohes Risiko für Rezidive und Metastasierung.
- Eine Sanierung aller potenziell befallenen Lymphknoten ist schwierig.
- Die Technik der Operation ist entscheidend.

3. Welche Effekte haben wir von der Applikation einer simultanen Radiochemotherapie beim Rektumkarzinom in den Stadien II und III zu erwarten?

- Komplette Remission aller Tumormanifestationen
- Vernichtung von 10 % der Tumorzellen
- Rückgang des Rezidivrisikos
- Rückgang des Metastasierungsrisikos
- Partielle Remission

4. Gibt es weitere Therapiemodalitäten beim Rektumkarzinom, die aufgrund valider Daten durchgeführt werden sollten?

- Ja
- Nein
- Ja, aber zu schwache Evidenzen
- Gentherapie
- Vakzinierung

Lösung:
siehe Impressum

Literatur:

- Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2007/2008 – Häufigkeiten und Trends. 8. Ausg. Robert-Koch-Institut, 2012. http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2012.pdf?__blob=publicationFile [gesehen 11.06.2012].
- Skipper HE, Schabel FM, Wilcox WS. Experimental evaluation of potential anticancer agents. XIII. On the criteria and kinetics associated with curability of experimental leukemia. *Cancer Chemotherapy Rep* 1964; 35: 1–111.
- Norton L, Simon R. The Norton-Simon hypothesis revisited. *Cancer Treat Rep* 1986; 70: 163–9.
- Goldie JH, Coldman AJ. A mathematical model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate. *Cancer Treat Rep* 1979; 63: 1727–33.
- Little JB. Cellular effects of ionizing radiation. *Eng J Med* 1968; 273: 308–15, 369–76.
- Steel GG, Peckham MJ. Exploitable mechanisms in combined radiotherapy-chemotherapy: the concept of additivity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979; 5: 85–91.
- Phillips TL. Chemical modification of radiation effects. *Cancer* 1977; 39 (Suppl): 987–98.
- Shah MA, Kelsen DP. Combined modality therapy of esophageal cancer: changes in the standard of care. *Ann Surg Oncol* 2004; 11: 641–3.
- Orringer MB, Marshall B, Chang AC, et al. Two thousand transhiatal esophagectomies: changing trends, lessons learned. *Ann Surg* 2007; 246: 363–72.
- Burmeister BH, Smithers BM, Gebbski V, et al. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for resectable cancer of the oesophagus: A randomised controlled phase III trial. *Lancet Oncol* 2005; 6: 659–68.
- Tepper J, Krasna MJ, Niedzwiecki D, et al. Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1086–92.
- Urba SG, Orringer MB, Turrisi A, et al. Randomized trial of preoperative chemotherapy versus surgery alone in patients with locoregional esophageal carcinoma. *J Clin Oncol* 2001; 19: 305–13.
- Walsh TN, Grennell M, Mansoor S, et al. Neoadjuvant treatment of advanced stage esophageal adenocarcinoma increases survival. *Dis Esophagus* 2002; 15: 121–4.
- Bosset JF, Gignoux M, Triboulet JP, et al. Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1997; 337: 161–7.
- Urschel JD, Vasan H. A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemoradiation and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer. *Am J Surg* 2003; 185: 538–43.
- Kaklamano IG, Walker GR, Ferry K, et al. Neoadjuvant treatment for resectable cancer of the esophagus and the gastroesophageal junction: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 754–61.
- Floric F, Di Bona D, Schepis F, et al. Preoperative chemoradiotherapy for oesophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2004; 53: 925–30.
- Gebbski V, Burmeister B, Smithers BM, et al. Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: A meta-analysis. *Lancet Oncol* 2007; 8: 226–34.
- Jin HL, Zhu H, Ling TS, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy for resectable esophageal carcinoma: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 5983–91.
- Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF, et al. Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. *N Engl J Med* 1998; 339: 1979–84.
- Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Group. Surgical resection with and without chemotherapy in oesophageal cancer. *Lancet* 2002; 359: 1727–33.
- Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 11–20.

23. Ychou M, Boige V, Pignon JP, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastro-esophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1715–21.

24. Stahl M, Walz MK, Stuschke M, et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol* 2009; 27: 851–6.

25. Ruhstaller T, Pless M, Dietrich D, et al. Cetuximab in combination with chemoradiotherapy before surgery in patients with resectable, locally advanced esophageal carcinoma: a prospective, multicenter phase I B / II trial (SAKK 75 / 06). *J Clin Oncol* 2011; 29: 626–39.

26. Groth SS, D'Cunha J. Is the predictive ability of positron emission tomography after neoadjuvant treatment for esophageal cancer ready for prime-time? *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 23: 87–8.

27. Alexander BM, Wang XZ, Niemierko A, et al. DNA repair biomarkers predict response to neoadjuvant chemoradiotherapy in esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83: 164–71.

28. Swedish Rectal Cancer Trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *Swedish Rectal Cancer Trial*. *N Engl J Med* 1997; 336: 980–7.

29. Kusters M, Marijnen CA, van de Velde CJ, et al. Patterns of local recurrence in

rectal cancer: a study of the Dutch TME trial. *Eur J Surg Oncol* 2010; 36: 470–6.

30. Marijnen CA. The TMNE trial after a median follow-up of 11 years. Abstract: ASTRO 2010, San Diego, USA.

31. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. GermanRectalCancer Study Group. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1731–40.

32. Bosset JF, Collette L, Calais G, et al. EORTC Radiotherapy Group Trial 22921. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 1114–23.

33. Gerard JP, Conroy T, Bonnetain F, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: Results of FFCD 9203. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4620–5.

34. Folkesson J, Birgisson H, Pahlman L, et al. Swedish Rectal Cancer Trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5644–50.

35. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. Dutch Colorectal Cancer Group. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 638–46.

36. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradio-

therapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCI CCTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet* 2009; 373: 811–20.

37. Fiorica F, Carlei F, Licata A, et al. Can chemotherapy concomitantly delivered with radiotherapy improve survival of patients with resectable rectal cancer? A meta-analysis of literature data. *Cancer Treat Rev* 2010; 36: 539–49.

38. Ceelen W, Fierens K, Van Nieuwenhove Y, et al. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2009; 124: 2966–72.

39. Cammà C, Giunta M, Fiorica F, et al. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: A meta-analysis. *JAMA* 2000; 284: 1008–15.

40. Wadlow RC, Ryan DP. The role of targeted agents in preoperative chemoradiation for rectal cancer. *Cancer* 2010; 116: 3537–48.

41. Aschele C, Pinto C, Cordio S, et al. Preoperative fluorouracil (FU) based chemoradiation with and without weekly oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: pathologic response analysis of the Studio Terapia Adjuvante Retto (STAR)-01 randomized phase III trial. 2009 GastrointestinalCancers. Symposium. San Francisco, CA; January 15–17, 2009; 63.

42. Gerard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, et al. Randomized multicenter phase III trial comparing two neoadjuvant chemoradiotherapy (CT-RT) regimens (RT45-Cap versus RT50-Capox) in patients with locally advanced rectal cancer (LARC): results of the ACCORD 12/0405 PRODIGE 2. *J Clin Oncol* 2009; 27 (Suppl): # LBA4007.

Dr. Harun Badakhshi

Medizinstudium, Beginn der beruflichen Laufbahn sowie Facharztausbildung an der Berliner Charité. Derzeit Oberarzt in der Klinik für Radio-Onkologie und Strahlentherapie (Campi CCM, CVK).

Interessenschwerpunkte: Thorakale Onkologie, solide Malignome des ZNS und des gastrointestinalen Trakts.



HUMIRA® ... und das Leben geht weiter



HUMIRA®
adalimumab
DAUERHAFT STARK, VOLLSTÄNDIG HUMAN!

1 Fachinformation HUMIRA®, Stand Jänner 2012. Fachkurzinformation siehe Seite 40.

Computertomographie- und Magnetresonanztomographie-Diagnostik in der Gastroenterologie: Leber, Gallenblase, Gallenwege und Pankreas

W. Schima¹, A. Ba-Ssalamah²

Kurzfassung: Die Multidetektor-Computertomographie (MDCT) und die Magnetresonanztomographie (MRT) haben ihren festen Platz in der Diagnostik gastroenterologischer Erkrankungen. Neueste Techniken in der MRT mit leberspezifischen Kontrastmitteln und diffusionsgewichteter Bildgebung erzielen eine exzellente Sensitivität und Spezifität im Nachweis von Lebertumoren. Die MRT ist der MDCT im Nachweis des hepatzellulären Karzinoms und von Lebermetastasen überlegen. Die Kombination einer MRCP mit kontrastmittelverstärkter MRT („one-stop shopping“) erlaubt eine genaue Beurteilung der Ausdehnung von hilären Cholangiokarzinomen (Klatskin-Tumoren) und ist entscheidend für das weitere Management. Die MRCP ist mittlerweile Standard für die nicht-invasive Abklärung von Gallenwegserkrankungen, sie besitzen eine Sensitivität > 90 % im Nachweis von Gallengangskonkrementen > 3 mm. Für die Diagnose einer Cholezystolithiasis oder unkomplizierten Cholezystitis ist die Sonographie unverändert Standard, MDCT oder MRT kommen lediglich bei Komplikationen

zur Anwendung. Die kontrastmittelverstärkte MDCT ist heutzutage Methode der Wahl in der Diagnostik einer Pankreatitis oder eines Pankreastumors (Sensitivität > 95 %). In Problemfällen (unklare CT, kleine Tumoren oder Ausschluss von Lebermetastasen) kommt die MRT zur Anwendung.

Schlüsselwörter: Leber, Pankreas, Multidetektor-CT, Magnetresonanztomographie, HCC, Pankreaskarzinom

Abstract: Multidetector Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging in Gastroenterology: Liver, Bile Duct, Gall Bladder, and Pancreas. Multidetector computed tomography (MDCT) and magnetic resonance imaging (MRI) are well-established imaging techniques in gastroenterology and hepatology. Liver-specific MR contrast agents and diffusion-weighted imaging (DWI) have improved the diagnostic accuracy for detection and characterization of focal liver lesions. MRI is superior to MDCT in this respect. For hilar cholangiocarcinoma, MRCP in combination with contrast-en-

hanced MRI offers exact delineation of bile duct and vascular involvement, which allows to guide further treatment (biliary drainage versus resection). MRCP is standard for non-invasive evaluation of bile duct diseases. With modern thin-slice techniques, it has a sensitivity of > 90 % for the detection of CBD stones > 3 mm. Transabdominal ultrasound is an excellent tool for visualization of gall bladder stones and cholecystitis. MDCT and MRI are complementary techniques in case of suspected complications (ie, perforation, abscess, Mirizzi syndrome, gall stone ileus). For diagnosis of pancreatitis or pancreatic tumors, contrast-enhanced MDCT is the most efficient technique. It shows > 95 % of pancreatic tumors. In case of equivocal MDCT, contrast-enhanced MRI may help in the diagnosis of small or cystic tumors or for the detection of liver metastases. **J Gastroenterol Hepatol Erkr 2012; 10 (3): 20–8.**

Key words: liver, biliary, pancreas, multidetector CT, magnetic resonance imaging, HCC, cancer

■ Einleitung

Für den Nachweis (und zum Teil auch für die interventionelle Therapie) gastroenterologischer Erkrankungen steht eine Reihe bildgebender Verfahren zur Verfügung: Sonographie, Durchleuchtungsuntersuchungen (Magen-Duodenum-Röntgen, Enteroklysma etc.), Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT), Angiographie, Cholangiographie (ERCP, PTC) und Szintigraphie, um nur die wichtigsten zu nennen. In den vergangenen Jahren ist eine Vielzahl von wissenschaftlichen Arbeiten erschienen, die die Rolle der einzelnen bildgebenden Verfahren untersuchen und vergleichend bewerten [1–5]. Bedingt durch die technische Entwicklung bildgebender Verfahren ist der Stellenwert in der gastroenterologischen Diagnostik einem raschen Wandel unterworfen. Die vorliegende Übersicht demonstriert für die beiden wichtigsten Schnittbildverfahren, CT sowie MRT, die technischen Neuerungen und beleuchtet den aktuellen klinischen Stellenwert.

Eingelangt am 25. Juli 2011; angenommen nach Revision am 6. September 2011; Pre-Publishing Online am 9. Jänner 2012

Aus der ¹Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Krankenhaus Göttlicher Heiland, KH der Barmherzigen Schwestern und Sankt-Josef-Krankenhaus, Wien, und der ²Abteilung für Allgemeinradiologie und Kinderradiologie, Univ.-Klinik für Radiodiagnostik, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Prim. Univ.-Prof. Dr. med. Wolfgang Schima, MSc, Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, KH Göttlicher Heiland, 1170 Wien, Dornbacher Straße 20–28; E-Mail: wolfgang.schima@khgh.at

■ Multidetektor-Computertomographie

In den vergangenen Jahren hat die Multidetektor-CT (= Multi-slice-CT) die Spiral-CT abgelöst. Bei der MDCT werden anstelle eines Detektorrings mehrere Detektorringe parallel geschaltet, die die synchrone Akquisition mehrerer CT-Bilder pro Rotation der CT-Röhre erlauben. Moderne Geräte besitzen zwischen 64 und 320 Detektorreihen (= 64-Zeilen-CT, 320-Zeilen-CT, etc.). Dadurch können in wesentlich kürzerer Zeit große Volumina (gesamtes Abdomen oder Thorax und Abdomen) als 3-dimensionaler CT-Datensatz gescannt werden. Der Vorteil ist neben der Akquisitionszeit von wenigen Sekunden auch die Möglichkeit, übersichtliche 3-dimensionale Datenstellungen der abdominalen Organe oder des Intestinaltrakts anzufertigen. Die MDCT wird daher nicht nur zur Darstellung der parenchymatösen Oberbauchorgane, sondern vor allem auch für die Diagnostik von Dünn- und Dickdarmerkrankungen eingesetzt. Neueste Dosisreduktionsverfahren (iterative Rekonstruktion, automatische Dosismodulation) können patientenadaptiert die applizierte Dosis vermindern.

■ Magnetresonanztomographie

Früher standen einer weiteren Verbreitung der MRT in der abdominalen Diagnostik die fehlende Verfügbarkeit sowie die (gegenüber der CT) längere Akquisitionszeit einer Untersuchung entgegen. Mit der Entwicklung moderner Multikanalspulen und der 3,0-Tesla-MRT ist diesbezüglich der Durchbruch gelungen. Bei den meisten abdominalen Untersuchungen können

Sequenzen in Atemanhaltetechnik eingesetzt werden, die eine ausgezeichnete Bildqualität liefern. Neben den allgemein gebräuchlichen gadoliniumhaltigen MR-Kontrastmitteln sind nun auch leberspezifische Kontrastmittel zugelassen, welche sich nach intravenöser Applikation selektiv in der Leber anreichern und zum Teil auch biliär sezerniert werden. Diese Kontrastmittel bedeuten eine wesentliche Verbesserung im Nachweis kleiner Metastasen und in der Charakterisierung von in der CT unklaren Leberläsionen [6]. Eine aus der Neuroradiologie stammende technische Entwicklung, die mittlerweile auch in der abdominalen Diagnostik Einzug gefunden hat, ist die diffusionsgewichtete Bildgebung („diffusion-weighted imaging“ [DWI]). Das technische Prinzip beruht darauf, dass die Diffusion von Wassermolekülen je nach Gewebe unterschiedlich ist. So ist die Diffusion von Wassermolekülen im Extrazellularraum zellreicher Tumoren eingeschränkt, was durch spezielle MR-Gradienten sichtbar gemacht werden kann. Dieses Prinzip wird im Abdomen mittlerweile sehr erfolgreich als MRT-Technik in der Lebermetastasendiagnostik verwendet.

■ Leber

Zirrhose und HCC

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist weltweit eine der häufigsten malignombedingten Todesursachen [7]. Die Mehr-

zahl aller HCC entsteht in einer Leberzirrhose [8]. Die Bildgebung (Sonographie, CT, MRT) kann Hinweise auf das Vorliegen einer Zirrhose geben, wenngleich die histologische Diagnosesicherung hier überlegen ist. Allerdings ist es nicht selten, dass erst durch Bildgebung bei Patienten ohne bislang bekannte chronische Lebererkrankung der Verdacht auf eine Zirrhose geäußert wird, was dann entsprechende diagnostische Algorithmen in Gang setzt. Die Hauptaufgabe der Bildgebung liegt jedoch in der Früherkennung von HCC, die auf dem Boden einer Leberzirrhose entstehen [9]. Die Sonographie wird hierbei zur Überwachung von Zirrhotikern eingesetzt, um umschriebene, neu aufgetretene Läsionen zu erkennen [10, 11]. Diese sollten dann durch eine kontrastmittelverstärkte Schnittbilduntersuchung (MDCT oder MRT) weiter abgeklärt werden. Die Guidelines der AASLD 2005 [12] hinsichtlich Diagnose und Therapie des HCC gestanden der kontrastmittelverstärkten CT und MRT eine hohe Bedeutung bei Herden > 2 cm Durchmesser zu: Bedingt durch die Neoangiogenese zeigen kleine HCC ein typisches Kontrastmittel-Anfärbeverhalten mit Hypervaskularisation in der arteriellen Phase und raschem Wash-out in der venösen bzw. Äquilibrium-Phase (Abb. 1). Der rasanten Entwicklung der bildgebenden Verfahren wurde im Update 2011 der AASLD Practice Guidelines [13] Rechnung getragen, da nun bereits für Tumoren > 1 cm eine konkludente bildgebende Diagnostik (CT oder MRT) für die Diagnosestellung alleine ausreicht (Abb. 2). Dies setzt allerdings von radiologischer Seite die Anwendung spezieller Untersuchungsprotokolle voraus, die üblicherweise spezialisierten Abteilungen vorbehalten sind. Neueste Studien zeigten auch, dass mittlerweile am Markt zugelassene leberspezifische Kontrastmittel (Primovist®, Gadoxetate Disodium; Bayer Healthcare, Berlin, Deutschland) die Diagnostik einer HCC verbessern könnten [14]. Generell sind die kontrastmittelverstärkte multiphasische MDCT und MRT als annähernd gleichwertig anzusehen. In Problemfällen sind diese beiden Methoden komplementär: So ist bei Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose und Aszites die MDCT der MRT aufgrund der deutlich kürzeren Untersuchungszeit vorzuziehen, bei Patienten mit Hämochromatose ist die MRT aufgrund der besseren Differenzierung der Eisenüberladung von Vorteil. In der Akutsituation eines rupturierten HCC mit Blutung ist naturgemäß der CT aufgrund rascherer

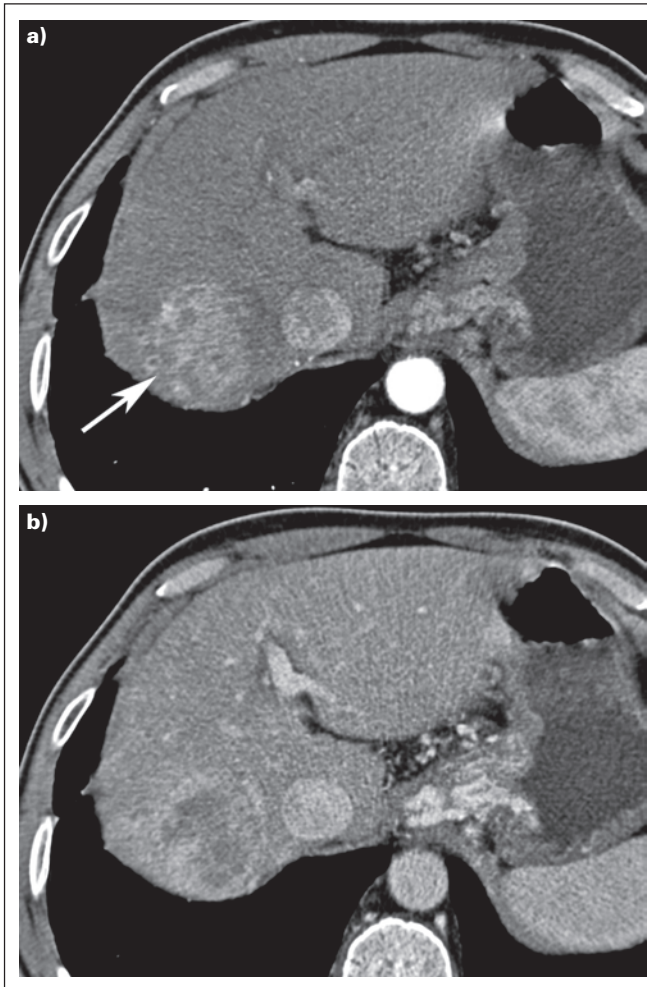


Abbildung 1: Hepatozelluläres Karzinom (HCC). (a) Die kontrastmittelverstärkte MDCT zeigt typischerweise in der arteriellen Phase eine verstärkte Kontrastmittelaufnahme des HCC (Pfeil) im rechten Leberlappen, neben der V. cava inferior. (b) In der venösen Phase zeigt sich ein rascher Wash-out, was typisch für ein HCC ist.

Abbildung siehe Printausgabe

Abbildung 2: Diagnostischer Algorithmus bei Verdacht auf HCC laut den AASLD-Kriterien 2011. Mod. nach [13].

Verfügbarkeit und kurzer Untersuchungszeit der Vorzug zu geben [15], um zeitnahe eine Embolisation durchführen zu können.

Fokale Leberläsionen in einer Non-Zirrhose-Leber

Um fokale Leberläsionen zuverlässig detektieren und charakterisieren zu können, stehen mit der kontrastmittelverstärkten Sonographie, der MDCT, der MRT und der PET/CT mehrere Methoden zur Verfügung [16–18]. Die kontrastmittelverstärkte Sonographie ist nicht Gegenstand dieser Übersicht. Eine rezente Metaanalyse, die verschiedenste Methoden hinsichtlich der Detektion von Lebermetastasen kolorektaler Karzinome verglich, zeigte, dass die MRT mit einer Sensitivität von 81 % im Nachweis von Metastasen die bevorzugte Modalität war [17]. Es zeigte sich auch, dass in den vergangenen Jahren durch die Einführung vor allem der leberspezifischen MR-Kontrastmittel die MRT an Aussagekraft gewonnen hat [17]. In einer großen multizentrischen Vergleichsstudie zwischen CT und MRT zeigte sich die Überlegenheit der MRT im Tumornachweis, jedoch nicht in der Charakterisierung [18]. Dies ist insofern überraschend, als Mueller et al. in einer Studie zeigen konnten, dass die MRT gerade bei kleinen Leberherden ≤ 2 cm bei unklarer CT eine verlässliche Methode mit Übereinstimmung zwischen verschiedenen Readern ist [19]. Aus Kosten- und Verfügbarkeitsgründen sollte daher zur Abklärung einer möglichen Raumforderung in der Leber zunächst eine kontrastmittelverstärkte CT durchgeführt werden, bei unklarer CT oder vor geplanter Leber-OP eine MRT [20].

Diffuse Lebererkrankungen (außer Zirrhose)

Die Prävalenz der Steatosis hepatis nimmt in der westlichen Welt deutlich zu, wobei Alkohol und das metabolische Syndrom die Hauptursachen sind. Eine weitere wichtige Ursache für eine diffuse Leberschädigung (Steatose, Steatohepatitis oder „sinusoidal injury“) stellen Chemotherapien dar, v. a. irinotecan- und oxaliplatinhaltige [21–23]. Während es bei einer „non-alcoholic fatty liver disease“ (NAFLD) die Aufgabe der Radiologie ist, das Vorhandensein einer Steatose nachzuweisen oder auszuschließen, ist die Rolle der Bildgebung deutlich komplexer bei einer neoadjuvanten Chemotherapie, welche eine diffuse Steatose induziert. Das Auftreten einer diffusen Lebersteatose macht den Nachweis von Lebermetastasen in der Sonographie und in der CT deutlich schwieriger. Eine rezente Studie von Kulemann et al. [24] zeigte, dass bei einer moderaten bis ausgeprägten Steatose (> 25 % Verfettung) die Sensitivität der kontrastmittelverstärkten MDCT für den Nachweis kleiner Lebermetastasen (< 1 cm) stark sinkt. Überdies kann eine inhomogene Verfettung der Leber in der Sonographie oder CT das Vorliegen eines Tumors vortäuschen.

Die MRT ist hinsichtlich des Tumornachweises unabhängig von einer Leberverfettung: Einerseits kann mit geeigneten Sequenzen („Chemical Shift Imaging“, Spektroskopie) das Ausmaß der Leberverfettung nicht-invasiv semiquantitativ bestimmt werden, andererseits kann mittels fettinsensitiver Sequenzen der Nachweis auch kleiner Lebermetastasen zuverlässig geführt werden [24]. Für das Quantifizieren der Steatose an sich ist die Sonographie nicht ausreichend [25, 26], die CT kann das Vorhandensein einer moderaten Steatose (mindestens 25–30 % Verfettung) mit ausreichender Treffsicherheit darstellen. Der Genauigkeit der Biopsie kommt die MRT am nächsten, wobei bisher die MR-Spektroskopie zur Steatosemessung am besten

validiert ist [27, 28]. Allerdings hat diese Methode abseits von wissenschaftlichen Studien noch keine weitere Verbreitung in der klinischen Routine gefunden. Mit den heute verwendeten bildgebenden Methoden lässt sich keine genaue Differenzierung zwischen Steatose und Steatohepatitis treffen [29].

■ Gallenblase und Gallenwege

Cholelithiasis und Cholecystitis

Als Cholelithiasis wird das Vorhandensein von Konkrementen in der Gallenblase und/oder den Gallenwegen bezeichnet. Das Gallensteinleiden betrifft hierzulande ca. 10 % der erwachsenen Bevölkerung, meist bleibt die Cholecystolithiasis jedoch asymptomatisch [30]. Bei konkrementbedingtem Verschluss des Ductus cysticus oder des Ductus choledochus führt dies zu typischen kolikartigen Beschwerden. Die Standardmethode zum Nachweis einer Cholecystolithiasis ist die transabdominelle Sonographie mit einer Sensitivität > 90 %. Allerdings zeigt die Sonographie unterschiedliche Resultate im Nachweis einer Cholangiolithiasis in Abhängigkeit von der Untersuchererfahrung sowie der Statur des Patienten. Kommt es zu einer akuten Cholecystitis, ist ebenfalls die Sonographie gemeinsam mit der klinischen Symptomatik und dem Ansteigen der laborchemischen Entzündungsparameter wegweisend.

Bei Komplikationen der akuten Gallenblasenentzündung (emphysematöse Cholecystitis, Empyem, Gallenblasenperforation, Leberabszess) ist die kontrastmittelverstärkte CT in der Notfalldiagnostik hilfreich (Abb. 3). Die MRT kann ebenfalls Komplikationen einer Cholecystitis zuverlässig nachweisen (Abb. 3), ihr Vorteil liegt jedoch hauptsächlich in der kontrastmittelfreien Darstellung des Gallengangsystems (MRCP), um eine Cholangiolithiasis zuverlässig nachweisen oder ausschließen zu können (Abb. 4). Rezente Studien, die die MRCP mit der ERCP verglichen [31–34], konnten zeigen, dass die Sensitivität der MRCP 88–97 % beträgt. Konkreme, die dem Nachweis in der MRCP entgehen können, sind typischerweise < 3 mm [35]. Eine weitere Studie [36] zeigte den Wert der präoperativen MRCP in der Ära der laparoskopischen Cholezystektomie. Die präoperative MRCP zeigte in ca. 6 % entweder klinisch stumme Choledochuskongkremente oder chirurgisch relevante aberrante Verläufe des Ductus cysticus. Dies verringerte die Rate postoperativer Komplikationen signifikant gegenüber einer Vergleichsgruppe cholezystektomierter Patienten ohne präoperative MRCP-Abklärung.

Eine chronisch bestehende oder rezidivierend auftretende Entzündung der Gallenblase (mit oder ohne Lithiasis) wird als chronische Cholecystitis bezeichnet. Die Gallenblase ist häufig geschrumpft und mit Konkrementen gefüllt. Sonographisch kann es daher manchmal schwierig sein, die Gallenblasenwand exakt abzugrenzen oder die Gallenblase überhaupt nachzuweisen. Bei einer Gallenblasenwandverdickung ist sonographisch eine verlässliche Differenzierung zum Gallenblasenkarzinom meist nicht möglich, sodass eine kontrastmittelverstärkte CT zur weiteren Abklärung zum Einsatz kommt.

Akute Cholangitis

Die akute Cholangitis ist meist Folge eines Verschlusses der ableitenden Gallenwege, was zu einer aufsteigenden Infektion

der Gallengänge führt. Unter Umständen kann es auch ohne Obstruktion zu einer ascendierenden Infektion der Gallengänge (z. B. mit *E. coli*) nach Anlage einer biliodigestiven Anastomose oder nach Papillotomie kommen. Häufig liegt der Gallenwegsobstruktion ein okkludierendes Konkrement in den intra- oder extrahepatischen Gallenwegen zugrunde. Es können aber auch postoperative Strikturen oder tumorbedingte Kompressionen der Gallenwege zu einer Cholangitis führen. Die Diag-

nose einer Cholangitis ist klinisch und laborchemisch zu stellen. Aufgabe der Bildgebung ist die Darstellung der zugrunde liegenden Ursache bzw. auch der Nachweis allfälliger Komplikationen wie cholangitischer Leberabszesse oder der Ausbildung von Fisteln. Während sonographisch eine Dilatation der ableitenden Gallenwege und die Obstruktionshöhe nachgewiesen werden können, so ist die Sonographie für den Nachweis der Ursache unzureichend. Die MRCP kann zuverlässig den Gallenwegsverschluss darstellen, es bedarf jedoch einer kontrastmittelverstärkten Technik (MDCT oder MRT), um auch cholangitische Leberabszesse nachzuweisen.

Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)

Bei PSC handelt es sich um eine chronisch-progressive Entzündung der Gallengänge mit Entwicklung von Strikturen und Cholestase. Eine gefürchtete Komplikation der PSC ist die Entwicklung einer Zirrhose oder eines cholangiozellulären Karzinoms. Unbestritten ist die ERCP aufgrund ihrer hohen Ortsauflösung die Methode der Wahl, um Frühveränderungen einer PSC mit diskreten Konturunregelmäßigkeiten der intra- oder extrahepatischen Gallenwege zu diagnostizieren. Bei fortgeschrittenen Fällen können mit der ERCP jedoch die peripheren Gallenwege aufgrund des fehlenden Füllungsdrucks der vorgeschalteten Strikturen nicht ausreichend dargestellt werden (Abb. 5), sodass hier ein Follow-up mittels MRCP, kombiniert mit kontrastmittelverstärkter MRT, die Methode der Wahl ist, um ein cholangiozelluläres Karzinom frühzeitig zu entdecken.

Cholangiozelluläres Karzinom (CCC)

Eine der wichtigsten Fragen bei einer Gallenwegsstenose ist die Differenzierung in benigne und maligne Ursachen (Abb. 6). Hier sollte eine nicht-invasive Diagnostik im Vordergrund stehen, bevor zu invasiven interventionellen Verfahren mit entsprechendem Komplikationsrisiko gegriffen wird [37]. Bereits frühe Studien [38] konnten zeigen, dass die MRCP der ERCP im Nachweis biliärer Strikturen ebenbürtig ist. Mittlerweile hat die MRT-Technik in der Darstellung der Gallenwege eine enorme Weiterentwicklung erfahren, was von gastroenterologischer Seite manchmal übersehen wird [39]. Die MRCP als „Duktographie“ kann heutzutage mit diffusionsgewichteter Bildgebung und Kontrastmittelgabe kombiniert wer-

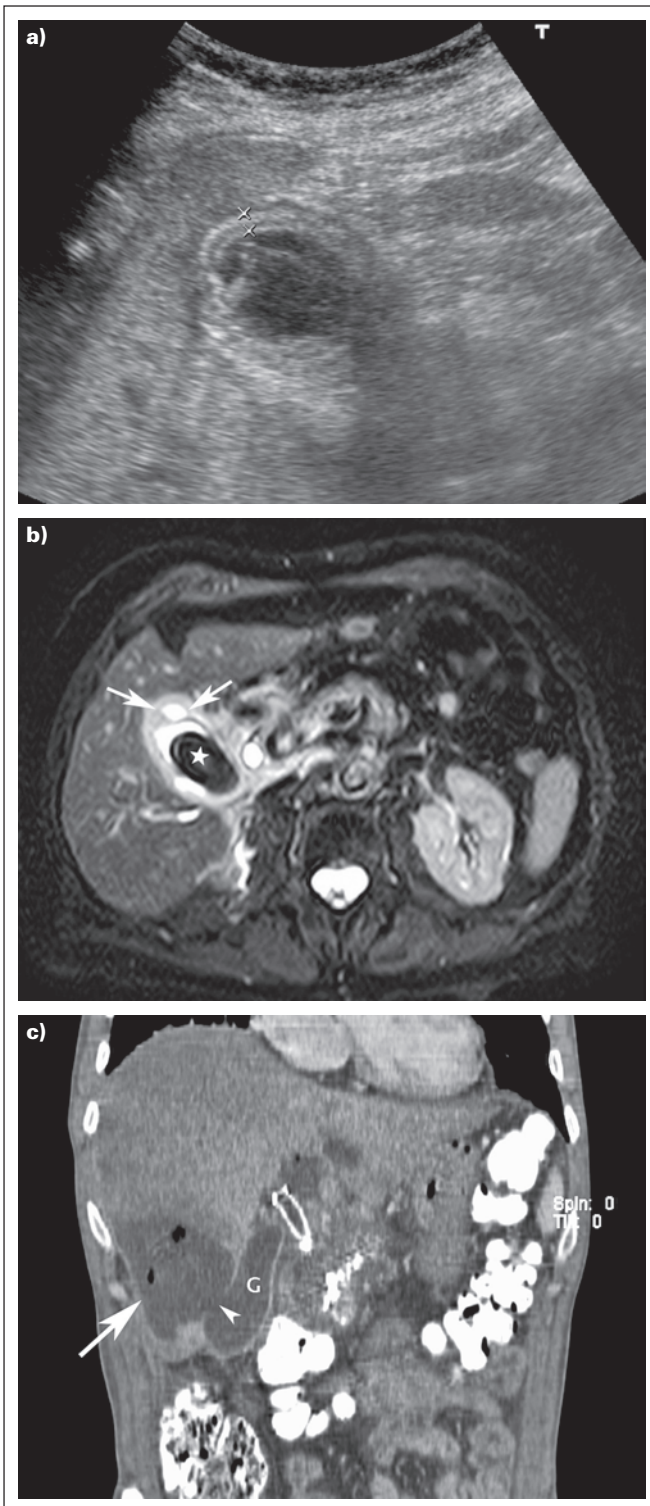


Abbildung 3: Cholecystitis. (a) Die Sonographie zeigt eine deutlich wandverdickte 3-geschichtete Gallenblase bei akuter Cholecystitis. (b) Die MRT zeigt nicht nur Konkrement (Stern) und die deutlich verdickte Gallenblasenwand, sondern auch einen kleinen intramuralen Abszess (Pfeile). (c) Die kontrastmittelverstärkte MDCT zeigt bei einem anderen Patienten mit schwerer Sepsis eine Perforation (Pfeilspitze) der Gallenblase (G) mit einem großen Leberabszess (Pfeil).



Abbildung 4: Choledocholithiasis. Die MRCP zeigt ein distales Choledochuskongrement mit extra- und intrahepatischer Cholangiektasie.

den [40], wobei vor allem auch die Verabreichung leberspezifischer, biliär sezernierter Kontrastmittel für die Darstellung von Gallenwegen sehr hilfreich ist (Abb. 7). Die Spiral-CT besaß zwar eine hohe Sensitivität im Nachweis einer biliären Obstruktion, konnte jedoch aufgrund der fehlenden 3-dimen-

sionalen Darstellung der Gallenwege bei Verdacht auf ein cholangiozelluläres Karzinom für den Chirurgen wichtige Informationen nicht liefern [41]. So war die topographische Beziehung des Tumors zu V. portae oder A. hepatica nicht erhebbbar, weshalb die Spiral-CT eine unzuverlässige Methode für die Fragestellung der Resektabilität eines CCC war [41, 42]. Die Multi-detektor-CT mit der Möglichkeit einer 3-dimensionalen Dar-

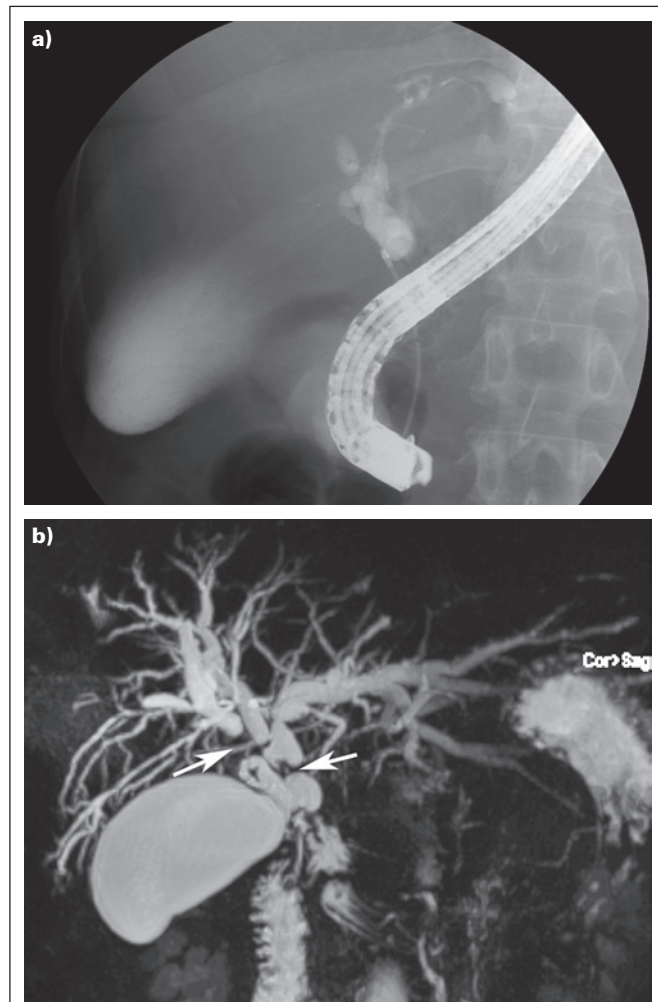


Abbildung 5: Primär sklerosierende Cholangitis im fortgeschrittenen Stadium. (a) Die ERCP kann lediglich die distale Strikturen darstellen, nicht jedoch die intrahepatischen Gallenwege. (b) Die MRCP zeigt die ausgeprägten Strikturen intra- und extrahepatisch (Pfeile) mit deutlicher Cholangiektasie.

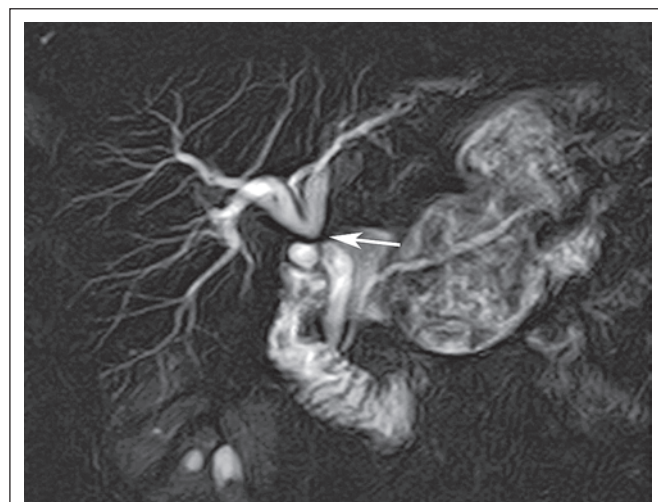


Abbildung 6: Strikturen nach Cholecystektomie und Choledochusrevision. Die MRCP zeigt eine glatt begrenzte, blendenförmige hochgradige Strikture des Ductus hepaticus communis (Pfeil) mit deutlicher Dilatation der vorgeschalteten Gallenwege.

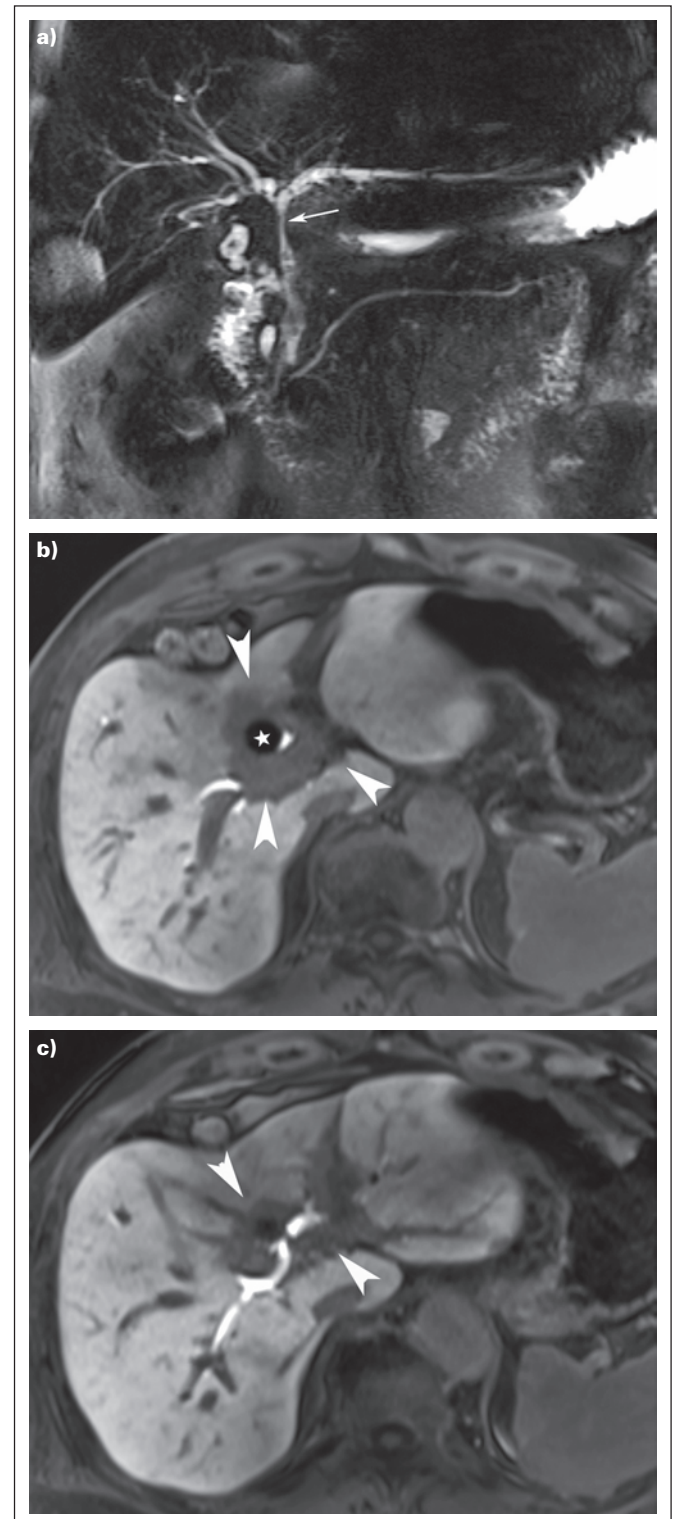


Abbildung 7: Klatskin-Tumor: Wert des leberspezifischen Kontrastmittels Gadaxetic Acid. (a) Die MRCP zeigt eine Strikture des D. hep. comm. (Pfeil). (b, c) Die Gadaxetic Acid-verstärkte T1-gewichtete Sequenz in der hepatobiliären Phase zeigt die Gallenwege kontrastmittelmakriert und die umgebende Tumormanschette (Pfeilspitzen). Die Bilder sind trotz eines Metallartefakts (Stern) wegen eines Clips nach CHE beurteilbar.

stellung von Gallenwegen und Tumorausdehnung hinsichtlich der Gefäße besitzt eine wesentlich bessere Genauigkeit im Staging. Die einzige Vergleichsstudie von MRCP/MRT mit MDCT (in Kombination mit ERCP oder perkutaner transhepatischer Cholangiographie [PTC]) konnte zeigen, dass die MRCP mit kontrastmittelverstärkter MRT (als „One-stop-shopping“-Technik) der MDCT in Kombination mit einer invasiven Cholangiographie ebenbürtig ist [43]. Die Autoren schlussfolgerten deshalb, dass eine rein diagnostische Cholangiographie (PTC oder ERCP) heutzutage nicht mehr indiziert ist. Ein großes Problem für die MDCT- und MRT-Bildgebung stellt die Tatsache dar, dass oft ohne vorhergehende ausreichende Diagnostik ein Gallengangsstenose zur biliären Dekompression gelegt wird. Daraus resultierende entzündliche Veränderungen der Gallenwege sowie stentassoziierte Bildartefakte machen dann oft die Abgrenzung eines kleinen cholangiozellulären Karzinoms bzw. die Darstellung einer eventuell vorhandenen Gefäßinvasion in CT oder MRT unmöglich. Damit ist die für den Patienten entscheidende Frage einer Tumorsektabilität nach Stentapplikation nicht mehr beantwortbar.

■ Pankreas

Akute Pankreatitis

Die Aufgabe bildgebender Verfahren ist bei entsprechender klinischer Verdachtsdiagnose der Nachweis bzw. Ausschluss einer akuten Pankreatitis. Weiters steht oft auch die Suche nach der Ursache im Mittelpunkt, ebenso die Beurteilung des Schweregrades und eventueller Komplikationen [44, 45]. Die Sonographie ist bei akuten Oberbauchschmerzen aufgrund ihrer raschen Verfügbarkeit meist die Untersuchung der ersten Wahl. Sie ist allerdings nicht ausreichend sensitiv, um eine akute Pankreatitis auch zuverlässig ausschließen zu können. Die kontrastmittelverstärkte MDCT ist mittlerweile die Standardmethode zum Nachweis einer akuten Pankreatitis und zur Beurteilung des Schweregrades. Durch die intravenöse Kontrastmittelgabe können ödematöse von nekrotisierenden Verlaufsformen unterschieden werden [44]. Der am besten geeignete Zeitpunkt für eine CT-Untersuchung bei Verdacht auf akute Pankreatitis ist Gegenstand der Diskussion [46, 47]. So ist einerseits der frühe Nachweis einer akuten Pankreatitis klinisch von Wichtigkeit, andererseits benötigt die Ausbildung von radiologisch sichtbaren Nekrosen einige Zeit nach dem klinischen Beginn (Abb. 8). Es gibt derzeit keine ausreichenden Daten hinsichtlich des besten Zeitpunkts für die Erst-CT-Diagnostik, es ist jedoch davon auszugehen, dass die Entwicklung von in der Kontrastmittel-CT sichtbaren Nekrosen mindestens 24–48 Stunden in Anspruch nimmt. Eine CT innerhalb der ersten 12 Stunden kann einen unklaren Befund erbringen [47]. Ein frühes bildgebendes Zeichen einer akuten Pankreatitis ist eine Schwellung der Drüse sowie die Entwicklung von peripankreatischen Flüssigkeitsansammlungen (Exsudat), welche sich im Pararenalraum und in der Bursa omentalis ausdehnen können [48]. Wie beschrieben, kann die kontrastmittelverstärkte CT zuverlässig das Ausmaß von Pankreasnekrosen abschätzen, was auch in den CT Severity Index (CTSI) zur radiologischen Abschätzung des Schweregrades einer akuten Pankreatitis Eingang findet (Tab. 1) [47]. Bei einem CTSI von 0–1 ist die Letalität 0 % und steigt bei einem CTSI von 7–10 auf 17 % [47]. Die CT ist auch die Methode der Wahl, um infizierte Nekrosen (meistens kenntlich

Tabelle 1: Radiologische Beurteilung des Schweregrades einer akuten Pankreatitis (CT Severity Index nach Balthazar).

Entzündlicher Prozess	Grad A	Normales Pankreas	0
	Grad B	Diffuse fokale Schwellung, Konturunregelmäßigkeiten	1
	Grad C	Parenchymveränderungen mit Infiltration des peripankreatischen Fettgewebes	2
	Grad D	Solitäre Flüssigkeitsretention	3
	Grad E	Zwei oder mehr Flüssigkeitsretentionen und/oder Gas intra-/peripankreatisch	4
Parenchymnekrose	Keine		0
	< 30 %		2
	30–50 %		4
	> 50 %		6
CT Severity Index			Summe

durch Gaseinschlüsse) und Abszesse zu diagnostizieren und eventuell auch zu punktieren.

Die MRT ist zumindest so sensitiv wie die CT, um die Diagnose einer akuten Pankreatitis festzustellen, es können bereits geringe ödematöse Veränderungen des peripankreatischen Fettgewebes zuverlässig erkannt werden [49]. Ein Nachteil der

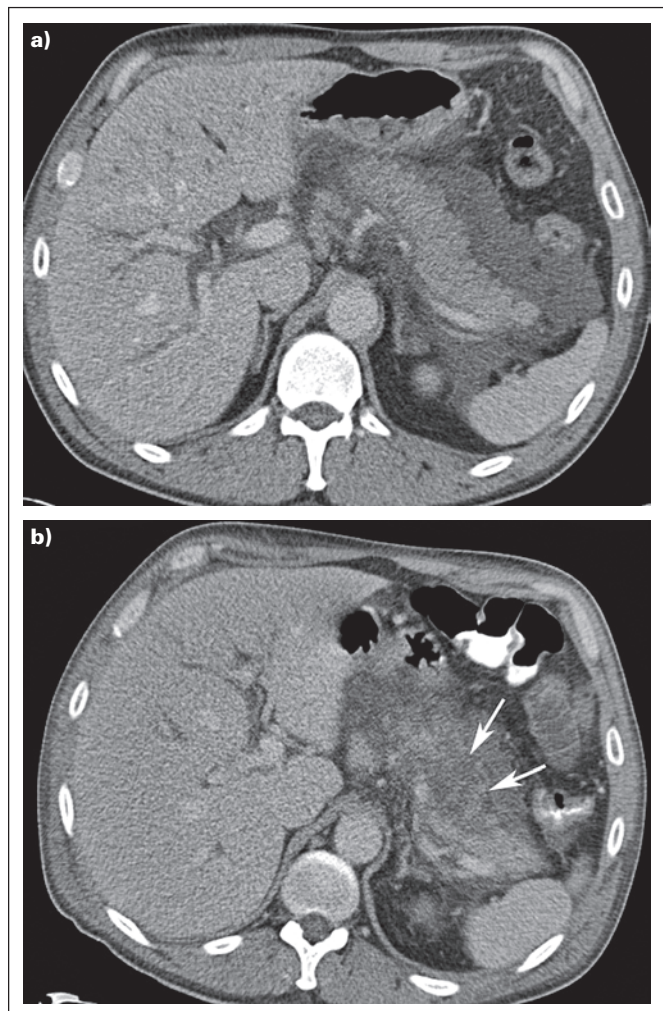


Abbildung 8: Akute Pankreatitis. (a) Die kontrastmittelverstärkte CT zeigt wenige Stunden nach Beginn der klinischen Symptomatik eine ödematöse Pankreatitis mit peripankreatischen Exsudatstraßen. Das Pankreasparenchym zeigt noch ein homogenes Enhancement. (b) Vier Tage später zeigt die Kontroll-CT eine ausgeprägte Nekrose im Bereich von Pankreas-Corpus und -Cauda (Pfeile), eine relevante Zusatzinformation zu der Ausgangs-CT unmittelbar nach Beginn der klinischen Symptomatik.

Tabelle 2: Cambridge-Klassifikation der chronischen Pankreatitis

Kategorie	ERP-Befund
Stadium 1	Normaler Ductus pancreaticus maior, > 3 abnorme Seitenäste
Stadium 2	Abnormaler Ductus pancreaticus maior, > 3 abnorme Seitenäste
Stadium 3	Gangkonkremente und/oder Strikturen des Ductus pancreaticus und/oder Zyste > 10 mm

MRT gegenüber der MDCT ist die längere Untersuchungsdauer, was insbesondere bei Patienten mit schweren Verlaufsformen limitierend sein kann. Ein wesentlicher Vorteil der MRT gegenüber der CT ist allerdings die Kombination mit einer Darstellung der Gallenwege (MRCP), um eine Choledocholithiasis als Ursache einer biliären Pankreatitis nachzuweisen. Rezente Studien haben gezeigt, dass die MRCP bei klinischem Verdacht auf eine biliäre Pankreatitis zuverlässig das Vorliegen von Konkrementen nachweist oder ausschließt, mit einer Sensitivität von 94–100 %, einer Spezifität von 91 % und einem negativen Vorhersagewert von 100 % [50, 51].

Chronische Pankreatitis

Aufgabe der Bildgebung ist es, nicht-invasiv die typischen Veränderungen einer chronischen Pankreatitis und eventuelle Komplikationen festzustellen (Tab. 2). Im Frühstadium der Erkrankung ist mit der MDCT die Diagnose nicht zu stellen, da erst eine Dilatation des Pankreashauptganges oder Parenchym-Kalzifikationen zu der Diagnose berechtigen. Die MRCP hingegen zeigt bereits subtile Veränderungen des Pankreasgangsystems und kann intraduktale Konkremente zuverlässiger nachweisen. Außerdem kann die MRCP nicht-invasiv ein Pancreas divisum als Ursache einer chronischen Pankreatitis darstellen [52]. Nach Gabe von Secretin kann eine dynamische MRCP bei ungeklärter Pankreatitis relevante Gangveränderungen wie Strikturen oder ein P. divisum besser darstellen [53, 54]. Allerdings ist Secretin in Österreich nur zur exokrinen Pankreasdiagnostik zugelassen, sodass es in dieser Indikation „off label“ verwendet werden muss. Die Differenzierung zwischen einer fokalen Pankreatitis und einem Adenokarzinom ist

ein häufiges diagnostisches Problem: Einerseits kann eine fokale Pankreatitis ein Adenokarzinom imitieren, andererseits ist die Wahrscheinlichkeit, bei lang bestehender chronischer Pankreatitis ein Adenokarzinom zu entwickeln, deutlich erhöht [55]. Um in diesem Fall zu einer sicheren Diagnose zu gelangen, ist meist eine multimodale Bildgebung inklusive endosonographisch gezielter Biopsie nötig. Die Groove-Pankreatitis ist eine Sonderform der chronischen Pankreatitis, welche in der Rinne (deshalb „groove“) zwischen Pankreaskopf und Duodenum lokalisiert ist und den Pankreaskopf weitgehend ausspart [56]. Als Ursache wird das Vorliegen ektopen Pankreasgewebes in der Duodenalwand vermutet, welches zu einem lokal entzündlichen Prozess mit zystischer Degeneration führt (deshalb die frühere Bezeichnung „zystische Dystrophie des Duodenums“). In der kontrastmittelverstärkten MDCT oder MRT zeigt sich eine zwischen Pankreaskopf und duodener C-Schleife lokalisierte Raumforderung, welche zum Teil auch die Duodenalwand erfasst und zystische Veränderungen aufweist [57] (Abb. 9). Da die bildgebenden Zeichen einer Groove-Pankreatitis pathognomonisch sind, sollte diese Diagnose radiologisch gestellt werden können. Zur Befundsicherung sollte allerdings eine endosonographisch gezielte Biopsie durchgeführt werden.

Duktales Adenokarzinom

Die epithelialen Pankreastumoren umfassen eine Reihe von Neoplasien, die duktalem, azinären oder endokrinen Zellen entspringen. Die häufigste maligne Neoplasie (ca. 80–90 %) ist das duktales Adenokarzinom. Die wichtigste Aufgabe der Bildgebung ist die sichere Erkennung bereits kleiner Tumoren. Allerdings sind aufgrund der in den Frühstadien der Tumorerkrankung meist unspezifischen Symptome bereits ca. 80 % der Patienten bei Diagnosestellung nicht operabel, da der Tumor nicht mehr radikal reseziert werden kann. Eine wichtige Aufgabe der Bildgebung ist es daher, präoperativ ein genaues Staging zu liefern, um möglicherweise resektable Tumoren von nicht-resektablen zu differenzieren [58]. Dadurch kann man Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren eine unnötige Laparotomie ersparen. Das entscheidende diagnostische Kriterium für eine möglicherweise nicht mehr resektable Tumorerkrankung ist eine Gefäßinvasion in Truncus coeliacus oder A. mes.



Abbildung 9: Groove-Pankreatitis. Die kontrastmittelverstärkte MDCT zeigt typisch den Entzündungsprozess zwischen Pankreaskopf (P) und Duodenum (D) lokalisiert.

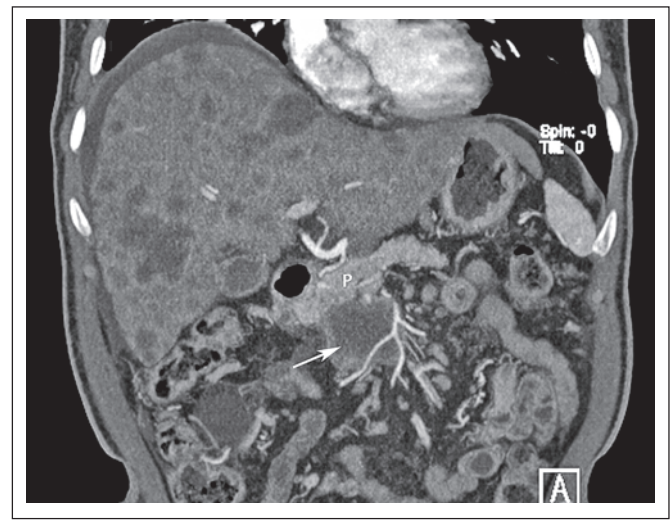


Abbildung 10: Adenokarzinom des Pankreas. Die 3D-Rekonstruktion der MDCT zeigt den vom Proc. uncinatus (Pfeil) des Pankreas (P) ausgehenden Tumor, der die A. mes. sup. umwächst (Stadium T4). Es finden sich multiple Lebermetastasen (Stadium M1).

sup. (Stadium T4) (Abb. 10), während nach der neuesten TNM-Klassifikation eine umschriebene venöse Gefäßinvasion in V. portae oder V. mes. sup. als Stadium T3 gilt (unter Umständen resektabel). Das Vorliegen von Fernmetastasen (Leber, Peritoneum, paraaortale Lymphknoten; Stadium M1) ist dagegen eine Kontraindikation gegen eine Resektion. Die transabdominelle Sonographie ist zwar meist bei unspezifischen Oberbauchbeschwerden die erste bildgebende Methode, sie ist jedoch nicht ausreichend sensitiv, um das Vorliegen eines Pankreaskarzinoms ausschließen zu können. Allerdings kann die Sonographie eine Cholangiektasie bei einem Pankreskopftumor zuverlässig nachweisen. Bei entsprechendem klinischem Verdacht ist die Durchführung einer kontrastmittelverstärkten Schnittbilduntersuchung unerlässlich. Die State-of-the-Art-MDCT ist dabei der MRT ebenbürtig, wie in einer rezenten prospektiven Studie von Kölblinger et al. [59] gezeigt werden konnte. Beide Methoden verzeichneten eine Sensitivität > 95 % im Nachweis von Pankreastumoren. Da die CT besser verfügbar ist und rascher durchgeführt werden kann, ist sie daher die Standardmethode bei Verdacht auf Pankreaskarzinom. Allerdings hat die MRT einen hohen Stellenwert als Problemlöser, falls in der CT ein kleiner Tumor nicht sicher ausgeschlossen werden kann [60]. In dieser Indikationsstellung ist auch die Endosonographie der MDCT überlegen [61], sie bietet überdies die Möglichkeit einer Biopsie suspekter Raumforderungen oder einer histologischen Absicherung vor Chemotherapie. Die MRT ist der MDCT im Nachweis kleiner Lebermetastasen überlegen. Beide Methoden sind nur von eingeschränkter Genauigkeit für eine Peritonealkarzinomatose. Da eine isolierte Peritonealkarzinomatose bei radiologisch sonst resezierbar imponierendem Pankreaskarzinom eine Seltenheit darstellt, ist die diagnostische Laparoskopie in dieser Indikationsstellung weitgehend verlassen worden. Der Radiologe sollte im Befund hinsichtlich Tumordetektion und Staging zu all den oben beschriebenen Fragen Stellung nehmen oder bei limitierter Aussagekraft der Untersuchung die entsprechende komplementäre Untersuchungsmethode empfehlen, um eine Therapieverzögerung vermeiden zu helfen.

■ Zusammenfassung

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass nach einer initialen Sonographie die kontrastmittelverstärkte MDCT die Methode der Wahl ist, um die meisten Erkrankungen von Leber und Pankreas abzuklären. Bei Gallenwegserkrankungen ist die MRCP (je nach Indikation mit oder ohne Kontrastmittel) mittlerweile Standard.

■ Relevanz für die Praxis und Fragen

Bei Erkrankungen von Leber und Pankreas ist nach der initialen Sonographie die kontrastmittelverstärkte Multidetektor-CT meist das Mittel der Wahl, um neoplastische, entzündliche oder vaskuläre Erkrankungen schnell und effektiv abzuklären. Die MRCP ist die Methode der Wahl hinsichtlich des Vorhandenseins von Gallengangstumoren sowie (bei nicht konkludenter Sonographie) auch für Gallengangskonkremente. Die Secretin-verstärkte MRCP kann morphologische Veränderungen und funktionelle Stenosen des Pankreasgangssystems besser als jede andere Methode

darstellen. Die MRT mit leberspezifischem Kontrastmittel hat heute einen hohen Stellenwert in der präoperativen Diagnostik potenziell resektabler Lebertumoren.

1. Entsprechend den AASLD Practice Guidelines ist für die zuverlässige Diagnose eines HCC welche der folgenden Methoden geeignet?

- a) Sonographie
- b) Mehrphasige kontrastmittelverstärkte CT
- c) MRCP
- d) PET

2. Ab welcher Größe kann die MRCP Gallengangskonkremente mit hoher Genauigkeit nachweisen?

- a) 1 mm
- b) 3 mm
- c) 6 mm
- d) 10 mm

3. Beim Staging des duktaalen Adenokarzinoms des Pankreas ist welcher der folgenden bildgebenden Befunde für die weitere Therapie nicht relevant?

- a) Lebermetastasen
- b) Peritonealkarzinomatose
- c) Gallengangsdilatation
- d) Invasion in den Tr. coeliacus
- e) Vergrößerte paraaortale Lymphknoten

Lösung:
siehe Impressum

■ Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. Triester SL, Leighton JA, Leontiadis GI, et al. A meta-analysis of the yield of capsule endoscopy compared to other diagnostic modalities in patients with non-stricturing small bowel Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 954–64.
2. Horsthuis K, Bipat S, Bennink RJ, et al. Inflammatory bowel disease diagnosed with US, MR, scintigraphy, and CT: meta-analysis of prospective studies. *Radiology* 2008; 247: 64–79.
3. Doria AS, Moineddin R, Kellenberger CJ, et al. US or CT for diagnosis of appendicitis in children and adults? A meta-analysis. *Radiology* 2006; 241: 83–94.
4. Kinkel K, Lu Y, Both M, et al. Detection of hepatic metastases from cancers of the gastrointestinal tract by using noninvasive imaging methods (US, CT, MR imaging, PET): a meta-analysis. *Radiology* 2002; 224: 748–56.
5. Schima W, Kulinna C, Langenberger H, et al. Liver metastases of colorectal cancer: US, CT or MR? *Cancer Imaging* 2005; 5: S149–S156.
6. Ba-Ssalamah A, Uffmann M, Saini S, et al. Clinical value of MRI liver-specific contrast agents: a tailored examination for a confident non-invasive diagnosis of focal liver lesions. *Eur Radiol* 2009; 19: 342–57.
7. Ferenci P, Fried M, Labrecque D, et al. Hepatocellular carcinoma (HCC): a global perspective. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 239–45.
8. Kolligs FT, Hoffmann RT, op den Winkel M, et al. [Diagnosis and multimodal therapy for hepatocellular carcinoma]. *Z Gastroenterol* 2010; 48: 274–88.
9. Baron RL, Brancatelli G. Computed tomographic imaging of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127: S133–S143.
10. Sangiovanni A, Del Ninno E, Fasani P, et al. Increased survival of cirrhotic patients with a hepatocellular carcinoma detected during surveillance. *Gastroenterology* 2004; 126: 1005–14.
11. Trevisani F, Cantarini MC, Labate AM, et al. Surveillance for hepatocellular carcinoma in elderly Italian patients with cirrhosis: effects on cancer staging and patient survival. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1470–6.
12. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42: 1208–36.
13. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011; 53: 1020–2.
14. Di Martino M, Marin D, Guerrisi A, et al. Intraindividual comparison of gadopentate disodium-enhanced MR imaging and 64-section multidetector CT in the detection of hepatocellular carcinoma in pa-

- tients with cirrhosis. *Radiology* 2010; 256: 806–16.
15. Kim HC, Yang DM, Jin W, et al. The various manifestations of ruptured hepatocellular carcinoma: CT imaging findings. *Abdom Imaging* 2008; 33: 633–42.
 16. Weskott HP. [Detection and characterization of liver metastases]. *Radiologe* 2011; 51: 469–74.
 17. Niekel MC, Bipat S, Stoker J. Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: a meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment. *Radiology* 2010; 257: 674–84.
 18. Ichikawa T, Saito K, Yoshioka N, et al. Detection and characterization of focal liver lesions: a Japanese phase III, multicenter comparison between gadoxetic acid disodium-enhanced magnetic resonance imaging and contrast-enhanced computed tomography predominantly in patients with hepatocellular carcinoma and chronic liver disease. *Invest Radiol* 2010; 45: 133–41.
 19. Mueller GC, Hussain HK, Carlos RC, et al. Effectiveness of MR imaging in characterizing small hepatic lesions: routine versus expert interpretation. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 180: 673–80.
 20. Tamandl D, Herberger B, Grünberger B, et al. Adequate preoperative staging rarely leads to a change of intraoperative strategy in patients undergoing surgery for colorectal cancer liver metastases. *Surgery* 2008; 143: 648–57.
 21. Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2065–72.
 22. Fernandez FG, Ritter J, Goodwin JW, et al. Effect of steatohepatitis associated with irinotecan or oxaliplatin pretreatment on resectability of hepatic colorectal metastases. *J Am Coll Surg* 2005; 200: 845–53.
 23. Rubbia-Brandt L, Mentha G, Terris B. Sinusoidal obstruction syndrome is a major feature of hepatic lesions associated with oxaliplatin neoadjuvant chemotherapy for liver colorectal metastases. *J Am Coll Surg* 2006; 202: 199–200.
 24. Kulemann V, Schima W, Tamandl D, et al. Preoperative detection of colorectal liver metastases in fatty liver: MDCT or MRI? *Eur J Radiol* 2011; 79: e1–e6.
 25. Qayyum A, Chen DM, Breiman RS, et al. Evaluation of diffuse liver steatosis by ultrasound, computed tomography, and magnetic resonance imaging: which modality is best? *Clin Imaging* 2009; 33: 110–5.
 26. de Moura Almeida A, Cotrim HP, Barbosa DB, et al. Fatty liver disease in severe obese patients: diagnostic value of abdominal ultrasound. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 1415–8.
 27. Machann J, Thamer C, Schnoedt B, et al. Hepatic lipid accumulation in healthy subjects: a comparative study using spectral fat-selective MRI and volume-localized 1H-MR spectroscopy. *Magn Reson Med* 2006; 55: 913–7.
 28. Bohte AE, van Werven JR, Bipat S, et al. The diagnostic accuracy of US, CT, MRI and 1H-MRS for the evaluation of hepatic steatosis compared with liver biopsy: a meta-analysis. *Eur Radiol* 2011; 21: 87–97.
 29. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 123: 745–50.
 30. Helmberger H, Kammer B. [Inflammatory diseases of the gall bladder and biliary system. I. Imaging – cholelithiasis – inflammation of the gall bladder]. *Radiologe* 2005; 45: 479–90.
 31. Kondo S, Isayama H, Akahane M, et al. Detection of common bile duct stones: comparison between endoscopic ultrasonography, magnetic resonance cholangiography, and helical-computed-tomographic cholangiography. *Eur J Radiol* 2005; 54: 271–5.
 32. Norero E, Norero B, Huete A, et al. [Accuracy of magnetic resonance cholangiopancreatography for the diagnosis of common bile duct stones]. *Rev Med Chil* 2008; 136: 600–5.
 33. Scaffidi MG, Luigiano C, Consolo P, et al. Magnetic resonance cholangiopancreatography versus endoscopic retrograde cholangio-pancreatography in the diagnosis of common bile duct stones: a prospective comparative study. *Minerva Med* 2009; 100: 341–8.
 34. Hekimoglu K, Ustundag Y, Dusak A, et al. MRCP vs. ERCP in the evaluation of biliary pathologies: review of current literature. *J Dig Dis* 2008; 9: 162–9.
 35. Nandalur KR, Hussain HK, Weadock WJ, et al. Possible biliary disease: diagnostic performance of high-spatial-resolution isotropic 3D T2-weighted MRCP. *Radiology* 2008; 249: 883–90.
 36. Bahram M, Gaballa G. The value of pre-operative magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) in management of patients with gall stones. *Int J Surg* 2010; 8: 342–5.
 37. Lopera JE, Soto JA, Munera F. Malignant hilar and perihilar biliary obstruction: use of MR cholangiography to define the extent of biliary ductal involvement and plan percutaneous interventions. *Radiology* 2001; 220: 90–6.
 38. Adamek HE, Albert J, Breer H, et al. Pancreatic cancer detection with magnetic resonance cholangiopancreatography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a prospective controlled study. *Lancet* 2000; 36: 190–3.
 39. Meister T, Heinzow HS, Lenz P, et al. Multimodale Diagnostik von Gallenwegstenosen: Welche bildgebenden Verfahren brauchen wir bei Gallenwegstenosen unklarer Ätiologie? *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 18–27.
 40. Masselli G, Manfredi R, Vecchioli A, et al. MR imaging and MR cholangiopancreatography in the preoperative evaluation of hilar cholangiocarcinoma: correlation with surgical and pathologic findings. *Eur Radiol* 2008; 18: 2213–21.
 41. Tillich M, Mischinger HJ, Preisegger KH, et al. Multiphasic helical CT in the diagnosis and staging of hilar cholangiocarcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 171: 651–8.
 42. Feydy A, Vilgrain V, Denys A, et al. Helical CT assessment in hilar cholangiocarcinoma: correlation with surgical and pathologic findings. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 172: 73–7.
 43. Park HS, Lee JM, Choi JY, et al. Pre-operative evaluation of bile duct cancer: MRI combined with MR cholangiopancreatography versus MDCT with direct cholangiography. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 190: 396–405.
 44. Balthazar EJ. Staging of acute pancreatitis. *Radiol Clin North Am* 2002; 40: 1199–209.
 45. Koo BC, Chinogureyi A, Shaw AS. Imaging acute pancreatitis. *Br J Radiol* 2010; 83: 104–12.
 46. Knoepfli AS, Kinkel K, Berney T, et al. Prospective study of 310 patients: can early CT predict the severity of acute pancreatitis? *Abdom Imaging* 2007; 32: 111–5.
 47. Balthazar EJ. Acute pancreatitis: assessment of severity with clinical and CT evaluation. *Radiology* 2002; 223: 603–13.
 48. Schima W, Ba-Ssalamah A, Plank C, et al. [Pancreas. Part I: congenital changes, acute and chronic pancreatitis]. *Radiologe* 2006; 46: 321–35.
 49. Lecesne R, Taourel P, Bret PM, et al. Acute pancreatitis: interobserver agreement and correlation of CT and MR cholangiopancreatography with outcome. *Radiology* 1999; 211: 727–35.
 50. Hallal AH, Amortegui JD, Jeroukhimov IM, et al. Magnetic resonance cholangiopancreatography accurately detects common bile duct stones in resolving gallstone pancreatitis. *J Am Coll Surg* 2005; 200: 869–75.
 51. Makary MA, Duncan MD, Harmon JW, et al. The role of magnetic resonance cholangiography in the management of patients with gallstone pancreatitis. *Ann Surg* 2005; 241: 119–24.
 52. Manfredi R, Costamagna G, Brizi MG, et al. Pancreas divisum and "Santorinicele": diagnosis with dynamic MR cholangiopancreatography with secretin stimulation. *Radiology* 2000; 217: 403–8.
 53. Manfredi R, Lucidi V, Gui B, et al. Idiopathic chronic pancreatitis in children: MR cholangiopancreatography after secretin administration. *Radiology* 2002; 224: 675–82.
 54. Akisik MF, Sandrasegaran K, Aisen AA, et al. Dynamic secretin-enhanced MR cholangiopancreatography. *Radiographics* 2006; 26: 665–77.
 55. Lowenfels AB, Maisonneuve PM, Cavallini G, et al. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 1993; 328: 1435–7.
 56. Triantopoulou C, Dervenik C, Giannakou N, et al. Groove pancreatitis: a diagnostic challenge. *Eur Radiol* 2009; 19: 1736–43.
 57. Shudo R, Yazaki Y, Sakurai S, et al. Groove pancreatitis: report of a case and review of the clinical and radiologic features of groove pancreatitis reported in Japan. *Intern Med* 2002; 41: 537–42.
 58. Schima W, Ba-Ssalamah A, Kölblinger C, et al. Pancreatic adenocarcinoma. *Eur Radiol* 2007; 17: 638–49.
 59. Kölblinger C, Ba-Ssalamah A, Götzinger P, et al. Gadobenate dimeglumine-enhanced 3.0-T MR imaging versus multiphasic 64-detector row CT: Prospective evaluation in patients suspected of having pancreatic cancer. *Radiology* 2011; 259: 757–66.
 60. Schima W, Ba-Ssalamah A, Götzinger P, et al. State-of-the-art magnetic resonance imaging of pancreatic cancer. *Top Magn Reson Imaging* 2007; 18: 421–9.
 61. DeWitt J, Devereaux B, Chriswell M, et al. Comparison of endoscopic ultrasonography and multidetector computed tomography for detecting and staging pancreatic cancer. *Ann Intern Med* 2004; 141: 753–63.

Prim. Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Schima, MSc

Geboren 1963. Medizinstudium an der Universität Wien, Promotion 1988. 1989–1995 Ausbildung zum Facharzt für Radiologie an der Univ.-Klinik für Radiagnostik Wien. 1995–1996 Research Fellow am Massachusetts General Hospital (Harvard Medical School), Boston. 1997 Habilitation und Abteilungsleiterstellvertreter der Abteilung Röntgen für konservative Fächer an der Univ.-Klinik Wien. 2005–2009 Executive Committee der European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR). 2008/2009 Präsident der International Cancer Imaging Society. Seit 2008 Vorstand der ÖRG. Seit 2011 Leitung der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie im KH Göttlicher Heiland, KH der Barmherzigen Schwestern Wien und Sankt-Josef-Krankenhaus. Seit 2011 Education Committee der European Society of Radiology.



50 75 100 IMMUNOPRIN

Azathioprin

50
mg

NEU

75
mg

NEU

100
mg

Jetzt mit neuen Darreichungsformen zur
besseren Patienten-Compliance¹

Fachkurzinformation siehe Seite 30

Immunoprin
50 mg, 75 mg, 100 mg

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

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 37:

30 J GASTROENTEROL HEPATOL ERKR 2012; 10 (3)

Mikroskopische Kolitis

E. Fritz¹, W. Höbling², P. Knoflach¹

Kurzfassung: Die mikroskopische Kolitis umfasst die kollagene und lymphozytäre Kolitis. Klinisch findet sich eine chronische wässrige Diarrhö mit endoskopisch unauffällig imponierender Kolonschleimhaut, histologisch finden sich typische Veränderungen. Die Erkrankung betrifft vor allem 60–70-Jährige, kann aber prinzipiell in jedem Lebensalter auftreten. Die Ätiologie ist noch nicht geklärt, auffallend ist eine Assoziation mit Autoimmunerkrankungen. Der Langzeitverlauf der mikroskopischen Kolitis ist benigne und gekennzeichnet durch einerseits Spontanremissionen und andererseits Verläufe mit häufigen

Rezidenen. Budesonid ist derzeit die am besten untersuchte Substanz sowohl in der Kurzzeittherapie als auch in der remissionserhaltenden Langzeittherapie.

Schlüsselwörter: kollagene Kolitis, lymphozytäre Kolitis, Budesonid

Abstract: Microscopic Colitis. Microscopic colitis comprises 2 subtypes, collagenous and lymphocytic colitis. The clinical presentation is characterized by chronic watery diarrhea. The colonic mucosa appears normal and the diagnosis

is made based on typical histological features. Microscopic colitis usually occurs in elderly patients but can affect every age group. Its etiology is still unknown; there is an association with autoimmune disorders. The long-term prognosis is good and there is no increased risk for colon cancer. Budesonide has proven efficacious in the induction of clinical remission and in maintenance therapy. **J Gastroenterol Hepatol Erkr 2012; 10 (3): 31–4.**

Key words: collagenous colitis, lymphocytic colitis, budesonide

■ Einleitung

Bei der Abklärung von Patienten mit einer chronischen Diarrhö ist die mikroskopische Kolitis eine wichtige Differenzialdiagnose. Unter dem Begriff „mikroskopische Kolitis“ werden die kollagene und lymphozytäre Kolitis zusammengefasst. Der Begriff kollagene Kolitis wurde erstmals 1976 verwendet [1], um Patienten mit einer chronischen Diarrhö zu beschreiben, die einen unauffälligen endoskopischen Befund, jedoch eine mikroskopisch sichtbare Entzündung in den Kolonbiopsien hatten. 1980 folgte die Erstbeschreibung der lymphozytären Kolitis durch Read et al. [2].

■ Epidemiologie

Die epidemiologischen Daten zeigen eine zunehmende Inzidenz der Erkrankung. Die mittlere jährliche Inzidenz der kollagenen Kolitis variiert von 0,6–5,1/100.000 Einwohner. Die geringste Inzidenz wurde in Frankreich beschrieben, die höchste in Schweden. Die höchsten Inzidenzraten wurden in der schwedischen Studie für Frauen, die älter als 60 Jahre sind, beschrieben (25,9/100.000 Einwohner) [3]. Eine Analyse der Mayo Clinic im Olmsted County zeigt einen signifikanten Anstieg der Inzidenz der mikroskopischen Kolitis über den Zeitraum von 1985–2001 [4]. Auch in Schweden zeigte ein Vergleich der Daten von 1984–1993 mit Daten von 1993–1998 eine Zunahme der Inzidenz von 1,8 auf 4,8/100.000 Einwohner.

Im Bereich der lymphozytären Kolitis zeigen die Daten eine Inzidenzrate von 3,7–9,8/100.000 Einwohner. Das mediane Alter bei Diagnosestellung betrug 59–70 Jahre. Das häufigere Auftreten der Erkrankung bei Frauen ist bei der kollagenen

Kolitis mit einer Verteilung von 7:1 deutlicher ausgeprägt als bei der lymphozytären Kolitis mit 2–3:1.

In unserem Krankenhaus konnte ebenfalls eine Zunahme der diagnostizierten mikroskopischen Kolitiden zwischen 1997 und 2010 beobachtet werden (Abb. 1). Inwieweit der Trend in der zunehmenden Inzidenz der Erkrankung einer realen Zunahme der Erkrankung entspricht, oder durch eine verbesserte Diagnostik und größeres Wissen über die Erkrankung entsteht, ist unklar.

■ Definition

Unter dem Begriff mikroskopische Kolitis werden die kollagene und lymphozytäre Kolitis zusammengefasst. Das Leitsymptom der Erkrankung ist die chronische wässrige Diarrhö. Blut- und Schleimbeimengungen werden bei der mikroskopischen Kolitis nicht vorgefunden. Zusätzlich auftreten können ein Gewichtsverlust (42 %), abdominelle Schmerzen (41 %), Übelkeit (21 %) und Meteorismus (12 %) [5]. Bei vielen Patienten werden die Symptome anfänglich als Reizdarmsymptomatik fehlinterpretiert.

Kollagene Kolitis

Histologisch ist sie gekennzeichnet durch die bandartige Ablagerung von Kollagen unter der Basalmembran des Oberflächenepithels. Die Dicke der Kollagenschicht beträgt 10–100 µm

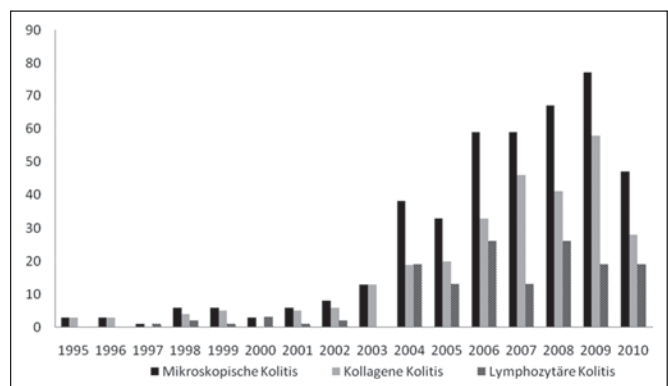


Abbildung 1: Anzahl der diagnostizierten mikroskopischen Kolitiden der Pathologie im Klinikum Wels von 1995–2010.

Eingelangt am 8. April 2011; angenommen nach Revision am 27. Juli 2011; Pre-Publishing Online am 23. August 2011

Aus der ¹Abteilung Innere Medizin 1 und dem ²Institut für Pathologie und Zytodiagnostik, Klinikum der Kreuzschwestern Wels-Grieskirchen

Korrespondenzadresse: Dr. med. Eva Fritz, Innere Medizin 1, Klinikum Wels-Grieskirchen, A-4600 Wels, Grieskirchnerstraße 42; E-Mail: fritz.ev@gmail.com

(Abb. 2). Es handelt sich dabei um Kollagen Typ IV und Tenascin. Zusätzlich besteht ein entzündliches Infiltrat der Lamina propria aus Lymphozyten und Plasmazellen, durchsetzt mit einzelnen neutrophilen und eosinophilen Granulozyten. Im Epithel befinden sich vermehrt Lymphozyten, wie bei der lymphozytären Kolitis, sowie eine Epithelabflachung. Die histologischen Kriterien der kollagenen Kolitis finden sich zumeist im gesamten Kolon. Da jedoch das Rektosigmoid ausgespart bleiben kann, sind zur sicheren Diagnose immer multiple Stufenbiopsien aus allen Regionen des Kolons und Rektums notwendig. Sehr selten kann auch eine Mitbeteiligung anderer Regionen des Gastrointestinaltrakts bestehen – als kollagene Duodenitis oder Gastritis.

Lymphozytäre Kolitis

Bei der lymphozytären Kolitis findet sich eine Vermehrung der T-Lymphozyten intraepithelial (> 25 IEL/100 Epithelzellen; normalerweise < 5 IEL/100 Epithelzellen; Abb. 3). Es handelt sich um CD3- und CD8-positive Lymphozyten, die somit dem Suppressor- oder zytotoxischen Typ zuzuordnen sind. Es zeigt sich auch hier eine Degeneration des Epithels und eine Vermehrung der Lymphozyten und Plasmazellen in der Lamina propria.

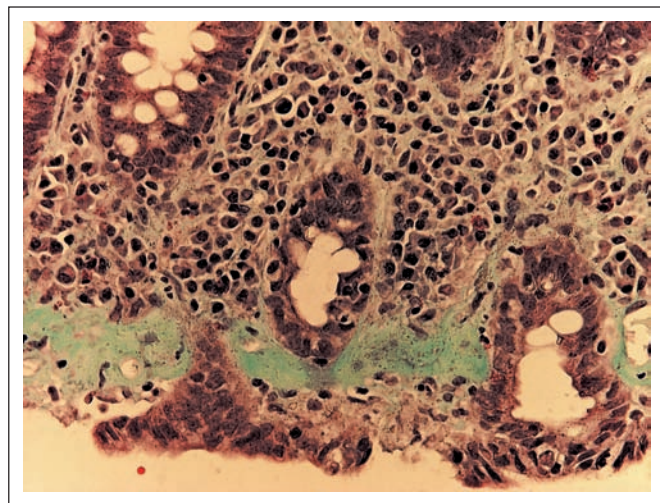


Abbildung 2: Histologisches Beispiel einer kollagenen Kolitis mit verdicktem subepithelalem Kollagenband (Goldner-Färbung).

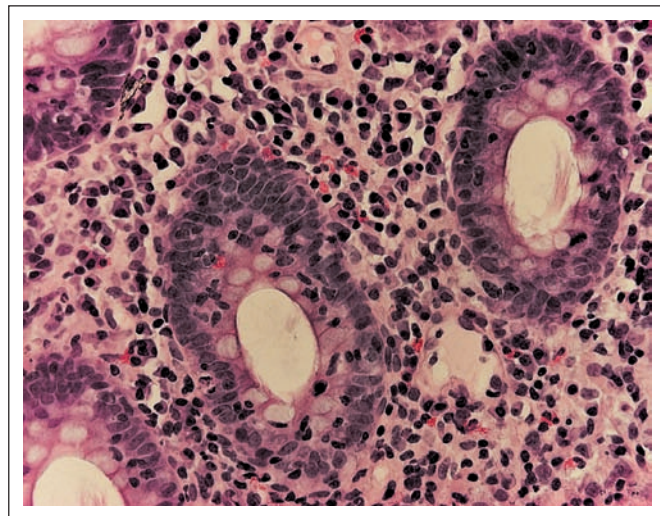


Abbildung 3: Histologisches Beispiel einer lymphozytären Kolitis mit vermehrten intraepithelialen Lymphozyten (HE-Färbung).

Assoziierte Erkrankungen

Eine Reihe von autoimmunen Erkrankungen kann mit einer mikroskopischen Kolitis auftreten. Dazu gehören das Sjögren-Syndrom, das Raynaud-Syndrom, die rheumatoide Arthritis, die Psoriasis, die Zöliakie und die Autoimmunthyreoiditis. In 40 % der Fälle tritt bei Patienten mit mikroskopischer Kolitis eine dieser Autoimmunerkrankungen auf. An die mikroskopische Kolitis sollte bei Zöliakiepatienten gedacht werden, die trotz glutenfreier Diät nicht beschwerdefrei werden. Die Prävalenz von zöliakietypischen Veränderungen im Dünndarm bei Patienten mit mikroskopischer Kolitis reicht von 2–9 % [6].

Insgesamt weist die mikroskopische Kolitis einen benignen Langzeitverlauf auf. In 2 Untersuchungen [7, 8] konnte kein erhöhtes Risiko für Kolonneoplasien gezeigt werden. Der Verlauf ist meist gekennzeichnet durch seine Variabilität. Abgesehen von dem weiter unten besprochenen Ansprechen auf die medikamentöse Therapie sind Spontanremissionen möglich, insbesondere nach Absetzen der auslösenden Medikation.

Endoskopie

In der Endoskopie zeigt sich eine unauffällige Schleimhaut. Selten kann man ein geringes Schleimhautödem oder Erythem sehen. Zur Diagnose sind daher Kolonstufenbiopsien aus allen Kolonabschnitten gefordert. Eine Rektosigmoidoskopie ist nicht ausreichend, da der Hauptmanifestationsort das rechtsseitige Kolon ist. An Komplikationen während der Endoskopien sind Perforationen oder das Auftreten von Längsrissen in der Schleimhaut beschrieben worden. Abbildung 4 zeigt einen Schleimhautriss im Sigma einer Patientin mit kollagener Kolitis [9].

Pathogenese

Die genaue Pathogenese der mikroskopischen Kolitis ist noch nicht eindeutig geklärt. Es werden unterschiedliche Auslöser diskutiert. Bezüglich genetischer Prädisposition liegen widersprüchliche Daten vor. Es wurde von einer Arbeitsgruppe [10] eine erhöhte Prävalenz von HLA-A1 und HLA-DRW53 bei Patienten mit lymphozytärer Kolitis beschrieben. Jedoch konnte

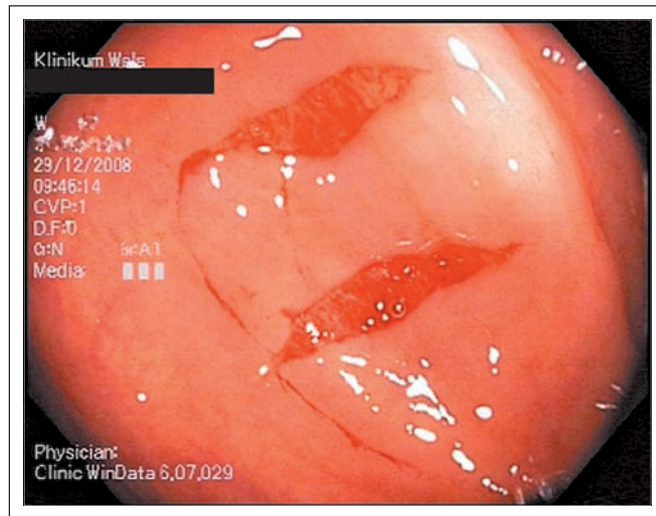


Abbildung 4: Schleimhautlängsriss im Sigma bei kollagener Kolitis im Rahmen der Koloskopie.

in einer anderen Arbeit dafür kein Hinweis gefunden werden [11].

In einem Fallbericht konnte gezeigt werden, dass durch eine Ileostomie eine Besserung der klinischen Symptome und des histologischen Befundes erreicht wurde [12]. Dies lässt luminale Faktoren und eine veränderte Immunantwort auf diese als möglichen Auslöser der mikroskopischen Kolitis erscheinen.

Es wurde auch ein Zusammenhang mit Yersinien-Infektionen als Auslöser der mikroskopischen Kolitis diskutiert [13]. Es konnte zuletzt jedoch gezeigt werden, dass die Prävalenz von Serumantikörper gegen Yersinien in asymptomatischen Probanden und Patienten mit mikroskopischer Kolitis gleich ist [14].

Bei der mikroskopischen Kolitis konnte durch Absorptionstest eine Malabsorption von Gallensäuren nachgewiesen werden [15] und eine Besserung der klinischen Symptomatik durch Cholestyramin. Ob diese Gallensäurenmalabsorption pathogenetische Bedeutung bei der mikroskopischen Kolitis hat, ist noch nachzuweisen.

Ein veränderter Kollagenmetabolismus könnte die Ursache für die Kollagenablagerung bei der kollagenen Kolitis sein. In diesem Kollagenband konnte eine vermehrte Ablagerung von Kollagen Typ IV und Tenascin (Glykoprotein als Abbauprodukt von Myofibroblasten) nachgewiesen werden. Es liegt wahrscheinlich nicht eine pathologische Fehlsynthese von Kollagen, sondern ein verminderter Abbau vor [16].

Medikamenten wird eine große Rolle in der Pathogenese der kollagenen Kolitis zugeschrieben. Eine Assoziation mit der Einnahme von nicht-steroidalen Antirheumatika, selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern, Acetylsalicylsäure, Lansoprazol und Ticlopidin wurde beschrieben [17]. Es ist daher eine genaue Medikamentenanamnese notwendig, um ein möglicherweise die mikroskopische Kolitis auslösendes Medikament zu identifizieren und abzusetzen.

Als Pathomechanismus der Diarrhö bei der mikroskopischen Kolitis wurde eine verminderte Absorption von Na⁺- und Cl⁻-Ionen beschrieben. Ursächlich dafür sind defekte Transportmechanismen und die Dicke des Kollagenbandes. Zusätzlich kommt es zu einer aktiven Sekretion von Cl⁻-Ionen sowie einer verminderten Funktion der „Tight-junction“-Moleküle der Epithelzellen [18].

■ Therapie

Lange Zeit existierten für die mikroskopische Kolitis nur kleine Studien über verschiedene medikamentöse Therapiemöglichkeiten. Primär sollte nach genauer Medikamentenanamnese ein möglicherweise auslösendes Medikament abgesetzt werden. Im ersten Schritt ist die symptomatische Gabe von Loperamid eine Möglichkeit. In den vergangenen Jahren wurden größere Studien zu antiinflammatorischen Therapien publiziert. Budesonid, ein topisches Glukokortikoid, wurde in 3 placebokontrollierten Studien bei kollagener Kolitis untersucht [19–21]. Die Tagesdosis von Budesonid betrug 9 mg und wurde über 6–8

Wochen verabreicht. In allen 3 Studien zeigte sich klinisch und histologisch eine signifikante Besserung der Diarrhö. In der Metaanalyse dieser 3 Studien (94 Patienten) zeigt sich eine klinische Remission bei 81 % der Patienten in der mit Budesonid therapierten Gruppe versus 17 % in der Placebogruppe ($p < 0,00001$). Die Zahl der Patienten mit kollagener Kolitis, die behandelt werden muss, um in einem Patienten eine klinische Remission zu erreichen (NNT), betrug 2. Die Therapie mit Budesonid war gut verträglich. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Übelkeit und Gewichtszunahme. Der Großteil der Patienten ist bereits 2 Wochen nach Therapiebeginn in einer klinischen Remission.

Sehr häufig kommt es nach erreichter Remission jedoch zum Auftreten eines Rezidivs. In der Arbeit von Miehke et al. [22] wurde eine Rezidivrate von 61 % beschrieben und die Zeit bis zum Rezidiv lag im Mittel bei 10 Wochen. Die hohen Rezidivraten nach Beendigung der Budesonid-Therapie lassen darauf schließen, dass ein Teil der Patienten einer Langzeittherapie bedarf. In 2 multizentrischen, doppelblinden placebokontrollierten Studien wurde 6 mg Budesonid als Erhaltungstherapie über 6 Monate mit Placebo verglichen [23, 24]. Nach 6 Monaten lagen die Remissionsraten in der Metaanalyse der beiden Studien für Budesonid bei 75 % und für Placebo bei 24 %. In einer dieser Studien wurden nach Beendigung der Therapie beide Gruppen für 24 Wochen weiter beobachtet. 24 % der mit Budesonid behandelten Patienten und 12 % der Patienten der Placebogruppe konnten in Remission gehalten werden. Die mediane Zeit bis zum Rezidiv nach Beendigung der Therapie war zwischen beiden Gruppen nicht unterschiedlich. Die Studien zeigen, dass dem Problem des Wiederauftretens von Beschwerden nach erfolgreicher Initialtherapie durch eine Langzeittherapie zum Teil begegnet werden kann. Die Nebenwirkungen von Budesonid müssen bei einer Langzeittherapie beachtet werden.

Die Fallzahlen in anderen Studien mit Prednisolon, Mesalazin verglichen mit Mesalazin und Cholestyramin, sowie Probiotika waren zu klein, um daraus Schlüsse ziehen zu können. Wismutsubsalicylat über 8 Wochen zeigte in einer Studie mit 14 Patienten ein gutes klinisches Ansprechen verglichen mit Placebo [25]. Einzelne retrospektive Fallstudien berichten einen erfolgreichen Einsatz von Azathioprin und Methotrexat in steroidrefraktären Fällen [26].

Für die lymphozytäre Kolitis wird in einer placebokontrollierten Studie mit Budesonid 9 mg/d für 6 Wochen eine Remissionsrate von 81 % in der Budesonidgruppe verglichen mit 40 % in der Placebogruppe beschrieben [27]. Ähnlich wie bei der kollagenen Kolitis zeigt sich auch bei der lymphozytären Kolitis eine Rezidivrate von 43 % innerhalb von 8 Wochen nach Beendigung der Budesonid-Therapie.

In einer über 10 Monate an unserer Abteilung prospektiv geführten Fallserie wurde die Anamnese der mit mikroskopischer Kolitis diagnostizierten Patienten ($n = 27$) insbesondere bezüglich klinischer Symptomatik und Medikamenteneinnahme analysiert. 21 Patienten (78 %) zeigten eine kollagene Kolitis und 6 Patienten (22 %) eine lymphozytäre Kolitis. Das mittlere Alter bei Diagnosestellung lag bei 68 Jahren bei der Kollagenkolitis und bei 74 Jahren bei der lymphozytären Kolitis. Der mittlere

Tabelle 1: Häufigkeit des Einnahme verschiedener Medikamentengruppen zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme bei 27 Patienten mit mikroskopischer Kolitis am Klinikum Wels.

Substanz	n
Protonenpumpenhemmer	16/27
ACE-Hemmer, ARB	14/27
Betablocker	9/27
Acetylsalicylsäure	9/27
Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer	6/27
Statine	5/27
Nicht-steroidale Antirheumatika	3/27

BMI betrug 24,7. Die Dauer der Diarrhö bis zur Diagnosestellung betrug im Mittel 14,8 Wochen. Die Patienten schilderten einen mittleren Gewichtsverlust von 5 kg. Bei 92 % der Patienten war die Stuhlfrequenz > 3/Tag an 4–7 Tagen der Woche. Im Durchschnitt erfolgten 1,8 Arztbesuche aufgrund der Diarrhö vor Aufnahme im Krankenhaus. Die wesentlichen von den Patienten als Dauermedikation eingenommenen Medikamentengruppen werden in Tabelle 1 aufgeführt. Es zeigte sich, dass kein Patient ohne Medikamenteneinnahme war.

■ Relevanz für die Praxis und Fragen

Die mikroskopische Kolitis ist eine häufige Ursache einer chronischen Diarrhö, besonders bei älteren Personen. Die Inzidenz ist steigend. Für die Diagnose sind Stufenbiopsien aus allen Kolonabschnitten notwendig. Endoskopisch zeigt sich eine unauffällige Schleimhaut. In der Behandlung der beiden Subtypen der mikroskopischen Kolitis liegen derzeit die meisten Daten für Budesonid vor.

1. Typische Medikamente als Auslöser der mikroskopischen Kolitis sind

- Antibiotika
- NSAR
- SSRI
- PPI

2. Der erste therapeutische Schritt bei Nachweis einer mikroskopischen Kolitis ist

- Suchen und Absetzen von auslösenden Medikamenten
- Budesonid
- Systemische Kortisongabe

3. Die Rezidivrate der kollagenen Kolitis beträgt nach erfolgreicher medikamentöser Therapie

- 10 %
- 30 %
- > 50 %

Lösung:
siehe Impressum

■ Interessenkonflikt

Die korrespondierende Autorin verneint einen Interessenkonflikt.

Literatur:

- Lindström CG. Collagenous colitis with watery diarrhoea – a new entity? *Pathol Eur* 1976; 11: 87–9.
- Read NW, Krejs GJ, Read MG, et al. Chronic diarrhea of unknown origin. *Gastroenterology* 1980; 78: 264–71.
- Oelsen M, Erickson S, Bohr J, et al. An epidemiological study in Örebro, Sweden, 1993–98. *Gut* 2004; 53: 346–50.
- Pardi DS, Smyrk TC, Kammer P, et al. The epidemiology of microscopic colitis: a population based study in Olmsted County, MN. *Gut* 2007; 56: 504–50.
- Bohr J, Tysk C, Eriksson S, et al. Collagenous colitis – A retrospective study of clinical presentation and treatment in 163 patients. *Gut* 1996; 39: 846–51.
- Pardi D, Kelly C. Microscopic colitis. *Gastroenterology* 2011; 140: 1155–65.
- Chan JL, Tersmette AC, Offerhaus GJA, et al. Cancer risk in collagenous colitis. *Inflamm Bowel Disease* 1995; 5: 40–3.
- Madisch A, Miehke S, Lindner M, et al. Clinical course of collagenous colitis over a period of 10 years. *Z Gastroenterol* 2006; 44: 971–4.
- Allende D, Taylor S, Bronner M. Colonic perforation as a complication of collagenous colitis in a series of 12 patients. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2598–604.
- Giardello FM, Jackson FW, Lazenby AJ. Metachronous occurrence of collagenous colitis and ulcerative colitis. *Gut* 1991; 32: 447–9.
- Sylwestrowicz T, Kelly JK, Hwang WS, et al. Collagenous colitis and microscopic colitis: the watery diarrhea-colitis syndrome. *Am J Gastroenterol* 1989; 84: 763–8.
- Järnerot G, Tysk C, Bohr J, et al. Collagenous colitis and fecal stream diversion. *Gastroenterology* 1995; 109: 449–55.
- Bohr J, Nordfahl R, Tysk C, et al. Yersinia species in collagenous colitis: A serologic study. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 711–4.
- Miehke S, Madisch A, Morgner A, et al. Lack of association between Yersinia serum antibodies and both collagenous and lymphocytic colitis. *Gut* 2007; 56: A120.
- Ung KA, Gillberg L, Kilander A, et al. Role of bile acids and bile acid binding agents in patients with collagenous colitis. *Gut* 2000; 46: 170–5.
- Aigner T, Neureiter D, Muller S, et al. Extracellular matrix composition and gene expression in collagenous colitis. *Gastroenterology* 1997; 113: 136–43.
- Fernandez-Banares F, Esteve M, Espinos JC, et al. Drug consumption and the risk of microscopic colitis. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 324–30.
- Burgel N, Bojarski C, Mankertz J, et al. Mechanisms of diarrhea in collagenous colitis. *Gastroenterology* 2002; 123: 433–43.
- Bonderup OK, Hansen JB, Birket-Smith L, et al. Budesonide treatment of collagenous colitis: a randomized, double blind, placebo controlled trial with morphometric analysis. *Gut* 2003; 52: 248–51.
- Miehke S, Heymer P, Bethke B, et al. Budesonide treatment for collagenous colitis – a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Gastroenterology* 2002; 123: 978–84.
- Baert F, Schmit A, D'Haens G, et al. Budesonide in collagenous colitis – a double-blind placebo-controlled trial with histological follow-up. *Gastroenterology* 2002; 122: 20–5.
- Miehke S, Madisch A, Voss C, et al. Long-term follow-up of collagenous colitis after induction of clinical remission with budesonide. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 1115–9.
- Miehke S, Madisch A, Bethke B, et al. Oral budesonide for maintenance treatment of collagenous colitis – A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2008; 135: 1510–6.
- Bonderup OK, Hansen JB, Teglbjaerg P, et al. Long-term budesonide treatment of collagenous colitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Gut* 2009; 58: 68–72.
- Fine KD, Lee EL. Efficacy of open-label bismuth subsalicylate for the treatment of microscopic colitis. *Gastroenterology* 1998; 114: 29–36.
- Pardi DS, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, et al. Treatment of refractory microscopic colitis with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gastroenterology* 2001; 120: 1483–4.
- Miehke S, Madisch A, Karimi D, et al. Budesonide is effective in treating lymphocytic colitis. A randomized double-blind placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2009; 136: 2092–100.

Dr. med. Eva Fritz

2001 Promotion zum Doktor der gesamten Heilkunde an der Medizinischen Universität Wien, 2007 Approbation zum Arzt für Allgemeinmedizin, seit 2007 Ärztin in Ausbildung zum Facharzt für Innere Medizin am Klinikum Wels-Grieskirchen.



Ursofalk®
Ursodesoxycholsäure

Salofalk®
Mesalazin

Mesagran®
Mesalazin

Budo-San®
Budesonid

Endofalk®
Macrogol

Aus dem Bauch heraus die richtige Entscheidung.



MerckSerono und Dr. Falk.
Partnerschaft, die beflügelt.



Fachkurzinformation siehe Seite 46,47

MerckSerono

MERCK

Aktuelle Bilder: Submuköses Lipom des Magens: Diagnose mittels Hydro-CT

W. Schima¹, A. Naber²

¹Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, KH Göttlicher Heiland, KH der Barmherzigen Schwestern Wien, und Sankt Josef-Krankenhaus; ²Chirurgische Abteilung, KH Göttlicher Heiland, Wien



Bei einem 72-jährigen, beschwerdefreien, männlichen Patienten wurde wegen einmaligen Absetzens von teerigem schwarzem Stuhl eine Abklärung bezüglich gastrointestinaler Blutung durchgeführt. Als einzig auffälliger Befund fand sich in der Gastroskopie im Magen-Antrum ein submuköser Tumor mit unauffälliger Schleimhaut (Abb. 1 und Video). Die aus diesem Bereich entnommenen Biopsien ergaben außer Anzeichen einer chronischen *Helicobacter-pylori*-assoziierten Gastritis keinen pathologischen Befund. Zur weiteren Abklärung erfolgte die Zuweisung zum Hydro-CT.

Als auffälligster Befund zeigt die Hydro-CT im Magen-Antrum eine ca. 3 cm große polypoide Läsion (Abb. 2a). Als Lokalisation ist die Submukosa zu vermuten, da die Magenwand intakt unterhalb der Läsion zu erkennen ist (Abb. 2b). Die Raumforderung zeigte eine Dichte analog zum subkutanen Fettgewebe, was pathognomonisch ist für ein Lipom. Das Vorliegen eines GIST ist aufgrund der CT-Morphologie auszuschließen.

Wichtig ist bei der Computertomographie des Magens die Anpassung des Untersuchungsprotokolls im Sinne einer Hydro-CT (mit Verabreichung von ca. 1–1,5 l Wasser auf nüchternen Magen), um durch eine gute Distension des Magens die Magenwand besser beurteilen zu können. Lipome sind die häufigsten submukösen Läsionen im Gastrointestinaltrakt. Aufgrund ihrer charakteristischen fettisodensen Struktur erlaubt die CT mittels 2D-Schnittbildern eine sichere Diagnose. Lipome sind prinzipiell gutartige Läsionen und benötigen daher bei geringer Größe keinerlei weitere Abklärung oder Therapie. Große polypoide Lipome hingegen können vor allem bei einer Lokalisation im Dünn- oder Dickdarm eine Invagination verursachen und werden daher endoskopisch abgetragen.



Abbildung 1: Die Gastroskopie zeigt bei intakter unauffälliger Schleimhaut eine submuköse Vorwölbung von etwa 3 cm Durchmesser.

Korrespondenzadresse:

Prim. Univ.-Prof. Dr. med. Wolfgang Schima, MSc
Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
KH Göttlicher Heiland, A-1170 Wien, Dornbacher Str. 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

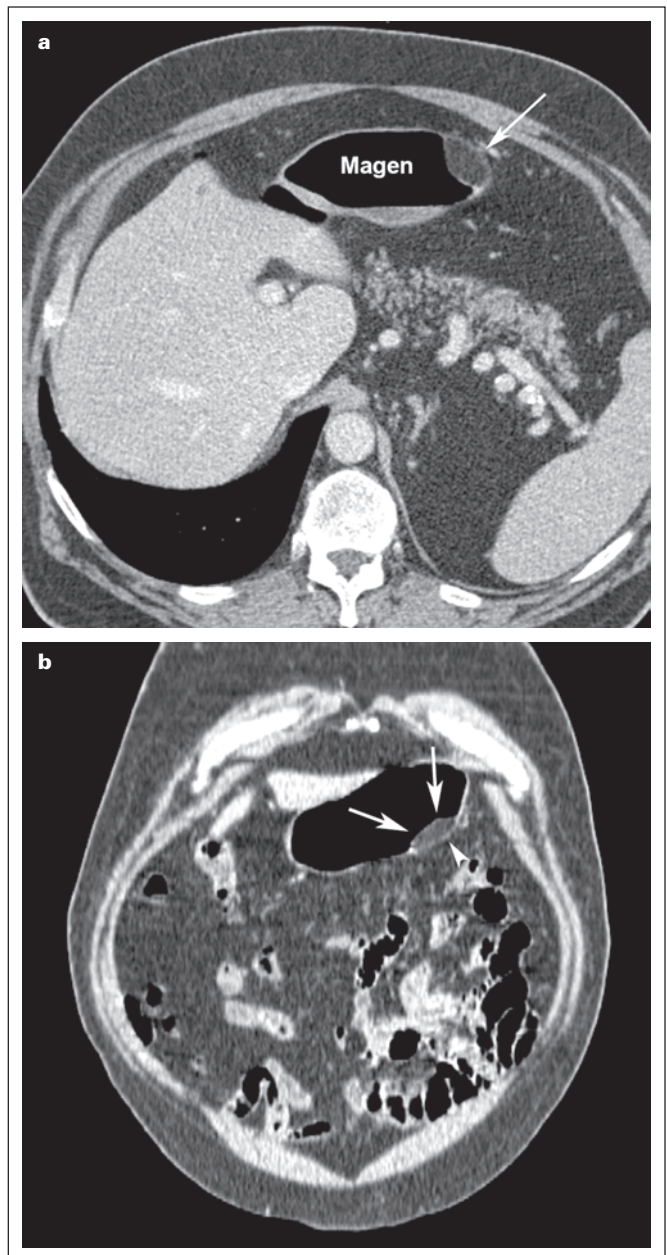


Abbildung 2: (a) Die MDCT zeigt eine polypoide Raumforderung im Magen, die Fett-äquivalente Dichtewerte aufweist (Pfeil). (b) Die 3D-Rekonstruktion in koronaler Ebene zeigt ebenfalls das Lipom (Pfeile) und auch die darunterliegende intakte Magenwand (Pfeilspitze).



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 30

Das wirksame Prinzip bei fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom
und Hepatozellulärem Karzinom



Nexavar®
Sorafenib Filmtabletten

Aktuelles: Neue Therapien zu viraler Hepatitis

M. Gschwantler

Weltweit sind etwa 350 Millionen Menschen chronisch mit dem Hepatitis-B-Virus infiziert.

Unbehandelt kann die chronische Hepatitis B zu Leberzirrhose und Leberzellkarzinom fortschreiten. Die rechtzeitige Einleitung einer effektiven Therapie ist daher von entscheidender Bedeutung.

Therapiert werden sollten alle PatientInnen, bei welchen sich das Virus stark vermehren kann und gleichzeitig eine deutliche entzündliche Aktivität in der Leber vorliegt. PatientInnen mit Leberzirrhose sollten auch dann therapiert werden, wenn nur geringe Virusmengen im Blut nachweisbar sind.

Zur Therapie der chronischen Hepatitis B stehen zwei Therapiekonzepte zur Verfügung: Eine Stimulation des Immunsystems durch Peginterferon sowie eine Hemmung der Virusvermehrung durch Nukleosid- bzw. Nukleotidanaloga.

In Österreich sind etwa 80.000 Menschen chronisch mit dem Hepatitis-C-Virus infiziert.

Unbehandelt kann die chronische Hepatitis C zu Leberzirrhose und Leberkrebs fortschreiten. Die rechtzeitige Einleitung einer Therapie ist daher extrem wichtig.

Beim Hepatitis-C-Virus werden 6 verschiedene Varianten, die als Genotypen bezeichnet werden, unterschieden. In Österreich sind die Genotypen 1 und 3 am häufigsten.

Infektionen mit den Genotypen 2 und 3 werden nach wie vor mit einer Kombination aus Peginterferon plus Ribavirin behandelt. Die Heilungschancen betragen etwa 80 %.

Für die Therapie der chronischen Hepatitis C Genotyp 1 stehen seit wenigen Monaten mit Telaprevir und Boceprevir zwei



Bildbeschreibung: v.l.n.r. Prim. Dr. Michael Gschwantler (Wilhelminenspital), Doz. Dr. med. univ. Gerd Bodlaj (Barmherzige Schwestern), Dr. Gregor Ulbrich (KH Hietzing), LAbg. Susanne Bluma, Prim. Prof. Mag. Dr. Dr. Reinhard Marek (WGKK) und Angelika Widhalm (Vorsitzende der HHÖ)

Credit: Hepatitis Hilfe Österreich/APA-Fotografie/Preis

neue Substanzen zur Verfügung. Durch eine Dreierkombination aus Telaprevir plus Peginterferon/Ribavirin oder Boceprevir plus Peginterferon/Ribavirin können die Heilungschancen von bisher 40–50 % auf 70–75 % angehoben werden. Gleichzeitig kann die Therapiedauer oft deutlich verkürzt werden.

Quelle: Hepatitis Hilfe Österreich – Plattform Gesunde Leber (OTS-Pressemappe)

Weitere Informationen:
Hepatitis Hilfe Österreich
Plattform Gesunde Leber (HHÖ)
www.gesundeleber.at
E-Mail: info@gesundeleber.at

Lösung von S. 12: 1b; 2d; 3bc; 4abde; 5ad; 6abc
Lösung von S. 18: 1b; 2c; 3e; 4c
Lösung von S. 27: 1b; 2b; 3c
Lösung von S. 34: 1bcd; 2a; 3c

Impressum

Herausgeber:

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

Medieninhaber, Verleger, Produktion, Anzeigen, Vertrieb:

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

Lektorat: Krause & Pachernegg GmbH
Mag. Irene Schinnerl.

Layout: Creativstudio Fohler
2380 Perchtoldsdorf.

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

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

Erscheinungsort: 3003 Gablitz.

Erscheinungsweise: 4× im Jahr.

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

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

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



Österreichische
Ärzte^{ÖÄZ}**Zeitung**
Die Zeitschrift der Ärztinnen und Ärzte

DFP-Literaturstudium

**Wissen in
brillanter
Qualität**

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 Kindern und Jugendlichen, 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 ein 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. Axiale Spondyloarthritis: Ankylosierende Spondylitis (AS) Humira ist indiziert zur Behandlung der schweren aktiven ankylosierenden Spondylitis bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben. Axiale Spondyloarthritis ohne Röntgen-Nachweis einer AS: Humira ist indiziert zur Behandlung der schweren axialen Spondyloarthritis ohne Röntgen-Nachweis einer AS, aber mit objektiven Anzeichen der Entzündung durch erhöhtes CRP und/oder MRT, bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf nichtsteroidale Antirheumatika angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegen diese vorliegt. 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. 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. 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. 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:** 07/2012

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.

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



Fachkurzinformation zum Inserat auf der zweiten Umschlagseite:

Pantoloc® 20 mg-Filmtabletten: **Qualitative und Quantitative Zusammensetzung:** 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. **Anwendungsgebiete:** *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. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, substituierte Benzimidazole oder einen der sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Protonenpumpenhemmer. ATC-Code: A02BC02. **Inhaber der Zulassung:** Takeda Pharma Ges.m.b.H., 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 sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** [0712]

Quelle: 1) Yacyszyn BR and Thomson ABR. *Digestion* 2002; 66: 67–78. 2) Holtmann G et al. *Gut* 2006; 55 (Suppl V) A271. 3) Gillesen A et al. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: 332–340. 4) Scholten T et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 587–594. 5) Bardhan KD et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 1461–1469. 6) Glatzel D et al. *Digestion* 2006; 74: 145–154. 7) Goh KL et al. *Eur J Gastro & Hep* 2007; 19: 205–211. 8) Periodic Safety Update Report No. 33; 30.09.2011. 9) Brunner G et al. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 Jul; 36(1): 37–47.

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 4:

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

Stand der Fachkurzinformation: Oktober 2010

Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekten entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

Hilfreiche Therapiebegleitung mit Abbott Care

Das Patientenservice-Programm Abbott Care bietet Menschen mit chronisch-entzündlichen Erkrankungen Informationen und Unterstützung im Alltag. Der Umgang mit der Erkrankung fällt vielen Menschen leichter, wenn sie mehr darüber erfahren und verstehen, was in ihrem Körper vor sich geht. An dieser Stelle setzt das Patientenservice-Programm „Abbott Care“ an. Es bietet nützliche Informationen und kostenfreie Services, die helfen, das Leben mit der Erkrankung leichter zu meistern.

Um den Bedürfnissen Betroffener bestmöglich gerecht zu werden, haben Ärzte, Krankenschwestern und Patientenorganisationen gemeinsam mit dem Team von Abbott Care das Programm überarbeitet und optimiert. Abbott Care informiert umfassend zu entzündlichen Darm-erkrankungen (wie Morbus Crohn), zu entzündlichem Rheuma (wie rheumatoide Arthritis, Psoriasis-Arthritis, Morbus Bechterew und Kinder- und Jugendrheuma) und zu Psoriasis. Das Patientenservice-Programm bietet Betroffenen eine Stütze im Umgang mit der Erkrankung, es kann das Arztgespräch allerdings nicht ersetzen. Vielmehr versteht sich Abbott Care als Therapiebegleitung.

Wissenswertes auf www.abbott-care.at

Mit Abbott Care erhalten Menschen mit einer chronisch-entzündlichen Erkrankung auf sie zugeschnittene Informationen, wertvolle Tipps und Hilfsmittel für den Alltag. Auf der Webseite

www.abbott-care.at können Interessierte zahlreiche Informationen zur Erkrankung und deren Behandlungsmöglichkeiten abrufen. Video-Clips und Illustrationen fördern das Verstehen der Erkrankung. Darüber hinaus bietet die Webseite Links zu weiterführenden Informationen und Selbsthilfegruppen. Alle Teilnehmer erhalten kostenlose Patientenbroschüren zu Themen wie Ernährung, Sport und Reisen.

Serviceline für registrierte Teilnehmer

Mit der Abbott Care Serviceline steht ein persönlicher Ansprechpartner zur Betreuung von Betroffenen zur Verfügung. Die Serviceline ist werktags von 8:00–20:00 Uhr verfügbar und mit geschultem Personal besetzt.

Abbott Care auch für Ihre Patienten

Lassen Sie sich von Ihrem Abbott-Ansprechpartner genauere Details zu diesem Service geben, denn nicht nur Ihre Patienten, sondern auch Sie als behandelnder Arzt können von Abbott Care z. B. durch die angebotenen Compliance-fördernden Maßnahmen, die Beantwortung häufiger Patientenfragen und die für Sie damit verbundene Zeitersparnis profitieren.

Weitere Informationen:

Abbott Ges.m.b.H.
Monika Seidl
Adherence Manager
A-1230 Wien
Perfektastraße 84A
E-Mail: monika.seidl@abbott.com
Tel.: +43/664/60838111

9. Internationaler TCM-Kongress

TAO

Burn-Out, Gastroenterologie und Schmerz-Syndrom

27.–29. September 2012
Medizinische Universität – Vorklinik
A-8010 Graz, Harrachgasse 21
www.tcmkongress.at

Kreon® (Pankreatin) von Anfang an!

Abbott erweitert seine Kreon®-Familie um Kreon® Micro Granulat.

Ab sofort ist Kreon® Micro Granulat speziell für die Therapie der exokrinen Pankreasinsuffizienz bei Säuglingen, Kleinkindern und Kindern, die keine Kapseln schlucken können, verfügbar.

Kreon® Micro Granulat ist in einer Glasflasche zu 20 g verfügbar und ist für die einfache und angepasste Dosierung mit einem Messlöffel ausgestattet. Dieser Messlöffel entspricht 5000 Lipase-Einheiten (100 mg Granulat). Damit kann eine individuelle Therapie je nach Schweregrad der Erkrankung und Fettgehalt der Nahrung erzielt werden.

Kreon® ist ein apotheken- und rezeptpflichtiges Arzneimittel und wird von Fa. Abbott als Pankreaspräparat in verschiedenen Stärken – Kreon® 10.000, 25.000, 40.000 und Granulat – angeboten.

Kreon® Micro Granulat bietet sich sehr gut für den Einsatz über die Magensonde an.

Weitere Informationen:

Abbott Ges.m.b.H.

Dr. Sanja Travica

Senior Medical Manager

Claudia Tuhy

Product Manager Established Pharmaceuticals

A-1230 Wien

Perfektastraße 84A

E-Mail: sanja.travica@abbott.com

claudia.tuhy@abbott.com



1206091-(00)-11072012

Mit freundlicher Unterstützung
der Firma Abbott

Fachkurzinformation:

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. **Kreon Micro Granulat:** 100 mg Granulat (entsprechend 1 Messlöffel) enthält 60,12 mg Pankreatin, entsprechend 5000 Lipase-, 3600 Amylase- und 200 Protease-Einheiten nach Ph.Eur. Hergestellt aus porcine Bauchspeicheldrüsengewebe. Sonstige Bestandteile: Mikropelletkern: Macrogol 4000, Überzug: Hypromellosephthalat, Cetylalkohol, Triethylcitrat, Dimeticon 1000. **Anwendungsgebiete Kreon-Kapseln und Kreon-Granulat:** Therapie der exokrinen Pankreasinsuffizienz bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen. Eine exokrine Pankreasinsuffizienz steht häufig mit folgenden Krankheitsbildern in Zusammenhang, aber ist nicht darauf beschränkt: – Mukoviszidose (cystischer Fibrose), – Chronische Pankreatitis, – Pankreasoperationen, – Magenresektion, – Bauchspeicheldrüsenkrebs, – Gastrointestinalen Bypassoperationen (z. B. Billroth II Resektion), – Verschluss des Bauchspeicheldrüsen- oder Gallenganges (z. B. durch einen Tumor), – Shwachman-Diamond Syndrom, – Akute Pankreatitis. **Anwendungsgebiete Kreon Micro Granulat:** Therapie der exokrinen Pankreasinsuffizienz bei Säuglingen, Kleinkindern und Kindern. Eine exokrine Pankreasinsuffizienz steht häufig mit Mukoviszidose (cystischer Fibrose) in Zusammenhang, ist aber nicht darauf beschränkt. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Pankreatin gewonnen aus Schweinepankreas bzw. nachgewiesener Schweinefleischallergie oder einen der sonstigen Bestandteile. **Wirkstoffgruppe:** ATC-Code: A09AA02; Pharmakotherapeutische Klasse: Enzymhaltige Zubereitungen; Multienzyme (Lipase, Protease etc.). **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 **Kreon-Kapseln und Kreon-Granulat** 11/2011. Stand **Kreon Micro Granulat** 12/2011).

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 4. Umschlagseite:

Bezeichnung des Arzneimittels: Aprednislon 1 mg-Tabletten; Aprednislon 5 mg-Tabletten; Aprednislon 25 mg-Tabletten. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Aprednislon 1 mg-Tabletten: Eine Tablette enthält 1 mg Prednisolon. Sonstige Bestandteile: 86,5 mg Lactose-Monohydrat. Aprednislon 5 mg-Tabletten: Eine Tablette enthält 5 mg Prednisolon. Sonstige Bestandteile: 40 mg Lactose-Monohydrat. Aprednislon 25 mg-Tabletten: Eine Tablette enthält 25 mg Prednisolon. Sonstige Bestandteile: 30 mg Lactose-Monohydrat. Die vollständige Auflistung siehe Liste der sonstigen Bestandteile. **Anwendungsgebiete:** Aprednislon ist bei allen Krankheiten angezeigt, die auf eine systemische Glucocorticoidtherapie ansprechen und wird bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren angewendet. **Substitutionstherapie:** – Nebennierenrinden-Insuffizienz jeglicher Genese, z. B. Morbus Addison, Hemmtherapie bei adrenogenitalem Syndrom (AGS) jenseits des Wachstumsalters, ACTH-Mangel (wie Sheehan-Syndrom); Mittel der ersten Wahl sind Hydrocortison und Cortison – Stresszustände nach langfristiger Cortisontherapie. **Rheumatologie:** – Rheumatoide Arthritis (chronische Polyarthritis) hochentzündliche, destruktive Formen und/oder 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 Arthritiden – Carditis rheumatica – Rheumatische Systemerkrankungen (aktive Phasen) – Systemischer Lupus erythematoses – 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, Arzneimittelexantheme – 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, Iridokozylitis, Chorioretinitis, Retinitis (außer Periphere Retinitis), Neuritis nervi optici, Zoster ophthalmicus (erst nach Abklingen der virämischen Phase, d.i. am Ende der 2. Krankheitswoche). **Gastroenterologie:** – Colitis ulcerosa (mit Vorsicht, Perforationsgefahr!) – Morbus Crohn. **Nephrologie:** – Nephrotisches Syndrom. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Prednisolon oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels. Für die kurzfristige Anwendung bei vitaler Indikation gibt es sonst keine Kontraindikationen. – akute Virusinfektionen (z. B. Herpes simplex, Herpes zoster, Poliomyelitis, Varizellen, Masern). – HBsAG-positive chronisch-aktive Hepatitis – ca. 8 Wochen vor bis 2 Wochen nach Schutzimpfungen – Lymphadenitis nach BCG-Impfung – Systemische Mykosen. Bei länger dauernder Therapie: – Ulcus duodeni – Ulcus ventriculi – Schwere Osteoporose – Schwere Myopathien (ausgenommen Myasthenia gravis) – Psychiatrische Anamnese – Glaukom – Poliomyelitis. Mit Totimpfstoffen (z. B. Influenza) kann auch während einer Corticoidtherapie geimpft werden, nicht dagegen mit Lebendimpfstoffen (Röteln, Masern, BCG, Polio, s. o.). Unter reiner Substitutionstherapie können Patienten sowohl Lebend- wie Totimpfstoffe erhalten. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Glucocorticoide, ATC-Code: H02AB06. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Aprednislon 1 mg: Magnesiumstearat, Siliciumdioxid, Hypromellose, Carboxymethylstärke-Natrium, mikrokristalline Cellulose, Talkum, Maisstärke, Lactose-Monohydrat. Aprednislon 5 mg: Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Hypromellose, Magnesiumstearat, Siliciumdioxid, Carboxymethylstärke-Natrium, Talk. Aprednislon 25 mg: Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Carboxymethylstärke-Natrium, Siliciumdioxid, Talk, Magnesiumstearat, mikrokristalline Cellulose. **Inhaber der Zulassung:** Merck GmbH, Zimbargasse 5, 1147 Wien. **Verschreibungspflicht / 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 anspricht (Prophylaxe der Schocklunge) – Status asthmaticus (unbedingt simultan mit Sympathomimetika) – Glottisödem – Quincke-Ödem – Lungenödem infolge Inhalation oder Aufnahme toxischer Substanzen (z. B. Chlorgase, Paraquat, Isocyanid, Schwefelwasserstoff, Phosgen, Nitrosogase). 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 Kardiitis. **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 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: Fortecortin 4 mg-Tabletten. Fortecortin 8 mg-Tabletten. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Fortecortin 4 mg-Tabletten: Jede Tablette enthält 4 mg Dexamethason. Fortecortin 8 mg-Tabletten: Jede Tablette enthält 8 mg Dexamethason. Sonstige Bestandteile: Saccharose und Lactose. **Anwendungsgebiete:** Dexamethason ist in indikations- und substanzabhängiger Dosierung bei allen Krankheiten angezeigt, die auf eine systemische Glukokortikoidtherapie ansprechen. – Hirnödem (ausgelöst durch Hirntumor); – Schädel-Hirn-Trauma; – intrazerebrale Blutung; – neurochirurgische Eingriffe; – Hirnabszess; – zerebraler Insult; – Enzephalitis oder Meningoenzephalitis; – akute Schübe einer fortschreitend chronischen Polyarthrit; – akuter Asthmaanfall, Status asthmaticus; – Anfangsbehandlung einer akuten Erythrodermie; – Anfangsbehandlung eines Pemphigus vulgaris; – Anfangsbehandlung akuter Ekzeme; – Aktive Phasen der Sarkoidose; – Colitis ulcerosa; – Schwere Infektionskrankheiten (in Verbindung mit Antibiotika); – Palliativtherapie maligner Tumoren; – Prophylaxe und Therapie von Zytostatika-induziertem Erbrechen. **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen Dexamethason oder einen der sonstigen Bestandteile von Fortecortin-Tabletten; – systemische Mykosen. Fortecortin-Tabletten dürfen bei länger dauernder Anwendung, die über die Notfalltherapie und die Substitution hinausgeht, nicht angewendet werden, wenn folgende Krankheiten bestehen: – gastrointestinale Ulcera; – höhergradige Osteoporosen; – schwere Myopathien (ausgenommen Myasthenia gravis); – Viren (z.B. Herpes simplex und Herpes zoster (virämische Phase), Varicellen, Poliomyelitis (mit Ausnahme der 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 Antikoagulation) – periartikulärer Kalkifikation – Status asthmaticus – 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) – Viren (z. B. Herpes simplex und Herpes zoster (virämische Phase), Varicellen, Poliomyelitis (mit Ausnahme der bulbärecephalitischen Form)) – HBsAG-positive chronisch aktive Hepatitis – Rosazea – ca. 8 Wochen vor bis 2 Wochen nach Schutzimpfungen – Lymphome nach Tuberkuloseimpfung (BCG) – Eng- und Weitwinkelglaukom. Bei den unter 2. angeführten Anwendungsgebieten sind in jedem Fall die Risiken gegen den zu erwartenden Nutzen abzuwägen. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Fluorierte Glukokortikoide, ATC-Code: H02AB02. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Dinatriumedetat Dihydrat, Kreatinin, Natriumcitrat, Natronlauge, Wasser für Injektionszwecke. **Inhaber der Zulassung:** Merck GmbH, Zimbargasse 5, 1147 Wien. **Verschreibungspflicht/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 – Hirnödem, 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

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 35:

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, Macrogolstearylether, Propylenglycol, Citronensäure-Monohydrat. Treibgas: N-Butan, Isobutan und Propan. **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:** November 2011

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 35:

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 35:

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

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 35:

Bezeichnung des Arzneimittels: Endofalk Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** 1 Beutel enthält: Kaliumchlorid 0,185 g, Natriumchlorid 1,400 g, Natriumhydrogencarbonat 0,715 g, Macrogol 3350 52,500 g. 1 Liter zubereitete Lösung enthält: Kaliumchlorid 0,370 g, Natriumchlorid 2,800 g, Natriumhydrogencarbonat 1,430 g, Macrogol 3350 105 g. 1 Liter zubereitete Lösung entspricht: Kalium 5 mmol/l, Natrium 65 mmol/l, Chlorid 53 mmol/l, Hydrogencarbonat 17 mmol/l, Macrogol 3350 31 mmol/l. **Anwendungsgebiete:** Darmentleerung vor einer Koloskopie. **Gegenanzeigen:** Ileus und Verdacht auf Ileus, gastrointestinale Obstruktion oder Perforation, Gefahr der gastrointestinalen Perforation, hochfluoride 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 35:

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, Natriumcyclyamat, 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 35:

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

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 35:

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 35:

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, Glycin, Povidon, mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Siliciumdioxid, Calciumstearat, Hypromellose, Eudragit E und L, Talkum, Macrogol 6000, Titandioxid (E 171), Eisenoxidgelb (E 172). **Inhaber der Zulassung:** Merck GmbH, Zimbargasse 5, 1147 Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Informationen zu den Abschnitten Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Stand der Information:** Jänner 2012

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 35:

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

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 35:

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



Fortecortin[®]

Das Dexamethason

Solu-Dacortin[®]

Das Prednisolon

Aprednison[®]

Das orale Prednisolon

Fachkurzinformation siehe Seite 44,45

Die 3 Säulen einer Cortison-Therapie