

Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

Moderne Dünndarmendoskopie: Wie und wann?

H. Manner

Stenosen bei Morbus Crohn: Endoskopie vs. Chirurgie

T. Bachleitner-Hofmann

Gastrointestinale Stromatumoren: Aktuelle medikamentöse Strategien

A. Reichardt, P. Reichardt

Aktuelle Bilder

Aktuelles

Kongressbericht

Für Sie gelesen

Pharma-News

Österreichische Gesellschaft
für Gastroenterologie und
Hepatologie

www.oeggh.at

Österreichische Gesellschaft
für Chirurgische Onkologie

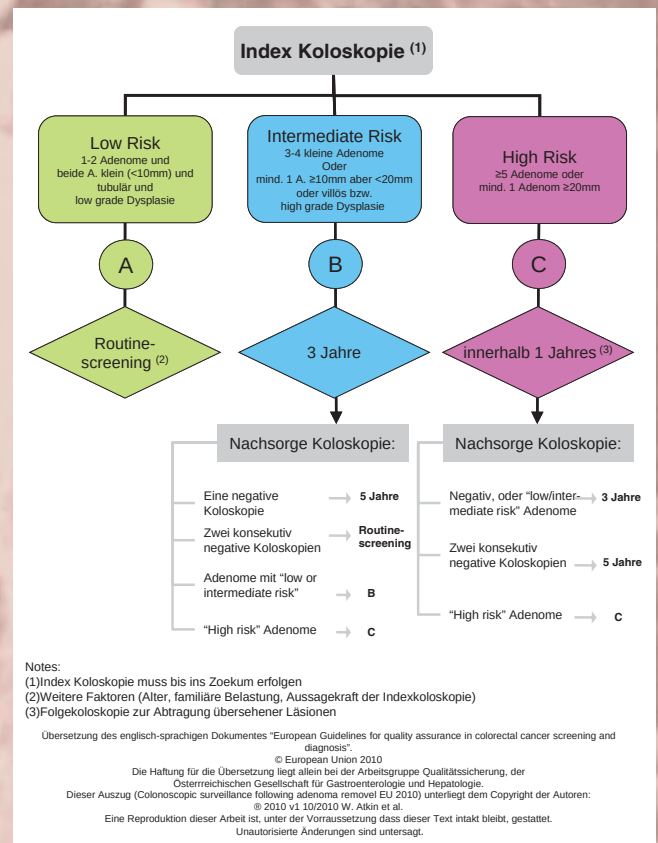
www.aco-asso.at



ÖGGH

ACO ASSO

Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology



www.kup.at/gastroenterologie

Indexed in EMBASE/Compendex, Geobase
and Scopus

Member of the





Bayer HealthCare



Nexavar® beim Hepatozellulären Karzinom nimmt den Tumor in die Zange:

- Kontinuierliche und gezielte Tumorkontrolle¹
- Signifikant verlängertes Überleben¹

Zulassung: Hepatozelluläres Karzinom

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

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

Fachkurzinformation siehe Seite 28

Das wirksame Prinzip bei fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom
und Hepatozellulärem Karzinom



 **Nexavar®**
Sorafenib Filmtabletten

Editorial	5
M. Peck-Radosavljevic	
Moderne Dünndarmendoskopie: Wie und wann?	7
H. Manner	
Stenosen bei Morbus Crohn: Endoskopie vs. Chirurgie	14
T. Bachleitner-Hofmann	
Gastrointestinale Stromatumoren: Aktuelle medikamentöse Strategien	19
A. Reichardt, P. Reichardt	
RUBRIKEN	
Leserbrief	24
Aktuelle Bilder	
Petersen-Hernie nach Magen-Bypass-OP	26
W. Schima, G. Pfarl, A. Klaus	
Aktuelles	
Empfehlungen der ÖGGH zur Darmkrebsvorsorge und Nachsorge nach koloskopischer Polypektomie	29
M. Ferlitsch, P. Salzl, W. Weiss, C. Müller, C. Bannert, P. Knoflach, M. Häfner, M. Peck-Radosavljevic, M. Trauner, M. Gschwantler	
Neue Therapien der chronische Hepatitis C: Prädiktive Faktoren für den Therapieerfolg	32
H. Hofer, P. Ferenci	
Kongressbericht	
Probiotika: Pro & Kontra	36
Für Sie gelesen	38
Pharma-News	40
Hinweise für Autoren	18
Impressum	5

Titelbild: Nachsorge nach koloskopischer Polypektomie. Aus: M. Ferlitsch et al., Empfehlungen der ÖGGH zur Darmkrebsvorsorge und Nachsorge nach koloskopischer Polypektomie, S. 29, Abb. 2.

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. Gschwantler, Wien

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

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

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

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 42 und 43

FAL-12/01-CMC-1-D

MerckSerono

MERCK

Editorial

Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen!

In der vierten Ausgabe des *Journals für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen* 2012 finden Sie als wichtigsten Beitrag die Neufassung der Empfehlungen der ÖGGH zur Darmkrebsvorsorge und -nachsorge nach koloskopischer Polypektomie. Dieses Update orientiert sich einerseits stark an den europäischen Guidelines, andererseits wurde es ergänzt durch die hervorragenden Daten, welche im Rahmen des ÖGGH-Qualitätssicherungsprojekts zur koloskopischen Darmkrebsvorsorge erhoben wurden. Diese Leitlinien stellen einen entscheidenden Schritt zur qualitätsgesicherten flächendeckenden Darmkrebsvorsorge in Österreich dar und haben deshalb für alle endoskopierenden Kollegen große Bedeutung.

Darüber hinaus gibt es einen interessanten Beitrag zur aktuellen Dünndarmendoskopie, welche in den vergangenen Jahren einen deutlichen Aufschwung erhalten hat, sowie eine differenzierte Darstellung zur Therapie von Stenosen bei Morbus Crohn aus chirurgischer Sicht. Neben einem zeitgemäßen Beitrag über medikamentöse Strategien in der Therapie der gastrointestinalen Stromatumoren wird die Ausgabe durch die Darstellung prädiktiver Faktoren für den Therapieerfolg unter den neuen Dreifachtherapien bei chronischer Hepatitis C ergänzt.

Mit freundlichen Grüßen,

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



Lösung von S. 12: 1c; 2b; 3c
Lösung von S. 16: 1b; 2c; 3a
Lösung von S. 23: 1ace; 2b; 3b

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.

Des Kaisers neue Kleider

neu



Fachkurzinformation siehe Seite 28

DurotIV[®]
Esomeprazol

Das Original-Esomeprazol zum Generikapreis

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



Hergestellt in
Fieberbrunn/Tirol

 Gebro Pharma

Moderne Dünndarmendoskopie: Wie und wann?

H. Manner

Kurzfassung: Die Dünndarmendoskopie hat in gerade einmal einem Jahrzehnt eine sehr wichtige Rolle in der gastroenterologischen Diagnostik und Therapie eingenommen. Zu den verfügbaren Methoden zählen die Kapselendoskopie als primäres diagnostisches Werkzeug, sowie die flexiblen Verfahren der Ballon- und Spiralenteroskopie, welche auch die Möglichkeit der Biopsie und Therapie bieten. Während die Kapselendoskopie als optimale Screeningmethode für Dünndarmerkrankungen gilt, weil sie ambulant und ohne Sedierung durchgeführt werden kann, werden die flexiblen Verfahren der Ballon- und Spiralenteroskopie eingesetzt, wenn Biopsien oder eine endoskopische Therapie durchgeführt werden müssen. Unter den flexiblen Verfahren bleibt bis auf Weiteres die Doppelballon- im Vergleich zur Single-Ballon- und Spiralenteroskopie der Goldstandard für die tiefe Enteroskopie, da bei erstge-

nanntem Verfahren die erreichbare Intubations-tiefe und die Rate an kompletten Enteroskopien relativ höher ist. Dennoch haben auch die anderen flexiblen Verfahren ihren Platz in Diagnostik und Therapie, da nicht in jedem Fall eine komplette Enteroskopie erzielt werden muss, um die Diagnose zu sichern.

Schlüsselwörter: Dünndarmendoskopie, Enteroskopie, Ballonenteroskopie, Spiralenteroskopie, Kapselendoskopie

Abstract: Enteroscopy in the Year 2012: When Do We Need It and How Should We Do It? Small-bowel endoscopy has seen an expanding role in gastroenterology during the last decade. Nowadays, capsule endoscopy, balloon enteroscopy, as well as spiral enteroscopy enable the endoscopist not only to achieve a high diagnostic yield in the small bowel, but also to take biopsies

or to carry out endoscopic treatment effectively and safely.

Capsule endoscopy is considered the optimal screening tool in case of suspected small-bowel disorder. It can be carried out in an ambulatory setting and the patient is not in need of sedation.

Double-balloon enteroscopy remains the gold standard in deep small-bowel endoscopy because intubation depth and the rate of complete enteroscopies are relatively higher in comparison with single-balloon enteroscopy and spiral enteroscopy. However, in daily clinical practice, total enteroscopy may not be required to make a diagnosis in the small bowel. **J Gastroenterol Hepatol Erkr 2012; 10 (4): 7–13.**

Key words: small-bowel endoscopy, enteroscopy, balloon enteroscopy, spiral enteroscopy, capsule endoscopy

■ Einführung

Seit gerade einmal einem Jahrzehnt besteht die Möglichkeit, den gesamten Dünndarm des Menschen ohne offene Operation endoskopisch einzusehen. Vorher bestand einzig in der intraoperativen Endoskopie (IOE) die Möglichkeit, den gesamten Dünndarm zu untersuchen. Die Weiterentwicklung der Dünndarmendoskopie stellt einen Quantensprung der Gastroenterologie dar.

Im Jahr 2000 wurde die Dünndarmkapsel erstmalig von der Arbeitsgruppe Paul Swains beschrieben [1]. Die Entwicklung der Dünndarmendoskopie ging dann in rasantem Tempo weiter: Yamamoto et al. [2] aus Japan beschrieben 2001 erstmalig die Anwendung der Doppelballon-Endoskopie (DBE), die nun im Vergleich zur Kapselendoskopie auch die Möglichkeit der Biopsie und endoskopischen Therapie im gesamten Dünndarm bot.

2003 wurde die DBE erstmalig in der westlichen Welt durch die Wiesbadener Arbeitsgruppe eingesetzt [3]. Als vereinfachte Form der Ballonendoskopie wurde 2007 die Single-Ballon-Enteroskopie (SBE) durch die Ludwigshafener Gruppe vorgestellt [4]. Neuester Spieler am Markt ist die Spiralendoskopie (SpE), die erstmalig im Jahr 2008 durch die Gruppe um Ackerman aus den USA vorgestellt wurde und stetig an Bedeutung gewinnt [5].

Mit den neuen Methoden ist unter bestimmten Voraussetzungen die komplette Enteroskopie, also das Einsehen des gesamten

mittleren Dünndarms, der eine Länge von ca. 5–6 m hat, möglich. Hierzu ist meist eine Kombination aus peroraler und perianaler Enteroskopie erforderlich. Eine totale Enteroskopie allein über den oralen Zugangsweg ist nur in < 10 % der Fälle bei ausreichender Expertise des Endoskopikers und bei Anwendung der DBE als aktueller Goldstandard der tiefen Dünndarmendoskopie möglich.

Der Vorteil der Kapselendoskopie liegt generell darin, dass sie ohne Sedierung ambulant und komfortabel durchführbar ist. Gerade einmal so groß wie das Endglied des kleinen Fingers, kann sie von den meisten Patienten unkompliziert geschluckt werden. Auf der anderen Seite bietet nur die flexible Enteroskopie die Möglichkeit einer Biopsie oder Therapie, reichend von der Argonbeamer-Therapie bei Vorliegen von Gefäßmissbildungen bis hin zur Ballondilatation bei Crohn-Stenosen.

■ Moderne Methoden der Dünndarmendoskopie

Kapselendoskopie

Eine Übersicht über die verschiedenen verfügbaren Systeme der Dünndarm-Kapselendoskopie (KE) gibt Tabelle 1. Am häufigsten eingesetzt wird die Kapsel der Fa. Given Imaging, Israel. Unter Anwendung dieses Systems wurde die größte Zahl an Studien publiziert.

Hauptanwendungsgebiete der KE sind die obstruktionale gastrointestinale Blutung, der M. Crohn sowie der Verdacht auf einen M. Crohn, und die Überwachung von Polyposis-Patienten. Letztere sind in der Mehrzahl Patienten mit Peutz-Jeghers-Syndrom oder familiärer adenomatöser Polyposis (FAP). Weitere Indikationen, die aber im klinischen Alltag weitaus seltener bestehen, sind z. B. die therapieresistente Sprue oder ein Z. n. Dünndarmtransplantation.

Eingelangt am 16. August 2011; angenommen am 8. September 2011; Pre-Publishing Online am 16. Jänner 2012

Aus der Klinik für Innere Medizin II, HSK Wiesbaden, Deutschland

Korrespondenzadresse: PD Dr. med. Hendrik Manner, Klinik für Innere Medizin II, HSK Wiesbaden, D-65199 Wiesbaden, Ludwig-Erhard-Straße 100; E-Mail: HSManner@gmx.de

Obskure gastrointestinale Blutung

Unter einer obskuren gastrointestinalen (GI-) Blutung versteht man eine Blutung, deren Quelle trotz Durchführung von Ösophago-Gastro-Duodenoskopie (ÖGD) und Ileokoloskopie unklar geblieben ist. Liegt die Blutungsquelle im Dünndarmbereich zwischen Papille und terminalem Ileum, so spricht man heutzutage von einer mittleren GI-Blutung. Vor wenigen Jahren noch wurden nur obere und untere GI-Blutung voneinander abgegrenzt, weil der Dünndarm die letzte diagnostische Lücke im GI-Trakt war.

Zeigt sich lediglich eine Eisenmangelanämie oder ein positiver Hämoccult-Test, spricht man von einer okkulten GI-Blutung; bei manifesten Blutungszeichen wie Teerstuhl oder Hämatochezie liegt eine overt GI-Blutung vor. Dementsprechend lässt sich die obskure GI-Blutung in die obskur-okkulte oder obskur-overt Blutung unterteilen.

Natürlich sollte man trotz der Begeisterung für die neuen Verfahren nicht vergessen, dass die weit überwiegende Anzahl von potenziellen Blutungsquellen im oberen und unteren GI-Trakt liegen – also in den Bereichen, die sich auch weiterhin mit einer normalen ÖGD oder Ileokoloskopie gut einsehen lassen.

Welche Diagnosen aber lassen sich stellen, wenn sich mittels Durchführung einer KE die Diagnose einer mittleren GI-Blutung erhärten lässt?

Die häufigste Diagnose stellen die Angiodysplasien mit ca. 60 % der Fälle dar. Der Terminus „Angiodysplasie“ ist hierbei ein klinisch weithin gebräuchlicher Sammelbegriff für kleinere vaskuläre Malformationen, wie Angiektasien oder Teleangiektasien.

Bei ca. 30 % der Patienten finden sich Erosionen und Ulzerationen. Diese Läsionen sind primär unspezifisch; die Beurteilung der Läsionen ist nur anhand des klinischen Gesamtbilds und der Anamnese des Patienten möglich, treten sie doch u. a. unter NSAR-Einnahme, bei Crohn-Patienten, Infektionen oder nach Radiatio auf. Ein Fallstrick besteht darin, dass solche Läsionen als Nebenbefund bei ca. 15 % der gesunden Patienten gefunden werden können.

Bei 10 % der Patienten schließlich lassen sich Dünndarmtumoren oder andere Entitäten, wie z. B. ein Meckel-Divertikel, besonders bei jungen Patienten, als Blutungsursache nachweisen. Werden übrigens Metastasen eines anderweitigen Primarius im Dünndarm gefunden, so stammen diese Metastasen

häufig von einem malignen Melanom. Dies unterstreicht die Wichtigkeit einer gründlichen Anamneseerhebung bei den Patienten.

Für den Kliniker stellt sich die Frage, bei welcher Blutungskonstellation man eine positive diagnostische Ausbeute der KE erwarten kann.

May et al. [6] sowie Bresci et al. [7] konnten zeigen, dass folgende Faktoren einen positiven Einfluss auf die diagnostische Ausbeute hatten: ein niedriger Hämoglobinwert vor Untersuchung, ein hoher Transfusionsbedarf, eine lange Blutungsdauer, ein möglichst kurzes Intervall zwischen stattgehabter Blutung und Durchführung der KE bzw. eine noch andauernde GI-Blutung sowie ein overter Blutungstyp im Vergleich zur obskuren GI-Blutung.

Je aktiver also die mittlere GI-Blutung erscheint, desto höher liegt die Chance für den Gastroenterologen, im Dünndarm eine Blutungsquelle zu finden.

Kapselendoskopie bei bekanntem Morbus Crohn

Wie oben aufgeführt, gilt der M. Crohn als eine wichtige Indikation für die KE. Diese Indikation ist aber wiederholt Gegenstand von Diskussionen gewesen, da bei den betroffenen Patienten die Diagnose des M. Crohn bereits in der Vorgeschichte gestellt wurde und somit der Einfluss der Kapseldiagnostik auf das weitere klinische Vorgehen limitiert sein kann.

Welche Rolle die Dünndarmkapsel bei Patienten mit einem bekannten M. Crohn wirklich spielt, wurde im Rahmen einer Metaanalyse bereits vor einigen Jahren untersucht [8]. In diese Analyse fanden 11 Studien mit insgesamt 223 Patienten Eingang. Die KE zeigte sich radiologischen Verfahren gegenüber in der Beurteilung mukosaler Veränderungen überlegen, vor allem im Bereich des proximalen und mittleren Dünndarms. Die diagnostische Ausbeute der KE lag bei 40–60 % der Patienten.

Ein Problem der KE bei vorbekanntem M. Crohn besteht generell darin, dass bei Verdacht auf oder bei bekannter Dünndarmstenose, wie sie beim M. Crohn in bis zu 10 % der Fälle auftreten kann, bereits eine Kontraindikation für die KE besteht. Bei Stenoseverdacht sollte also entweder der flexiblen Enteroskopie (z. B. der DBE) der Vorzug gegeben werden oder aber z. B. mittels MR-Enterographie eine relevante Stenose ausgeschlossen werden.

Auch ist die klinische Relevanz der KE bei bereits bekanntem M. Crohn fraglich: Meist besteht bei diesen Patienten bereits eine Crohn-spezifische Therapie aufgrund der Krankheitsaktivität in anderen Teilen des GI-Trakts. Auf der anderen Seite kann die KE z. B. bei solchen Patienten hilfreich sein, die ein schlechtes Therapieansprechen trotz guter Krankheitskontrolle im unteren GI-Trakt haben.

Kapselendoskopie und Verdacht auf Morbus Crohn

Da in dieser Patientengruppe die Diagnose eines M. Crohn noch nicht bestätigt werden konnte, ist die klinische Bedeutung des KE-Befundes erheblich für das weitere therapeutische Vorgehen. Bei Verdacht auf eine Dünndarmstenose besteht allerdings eine Kontraindikation für die KE. Auf eine solche Stenose weist

Tabelle 1: Übersicht über aktuell verfügbare Dünndarm-Kapselendoskopiesysteme

	Pillcam SB2	Endo Capsule	MiroCam	OMOM Capsule
Hersteller	Given Imaging, Israel	Olympus, Japan	IntroMedic, Korea	Chongqing Jinshan STG, China
Bilder/Sek.	2	2	3	0,5–2
Sichtwinkel	156°	145°	150°	140°
Aufzeichnungsdauer (h)	9	9	11	7–9

in der Regel eine Anamnese von wiederholten abdominalen Schmerzen hin, typischerweise nach einem bestimmten Intervall nach Nahrungsaufnahme.

Wie bei der obskuren GI-Blutung verhält es sich auch bei der Indikation „Verdacht auf M. Crohn“ so, dass die diagnostische Ausbeute erheblich von der richtigen Patientenauswahl abhängt. Grundsätzlich kommen alle Patienten für die KE-Diagnostik infrage, die eine typische Crohn-Symptomatik bei negativer ÖGD und Ileokoloskopie aufweisen. Die Symptomatik kann z. B. aus Diarrhö, abdominalen Schmerzen oder Gewichtsverlust bestehen.

Wann aber ist ein Patient verdächtig genug auf einen M. Crohn, sodass sich die KE wirklich lohnt?

Das Vorliegen von Bauchschmerzen alleine reicht nicht für ein befriedigendes KE-Ergebnis aus [9]. Dann findet sich nur eine diagnostische Ausbeute von bis zu 6 %. Liegt zusätzlich eine Diarrhö vor, so steigt die mögliche diagnostische Ausbeute auf immer noch unzureichende 13 % an [10].

Finden sich so genannte „Plus-Symptome“ beim Patienten, kann sich die KE aber lohnen: Liegen zusätzlich zu Schmerzen und Diarrhö auch Gewichtsverlust oder Laborveränderungen, wie eine Anämie oder eine Erhöhung der Entzündungsparameter, vor, steigt die Ausbeute der KE auf 40 % an [11].

Kapselendoskopie: Zukünftige Entwicklungen

Als Beispiele sei hier die Kapsel mit kleinen Füßchen für die Fortbewegung oder auch die magnetisch gesteuerte Kapselendoskopie genannt [12]. Inwieweit die relativen Nachteile der Kapsel – das Fehlen der Biopsiemöglichkeit oder therapeutischer Möglichkeiten – in Zukunft überwunden werden, bleibt abzuwarten.

Ballonenteroskopie

Seit über die Doppelballon-Enteroskopie (DBE) hinaus auch die Single-Ballon-Enteroskopie (SBE) verfügbar ist, werden beide Systeme unter dem Begriff „Ballonendoskopie“ eingeordnet.

Doppelballon-Enteroskopie

Die DBE (Fa. Fujinon, Willich, Deutschland) ist ein Enteroskopiesystem mit 2 Ballonen. Ein Ballon wird auf der Spitze

des Endoskops angebracht, ein weiterer ist vorne an einem Übertubus angebracht, welcher auf das Endoskop aufgebracht wird (Doppelballon). Beide Ballone lassen sich über ein Pumpensystem aufblasen und wieder ablassen. Durch konsekutives Verschieben von Endoskop und Übertubus und anschließenden Rückzug nach Aufblasen der Ballone wird der Dünndarm zieharmonikaartig auf den Übertubus aufgefädelt. Im weltweiten Mittel können so orale Vorschubtiefen von 250 cm postpylorisch bzw. anale Vorschubtiefen von 150 cm proximal der Ileozökalklappe erreicht werden. In erfahrenen Zentren können diese Marken jedoch häufig überschritten werden.

Single-Ballon-Enteroskopie

Die SBE (Fa. Olympus, Hamburg, Deutschland) stellt eine vereinfachte Version der DBE dar: Das System hat nur einen Ballon auf der Spitze des Übertubus. Die Stabilität der Endoskopspitze im Dünndarm beim Rückzug wird durch Ansaugen des Dünndarms bzw. Anwinkeln der Endoskopspitze erreicht.

Grundsätzlich lässt sich auch das Fujinon-System als Single-Ballon-Gerät einsetzen, indem man darauf verzichtet, den Ballon auf die Endoskopspitze aufzubringen. Für die Montage werden auch nur wenige Minuten benötigt.

Therapeutische Optionen der Ballonendoskopie

Im Vergleich zur KE bietet nur die flexible Ballonendoskopie (DBE und SBE) bzw. in eingeschränktem Maße die Spiralenteroskopie die Möglichkeit, im tiefen Dünndarm eine endoskopische Therapie durchzuführen.

Das wichtigste Verfahren stellt die Argon-Plasma-Koagulation (APC) für die Ablation vaskulärer Malformationen dar [13, 14]. Zu letzteren zählen z. B. Angiodysplasien (Abb. 1) oder das Ulcus Dieulafoy. In den vergangenen Jahren war wiederholt Gegenstand der Diskussion, ob die APC-Therapie von Angiodysplasien (Abb. 2) auf lange Sicht überhaupt einen Vorteil für die Patienten bringt. Erfahrungswert aus dem klinischen Alltag ist in der Tat, dass ein bedeutender Anteil von Patienten einer wiederholten APC-Therapie im Dünndarm bedarf.

Nun konnte eine Studie aus der Wiesbadener Arbeitsgruppe erstmals anhand einer Fallserie mit einer langen Nachbeobach-



Abbildung 1: DBE-Befund einer Angiodysplasie im mittleren Dünndarm.



Abbildung 2: Argonbeamer-Therapie bei Angiodysplasien.

tungsdauer zeigen, dass die APC von Angiodysplasien im Dünndarm bei Patienten mit mittlerer GI-Blutung tatsächlich einen Nutzen hat [15]. In diese Studie wurden während eines Zeitraums von 2,5 Jahren insgesamt 63 Patienten mit mittlerer GI-Blutung eingeschlossen, die mindestens eine DBE mit APC-Therapie erhielten. Bei 88 % der Patienten fanden sich Angiodysplasien als Blutungsquelle. Die APC-Therapie hatte sowohl einen positiven Effekt auf den Hämoglobin-Verlauf als auch auf den Bedarf an Bluttransfusionen. Interessanterweise trat bei > 40 % der Patienten ein Blutungsrezidiv auf, und dies vor allem bei Patienten mit M. Osler. Die Arbeit zeigte also nicht nur, dass die APC effektiv ist, sondern auch, dass bei Risikopatienten wie den Osler-Patienten initial ein besonders gründliches Arbeiten erforderlich ist [15]. Dies kann z. B. durch das Erreichen einer kompletten Enteroskopie mit Ablation möglichst aller AD erzielt werden.

Ein faszinierendes Feld für die Dünndarmendoskopie stellen auch die Polypektomien dar, die heutzutage eine Operation des Patienten oft überflüssig machen. Von diesem neuen Vorgehen profitieren besonders Patienten mit Polyposis-Syndromen, z. B. mit Peutz-Jeghers-Syndrom (Abb. 3). Für die Überwachung in dieser Patientengruppe allerdings ist – falls möglich – der KE oder der MR-Enterographie der Vorzug zu geben, da sie weniger bzw. nicht-invasive Methoden verglichen mit der Ballonendoskopie sind. Nur bei Polypen > 1 cm ist in einem zwei-

ten Schritt eine Polypektomie mittels flexibler Enteroskopie angezeigt.

Bei Dünndarmstenosen, wie z. B. bei M. Crohn, können effektiv endoskopische Ballondilatationen vorgenommen werden. Eine Lumenweite von 18–20 mm wird angestrebt, im Einzelfall auch weniger. Die Dilatation sollte vorsichtig und stufenweise erfolgen. Als besonders geeignet für eine Ballondilatation haben sich kurzstreckige Stenosen mit relativ geringer entzündlicher Aktivität herausgestellt (Abb. 4, 5). Oftmals ist eine wiederholte Dilatation erforderlich. Nur bei Versagen wiederholter Ballondilatationen bzw. bei komplexen oder nicht erreichbaren Stenosen ist eine chirurgische Strikturotomie angezeigt, wenn auch bisher kein randomisierter Vergleich zwischen endoskopischem und chirurgischem Vorgehen durchgeführt wurde [16].

Darüber hinaus ist die Ballonendoskopie hilfreich zur Extraktion von Fremdkörpern aus dem Dünndarm, z. B. nach Verschlucken von Zahnteilen, oder bei Bergung einer hängengebliebenen Dünndarmkapsel im Bereich einer Crohn-Stenose.

Richtet man den Blick über die „normale“ Dünndarmendoskopie hinaus, so wird die Ballonendoskopie effektiv für die ERCP bei chirurgisch veränderter Anatomie, wie z. B. nach Anlage einer biliodigestiven Anastomose (Abb. 6), bei Roux-Y-Situation oder nach Adipositaschirurgie eingesetzt. Ein wei-

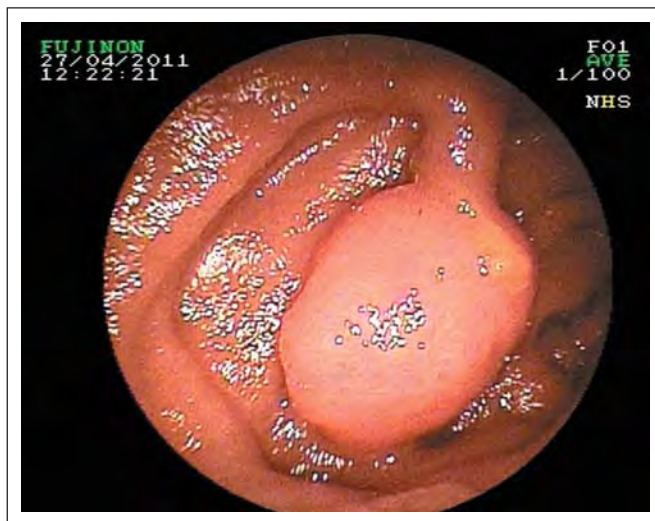


Abbildung 3: Endoskopisches Bild eines Peutz-Jeghers-Polypen.

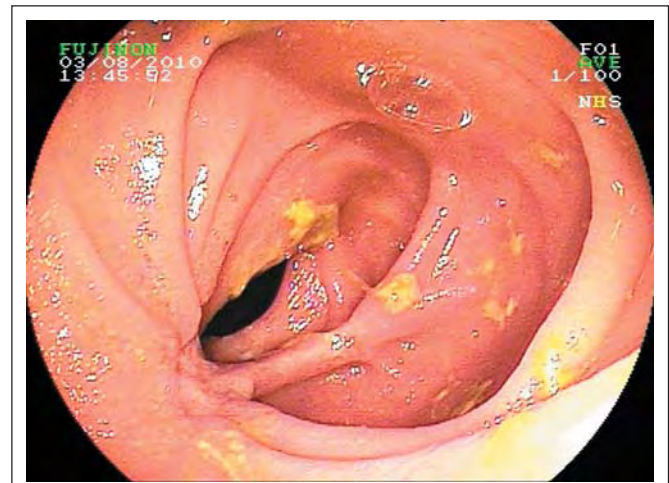


Abbildung 4: Dünndarmstenose bei M. Crohn.

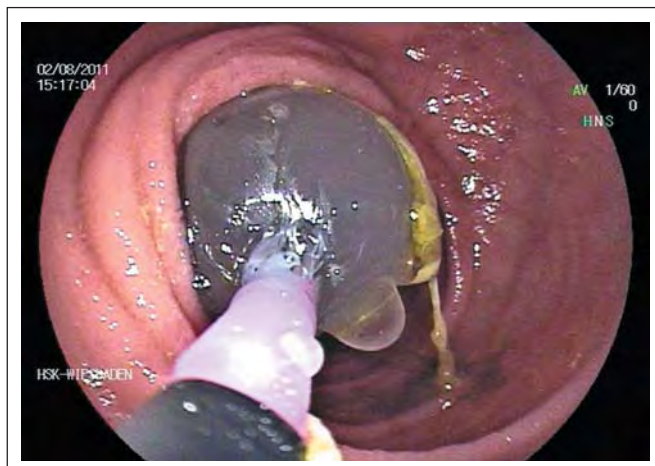


Abbildung 5: Ballondilatation einer Crohn-Stenose mittels Ballonendoskopie.

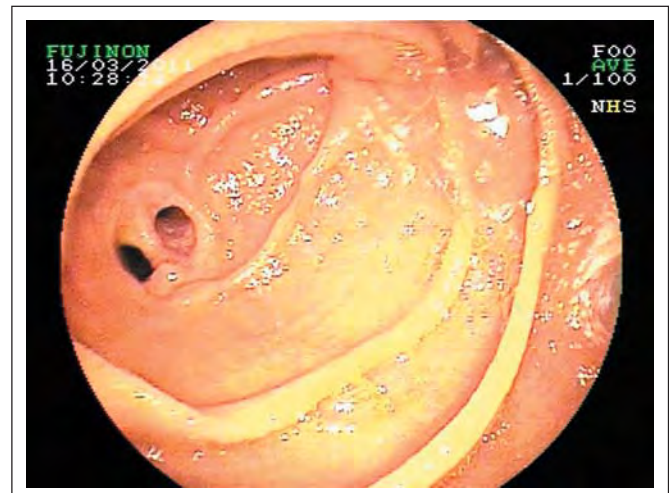


Abbildung 6: Biliodigestive Anastomose, mittels herkömmlicher ERPC nicht zugänglich.

teres Einsatzfeld stellt die schwierige Koloskopie dar, wenn man aufgrund ausgeprägter Schleifenbildung mit Koloskop oder pädiatrischem Koloskop keine ausreichende Kolonintubation erzielen kann.

Doppel- und Single-Ballon-Enteroskopie im Vergleich

In den vergangenen Jahren kam wiederholt die Frage auf, welches Ballonendoskopie-Verfahren bei der Intubationstiefe bzw. der Rate an totalen Enteroskopen überlegen sei – die zuerst entwickelte DBE (Fujinon, Willich, Deutschland) oder die wenige Jahre später nachgefolgte SBE (Olympus, Hamburg, Deutschland). Zu dieser Fragestellung wurde erst kürzlich eine Multicenter-Studie publiziert, welche randomisiert die DBE mit der SBE verglich und als primäres Zielkriterium die Rate an kompletten Enteroskopen hatte [17]. Die Rate an kompletten Enteroskopen betrug 66 % in der DBE- und 22 % in der SBE-Gruppe. Auch ergab sich bei signifikant mehr Patienten der DBE-Gruppe eine therapeutische Konsequenz. Eine relevante Komplikation fand sich in keiner der beiden Gruppen. Die Studie zeigte somit, dass die DBE der SBE in der Komplettierung der Dünndarmuntersuchung überlegen ist [17].

Es wird jedoch im klinischen Alltag nicht immer erforderlich sein, den gesamten Dünndarm, beispielsweise in einer Kombination aus oralem und analem Zugangsweg, zu endoskopieren. Findet man z. B. im Rahmen der ersten Dünndarmendoskopie eine relevante Blutungsquelle, so muss nicht unbedingt eine Komplettierung der Dünndarmendoskopie erzwungen werden.

Wie bereits erwähnt lässt sich das Fujinon-System ebenfalls als Single-Ballon-Gerät einsetzen bei Verzicht auf Montage des zweiten Ballons auf die Endoskopspitze. Dies kann wenige Minuten Aufbaudauer sparen, hat nach Studienlage aber eine etwas geringe Eindringtiefe in den Dünndarm zur Folge. Bei Einsatz der Ballonendoskopie für die schwierige Koloskopie kann in der Regel auf den zweiten Ballon verzichtet werden.

Spiralenteroskopie

Grundlagen zur Spiralenteroskopie

Das neueste System am Markt der modernen flexiblen Dünndarmendoskope ist das „Spiralenteroskop.“ Es sticht dadurch hervor, dass bei seiner Anwendung mit einer sehr kurzen Vorschubzeit eine vergleichbare Eindringtiefe zur Ballonendoskopie erreicht werden kann. In mehreren Fallserien zur Spiralenteroskopie (SpE) betrug die Vorschubdauer ca. 20–30 Min.

Die SpE ist nicht wie die DBE oder SBE ein eigenständiges Endoskopiesystem, sondern besteht aus einem gewindeförmigen Übertubus, der sich flexibel auf Kinderkoloskope und Enteroskope aufbringen lässt. Der Durchmesser des Spiralübertubus ist weiter als jener von Ballon-Übertuben, sodass die mechanische Belastung, besonders bei voroperierten Patienten oder im Bereich anatomischer Engen, höher ist. Darüber hinaus sollte bei älteren Patienten eher einer Ballonendoskopie-Untersuchung der Vorzug gegeben werden.

Spiralenteroskopie und Doppelballon-Enteroskopie im Vergleich

Daten zum direkten Vergleich zwischen dem bisherigen Goldstandard der Dünndarmendoskopie, der DBE, und der neuen Spiralenteroskopie (SpE) fehlten bisher.

Eine Studie aus der Wiesbadener Arbeitsgruppe, die erst kürzlich in *Endoscopy* publiziert wurde, hat sich mit diesem Thema beschäftigt [18]. In dieser Studie wurde die orale DBE mit der oralen SpE randomisiert und überkreuzt („cross-over“) verglichen. Die Patienten wurden mit jeweils beiden Verfahren in zufällig ausgewählter Reihenfolge untersucht. Primäres Zielkriterium der Studie war die maximale Vorschubtiefe. Der Punkt des tiefsten Vorschubes in den Dünndarm wurde im Rahmen der zuerst durchgeführten Untersuchung mittels Tuscheinjektion markiert.

Es ergaben sich die folgenden Ergebnisse: Die mittlere Eindringtiefe war in der DBE-Gruppe signifikant höher als in der SpE-Gruppe (310 vs. 250 cm). Andererseits wurde bestätigt, dass der Vorschub bei der SpE deutlich schneller ist: 24 vs. 43 Min. bei der DBE.

Die DBE sollte aufgrund ihrer größeren Intubationstiefe weiterhin als Goldstandard der tiefen Dünndarmendoskopie angesehen werden. Auf der anderen Seite kann die Spirale für den oralen Zugangsweg eine gute Alternative zur Ballonendoskopie sein, wenn der Patient weder eine durch Voroperationen veränderte anatomische Situation noch ein hohes Alter hat.

Spiralenteroskopie: Was die Zukunft bringt

Die so genannte „Power-Spirale“, ein mittels Pedal gesteuerter, in das Enteroskop integrierbarer Spiralaufsatz, verspricht eine sehr schnelle Dünndarmendoskopie mit einer dann höheren Eindringtiefe im Vergleich zur bisherigen SpE. Die Zulassung auf dem europäischen Markt steht aus.

■ Klinischer Einsatz der modernen Enteroskopieverfahren

Wie geht man unter Kenntnis der Vor- und Nachteile der verfügbaren Enteroskopiemethoden im klinischen Alltag sinnvoll vor, um effektiv und in adäquater Zeit eine Diagnose und gegebenenfalls Therapie von Dünndarmläsionen zu erreichen?

Die häufigste Indikation zur Dünndarmendoskopie ist die obstrukte gastrointestinale Blutung. Ist die Blutung akut und die vermutete Blutungsquelle im Dünndarm zeitnah therapiebedürftig, so sollte man primär die Ballon- oder Spiralendoskopie einsetzen, denn dann kann man direkt therapeutisch vorgehen.

Hat man aber etwas Zeit, z. B. bei der Abklärung einer Eisenmangelanämie oder eines positiven Hämoculttests, so sollte zuerst die Kapselendoskopie als optimale Screeningmethode eingesetzt werden. Sollte sich in dieser ein z. B. mittels Biopsie abklärungsbedürftiger Befund (z. B. Tumor) oder therapiebedürftiger Befund (z. B. Angiodysplasien) zeigen, kann die Ballonendoskopie als zweiter Schritt eingesetzt werden.

Wichtig ist, dass vor Untersuchung des Dünndarms eine Blutungsquelle im oberen und unteren GI-Trakt sicher ausgeschlossen wurde, denn die meisten Blutungen treten in diesen Bereichen auf. Die Frage, ob die Ösophago-Gastro-Duodenoskopie sowie die Ileokoloskopie unter guten Sichtbedingungen und komplett durchgeführt wurden, sollte immer mit „ja“ beant-

wortet werden, bevor man die Indikation zu Kapsel- oder Ballonendoskopie stellt.

Als einfache und kosteneffektive Methode vor der Dünndarmendoskopie hat sich auch die Abdomensonographie herausgestellt, da sie Raumforderungen oder Darmwandverdickungen darstellen kann, welche das weitere Vorgehen beeinflussen können.

Nicht zu vergessen ist trotz des Rausches der neuen Enteroskopieverfahren die seit vielen Jahren etablierte Push-Enteroskopie, die sich eines einfachen Übertubus ohne Ballon bedient. Zwar ist ihre Eindringtiefe hinter den Pylorus auf 70–80 cm begrenzt, jedoch kann bei manchen Patienten bereits in diesem proximalen Dünndarmbereich die Diagnose gestellt oder eine Therapie vorgenommen werden. Der Vorteil zu den Ballonverfahren liegt in einer unkomplizierteren schnelleren Anwendung mit in der Regel geringerem Personalbedarf.

Die Ballon- oder Spiralenteroskopie hingegen ist eine 3–4-Personen-Prozedur. Der Untersucher führt das Endoskop, Assistenz 1 führt den Übertubus und Assistenz 2 unterstützt bei Interventionen. Ein zusätzlicher Arzt ist gegebenenfalls für die Sedierung bei komplizierter oder langdauernder Untersuchung oder schlechtem Allgemeinzustand des Patienten notwendig.

■ Zusammenfassung

Die neuen Methoden der Dünndarmendoskopie sollten nach guter Auswahl geeigneter Patienten eingesetzt werden. Ansonsten ist die Chance für den Kliniker gering, eine positive Ausbeute der gewählten Untersuchung zu erlangen.

Wie sollte die Dünndarmendoskopie heutzutage erfolgen? Mit der Kapselendoskopie, der Ballonendoskopie (Doppel- oder Single-Ballon-Endoskopie) oder auch der Spiralenteroskopie. Für die ersten 70–80 cm hinter dem Pylorus kann jedoch auch der Einsatz der seit vielen Jahren etablierten Push-Enteroskopie ausreichen.

Die Kapselendoskopie zeichnet sich dadurch aus, dass sie komfortabel und ambulant durchführbar ist. Man braucht keine Sedierung. Möchte man aber im tiefen Dünndarm biopsieren oder therapeutisch intervenieren, benötigt man ein flexibles Enteroskopieverfahren.

Die Doppelballon-Enteroskopie kann als Goldstandard der tiefen Dünndarmendoskopie angesehen werden, da sie bezüglich Intubationstiefe und Rate an kompletten Enteroskopien sowohl der Single-Ballon- als auch der Spiralenteroskopie überlegen ist. Zentren, die primär die SBE oder die Push-Enteroskopie vorhalten, werden in der Regel zuerst versuchen, mit diesen Verfahren das diagnostische und therapeutische Ziel zu erreichen. Die DBE kann dann im Bedarfsfall an einem anderen Zentrum erfolgen.

■ Interessenkonflikt

Der Autor erhält Honorare für Unterrichtstätigkeit im Rahmen von Endoskopie-Workshops der Fa. Fujifilm, Willich, Deutschland.

■ Relevanz für die Praxis und Fragen

Eine gute Auswahl der Patienten für die Dünndarmendoskopie ist die Grundlage für eine zufriedenstellende diagnostische und therapeutische Ausbeute. Als optimale Screeningmethode für den tiefen Dünndarm bietet sich die Kapselendoskopie an.

Als flexible Verfahren stehen die Ballon-Enteroskopie (Doppel- und Single-Ballon) sowie die Spiralenteroskopie zur Verfügung, sowie als älteres Verfahren die Push-Enteroskopie mit einer limitierten Intubationstiefe von 70–80 cm postpylorisch. Im Gegensatz zur Kapselendoskopie lassen sich mit diesen Verfahren auch Biopsien entnehmen sowie eine endoskopische Therapie durchführen.

Goldstandard der tiefen Dünndarmendoskopie ist die Doppelballon-Enteroskopie mit der relativ höchsten Intubationstiefe und Rate an kompletten Enteroskopien. Nicht immer ist aber eine komplette Enteroskopie erforderlich, wenn z. B. die gesuchte Blutungsquelle proximal liegt.

1. Welche der folgenden Aussagen zur Indikationsstellung der Dünndarmendoskopie trifft nicht zu?

- a) Die obscure Gastrointestinalblutung stellt im klinischen Alltag die häufigste Indikation zur Dünndarmendoskopie dar.
- b) Die Indikation zur Dünndarmendoskopie kann dann gestellt werden, wenn weder in der Ösophago-Gastro-Duodenoskopie noch der Ileokoloskopie eine Blutungsquelle gefunden werden konnte.
- c) Der M. Crohn ist die häufigste Ursache für eine mittlere Gastrointestinalblutung.
- d) Bei einem niedrigen Hb-Wert besteht eine höhere Chance, im Rahmen der Dünndarmendoskopie eine Diagnose zu stellen.

2. Welche Aussage zu den Methoden der flexiblen Enteroskopie trifft zu?

- a) Der Doppelballon-Enteroskopie sollte stets Vorrang gegeben werden vor den anderen Verfahren.
- b) Die Spiralenteroskopie bietet einen schnelleren Vor-schub als die Doppelballon-Enteroskopie.
- c) Die Push-Enteroskopie hat keinen Stellenwert mehr in der gastrointestinalen Endoskopie.
- d) Single-Ballon-Enteroskopie und Push-Enteroskopie haben eine vergleichbare Eindringtiefe.

3. Welche der folgenden Aussagen zur Kapselendoskopie trifft zu?

- a) Moderne Kapselendoskope bieten die Möglichkeit der Biopsie.
- b) Kontraindikationen zur Durchführung einer Kapselendoskopie bestehen nicht.
- c) Bei V. a. eine Dünndarmstenose sollte vor der Kapselendoskopie die Durchführung einer MR-Enteroskopie diskutiert oder direkt ein flexibles Enteroskopieverfahren gewählt werden.
- d) Die Kapselendoskopie sollte stets einem ballonendoskopischen Verfahren vorangestellt werden.

Lösung:
siehe Impressum

Literatur:

1. Iddan G, Meron G, Glukhovsky A, et al. Wireless capsule endoscopy. *Nature* 2000; 405: 417.
2. Yamamoto H, Sekine Y, Sato Y, et al. Total enteroscopy with a nonsurgical steerable double-balloon method. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 216–20.
3. May A, Nachbar L, Wardak A, et al. Double-balloon enteroscopy: preliminary experience in patients with obscure gastrointestinal bleeding or chronic abdominal pain. *Endoscopy* 2003; 35: 985–91.
4. Hartmann D, Eickhoff A, Tamm R, et al. Balloon-assisted enteroscopy using a single-balloon technique. *Endoscopy* 2007; 39 (Suppl 1): E276.
5. Akerman PA, Agrawal D, Cantero D, et al. Spiral enteroscopy with the new DSB overtube: a novel technique for deep peroral small-bowel intubation. *Endoscopy* 2008; 40: 974–8.
6. May A, Wardak A, Nachbar L, et al. Influence of patient selection on the outcome of capsule endoscopy in patients with chronic gastrointestinal bleeding. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 684–8.
7. Bresci G, Parisi G, Bertoni M, et al. The role of video capsule endoscopy for evaluating obscure gastrointestinal bleeding:

usefulness of early use. *J Gastroenterol* 2005; 40: 256–9.

8. 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.
9. Bardan E, Nadler M, Chowers Y, et al. Capsule endoscopy for the evaluation of patients with chronic abdominal pain. *Endoscopy* 2003; 35: 688–9.
10. Fry LC, Carey EJ, Shiff AD, et al. The yield of capsule endoscopy in patients with abdominal pain or diarrhea. *Endoscopy* 2006; 38: 498–502.
11. May A, Manner H, Schneider M, et al. Prospective multicenter trial of capsule endoscopy in patients with chronic abdominal pain, diarrhea and other signs and symptoms (CEDAP-Plus Study). *Endoscopy* 2007; 39: 606–12.
12. Keller J, Fibbe C, Volke F, et al. Inspection of the human stomach using remote-controlled capsule endoscopy: a feasibility study in healthy volunteers (with videos). *Gastrointest Endosc* 2011; 73: 22–8.
13. Manner H, May A, Faerber M, et al. Safety and efficacy of a new high power argon plasma coagulation system (hp-APC)

in lesions of the upper gastrointestinal tract. *Dig Liver Dis* 2006; 38: 471–8.

14. Manner H, May A, Rabenstein T, et al. Prospective evaluation of a new high-power argon plasma coagulation system (hp-APC) in therapeutic gastrointestinal endoscopy. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 397–405.
15. May A, Friesing-Sosnik T, Manner H, et al. Long-term outcome after argon plasma coagulation of small-bowel lesions using double-balloon enteroscopy in patients with mid-gastrointestinal bleeding. *Endoscopy* 2011; 43: 759–65.
16. Wibmer AG, Kroesen AJ, Gröne J, et al. Comparison of strictureplasty and endo-

scopic balloon dilatation for stricturing Crohn's disease – review of the literature. *Int J Colorectal Dis* 2010; 25: 1149–57.

17. May A, Färber M, Aschmoneit I, et al. Prospective multicenter trial comparing push-and-pull enteroscopy with the single- and double-balloon techniques in patients with small-bowel disorders. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 575–81.

18. May A, Manner H, Aschmoneit I, et al. Prospective, cross-over, single-center trial comparing oral double-balloon enteroscopy and oral spiral enteroscopy in patients with suspected small-bowel vascular malformations. *Endoscopy* 2011; 43: 477–83.

PD Dr. med. Hendrik Manner

1994–2000 Medizinstudium in Kiel, Freiburg und Innsbruck, 2000 Promotion. Klinische Ausbildung in München und Wiesbaden (bei Prof. Dr. med. C. Ell). 2010 Habilitation an der Universität Mainz zum Thema endoskopische Resektion und Ablation.

Forschungsschwerpunkte: Dünndarmendoskopie, Frühkarzinomtherapie in Speiseröhre und Magen, Argon-Plasma-Koagulation.



HUMIRA® ... und das Leben geht weiter



HUMIRA®
adalimumab

DAUERHAFT STARK, VOLLSTÄNDIG HUMAN¹



Stenosen bei Morbus Crohn: Endoskopie vs. Chirurgie

T. Bachleitner-Hofmann

Kurzfassung: Etwa $\frac{1}{3}$ aller Patienten mit Morbus Crohn entwickelt im Krankheitsverlauf Fibrostenosen mit Symptomen der intestinalen Obstruktion. Gemäß dem Verteilungsmuster der Erkrankung kommen Fibrostenosen im gesamten Intestinaltrakt vor, wenngleich sie am häufigsten im terminalen Ileum, Kolon sowie im Bereich ileokolonischer Anastomosen auftreten. Als Behandlungsoptionen stehen die chirurgische Resektion, chirurgische Strikturplastik-Techniken sowie die endoskopische Ballondilatation zur Verfügung. Bei langen bzw. komplizierten Stenosen (mit Fistel- oder Abszessbildung) ist die chirurgische Resektion Therapie der Wahl. Die Resektion sollte so sparsam wie möglich erfolgen, um den Verlust intestinaler Resorptionsfläche zu minimieren. Strikturplastik-Techniken ermöglichen den kompletten Verzicht auf eine Darmresektion, was insbesondere bei Patienten mit multiplen Stenosen von Vorteil ist. Bei kurzen, unkomplizierten und endoskopisch erreichbaren Stenosen ist die endoskopische Ballondilatation

eine vielversprechende Alternative zur Chirurgie mit guten Langzeitergebnissen und niedriger Komplikationsrate. Eine adäquate präoperative/präinterventionelle Diagnostik ist von zentraler Bedeutung, um die jeweiligen Verfahren bestmöglich einsetzen zu können.

Schlüsselwörter: M. Crohn, Stenose, Resektion, Strikturplastik, endoskopische Ballondilatation

Abstract: Pro/Contra: Endoscopy vs Surgery in the Treatment of Fibrostenosing Crohn's Disease. Approximately $\frac{1}{3}$ of patients with Crohn's disease (CD) develop intestinal fibrostenoses with consecutive intestinal obstruction. Fibrostenoses can be found throughout the entire gastrointestinal tract, although they occur most frequently in the terminal ileum, the colon as well as at the site of ileocolonic anastomoses. Available treatment options include surgi-

cal resection, surgical strictureplasty as well as endoscopic dilatation using through-the-scope endoscopic balloons. In patients with long and complicated stenoses (eg, with fistula or abscess formation), surgical resection is the preferred option. However, the amount of bowel resected should be kept at a minimum owing to the inherent risk of short bowel syndrome. Surgical strictureplasty can help avoid resection entirely and is particularly useful in patients with multiple stenoses. In patients with an endoscopically accessible short and uncomplicated fibrostenosis, endoscopic balloon dilatation should be attempted, offering good long-term results with a low complication rate. Indications for the respective treatment options should be based on careful preoperative/preinterventional diagnostic workup to allow for optimal patient outcome. **J Gastroenterol Hepatol Erkr 2012; 10 (4): 14–7.**

Key words: Crohn's disease, stenosis, resection, strictureplasty, endoscopic balloon dilatation

■ Hintergrund

Beim Morbus Crohn handelt es sich um eine multifaktorielle chronisch-entzündliche Erkrankung des gesamten Gastrointestinaltrakts, welche durch rezidivierende transmurale Entzündungen mit segmentalem Befallsmuster gekennzeichnet ist [1]. In westlichen Ländern beträgt die Inzidenz des Morbus Crohn zwischen 3,1 und 14,6 Fällen pro 100.000 Einwohner, was einem Lebenszeitrisko von 0,5–1 % entspricht [2]. Das klinische Erscheinungsbild des Morbus Crohn unterliegt einer deutlichen Variationsbreite, wobei die Erkrankung bei $> \frac{1}{3}$ aller Patienten durch das Auftreten von intestinalen Fibrostenosen kompliziert wird [3, 4]. Pathogenetisch liegt dem fibrostenosierenden Phänotyp des Morbus Crohn eine unkontrollierte Transformation von mesenchymalen Zellen in Matrix-produzierende Myofibroblasten zugrunde, welche zu transmuraler Fibrose, konsekutiver Lumeneinengung und schließlich intestinaler Obstruktion führt [5]. Gemäß dem Verteilungsmuster des Morbus Crohn kommen Fibrostenosen im gesamten Gastrointestinaltrakt vor, wenngleich sie am häufigsten im terminalen Ileum, Kolon sowie im Bereich ileokolonischer Anastomosen zu finden sind.

Eingelangt am 5. August 2011; angenommen am 21. September 2011; Pre-Publishing Online am 20. Oktober 2011

Aus der Abteilung für Allgemeinchirurgie, Universitätsklinik für Chirurgie, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Ao. Univ.-Prof. Dr. med. Thomas Bachleitner-Hofmann, Abteilung für Allgemeinchirurgie, Universitätsklinik für Chirurgie, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: thomas.bachleitner-hofmann@meduniwien.ac.at

Obwohl zahlreiche, neue therapeutische Substanzen die medikamentöse Therapie des Morbus Crohn in den vergangenen Jahren revolutioniert haben, sind intestinale Fibrostenosen einer medikamentösen antiinflammatorischen Therapie in der Regel nicht zugänglich und bedürfen der chirurgischen Behandlung. Die klassische Behandlungsstrategie ist die Resektion des stenosierte Darmabschnitts, wobei das postoperative Rezidivrisiko beträchtlich ist: So entwickeln etwa 40 % aller resezierten Patienten innerhalb von 4 Jahren ein symptomatisches Rezidiv und müssen einem neuerlichen Eingriff unterzogen werden [6, 7]. Wiederholte chirurgische Resektionen bergen die Gefahr des sukzessiven Verlusts von intestinaler Resorptionsfläche in sich und begünstigen somit die Entstehung eines Kurzdarmsyndroms. Aus diesem Grund sollte die Indikation zur chirurgischen Resektion von intestinalen Fibrostenosen zurückhaltend gestellt werden und, wann immer möglich, nicht-resezierenden Behandlungsverfahren der Vorzug gegeben werden.

Als Alternativen zur chirurgischen Resektion stehen im Wesentlichen 2 Verfahren zur Verfügung: Einerseits die chirurgische Strikturplastik, bei der mittels verschiedener chirurgischer Techniken eine Erweiterung des stenosierte Darmlumens unter Verzicht auf eine Darmresektion erzielt wird, andererseits die endoskopische Ballondilatation, bei der der stenosierte Darmabschnitt unter gänzlichem Verzicht auf einen chirurgischen Eingriff interventionell dilatiert wird. Ziel der vorliegenden Übersicht ist, die chirurgischen Behandlungsoptionen von Morbus-Crohn-bedingten Fibrostenosen (Resektion und Strikturplastik) der endoskopischen Ballondilatation gegenüberzustellen sowie Vor- und Nachteile der jeweiligen Behandlungsmethoden zu beleuchten.

■ Chirurgische Resektion

Die chirurgische Resektion betroffener Darmabschnitte ist die klassische Behandlungsmethode von Morbus-Crohn-assoziierten Fibrostenosen. Vorteil des Verfahrens ist die prinzipielle Einsetzbarkeit unabhängig von der Lokalisation, Länge und Konfiguration der Stenose. Nachteile sind die Notwendigkeit eines chirurgischen Eingriffs sowie das relativ hohe Rezidivstenose-Risiko, welches selbst im Falle einer mikroskopisch „kompletten“ Entfernung von Crohn-assoziierten Veränderungen gegeben ist [8, 9]. So werden etwa 30–60 % der Patienten nach Darmresektion im Langzeitverlauf einem weiteren chirurgischen Eingriff unterzogen, was bei wiederholten Resektionen letztlich die Gefahr eines Kurzdarmsyndroms mit sich bringt. Insgesamt sollte daher die Indikation zur Resektion von Morbus-Crohn-assoziierten Fibrostenosen restriktiv gestellt werden und lediglich in Situationen, in denen nicht-resezierende Verfahren wie die chirurgische Striktuoplastik oder die endoskopische Ballondilatation nicht infrage kommen, angewendet werden [10]. Falls eine Resektion unumgänglich ist, sollte diese so limitiert wie möglich erfolgen, lediglich der am stärksten betroffene Darmanteil, welcher für die Symptome des Patienten verantwortlich ist, sollte entfernt werden. Um einer Rezidivstenose im Anastomosenbereich vorzubeugen, sollte weiters laut aktuellem Konsensus-Statement der „European Crohn’s and Colitis Organisation“ (ECCO) eine möglichst weite Seit-zu-Seit- (funktionell End-zu-End-) Anastomose angelegt werden, wobei die Anastomosentechnik (maschinell vs. händisch) hinsichtlich der Langzeitergebnisse eine untergeordnete Bedeutung zu spielen scheint [11]. Bei ileokolonischem Crohn sollte – adäquate Expertise bzw. Operationserfahrung vorausgesetzt – ein laparoskopischer Zugang favorisiert werden.

■ Striktuoplastik

Erstmals 1982 beim Morbus Crohn beschrieben, bietet die chirurgische Striktuoplastik laut Konsensuspapier der ECCO eine sichere Alternative zur Resektion bei jejuno-ilealem Befall bzw. Anastomosenrezidiv nach Ileozökalresektion [11]. Mehrere Striktuoplastik-Verfahren stehen zur Verfügung, welche in Abhängigkeit von der Länge des befallenen Darmsegments angewendet werden können. In > 80 % der Fälle kommen so genannte konventionelle Verfahren, wie die Striktuoplastik nach Heineke-Mikulicz oder jene nach Finney bzw. Jaboulay, zur Anwendung, wobei die Stenose eine Länge von 10 cm nicht überschreiten sollte [12]. Im Falle des Vorliegens einer längerstreckigen Stenose sollte der Einsatz nicht-konventioneller Striktuoplastik-Verfahren – wie etwa der Michelassi-Striktuoplastik – erwogen oder alternativ die Indikation zur chirurgischen Resektion gestellt werden (eine endoskopische Ballondilatation ist in dieser Situation in der Regel aus technischen Gründen nicht möglich) [13–18]. Kontraindikationen für die Durchführung einer Striktuoplastik stellen Wandphlegmone, maligne Entartung sowie die aktive Mukosablutung dar [19]. Die Komplikationsrate bei der chirurgischen Striktuoplastik beträgt in der Regel ca. 10 %, wobei die Rate an schwerwiegenden Komplikationen mit 5 % beziffert wird. Der Prozentsatz an Therapieversagern nach chirurgischer Striktuoplastik beträgt ca. 25 % bei einer Nachbeobachtungszeit von knapp 4

Jahren. Anders als für das Jejunum und Ileum liegen für die Striktuoplastik in der Behandlung von Stenosen des Kolons noch keine gesicherten Daten vor, sodass hier entweder der chirurgischen Resektion oder der endoskopischen Ballondilatation der Vorzug gegeben werden sollte.

■ Endoskopische Ballondilatation

Die endoskopische Dilatation von Morbus-Crohn-assoziierten Fibrostenosen mittels durch das Endoskop verschiebbarer Ballons wurde erstmals Anfang der 1980er-Jahre beschrieben und hat sich seither in ausgewählten Patienten zu einer attraktiven therapeutischen Alternative zur chirurgischen Striktuoplastik bzw. Resektion entwickelt [20–24]. Bis dato wurde die Methode im Rahmen zahlreicher Studien untersucht, allerdings wurden in die einzelnen Studien zumeist < 60 Patienten inkludiert [25]. Kleine Fallzahlen, unterschiedliche Studienendpunkte sowie methodische Unterschiede in der endoskopischen Technik haben schließlich dazu geführt, dass bisher keine einheitliche Interpretation der Studienergebnisse vorliegt und somit auch nur bedingt Richtlinien zur Verfügung stehen, wann eine endoskopische Ballondilatation zum Einsatz kommen sollte. Generell gilt die endoskopische Dilatation als etabliertes Verfahren für das Management von kurzstreckigen (üblicherweise wird eine maximale Länge von 5 cm angegeben), geraden und für das Endoskop erreichbaren Stenosen [11]. Weitere Grundvoraussetzungen für die endoskopische Ballondilatation sind der Ausschluss von Fisteln bzw. Abszessen im Bereich des stenosierte Darmabschnitts sowie die vorherige biopsische Abklärung von malignen Veränderungen (obwohl insgesamt selten, sollten diese jedoch insbesondere bei Vorliegen einer Stenose im Bereich des Kolons bedacht und präinterventionell ausgeschlossen werden). Eine klare Empfehlung für den Einsatz der endoskopischen Ballondilatation besteht gemäß Konsensuspapier der ECCO bei Vorliegen einer kurzstreckigen Rezidivstenose nach vorangegangener Ileozökalresektion [11]. Geknickte Stenosen sind für den endoskopischen Zugang dagegen weniger geeignet, da diese für das Endoskop oft nicht oder nur schwer (z. B. mithilfe von Führungsdrähten) passierbar sind, woraus letztlich eine höhere Komplikationsrate resultiert.

Eine rezente Übersicht von 13 Studien mit insgesamt 347 Patienten zeigt eine technische Erfolgsrate der Methode von 86 % [25]. Von den Patienten, welche erfolgreich dilatiert wurden, blieben 58 % bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit (diese betrug im Mittel 33 Monate) ohne chirurgischen Eingriff. 59 % dieser Patienten waren nach einer einzigen Dilatation symptomfrei, 22 % benötigten eine weitere Dilatation, während bei 19 % der Patienten mehrere (3–18) Dilatationen notwendig waren. Gründe für das Versagen der Methode waren zumeist die Nicht-Erreichbarkeit der Stenose mit dem Endoskop bzw. das Unvermögen, die Stenose aufgrund einer Knickbildung passieren zu können. Der überwiegende Teil der Patienten (89 %), bei denen die endoskopische Dilatation fehlschlug, wurden letztlich einer chirurgischen Resektion unterzogen. Die Rate an schwerwiegenden Komplikationen – in erster Linie Perforationen und Blutungen – wurde im Rahmen der Analyse mit 2 % beziffert. Aufgrund der inhärenten Gefahr von schwerwiegenden Komplikationen sollte laut Konsensus der ECCO eine endoskopische Behandlung von Morbus-Crohn-assoziierten Fi-

brostenosen daher nur in Zentren durchgeführt werden, in denen im Bedarfsfall rund um die Uhr eine chirurgische Versorgung gewährleistet ist [11].

Erschwerend für die Beurteilung der Effizienz sowie Sicherheit der endoskopischen Ballondilatation ist, dass die Technik des Verfahrens einer großen Variationsbreite unterworfen ist, welche großteils von der Präferenz bzw. Erfahrung des Endoskopikers abhängt. Die Größe der verwendeten Ballons variiert zwischen 18 und 25 mm, wobei in der Regel 18- oder 20-mm-Ballons zur Anwendung kommen, um die Komplikationsrate zu minimieren [26]. Einige Autoren empfehlen die intramurale Injektion von Kortikosteroiden nach erfolgreicher Dilatation, jedoch wurde die Effizienz dieses Verfahrens bis dato noch nicht im Rahmen von prospektiv-randomisierten Studien bewiesen [27].

Umstritten ist schließlich auch die exakte Definition des „Erfolgs“ einer endoskopischen Ballondilatation: Einige Studienautoren verwenden als Messgröße die Passierbarkeit der Stenose mit dem Endoskop am Ende des Eingriffs, diese korreliert jedoch nicht notwendigerweise mit der postoperativen Symptombefreiheit, sodass letztere mit Sicherheit der geeignetere klinische Erfolgsparameter ist. So konnte in einer rezenten Studie mit 138 Patienten gezeigt werden, dass die Stenose postinterventionell zwar in 97 % der Fälle mit dem Endoskop passiert werden konnte, dass jedoch 46 % der Patienten im Langzeitverlauf eine neuerliche Dilatation benötigten und bei 24 % der Patienten letztlich ein chirurgischer Eingriff notwendig wurde [20].

■ Diskussion

Wesentliche Grundlage für die Auswahl des „optimalen“ Behandlungsverfahrens bei Morbus-Crohn-assoziierten Fibrostenosen ist die genaue Kenntnis der morphologischen Charakteristika der zu behandelnden Stenose(n). Dies bedeutet, dass eine adäquate präoperative/präinterventionelle radiologische bzw. endoskopische Diagnostik für den Behandlungserfolg von entscheidender Bedeutung ist. Kriterien wie die Länge der Stenose, Knickbildung, Vorhandensein von entzündlichen Veränderungen, Fistelbildung oder maligne Veränderungen müssen sorgfältig erhoben werden, um das individuell am besten geeignete Verfahren auswählen zu können. Es gilt: Bei langer bzw. komplexer Stenose, bei bestehender Abszess- oder Fistelbildung sowie bei Vorliegen multipler Stenosen ist der Chirurgie der Vorzug zu geben, wobei sowohl die Resektion als auch Striktuoplastik-Verfahren als Behandlungsverfahren infrage kommen. Bei geraden, kurzstreckigen und unkomplizierten Stenosen, welche für das Endoskop erreichbar sind, sollte – insbesondere im Bereich des Kolons sowie im Bereich ileokolonischer Anastomosen – eine endoskopische Ballondilatation erwogen werden.

Welche Behandlungsmodalität bei einem Patienten mit einer Morbus-Crohn-assoziierten Fibrostenose zur Anwendung kommt, hängt jedoch in der Regel auch davon ab, wo die Behandlung durchgeführt wird: So ist die endoskopische Ballondilatation eine Domäne der Gastroenterologie, während Resektion und Striktuoplastik-Verfahren naturgemäß chirurgischen Abteilungen vorbehalten bleiben. Dies hat letztlich dazu geführt,

dass es bis dato keinen direkten Vergleich zwischen chirurgischen Behandlungsverfahren und der endoskopischen Ballondilatation im Rahmen einer randomisierten Studie gibt. Gerade dieser wäre aber besonders wünschenswert, um in Zukunft das Indikationsspektrum von Endoskopie und Chirurgie besser definieren bzw. die Überlegenheit des einen oder anderen Behandlungsverfahrens abhängig von der klinischen Situation besser abschätzen zu können.

■ Interessenkonflikt

Der Autor verneint einen Interessenkonflikt.

■ Relevanz für die Praxis und Fragen

- Bei etwas $> 1/3$ aller Patienten mit Morbus Crohn kommt es im Verlauf der Erkrankung zum Auftreten von intestinalen Fibrostenosen.
- Behandlungsmöglichkeiten sind die chirurgische Resektion, die chirurgische Striktuoplastik sowie die endoskopische Ballondilatation.
- Die Indikation zur Resektion sollte restriktiv gestellt und, wann immer möglich, nicht-resezierenden Verfahren der Vorzug gegeben werden.
- Bei kurzstreckigen, geraden und endoskopisch erreichbaren Stenosen (insbesondere im Bereich ileokolonischer Anastomosen) sollte eine endoskopische Ballondilatation angestrebt werden.
- Eine endoskopische Ballondilatation sollte nur in Zentren mit 24-h chirurgischem Back-up durchgeführt werden.

1. Was stellt keine Kontraindikation für eine chirurgische Striktuoplastik beim M. Crohn dar?

- a) Wandphlegmone
- b) Länge der Stenose > 10 cm
- c) Maligne Entartung
- d) Aktive Mukosablutung

2. Welches Behandlungsverfahren sollte bei einer ca. 4 cm langen Rezidivstenose nach Ileozökalresektion bevorzugt zur Anwendung kommen?

- a) Chirurgische Resektion
- b) Striktuoplastik
- c) Endoskopische Ballondilatation

3. Wie hoch ist die Rate an schwerwiegenden Komplikationen (Perforation, Blutung) nach endoskopischer Ballondilatation beim Morbus Crohn?

- a) 2 %
- b) 5 %
- c) 10 %
- d) 15 %

Lösung:
siehe Impressum

Literatur:

1. Shanahan F. Crohn's disease. *Lancet* 2002; 359: 62–9.
2. Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004; 126: 1504–17.
3. Louis E, Collard A, Oger AF, et al. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern

over the course of the disease. Gut 2001; 49: 777–82.

4. Cosnes J, Cattan S, Blain A, et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis 2002; 8: 244–50.

5. Graham MF, Diegelmann RF, Elson CO, et al. Collagen content and types in the intestinal strictures of Crohn's disease. Gastroenterology 1988; 94: 257–65.

6. Whelan G, Farmer RG, Fazio VW, et al. Recurrence after surgery in Crohn's disease. Relationship to location of disease (clinical pattern) and surgical indication. Gastroenterology 1985; 88: 1826–33.

7. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, et al. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. Gastroenterology 1990; 99: 956–63.

8. Pennington L, Hamilton SR, Bayless TM, et al. Surgical management of Crohn's disease. Influence of disease at margin of resection. Ann Surg 1980; 192: 311–8.

9. Fazio VW, Marchetti F, Church M, et al. Effect of resection margins on the recurrence of Crohn's disease in the small bowel. A randomized controlled trial. Ann Surg 1996; 224: 563–71.

10. Hoffmann JC, Preiss JC, Autschbach F, et al. [Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of Crohn's disease]. Z Gastroenterol 2008; 46: 1094–146.

11. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and

management of Crohn's disease: Current management. J Crohns Colitis 2010; 4: 28–62.

12. Roy P, Kumar D. Strictureplasty. Br J Surg 2004; 91: 1428–37.

13. Tichansky D, Cagir B, Yoo E, et al. Strictureplasty for Crohn's disease: meta-analysis. Dis Colon Rectum 2000; 43: 911–9.

14. Poggioli G, Laureti S, Pierangeli F, et al. A new model of strictureplasty for multiple and long stenoses in Crohn's ileitis: side-to-side diseased to disease-free anastomosis. Dis Colon Rectum 2003; 46: 127–30.

15. Sampietro GM, Sartani A, Danelli P, et al. [Strictureplasty in the surgical treatment of complicated Crohn's disease]. Ann Ital Chir 2003; 74: 659–63.

16. Michelassi F, Upadhyay GA. Side-to-side isoperistaltic strictureplasty in the treatment of extensive Crohn's disease. J Surg Res 2004; 117: 71–8.

17. Shatari T, Clark MA, Yamamoto T, et al. Long strictureplasty is as safe and effective as short strictureplasty in small-bowel Crohn's disease. Colorectal Dis 2004; 6: 438–41.

18. Tonelli F, Fedi M, Paroli GM, et al. Indications and results of side-to-side isoperistaltic strictureplasty in Crohn's disease. Dis Colon Rectum 2004; 47: 494–501.

19. Yamamoto T, Fazio VW, Tekkis PP. Safety and efficacy of strictureplasty for

Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. Dis Colon Rectum 2007; 50: 1968–86.

20. Thienpont C, D'Hoore A, Vermeire S, et al. Long-term outcome of endoscopic dilatation in patients with Crohn's disease is not affected by disease activity or medical therapy. Gut 2010; 59: 320–4.

21. Ferlitsch A, Reinisch W, Püspök A, et al. Safety and efficacy of endoscopic balloon dilation for treatment of Crohn's disease strictures. Endoscopy 2006; 38: 483–7.

22. Nomura E, Takagi S, Kikuchi T, et al. Efficacy and safety of endoscopic balloon dilation for Crohn's strictures. Dis Colon Rectum 2006; 49: S59–S67.

23. Ajlouni Y, Iser JH, Gibson PR. Endoscopic balloon dilatation of intestinal strictures in Crohn's disease: safe alterna-

tive to surgery. J Gastroenterol Hepatol 2007; 22: 486–90.

24. Stienecker K, Gleichmann D, Neumayer U, et al. Long-term results of endoscopic balloon dilatation of lower gastrointestinal tract strictures in Crohn's disease: a prospective study. World J Gastroenterol 2009; 15: 2623–7.

25. Hassan C, Zullo A, De Francesco V, et al. Systematic review: Endoscopic dilatation in Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 2007; 26: 1457–64.

26. Koltun WA. Dangers associated with endoscopic management of strictures in IBD. Inflamm Bowel Dis 2007; 13: 359–61.

27. Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P. Endoscopic therapy of strictures in Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis 2007; 13: 356–68.

Ao. Univ.-Prof. Dr. med. Thomas Bachleitner-Hofmann

Geboren 1975. 1993–1998 Medizinstudium an der Universität Wien sowie 1985–1998 Klavierstudium an der Hochschule für Musik und darstellende Kunst in Wien. Facharzt Ausbildung an der Univ.-Klinik für Chirurgie der Medizinischen Universität Wien. 2007 Verleihung der Venia docendi. 2006–2008 Postdoctoral Fellow am Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (New York, USA).



Mag. Anita Frauwallner

Expertentipp:

Steht man unter Dauerstress, so wird die Produktion von Hormonen und Neurotransmittern herabgesetzt, was Angstzustände, Schlafstörungen und Depressionen begünstigt, zu chronischer Müdigkeit und zu Konzentrationsproblemen führt. Die permanenten Entzündungen schädigen das Herz-Kreislaufsystem und verursachen eine erhöhte Darmpermeabilität = ein Leaky Gut.

In wissenschaftlichen Studien wurde nachgewiesen: OMNI-BiOTIC® STRESS Repair baut eine wirksame Barriere gegen stressinduzierte Störungen auf.

Das erste Probiotikum gegen stressbedingte Störungen.

9 speziell ausgewählte Bakterienstämme

- Verbessern den Serotoninhaushalt
- Stärken die Barriere gegen pathogene Keime
- Produzieren entzündungshemmende Zytokine
- Erhöhen die Kolonisationsresistenz
- Reduzieren die Mastzelldegeneration



Diätetisches Lebensmittel für medizinische Zwecke. Zur Behandlung der durch langanhaltenden Stress und psychische Belastung entzündlich veränderten Darmschleimhäute.

Erhältlich in Ihrer Apotheke

Hinweise für Autoren – Richtlinien für die Abfassung von Manuskripten

1. Allgemeines

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

2. Aufbau des Manuskripts

Das Manuskript sollte folgende Teile beinhalten:

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

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

Zeitschriften:

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

Bücher:

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

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

3. Abbildungen, Tabellen, Filmsequenzen

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

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

4. Einsendung von Manuskripten

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

5. Korrekturfahren

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

6. Autorenexemplare

Der federführende Autor erhält 10 komplette Belegexemplare.

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

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

Gastrointestinale Stromatumoren: Aktuelle medikamentöse Strategien

A. Reichardt, P. Reichardt

Kurzfassung: Gastrointestinale Stromatumoren (GIST) sind die häufigsten mesenchymalen Tumoren des Gastrointestinaltrakts. Lokalisierte GISTs werden vollständig chirurgisch entfernt. Eine intraoperative Tumorruptur ist unbedingt zu vermeiden, da sie mit einem sehr hohen Risiko einer peritonealen Streuung einhergeht. Da Lymphknotenmetastasen bei GISTs regelhaft nicht vorkommen, ist eine Lymphknotendissektion nicht angezeigt. Kleinere GISTs können nach den Regeln der Tumorchirurgie laparoskopisch entfernt werden.

Abhängig von der Tumorgroße, der Mitosezahl und der Lokalisation des Primärtumors kann das Rezidivrisiko nach potenziell kurativer Resektion beträchtlich sein. Patienten mit intermediärem und hohem Risiko gemäß der Klassifikation von Miettinen sollten 3 Jahre lang adjuvant mit Imatinib behandelt werden. Dies führt nicht nur zur signifikanten Verbesserung des progressionsfreien Überlebens gegenüber einer Therapie über 1 Jahr, sondern auch zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens. Ausgenommen sind Patienten, deren Tumor eine D842V-Mutation im Exon 18 des PDGFR α aufweist. Bei lokal fortgeschrittenen Tumoren, die nur durch einen mutilierenden Eingriff vollständig reseziert werden können, sollte eine primäre systemische Therapie durchgeführt werden.

Therapiestandard bei lokal fortgeschrittenen oder metastasierten GISTs ist Imatinib in einer Dosierung von 400 mg/Tag. Patienten mit Mutationen im Kit-Exon 9 sollten mit 800 mg Imatinib

pro Tag behandelt werden, da sie davon mit einem signifikant längeren progressionsfreien Überleben profitieren. Die Therapie mit Imatinib sollte unbedingt bis zum Progress oder zur Intoleranz fortgesetzt werden. Im Falle eines Progresses unter 400 mg Imatinib empfehlen die ESMO-Guidelines die Dosiserhöhung auf 800 mg pro Tag. Bei weiterem Progress wird die Umstellung auf eine Zweitlinientherapie mit Sunitinib empfohlen. Nach Ausschöpfen zugelassener Therapieoptionen sollte den Patienten eine experimentelle Therapie im Rahmen klinischer Studien angeboten werden.

Schlüsselwörter: gastrointestinaler Stromatumor, Imatinib, Sunitinib, neoadjuvante Therapie, adjuvante Therapie

Abstract: Up-To-Date Strategies in the Medical Treatment of Gastrointestinal Stromal Tumors. Gastrointestinal stromal tumors (GIST) are the most common mesenchymal tumors of the gastrointestinal tract. For localized GISTs, complete surgical resection is the standard of care. Tumor rupture should be avoided since it has a high risk of peritoneal metastases. Lymph node metastases rarely occur in GISTs, so lymph node dissection is not necessary. For small tumors, a laparoscopic approach is acceptable, maintaining the standards of oncologic surgery. Depending on the tumor size, mitotic count, and localization of primary, the risk of recurrence

might be very high after potentially curative surgery. Patients with intermediate and high risk according to the Miettinen classification should be treated with imatinib adjuvantly for 3 years. Recent data show that this does significantly increase not only the progression-free but also the overall survival compared with 1-year adjuvant treatment, with the exemption of patients with a D842V mutation in exon 18 of the PDGFR α receptor. They should not be treated adjuvantly. For resectable, locally advanced tumors, where complete surgery might be mutilating, neoadjuvant treatment is recommended.

For not resectable, locally advanced, and metastatic GISTs, the standard of care is 400 mg imatinib daily. Patients with a Kit exon 9 mutation should be treated with 800 mg daily, since they have a significantly longer progression-free survival when given the higher dose. Imatinib therapy should by all means be continued until progression or intolerance. In case of disease progression, the ESMO guidelines recommend an increased dose of 800 mg daily. In case of further tumor progression a second-line therapy with sunitinib is recommended. Upon failure with approved treatments, patients should be referred for treatment within clinical trials. **J Gastroenterol Hepatol Erkr 2012; 10 (4): 19–24.**

Key words: gastrointestinal stromal tumor, imatinib, sunitinib, neoadjuvant therapy, adjuvant therapy

■ Einleitung

Ungefähr 10–15 % der Weichgewebssarkome haben ihren Ursprung im Magen-Darm-Trakt bzw. im Mesenterium. Der überwiegende Teil der mesenchymalen gastrointestinalen Tumoren, die insgesamt nur > 1 % der gastrointestinalen Tumoren ausmachen, ist den gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) zuzuordnen. Die Inzidenz liegt bei ca. 15/1.000.000/Jahr. Aufgrund der durch die aktuellen Therapiekonzepte dramatisch verbesserten Prognose ergibt sich eine Prävalenz von etwa 10.000 GIST-Patienten in Deutschland. Das mediane Alter bei Erkrankungsbeginn liegt zwischen 55 und 65 Jahren. Ein Erkrankungsbeginn < 40 Jahren wird in < 10 % der Fälle beobachtet. 80 % der Patienten sind bei Diagnosestellung > 50 Jahre. GISTs im Kindesalter werden als eigenständige Entität definiert, die einige Besonderheiten gegenüber den klassischen

GISTs aufweisen. Die Geschlechtsverteilung ist ungefähr gleich, je nach epidemiologischer Studie mit einer leichten Bevorzugung des männlichen Geschlechts von etwa 54 zu 46 %.

■ Pathogenese

Ein ätiologischer Faktor für gastrointestinale Stromatumoren ist nicht bekannt. Entscheidend für die Pathogenese scheint eine Mutation im Kit- oder PDGF-Rezeptor- (PDGFR-) α zu sein, die zu einer kontinuierlichen ligandenunabhängigen Aktivität der Rezeptortyrosinkinase führt. Mit bis zu 70 % am häufigsten betroffen ist das Kit-Exon 11, das für die juxtamembranäre Region kodiert, gefolgt von Exon 9 in ca. 10 % und PDGFR α -Exon 18 in ca. 6 % der Fälle. In etwa 10 % der Fälle ist keine Mutation im Kit- oder PDGFR α -Gen nachweisbar (Wildtyp). Aufgrund therapeutischer Konsequenzen muss in allen Fällen eine Mutationsanalyse durchgeführt werden.

■ Lokalisation und Metastasierungswege

Die häufigste Primärlokalisation von GISTs ist mit 50–60 % der Magen, gefolgt vom Dünndarm mit 20–30 %. Selten haben Primärtumoren ihren Ursprung im Duodenum, Kolon, Rektum oder Ösophagus. Etwa die Hälfte der Patienten mit neu diag-

Eingelangt am 14. Juli 2011; angenommen am 16. April 2012; Pre-Publishing Online am 12. Juni 2012

Aus der Klinik für Interdisziplinäre Onkologie, Sarkomzentrum Berlin-Brandenburg, Deutschland

Korrespondenzadresse: PD Dr. med. Peter Reichardt, Klinik für Interdisziplinäre Onkologie, Sarkomzentrum Berlin-Brandenburg, HELIOS-Klinikum Berlin-Buch, D-13125 Berlin, Schwanebecker Chaussee 50; E-Mail: peter.reichardt@helios-kliniken.de

nostiziertem GIST weisen bereits Metastasen auf. Die häufigsten Metastasierungsorte sind die Leber (bis zu 65 % der Fälle) und das Peritoneum (20 %). Lunge, Knochen und Lymphknoten sind nur sehr selten betroffen.

Klinik

Die primären Symptome von Patienten mit GISTs hängen von der Tumorgöße und der Primärtumorklassifikation ab. Ein signifikanter Anteil von kleinen und asymptomatischen Tumoren wird zufällig bei diagnostischen Maßnahmen (insbesondere Endoskopie) oder im Rahmen operativer Eingriffe entdeckt. Die häufigsten Symptome sind Schmerzen und gastrointestinale Blutung. Ein relevanter Anteil der Tumoren wird im Rahmen einer Notfalloperation aufgrund von gastrointestinaler Obstruktion oder Tumorperforation mit abdominalen Blutungen diagnostiziert. Unspezifische Allgemeinsymptome schließen Anorexie, Gewichtsverlust oder Übelkeit ein.

Diagnostik

Indiziert sind bildgebende und endoskopische Verfahren. Labordiagnostik, die über die Routineuntersuchungen hinausgeht, ist nicht erforderlich. Die Bestimmung von Tumormarkern hat derzeit keinerlei Stellenwert.

Die bildgebende Diagnostik dient der Erfassung des Primärtumors und eventuell vorhandener Metastasen. Je nach Lokalisation des Primärtumors kommen endoskopische Verfahren, wie Ösophagogastroduodenoskopie oder Koloskopie mit Gewinnung von Biopsien, zum Einsatz. Von besonderer Bedeutung ist zudem die Endosonographie. Zusätzlich sind Schnittbildverfahren zur Beurteilung der lokalen Tumorausdehnung und zur Erfassung lokoregionärer Tumormanifestationen, wie z. B. peritonealer Metastasen, oder von Fernmetastasen, die überwiegend in der Leber lokalisiert sind, unerlässlich. Bei Primärtumoren des Ösophagus, des Magens und des Dünndarms erfolgt die CT entsprechend optimiert: Hydro-CT-Technik für Magen und Duodenum, CT-Sellink-Technik für Dünndarmmanifestationen. GISTs des Rektums werden am besten mittels MRT beurteilt.

Risikoeinteilung

Grundsätzlich müssen alle GISTs als potenziell maligne angesehen werden, da selbst Tumoren von sehr geringer Größe und

mit einer sehr niedrigen Zahl von Mitosen gelegentlich metastasieren. Das Rezidivrisiko nach potenziell kurativer Resektion ist abhängig von der Tumorgöße, der Mitosenzahl pro 50 High-Power-Fields und der Primärlokalisation. Die Einteilung erfolgt nach der Miettinen-Klassifikation (Tab. 1), die das Rezidivrisiko jeweils in Prozent berechnet.

Chirurgische Therapie

Der therapeutische Goldstandard für lokalisierte GISTs ist ihre vollständige chirurgische Entfernung. Alle verdächtigen Läsionen im GI-Trakt müssen ab einer Größe von 2 cm histologisch gesichert oder entfernt werden. Bei kleineren Befunden ist eine regelmäßige endoskopische/endosonographische Kontrolle ausreichend. Befunde im Rektum müssen unabhängig von der Größe obligat entfernt werden.

Eine präoperative histologische Sicherung von größeren Läsionen muss aufgrund des Risikos von Blutungen, Tumorrupturen und peritonealer Streuung (v. a. bei zystischen Läsionen) hinsichtlich ihres möglichen Einflusses auf die Therapie hinterfragt werden.

Standard ist die primäre vollständige Resektion mit einem Sicherheitsabstand von 1–2 cm. Eine intraoperative Verletzung des Tumors ist unbedingt zu vermeiden, da eine Tumorrupatur mit einem sehr hohen Risiko einer peritonealen Streuung einhergeht. Der Eingriff sollte bei Wahrung der Radikalität so klein wie möglich gehalten werden. Eine Lymphadenektomie ist standardmäßig nicht erforderlich, lediglich sichtbar vergrößerte Lymphknoten sollten entfernt werden.

Wenn technisch möglich, kann die Operation laparoskopisch nach den Richtlinien der Tumorchirurgie durchgeführt werden [2]. Patienten mit einem intermediären und hohen Rezidivrisiko nach Miettinen sollten nach potenziell kurativer Operation eine adjuvante Therapie erhalten.

Systemische Therapie

Vor dem Jahr 2000 existierte keine wirksame systemische Therapie für fortgeschrittene oder metastasierte GISTs. Alle Versuche der Mono- oder Polychemotherapie blieben mit An-

Tabelle 1: Risikoklassifikation nach Miettinen [1].

Tumorparameter		Risiko für Krankheitsprogress (%) nach Lokalisation			
Anzahl Mitosen	Tumorgöße	Magen	Duodenum	Dünndarm	Rektum
≤ 5/50 HPF	≤ 2 cm	0	0	0	0
≤ 5/50 HPF	> 2 ≤ 5 cm	1,9	8,3	4,3	8,5
≤ 5/50 HPF	> 5 ≤ 10 cm	3,6	34	24	57*
≤ 5/50 HPF	> 10 cm	12		52	
> 5/50 HPF	≤ 2 cm	0*	#	50*	54
> 5/50 HPF	> 2 ≤ 5 cm	16	50	73	52
> 5/50 HPF	> 5 ≤ 10 cm	55	86	85	71
> 5/50 HPF	> 10 cm	86		90	

HPF: High-Power Field (Gesichtsfeld bei 400-facher Vergrößerung im Mikroskop).

keine Daten; * sehr geringe Fallzahlen

Gelb: intermediäres Risiko, rot: hohes Risiko.

sprechraten < 5 % erfolglos. Die Entdeckung der Wirksamkeit des selektiven Tyrosinkinasehemmers Imatinib bei GISTs führte mit der Entwicklung einer zielgerichteten hocheffektiven Therapie zu einem Durchbruch. Die mediane Überlebenszeit liegt heute bei etwa 5 Jahren.

Imatinib ist ein rational entwickeltes, oral applizierbares Phenylaminopyrimidinderivat, dessen Wirkmechanismus in einer kompetitiven Blockade der ATP-Bindungsstelle spezifischer Tyrosinkinasen besteht. Diese umfassen selektiv abl, Bcr-abl, Kit und den PDGF-Rezeptor.

Bereits die ersten klinischen Studien bestätigten eine objektive Ansprechrate von 50–60 % und eine Tumorstillstandshemmung bei > 80 % der Patienten [3]. Das mediane progressionsfreie Überleben liegt bei 19–24 Monaten, die mediane Gesamtüberlebenszeit bei ca. 5 Jahren [4]. Aktuelle Langzeitergebnisse zeigen ein Gesamtüberleben nach ≥ 9 Jahren von 35 %, wobei eine bemerkenswerte Zahl von Patienten noch unter Imatinib-Primärtherapie steht [5]. Die Wirksamkeit von Imatinib korreliert mit der zugrunde liegenden Mutation und ist am höchsten bei einer Mutation im Exon 11, gefolgt von Exon 9. Bei fehlendem Nachweis einer Mutation (Wildtyp) ist die Wirksamkeit wesentlich geringer.

Basierend auf den Ergebnissen zweier, großer randomisierter Phase-III-Studien, die 400 mg mit 800 mg Imatinib verglichen [6, 7], ist Imatinib in einer Dosierung von 400 mg/Tag der medikamentöse Therapiestandard bei fortgeschrittenem GIST. Ausnahmen sind Patienten, deren Tumor eine Mutation im Exon 9 aufweist. Diese Patienten sollten aufgrund der Ergebnisse der kombinierten Analyse der beiden randomisierten Phase-III-Studien [8] nach den aktuellen internationalen Leitlinien mit 800 mg Imatinib pro Tag behandelt werden. Die Dosisanpassung auf 800 mg bei Exon-9-Mutationen sollte zur besseren Verträglichkeit in mehreren Schritten erfolgen. Die Behandlung mit Imatinib ist eine Dauertherapie und sollte kontinuierlich erfolgen. Dies zeigen Ergebnisse einer randomisierten Studie aus Frankreich. Eine Therapieunterbrechung wies nach einer Zeitdauer von nur 3 Monaten bereits eine Progressionsrate von ca. 20 % auf. Die Studie wurde daraufhin vorzeitig abgebrochen. Nach Wiederaufnahme der Therapie mit Imatinib kam es in nahezu allen Fällen zu einem erneuten Ansprechen [9]. Die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem GIST sollte deshalb bei Fehlen limitierender Nebenwirkungen unbedingt in voller Dosierung bis zum zweifelsfreien Nachweis einer Progression fortgesetzt werden. Dies gilt auch bei Erreichen einer kompletten Remission oder nach vollständiger Resektion residuellen Tumorgewebes.

Untersuchungen zur Korrelation von Imatinib-Blutspiegeln mit dem Erfolg der Behandlung zeigten, dass bei Patienten, die einen Basis-Blutspiegel < 1100 ng/ml aufwiesen, die Zeit bis zur Progression wesentlich kürzer war als bei Patienten, bei denen ein höherer Blutspiegel vorlag [10]. Vor diesem Hintergrund kommt der Compliance bei einer Imatinib-Therapie große Bedeutung zu. Denn eine Dosisreduktion ist wenn irgendwie möglich zu vermeiden und nur bei intolerablen Nebenwirkungen, die nicht durch supportive Maßnahmen beeinflussbar sind, in Betracht zu ziehen. Für die Compliance spielt vor allem die sorgfältige Aufklärung über Nebenwirkungen eine große Rolle,

auch wenn Imatinib im Allgemeinen sehr gut verträglich ist. Nebenwirkungen treten meist nur in geringer bis moderater Ausprägung und häufig nur zu Therapiebeginn auf. Mehr als $\frac{2}{3}$ aller Patienten entwickeln Ödeme, insbesondere periorbital. Die häufigsten Nebenwirkungen sind leichte Übelkeit, Diarrhö sowie muskulo-skelettale Schmerzen, des Weiteren Bauchschmerzen, Hautausschläge und Kopfschmerzen. Bei vielen Patienten lässt sich innerhalb der ersten 4–6 Monate ein spontaner Rückgang der Beschwerden beobachten. Dennoch ist ein solides Nebenwirkungsmanagement gefragt [11]. Zur Behandlung der Ödeme können Diuretika erwogen werden. Um eine therapiebedingte Übelkeit zu vermeiden, sollte Imatinib stets mit einer Mahlzeit eingenommen werden. Eine Umstellung der Einnahme auf abends oder ein Verteilen der Dosierung auf morgens und abends kann die Verträglichkeit verbessern. Zur Behandlung der Diarrhö empfehlen sich primär diätetische Maßnahmen, in schwereren Fällen kann z. B. Loperamid erwogen werden. Die bei etwa 40 % der Patienten auftretenden muskulo-skelettalen Schmerzen manifestieren sich in der Regel als Muskelkrämpfe, vor allem in Händen, Füßen, Waden und Oberschenkeln. Sie können für den Patienten sehr belastend sein. Erleichterung kann hier die Erhöhung der Trinkmenge und die Einnahme von Kalzium- und Magnesiumpräparaten bringen. Da die Muskelkrämpfe häufig durch Kältereize ausgelöst werden, lässt sich ihre Frequenz durch das Tragen von warmer Kleidung reduzieren. Die bedrohlichste Nebenwirkung bei der Behandlung von GISTs stellen gastrointestinale Blutungen dar, welche bei etwa 5 % der Patienten beobachtet werden und häufig mit einem Ansprechen auf die Therapie assoziiert sind.

■ Therapieoptionen bei Progress

Ein Progress eines gastrointestinalen Stromatumors unter Therapie mit Imatinib kann auf verschiedene Weise in Erscheinung treten. Zu unterscheiden ist ein umschriebener lokaler Progress oder auch das Neuauftreten einer Metastase von einer generalisierten Progression vieler oder aller Manifestationen. Die häufigste Ursache für eine Imatinib-Resistenz bei GIST sind sekundäre aktivierende Kit-Mutationen. Zudem können zu niedrige Imatinib-Blutspiegel zu einem Progress führen. Der erste Schritt sollte deshalb die Überprüfung und gegebenenfalls Verbesserung der Compliance sein.

Bei lokalisiertem Progress sollte interdisziplinär die Möglichkeit einer lokalen Intervention geprüft werden. Infrage kommen dabei sowohl die operative Entfernung der Metastase als auch lokal destruktive Verfahren, wie die Radiofrequenzablation oder die Embolisation. Die Imatinib-Therapie muss dabei unbedingt fortgesetzt werden.

Im Falle einer systemischen oder nicht lokal behandelbaren Progression unter 400 mg Imatinib pro Tag besteht die Therapie der Wahl in einer Dosissteigerung von Imatinib auf 800 mg pro Tag, da etwa 30 % der Patienten von der Dosissteigerung profitieren [12].

Zur besseren Verträglichkeit empfiehlt sich die schrittweise Erhöhung der Dosis.

Bei weiterem Progress ist der Wechsel auf eine Zweitlinientherapie mit Sunitinib angezeigt, einem Multikinasehemmer,

der Kit, PDGFR, FLT3 und alle VEGF-Rezeptoren hemmt. Die Zulassung erfolgte aufgrund der Ergebnisse einer internationalen Phase-III-Studie, bei der Sunitinib einem Placebo signifikant überlegen war [13]. Die Standarddosierung von Sunitinib beträgt 50 mg/d über 28 Tage, gefolgt von 14 Tagen Therapiepause. Neuere Daten sprechen für eine vergleichbare Wirksamkeit bei besserer Verträglichkeit einer Dauertherapie mit 37,5 mg pro Tag [14].

Nebenwirkungen der Schweregrade 1 und 2 sind unter der Behandlung mit Sunitinib häufig, sie erreichen aber selten den Schweregrad 3–4. Fatigue, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen und Stomatitis treten am häufigsten auf. Eine therapiebedürftige Hypertonie tritt bei nahezu der Hälfte der Patienten auf. In bis zu 11 % der Fälle ist eine Einschränkung der kardialen Pumpfunktion beschrieben. Ein Drittel der Patienten entwickelt unter Sunitinib eine Hypothyreose, sodass vor allem bei längerer Anwendung eine regelmäßige Kontrolle der Schilddrüsenwerte erfolgen sollte. Relativ häufig sind darüber hinaus hämatotoxische Nebenwirkungen, wie Anämie, Neutropenie und Thrombozytopenie. Besonders problematisch ist das Hand-Fuß-Syndrom. Auch hier sind Aufklärung und Nebenwirkungsmanagement von zentraler Bedeutung. Zur Behandlung des Hand-Fuß-Syndroms können topische und keratolytische Cremes eingesetzt werden. Der Patient sollte auf die prophylaktische Verwendung von pflegenden Hand- und Fußcremes und auf die Vermeidung von Druckstellen hingewiesen werden. Gegebenenfalls sollte vor Therapiebeginn mit Sunitinib eine Fußpflege erfolgen. Da in der Therapiepause ein zügiges Nachlassen der Symptome zu erwarten ist, ist es für eine gute Compliance wichtig, den Patienten darüber zu informieren.

Für Patienten, die nach Behandlung mit Imatinib und Sunitinib einen Progress erleiden, steht keine etablierte Drittlinietherapie zur Verfügung. Sie sollten in erfahrenen Zentren im Rahmen experimenteller Therapiekonzepte behandelt werden.

Der Multikinasehemmer Sorafenib, der unter anderem die RAF-Kinase, Kit, VEGFR und PDGFR β hemmt, wurde in 3 Serien von Reichardt [15], Kindler [16] und Kyu [17] untersucht. Mit mindestens Krankheitsstabilisierung bei 65–75 % der Patienten zeigte Sorafenib eine gute Aktivität. Das mediane progressionsfreie Überleben lag zwischen 5 und 6 Monaten, das mediane Gesamtüberleben bei 10 Monaten.

Auch der Multikinasehemmer Regorafenib zeigte in einer Phase-II-Studie vielversprechende Aktivität [18]. Bei 73 % der Patienten konnte nach 16 Wochen zumindest eine Krankheitsstabilisierung beobachtet werden. Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 10 Monaten. Aufgrund der kurzen Nachbeobachtungszeit kann das Gesamtüberleben noch nicht bestimmt werden. Regorafenib wird derzeit in Deutschland in mehreren Zentren im Rahmen einer internationalen Phase-III-Studie untersucht.

■ Neoadjuvante Therapie

Bei lokal fortgeschrittenen Tumoren, die nur durch einen mutilierenden Eingriff vollständig reseziert werden können, sollte aufgrund der außerordentlich hohen Wirksamkeit von Imatinib eine primäre systemische Therapie durchgeführt werden. Dies

betrifft vor allem GISTs des gastroösophagealen Übergangs, Duodenums und Rektums. Es konnte gezeigt werden, dass durch die neoadjuvante Therapie mit Imatinib die Resektabilität verbessert und die postoperative Morbidität verringert werden kann [19, 20]. Um die korrekte Dosierung sicherzustellen und damit das bestmögliche Ansprechen zu erreichen, sollte in jedem Falle eine Mutationsanalyse erfolgen. Die Resektion sollte dann zum Zeitpunkt der optimalen Tumorrückbildung erfolgen. Als minimale Behandlungsdauer sind wegen des häufig verzögerten, bildgebend fassbaren Ansprechens mindestens 4–6 Monate zu empfehlen.

■ Adjuvante Therapie

Der Stellenwert einer adjuvanten Therapie wurde in 3 randomisierten Studien untersucht. Erste Ergebnisse einer daraufhin vorzeitig beendeten amerikanischen Studie (ACOSOG Z9001) zeigten eine hochsignifikante Verbesserung des rezidivfreien Überlebens unter einer Imatinib-Behandlung über ein Jahr im Vergleich zu Placebo (98 % vs. 83 %; $p < 0,0001$) [21]. Ob sich der Unterschied im rezidivfreien Überleben in einen Vorteil hinsichtlich des Langzeitüberlebens übersetzen wird, kann aufgrund der kurzen Nachbeobachtungszeit bislang nicht beurteilt werden. Die adjuvante Zulassung für Imatinib in Europa durch die EMA erfolgte im April 2009. Im Unterschied zum US-amerikanischen Label, welches keine Spezifizierung hinsichtlich der zu behandelnden Patienten enthält, präzisiert die EMA die Zulassung für Patienten „mit signifikantem Rezidivrisiko“. Wichtig für die adjuvante Therapie sind weiterhin die aktuellen Daten zur Bedeutung des Mutationsstatus. Unter Berücksichtigung der Risikoklassifikation von Miettinen sollten Patienten mit intermediärem und hohem Risiko adjuvant mit Imatinib behandelt werden. Ausgenommen hiervon sind Patienten, deren Tumor eine Mutation im Exon 18, D842V, aufweist. Diese Mutation ist einerseits durch ein sehr geringes Rezidivrisiko, andererseits durch eine primäre Resistenz gegenüber Imatinib gekennzeichnet. Noch unklar ist das Vorgehen bei Vorliegen eines Wildtyps. Aufgrund von Subgruppenanalysen ist hier kein Benefit von einer adjuvanten Therapie zu erwarten.

Die Tatsache, dass viele Patienten nach Beendigung einer 1-jährigen adjuvanten Therapie im Rahmen der amerikanischen Phase-III-Studie später ein Rezidiv erlitten, warf die Frage auf, ob die Behandlungsdauer über 1 Jahr möglicherweise zu kurz und ob eine längere Therapie folglich von Vorteil wäre. Hierzu wurden nun auf dem amerikanischen Krebskongress die Daten der skandinavisch-deutschen Studie SSGXVIII in der Plenarsitzung präsentiert [22]. Die randomisierte Phase-III-Studie, die von 2004–2008 insgesamt 400 Patienten eingeschlossen hat, verglich eine Behandlungsdauer von 1 Jahr mit einer Dauer von 3 Jahren. Die Patienten wurden stratifiziert in R0-Resektion, keine Tumorrupturn vs. R1-Resektion oder Tumorrupturn. Der primäre Endpunkt war das rückfallfreie Überleben (RFS), sekundäre Endpunkte waren die Behandlungssicherheit und das Gesamtüberleben. Eingeschlossen wurden Patienten mit einem hohen Rückfallrisiko gemäß den modifizierten Konsensuskriterien und einem Intervall zwischen Operation und Beginn der adjuvanten Therapie von < 3 Monaten. Die Ergebnisse zeigen eine signifikante Verbesserung des RFS mit einer Behandlung über 36 Monate im Vergleich zu 12 Monaten ($p < 0,0001$; HR

= 0,46). Konkret lebten im 36-Monats-Arm nach 5 Jahren noch 65,6 % der Patienten rückfallfrei im Vergleich zu 47,9 % im 12-Monats-Arm. Weitaus bedeutsamer war jedoch das Ergebnis der Gesamtüberlebensanalyse. Hier zeigte sich ein signifikanter Vorteil für die längere Behandlungsdauer ($p = 0,019$; $HR = 0,45$). So lebten nach 5 Jahren noch 92 % der Patienten gegenüber 81,7 % mit der kürzeren Behandlungsdauer von 1 Jahr. Hinsichtlich der Verträglichkeit ergaben sich keine Probleme. Die Rate von 26 % vorzeitiger Therapieabbrüche im 36-Monats-Arm dürfte eher der adjuvanten Fragestellung und der Unsicherheit über die erforderliche Therapiedauer geschuldet sein als Problemen mit therapiebedingten Nebenwirkungen.

Somit ist nun nicht nur die Frage, ob 3 Jahre adjuvante Therapie einer Therapie über 12 Monate überlegen sind, beantwortet, sondern insbesondere die Kardinalfrage, ob eine adjuvante Therapie mit Imatinib bei Patienten mit einem operativ vollständig entfernten GIST und hohem Rückfallrisiko das Überleben verbessert. Insgesamt ist nun die adjuvante Therapie über 3 Jahre bei entsprechenden Patienten als Goldstandard anzusehen.

■ Relevanz für die Praxis und Fragen

Gastrointestinale Stromatumoren treten vorzugsweise im Magen und Dünndarm, seltener im Rektum oder Ösophagus auf. Operable lokalisierte GISTs sollten vollständig chirurgisch entfernt werden. Gemäß der Klassifikation von Miettinen erfolgt nach potenziell kurativer Resektion die Einteilung der Tumoren nach ihrem Rezidivrisiko. Standard ist zudem die Bestimmung des Mutationsstatus. Patienten mit einem signifikanten Rezidivrisiko werden 3 Jahre adjuvant mit 400 mg Imatinib behandelt mit Ausnahme von Patienten mit einer D842V-Mutation.

Inoperable lokalisierte oder metastasierte GISTs werden primär systemisch mit 400 mg Imatinib behandelt. Patienten mit einer Exon-9-Mutation erhalten eine Dosierung von 800 mg Imatinib. Die Therapie wird kontinuierlich bis zum Progress oder zur Intoleranz fortgesetzt. Bei einem Progress wird die Dosis auf 800 mg Imatinib eskaliert. Bei einer weiteren Tumorprogression oder bei nicht supportiv beherrschbarer Unverträglichkeit erfolgt eine Therapieumstellung auf Sunitinib 50 mg/Tag über 4 Wochen, gefolgt von 2 Wochen Therapiepause. Bei einem Progress unter Imatinib und Sunitinib stehen keine zugelassenen Optionen mehr zur Verfügung. Es erfolgt eine Vorstellung des Patienten in erfahrenen Zentren zum Einschluss in experimentelle Therapiekonzepte.

1. In welche Organe metastasieren gastrointestinale Stromatumoren nur sehr selten?

- Lunge
- Leber
- Lymphknoten
- Peritoneum
- Knochen

2. Welche Risikokonstellation sollte nicht adjuvant behandelt werden?

- Kleiner Dünndarm-GIST mit > 5 Mitosen
- Großer Magen-GIST mit < 5 Mitosen

- Kleiner Rektum-GIST mit > 5 Mitosen
- Großer Dünndarm-GIST mit < 5 Mitosen

3. Welche Mutation spricht besonders gut auf 400 mg Imatinib an?

- c-KIT-Exon 9
- c-KIT-Exon 11
- PDGFR α -Exon 18
- Wildtyp

Lösung:
siehe Impressum

■ Interessenkonflikt

PR: Beratertätigkeiten für Novartis, Pfizer und Bayer. Vortragshonorare von Novartis und Pfizer.

Literatur:

- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: Pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol* 2006; 23: 70–83.
- Casali PG, Blay JY. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21: v98–v102.
- Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002; 347: 472–80.
- Blanke CD, Demetri GD, von Mehren M, et al. Long-term results from a randomized phase II trial of standard- versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT. *J Clin Oncol* 2008; 26: 620–5.
- von Mehren M, Heinrich MC, Joensuu H. Follow-up results after 9 years (yrs) of the ongoing, phase II B2222 trial of imatinib mesylate (IM) in patients (pts) with metastatic or unresectable KIT+ gastrointestinal stromal tumors (GIST). *J Clin Oncol* 2011; 29 (Suppl): # 10016.
- Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumors with high-dose imatinib: randomized trial. *Lancet* 2004; 364: 1127–34.
- Blanke CD, Rankin C, Demetri GD, et al. Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the KIT receptor tyrosine kinase: S0033. *J Clin Oncol* 2008; 26: 626–32.
- Gastrointestinal Stromal Tumor Meta-Analysis Group (MetaGIST). Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST): A meta-analysis based on 1,640 patients. *J Clin Oncol* 2007; 25 (Suppl 18): # 10004.
- Blay JY, Le Cesne A, Ray-Coquard I, et al. Prospective multicentric randomized phase III study of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors comparing interruption versus continuation of treatment beyond 1 year: the French Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1107–13.
- Demetri GD, Wang Y, Wehrle E, et al. Imatinib plasma levels are correlated with clinical benefit in patients with unresectable/metastatic gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3141–7.
- Joensuu H, Trent JC, Reichardt P. Practical management of tyrosine kinase inhibitor-associated side effects in GIST. *Cancer Treat Rev* 2011; 37: 75–88.
- Zalcberg JR, Verweij J, Casali PG, et al. Outcome of patients with advanced gastrointestinal stromal tumors crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg after progression on 400 mg. *Eur J Cancer* 2005; 41: 1751–7.
- Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1329–38.
- George S, Blay JY, Casali PG, et al. Clinical evaluation of continuous daily dosing of sunitinib malate in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after imatinib failure. *Eur J Cancer* 2009; 45: 1959–68.
- Reichardt P, Montemurro M, Gelderblom H, et al. Sorafenib fourth-line treatment in imatinib-, sunitinib-, and nilotinib-resistant metastatic GIST: A retrospective analysis. *J Clin Oncol* 2009; 27 (Suppl 15): # 10564.
- Kindler HL, Campbell NP, Wroblewski K, et al. Sorafenib (SOR) in patients (pts) with imatinib (IM) and sunitinib (SU)-resistant (RES) gastrointestinal stromal tumors (GIST): Final results of a University of Chicago Phase II Consortium trial. *J Clin Oncol* 2011; 29 (Suppl): # 10009.
- Ryu M, Park SH, Ryoo B, et al. A phase II study of sorafenib in patients with metastatic or unresectable gastrointestinal stromal tumors with failure of both imatinib and sunitinib: A KGS study. *J Clin Oncol* 2011; 29 (Suppl): # 10010.
- George S, van Mehren M, Heinrich MC, et al. A multicenter phase II study of regorafenib in patients (pts) with advanced gastrointestinal stromal tumor (GIST), after therapy with imatinib (IM) and sunitinib (SU). *J Clin Oncol* 2011; 29 (Suppl): # 10007.

19. Eisenberg BL, Harris J, Blanke CD, et al. Phase II trial of neoadjuvant/adjuvant imatinib mesylate (IM) for advanced primary and metastatic/recurrent operable gastrointestinal stromal tumor (GIST): early results of RTOG 0132/ACRIN 6665. *J Surg Oncol* 2009; 99: 42–7.

20. Fiore M, Palassini E, Fumagalli E, et al. Preoperative imatinib mesylate for unresectable or locally advanced primary gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Eur J Surg Oncol* 2009; 35: 739–45.

21. DeMatteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 1097–104.

22. Joensuu H, Eriksson M, Hartmann J, et al. Twelve versus 36 months of adjuvant imatinib as treatment of operable GIST with a high risk of recurrence: Final results of a randomized trial (SSGXVIII/AIO). *J Clin Oncol* 2011; 29 (Suppl 18): # LBA1.

PD Dr. med. Peter Reichardt

1977–1984 Medizinstudium an den Universitäten Hohenheim und Heidelberg. 1984–1992 Wissenschaftlicher Angestellter, Medizinische Klinik und Poliklinik V, Universität Heidelberg. 1985 Studienaufenthalt am M. D. Anderson Cancer Center, Houston, USA. 1992–2007 Oberarzt an der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin. Seit 2007 Chefarzt der Klinik für Innere Medizin III am HELIOS-Klinikum Bad Saarow und Leiter des Sarkomzentrums Berlin-Brandenburg und seit 2012 zusätzlich Chefarzt der Klinik für Interdisziplinäre Onkologie am HELIOS-Klinikum Berlin-Buch.



Leserbrief

Im *Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen* 2012; 10 (3): 14–9 wurde ein Beitrag zu „Neoadjuvante Konzepte in der multimodalen Therapie von gastrointestinalen Tumoren“ von Dr. H. Badakhshi publiziert. Darin werden die erfolgreichen neoadjuvanten Ergebnisse beim Ösophagus- und Rektumkarzinom sehr gut dargestellt.

Zuvor wurde die neoadjuvante Therapie des Magenkarzinoms bereits im *Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen* 2011; 9 (3): 18–29 publiziert; in dieser Veröffentlichung wurde dargestellt, dass bei so genannten irresektablen Tumoren gezeigt werden konnte, dass eine präoperative Chemotherapie ein Down-Sizing induzieren und dann bei einem Teil der Patienten mit einer ansonsten fatalen Prognose eine R0-Resektion mit der Chance auf Langzeitüberleben ermöglichen kann [1].

Nach den NCCN-Empfehlungen [2] bestehen folgende Optionen, wenn der Performancestatus des Patienten gut, der Tumor potenziell resektabel und das Magenkarzinom nicht metastasiert ist: Tumor $\geq$ T2 oder Lymphknoten positiv: präoperative ECF-Chemotherapie (oder eine Modifikation davon), anschließend Resektion und postoperative ECF-Chemotherapie (oder eine Modifikation davon); nach den ESMO-Empfehlungen [3] ist die perioperative Chemotherapie (prä- und postoperative ECF über jeweils 3 Zyklen) die Standardtherapie in Großbritannien und im Großteil Europas.

Literatur:

- Altinbas M, Çolak D. Entwicklungen in der systemischen Therapie des Magenkarzinoms in den vergangenen 30 Jahren. *J Gastroenterol Hepatol Erkr* 2011; 9: 18–29.
- NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Gastric Cancer v.2. 2009. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
- Jackson C, Cunningham D, Oliveira J; on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Gastric cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009; 20 (Suppl 4): iv34–iv36.

Prof. Dr. Mustafa Altinbaş, Dr. Dilşen Çolak

E-Mail: draltinbas@mynet.com

Onkologische Abteilung,

Diskapi Yildirim Beyazit EA Hospital, Ankara, Türkei



Glivec® schenkt Zeit!

3 Jahre adjuvante GLIVEC®-Therapie – mehr Lebenszeit für GIST-Patienten

- **Der neue Goldstandard**

- 3 Jahre post-operative Glivec®-Therapie ist der neue Goldstandard für Hochrisikopatienten.*

- **Verlängerung des Überlebens**

- 3 Jahre adjuvante Glivec®-Therapie verlängert das rezidivfreie Überleben und das Gesamtüberleben.*

- **Rechtzeitiger Therapiebeginn**

- der nachgewiesene Gesamtüberlebensvorteil kann bei einem späten Therapiebeginn, bei bereits fortgeschrittener Erkrankung nicht mehr aufgeholt werden.*

Petersen-Hernie nach Magen-Bypass-OP

W. Schima¹, G. Pfarl¹, A. Klaus²

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



Eine 44-jährige Patientin, die 2010 wegen einer Adipositas per magna einer laparoskopischen Roux-Y-Magen-Bypassoperation unterzogen worden war, wurde wegen akut aufgetretener, rezidivierender, postprandialer abdomineller Schmerzen stationär aufgenommen. Die Beschwerden bestanden seit mehreren Monaten und hatten in den letzten Stunden an Intensität stark zugenommen. Die Patientin wurde unter dem Verdacht einer gastrointestinalen Komplikation nach Magen-Bypass zu einer Multidetektor-CT-Untersuchung zugewiesen. Es zeigte sich in der CT eine Rotation der Mesenterialachse als Hinweis auf einen Volvulus (Abb. 1). Zudem wiesen die mesenterischen Gefäße der in den rechten Mittelbauch ziehenden ersten Jejunumschlinge einen abnormen Verlauf auf (Abb. 2). Die drainierende Mesenterialvene dieser Schlinge war deutlich gestaut (Abb. 2), was zusammen mit dem abnormen Verlauf der Dünndarmschlinge suspekt auf das Vorliegen einer inneren Hernie war.

Es wurde daraufhin die Indikation zur explorativen Laparoskopie gestellt, wobei sich bereits eine Durchwanderungsperitonitis in allen 4 Quadranten mit trüber intraabdomineller Flüssigkeit zeigte. Intraoperativ fand sich ein Volvulus der alimentären Dünndarmschlinge. Zusätzlich zeigte sich eine innere Herniation der gesamten biliären Dünndarmschlinge durch den Mesenterialschlitz, der vom Mesocolon transversum und dem Mesenterium der antekolischen alimentären Dünndarmschlinge begrenzt wird. Diese nach Magen-Bypass typische Komplikation wird als Petersen-Hernie bezeichnet. Es wurde daraufhin die innere Hernie in laparoskopischer Technik reponiert und der Mesenterialschlitz mit nicht resorbierbarem Nahtmaterial verschlossen, um ein Hernienrezidiv zu verhindern (Video 2).

Bei einer MDCT nach Magen-Bypass-OP ist die Gabe von oralem und i.v.-Kontrastmittel wichtig, da durch das orale Kontrastmittel die Anastomose der Gastro-Jejunostomie und

der abführende Dünndarmschenkel gut dargestellt werden können. Weiters ist die CT-angiographische Darstellung der mesenterischen Gefäßachse wichtig, um Rotationen des Mesenteriums oder abnorme Verläufe der Mesenterialgefäße als Hinweis

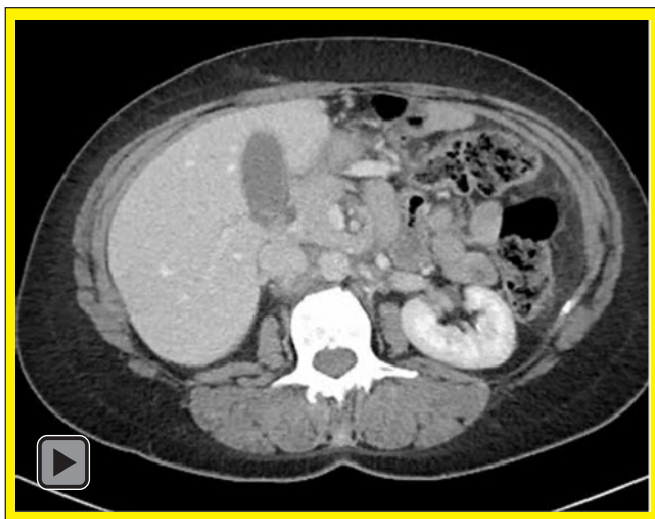


Abbildung 1: Die MDCT zeigt eine abnorme Rotation der V. mes. sup. (Pfeil) um die eigene Achse, was suspekt auf einen Dünndarmvolvulus ist.

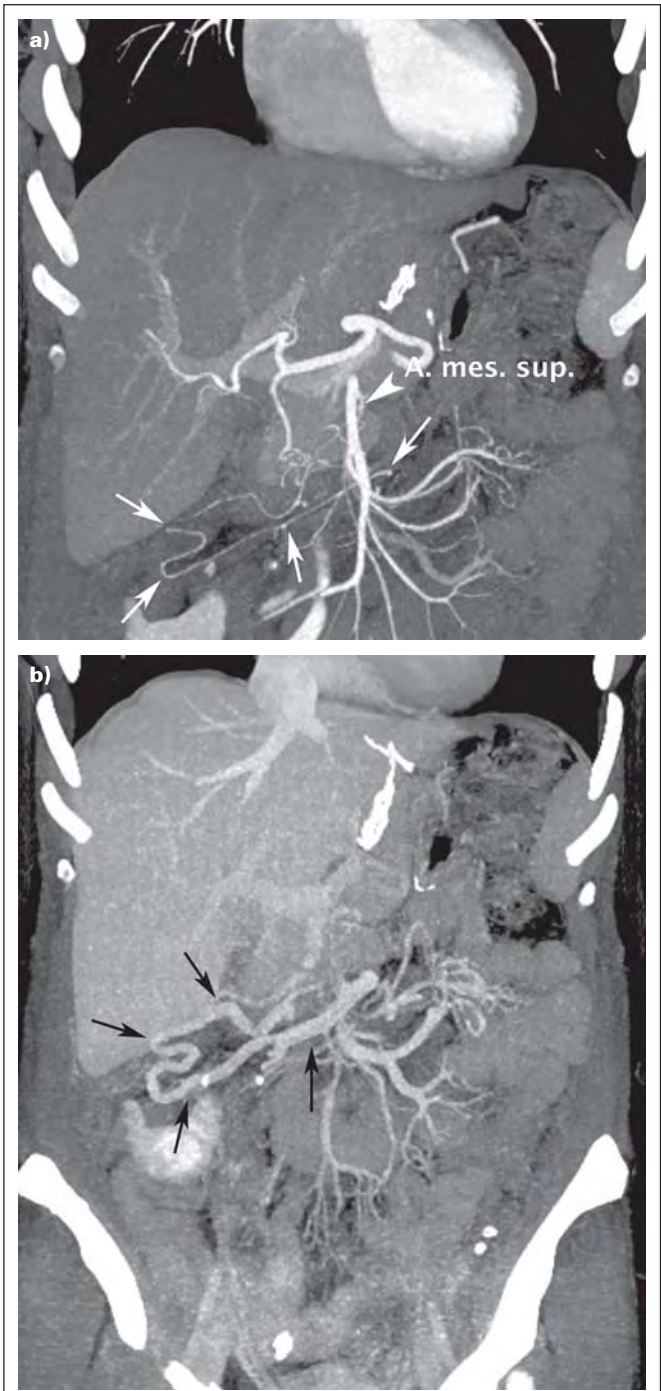


Abbildung 2: (a) Die 3D-Rekonstruktion der MDCT in der arteriellen Phase zeigt, dass der erste Jejunallast der A. mes. sup. einen abnormen Verlauf in den rechten Mittelbauch nimmt (Pfeile).

(b) In der 3D-Rekonstruktion in der venösen Phase analog dazu die gestaute Mesenterialvene (Pfeile). Dafür ursächlich ist die Kompression beim Durchtritt durch den Mesenterialschlitz, der aber in der MDCT nicht sichtbar ist.

auf eine innere Hernie nachweisen zu können. Die CT-Diagnose einer inneren Hernie ist oft schwierig, da anders als bei Bauchdeckenhernien in der Bildgebung meist keine Bruchpforte identifiziert werden kann. Insbesondere bei der Petersen-Hernie ist der Mesenterialschlitz, durch den die Dünndarmschlinge durchtritt, oft weit, sodass es nicht zu einer akuten Strangulation mit entsprechender, in der CT eindeutig diagnostizierbarer Dilatation der Darmschlinge kommt. Durch den Aufstau der biliären Dünndarmschlinge würde auch das klinische Bild des Ileus im Sinne von Erbrechen fehlen. Im vorliegenden Fall wurde die Diagnose aufgrund des abnormen mesenterialen Gefäßverlau-

fes und der ausgeprägten Stauung der Mesenterialvenen der entsprechenden Schlinge gestellt.

Korrespondenzadresse:

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



Video 2: Der intraoperative Situs während der Laparoskopie

Die entsprechenden Filme finden Sie unter www.kup.at/kup/pdf/A11006.pdf oder mittels Eingabe von A11006 in ein Suchfeld auf www.kup.at



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

<http://www.kup.at/download/gastroenterologie.html>
Benutzername: gastroenterologie – Passwort: gastroenterologie
direkt zum Download verfügbar.



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

GPGE-Forschungspreis Paul-Caspar-Tyrell-Preis 2013

Die Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung e. V. (GPGE) schreibt für das Jahr 2013 den Paul-Caspar-Tyrell-Forschungspreis aus. Der Verein leberkrankes Kind e. V. stiftet diesen Preis, der mit € 1000,- dotiert ist. Ausgezeichnet wird eine wissenschaftliche Arbeit auf dem Gebiet der pädiatrischen Hepatologie. Die Arbeit sollte von besonderem Nutzen für die Behandlung leberkranker und/oder lebertransplanterter Kinder sein.

Die Arbeit muss im Jahre 2011 oder 2012 publiziert oder zur Publikation angenommen worden sein.

Die Bewerber sollten in einer Kinderklinik im deutschsprachigen Raum tätig oder von dort beurlaubt sein. Sie sollten vor der Vollendung des 40. Lebensjahrs sein. Frauen und Männer, die Elternzeit genommen haben, dürfen pro Kind um zwei Jahre über der Altersgrenze liegen.

Bewerbungen mit Lebenslauf und der Arbeit in sechsfacher Ausfertigung sind bis 15.01.2013 zu richten an die Geschäftsstelle der Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung e.V.

D-10115 Berlin
Chausseestraße 128–129

Der Preis wird anlässlich der 28. Jahrestagung der GPGE (21.–23. März 2013) in Heidelberg und Mannheim dem Preisträger überreicht.

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 2. Umschlagseite:

Nexavar 200 mg – Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält 200 mg Sorafenib (als Tosilat). **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettenkern: Croscarmellose-Natrium, mikrokristalline Cellulose, Hypromellose, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.). Tablettenüberzug: Hypromellose, Macrogol (3350), Titandioxid (E171), Eisen(III)-oxid (E 172). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antineoplastische Mittel, Protein-Kinase-Inhibitoren, ATC-Code: L01XE05. **Anwendungsgebiete:** Leberzellkarzinom: Nexavar ist angezeigt zur Behandlung des Leberzellkarzinoms. Nierenzellkarzinom: Nexavar ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, bei denen eine vorherige Interferon-alpha- oder Interleukin-2-basierte Therapie versagt hat oder die für solch eine Therapie nicht geeignet sind. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Inhaber der Zulassung:** Bayer Pharma AG, 13342 Berlin, Deutschland. **Verschreibungs-/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Weitere Angaben zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Stand der Information:** Juni 2012.

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 6:

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

Empfehlungen der ÖGGH zur Darmkrebsvorsorge und Nachsorge nach koloskopischer Polypektomie

M. Ferlitsch^{1,2}, P. Salzl^{1,2}, W. Weiss², C. Müller^{1,2}, C. Bannert², P. Knoflach^{2,3}, M. Häfner^{1,2}, M. Peck-Radosavljevic^{1,2}, M. Trauner^{1,2}, M. Gschwantler^{2,5}

¹Aus der Klinischen Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien;

²Arbeitsgruppe für Qualitätssicherung der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie; ³Abteilung für Innere Medizin I, Klinikum Wels-Grieskirchen; ⁴Internen Abteilung, Krankenhaus der Elisabethinen, Wien; ⁵4. Medizinischen Abteilung, Wilhelminenspital, Wien

■ Präambel

Die folgenden Empfehlungen richten sich weitgehend nach den aktuellen EU-Guidelines „European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis“ [1] und wurden nur in wenigen Punkten in Anlehnung an die aktuelle S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“ modifiziert [2].

Wir verstehen die vorliegenden Empfehlungen als eine Minimalanforderung an die behandelnden Ärzte, d. h. bei grundsätzlich bestehender Indikation zur Nachsorge sollen die in der Leitlinie vorgeschlagenen Intervalle für eine Kontrollkoloskopie nicht überschritten werden. Umgekehrt kann es jedoch zahlreiche Gründe geben, die vorgeschlagenen Kontrollintervalle zu verkürzen (Tab. 1).

Die in der Leitlinie vorgeschlagenen Kontrollintervalle sind grundsätzlich nur anwendbar, wenn bei der letzten Koloskopie das Zökum erreicht wurde, alle Adenome makroskopisch im Gesunden entfernt wurden und bei guter Vorbereitung optimale Sichtverhältnisse vorhanden waren.

Die vorliegenden Empfehlungen gelten nicht für die hereditären Syndrome, die mit einem hohen Risiko der Entwicklung kolorektaler Neoplasien vergesellschaftet sind (wie etwa familiäre adenomatöse Polyposis [FAP] oder „hereditary non-polyposis colorectal carcinoma“ [HNPCC]), sowie für Nachsorge und weiteres Management von Patienten, bei welchen endoskopisch Frühkarzinome abgetragen wurden. Diese Patientengruppen sollten an ein spezialisiertes Zentrum überwiesen werden.

In den vorliegenden Empfehlungen wird je nach Anzahl, Größe, Histologie und Dysplasiegrad der entfernten Adenome eine „Low-risk“-Situation, eine „Intermediate-risk“-Situation und eine „High-risk“-Situation unterschieden und die empfohlenen Kontrollintervalle werden von der vorgenommenen Risikostratifizierung abhängig gemacht (Abb. 1).

Bei negativer Vorsorgekoloskopie wird empfohlen, im Rahmen des Routinescreenings eine neuerliche Vorsorgekoloskopie nach 7–10 Jahren durchzuführen.

■ Zielpopulation

Seit dem Jahr 2005 wird bei Personen ohne entsprechende familiäre Belastung die Durchführung von Vorsorgekoloskopien ab dem Alter von 50 Jahren empfohlen. Bei den derzeitigen Empfehlungen wird nicht zwischen Männern und Frauen differenziert. Nach neuesten österreichischen Daten ist jedoch zu

Tabelle 1: Mögliche Gründe für ein Verkürzen der Kontrollintervalle

- Zökum nicht erreicht
- Suboptimale Sichtbedingungen
- Unzureichende Vorbereitung
- Hohes individuelles Risiko bei familiärer Vorbelastung
- Veränderte klinische Symptomatik (z. B. perianale Blutung, wechselnde Stuhlgewohnheiten)
- Wunsch des Patienten

erwarten, dass in Zukunft Vorsorgekoloskopien bei Männern bereits ab dem 45. Lebensjahr empfohlen werden [3].

Als Richtwert wird immer wieder angeführt, dass die Durchführung von Vorsorgekoloskopien bis zu einem Alter von 75 Jahren sinnvoll sei. Wir empfehlen jedoch, auch das biologische Alter sowie die Gesamtsituation des Patienten zu berücksichtigen: Dementsprechend scheint eine Vorsorgekoloskopie sinnvoll, wenn die Lebenserwartung des Patienten zumindest 10 weitere Jahre beträgt.

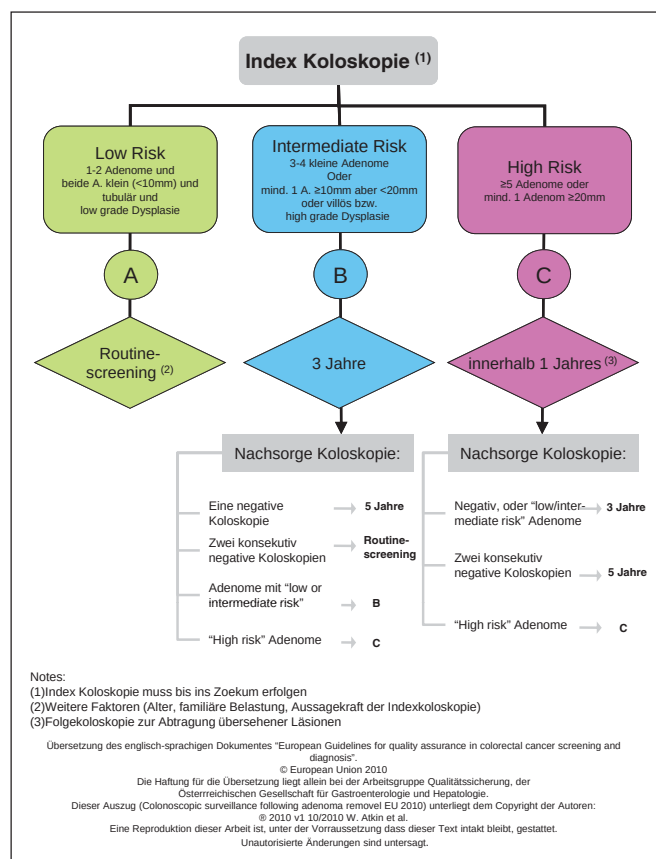


Abbildung 1: Nachsorge nach koloskopischer Polypektomie

■ Anmerkungen zu besonderen Situationen

- Nach Abtragung von Adenomen mit hochgradiger Dysplasie gelten die vorgeschlagenen Kontrollintervalle nur dann, wenn die Abtragung im Gesunden auch histologisch bestätigt wurde. Kann die Abtragung im Gesunden vom Pathologen nicht bestätigt werden, so empfehlen wir eine kurzfristige endoskopische Kontrolle der Abtragungsstelle in 2–6 Monaten.
- Nach Abtragung eines Adenoms in Piece-Meal-Technik empfehlen wir eine kurzfristige endoskopische Kontrolle der Abtragungsstelle in 2–6 Monaten.
- Nach kompletter Abtragung eines traditionellen serratierten Adenoms, eines sessilen serratierten Adenoms oder eines gemischten Schleimhautpolypen sollte eine Kontrollendoskopie nach 3 Jahren erfolgen.
- Nach Abtragung kleiner hyperplastischer Polypen (< 10 mm) im Rektum und Colon sigmoideum besteht kein erhöhtes Karzinomrisiko. Im Rahmen des Routinescreenings ist eine Kontrollkoloskopie daher erst nach 7–10 Jahren notwendig.

- Nach Abtragung von „hyperplastischen Polypen“ in proximalen Kolonabschnitten (proximal des Sigmas) sollte kritisch hinterfragt werden, ob es sich um serratierte Läsionen handeln könnte.

Literatur:

1. Atkin WS, Valori R, Kuipers EJ, et al. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First edition – colonoscopic surveillance following adenoma removal. Endoscopy 2012; 44 (Suppl 3): SE151–SE163.
2. Schmiegel W, Reinacher-Schick A, Arnold D, et al. [Update S3-guideline „colorectal

cancer“ 2008]. Z Gastroenterol 2008; 46: 799–840.

3. Ferlitsch M, Reinhart K, Pramhas S, et al. Sex-specific prevalence of adenomas, advanced adenomas, and colorectal cancer in individuals undergoing screening colonoscopy. JAMA 2011; 306: 1352–8.

Korrespondenzadresse:

Ao. Univ.-Prof. Dr. med. Monika Ferlitsch

Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie

Univ.-Klinik für Innere Medizin III

Medizinische Universität Wien

A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20

E-Mail: monika.ferlitsch@meduniwien.ac.at

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 37:

Pantoloc® 20 mg-Filtabletten: 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 und Thomson ABR. Digestion 2002; 66: 67–78. 2) Holtmann G et al. Gut 2006; 55 (Suppl V) A271. 3) Gillesen A et al. J Clin Gastroenterol 2004;38:332–340. 4) Scholten T et al. Aliment Pharmacol Ther 2003; 18: 587–594. 5) Bardhan KD et al. Aliment Pharmacol Ther 2007; 25: 1461–1469. 6) Glatzel D et al. Digestion 2006; 74: 145–154. 7) Goh KL et al. Eur J Gastro & Hep 2007; 19: 205–211. 8) 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 31:

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.

Stand: Dezember 2011

BEI CHRONISCHER HEPATITIS

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



PEGASYS®

peginterferon alfa-2a (40KD)

WHAT IT TAKES TO SUCCEED

Neue Therapien der chronische Hepatitis C: Prädiktive Faktoren für den Therapieerfolg

H. Hofer, P. Ferenci

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

Die Therapie der chronischen Hepatitis C hat in den vergangenen Jahren deutliche Veränderungen erfahren. Vor allem die Einführung der Proteaseinhibitoren Telaprevir und Boceprevir, als erste Vertreter der direkt antiviral wirksamen Substanzen, hat die Behandlung von HCV-Genotyp-1-Patienten grundlegend modifiziert und die Heilungsraten in diesem Patientenkollektiv weiter verbessert [1–4].

Parallel zur Weiterentwicklung der antiviralen Therapie wurde auch eine Reihe von Faktoren identifiziert, die den Therapieerfolg beeinflussen und somit eine frühzeitige Abschätzung der Erfolgsaussichten ermöglichen. Diese frühe Einschätzung ist insofern von Bedeutung, da die Dreifachtherapie neben der verbesserten Effektivität ein höheres Nebenwirkungsprofil besitzt und auch kostenintensiver ist. Eine sorgfältige Indikationsstellung und Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses der Einleitung bzw. Fortführung der Therapie ist notwendig und kann durch richtige Interpretation von prädiktiven Faktoren unterstützt werden. Prädiktive Faktoren ermöglichen somit eine Individualisierung der antiviralen Therapie. Sie können einerseits in Virus-, Wirts- und therapieassoziierte Faktoren unterteilt werden, andererseits in Faktoren, die bereits vor Beginn der antiviralen Therapie vorliegen (Baseline- oder Pre-treatment-Faktoren) oder in der frühen Phase der bereits begonnenen antiviralen Therapie identifiziert werden können (On-treatment-Faktoren).

■ Virusassoziierte prädiktive Faktoren

Virusgenotyp bzw. -subtyp

Durch die Dominanz der Entwicklungen bei der HCV-Genotyp-1-Infektion ist die Bedeutung des Virusgenotyps zuletzt etwas in den Hintergrund getreten. Der Virusgenotyp ist jedoch weiterhin ein zentral prädiktiver Faktor: So sind die Ausheilungsraten der Peginterferon/Ribavirin-Kombinationstherapie bei HCV-Genotyp 2 und 3 substanziell höher als bei Genotyp 1 und 4. Bei HCV-Genotyp 2 werden Eradikationsraten von bis zu 90 % erreicht, wobei die Therapie bei diesem Genotyp bei guten prädiktiven Faktoren (niedrige Ausgangsviruslast, keine Zirrhose und gutes initiales Ansprechen [„Rapid virological response“, RVR]) auf 12–16 Wochen reduziert werden kann [5]. Leider macht die HCV-Genotyp-2-Infektion nur einen geringen Anteil der Patienten in Österreich aus.

Die Dreifachtherapie mit Proteasehemmern ist gegenwärtig nur für HCV-Genotyp-1-Patienten zugelassen. Für die antivirale Therapie in der Dreifachkombination mit Proteasehemmern hat auch der HCV-Subtyp (1a/1b) eine Bedeutung: In allen Studien schneidet der HCV-Genotyp 1b besser ab als der HCV-Genotyp 1a. Vor allem Patienten mit schlechter Interferonsensitivität, d. h. schlechtem Ansprechen während der Lead-in-Phase

(< 1 log Abfall nach 4 Wochen Peginterferon/Ribavirin-Therapie), zeigen unterschiedliche Heilungsraten hinsichtlich HCV-Genotyp 1a/1b (SPRINT-2: 43 % vs. 27 %; $p = 0,028$; RESPOND-2: 54 % vs. 20 %; $p < 0,001$, beide Studien kombiniert: 47 % vs. 25 %; $p < 0,001$). Auch bei vorbehandelten Patienten zeigt sich ein Unterschied hinsichtlich der beiden Subtypen, wobei hier, wie gepoolte Daten der REALIZE-Studie zeigen, der Unterschied stärker in partiellen Respondern (68 % vs. 47 %) und Nullrespondern (37 % vs. 27 %) als in Relapsen (88 % vs. 84 %) sein dürfte.

Resistenzentwicklung

Ein mögliche Erklärung für das unterschiedliche Outcome der HCV-Genotyp-1-Subtypen dürfte die unterschiedliche Frequenz hinsichtlich der Entwicklung von Resistenzen („resistance-associated variant“ [RAV]) sein. So genügt etwa bei HCV-1a der Austausch eines Nukleotids im Codon 155, um eine Resistenz (R155K) und damit ein Sekundärversagen der Therapie zu verursachen. Weiters ist natürlich die Interferonsensitivität von entscheidender Bedeutung in der Entwicklung von Resistenzen, wie Daten aus SPRINT-2 schön veranschaulichen [1]. Patienten mit einem schlechten Ansprechen während der Lead-in-Phase zeigen eine deutlich höhere Frequenz einer Resistenzentwicklung als Patienten mit gutem Ansprechen während des Lead-in (49/95 [52 %] vs. 10/232 [4 %] bzw. 38/94 [40 %] vs. 13/231 [6 %]). Ursächlich ist hier in erster Linie die niedrige genetische Barriere der linearen Proteasehemmer verantwortlich. Bei fehlender Interferonsensitivität entsteht somit eine „funktionelle Monotherapie“ mit hoher Gefahr einer Resistenzentwicklung. Erfreulicherweise zeigen erste Daten, dass RAVs aufgrund der schlechten Replikationsfitness nur relativ kurz persistieren und damit nicht zwingend ein Problem für nachfolgende Therapien darstellen.

Ausgangsviruslast

Wie auch in der Kombinationstherapie ist eine hohe Ausgangsviruslast ungünstig für den Therapieerfolg mit der Dreifachkombination. Dies gilt sowohl für nicht vorbehandelte als auch für vorbehandelte Patienten (SPRINT-2: OR [95%-CI]: 11,6 (1,5–87,8), ≤ 400.000 vs. > 400.000 , RESPOND-2: OR: 2,6 [0,8–8,9], ≤ 800.000 IU/ml bzw. > 800.000 IU/ml) [6].

Viruskinetik

Für die Therapie mit Proteasehemmern sind neue Termini hinsichtlich des frühen Ansprechens eingeführt worden. So ist der so genannte „extended rapid virological response“ (eRVR) für Telaprevir definiert als nicht nachweisbare HCV-RNA von Woche 4 bis zur Woche 12 der Therapie. Sowohl in der ADVANCE- als auch der ILLUMINATE-Studie zeigten Patienten mit einem eRVR deutlich höhere SVR-Raten als Patienten, die dieses Kriterium des frühen Ansprechens nicht erreichten (89 % vs. 54 %, 92 % vs. 65 %).

Ein ausgesprochen wichtiges Kriterium des Ansprechens bzw. Nicht-Ansprechens auf die Therapie sind die so genannten „stopping rules“. Diese besitzen einen hohen negativ-prädiktiven Voraussagewert. So konnten in einer retrospektiven Analyse der Phase-III-Studien mit Telaprevir gezeigt werden, dass kein Patient mit einer Viruslast von > 1000 IU/ml zur Woche 4 einen SVR erreicht. Analog dazu ist für die Therapie mit Boceprevir eine Viruslast zur Woche 12 von > 100 IU/ml ein Kriterium für die Beendigung der Therapie [7]. Diese Abbruchkriterien sollten daher unbedingt beachtet werden, da eine Fortführung der antiviralen Therapie weder medizinisch noch ökonomisch zu rechtfertigen ist.

■ Wirtsassoziierte prädiktive Faktoren

Interleukin-28B-Genotyp

Insgesamt ist die Bedeutung des IL-28B-Genotyps in der Dreifachtherapie geringer als in der Kombinationstherapie mit Peginterferon und Ribavirin. Interessant in diesem Zusammenhang ist eine retrospektive Ausarbeitung der PROVE-2-Studie [8], die für Patienten mit IL-28B-C/C-Genotyp und einer Dreifachtherapie für 12 Wochen eine SVR-Rate von 100 % ergab. Diesbezüglich ist derzeit eine prospektive Studie bei Patienten mit IL-28B-C/C-Genotyp im Laufen.

Auswertungen aus den Boceprevir-Studien zeigten, dass ca. 50 % der T-Allel-Träger eine nicht nachweisbare HCV-RNA zu Woche 8 aufweisen. Dies ist ein klinisch durchaus relevanter Aspekt, da die Woche 8 bei der Dreifachtherapie mit Boceprevir ein Entscheidungszeitpunkt ist (eRVR) und somit bei ca. 50 % der T-Allel-Träger eine verlängerte Therapie notwendig ist.

Fibrosestadium

In Analogie zur Kombinationstherapie sprechen Patienten mit fortgeschrittener Fibrose schlechter auf die Dreifachtherapie an als Patienten mit frühen Stadien der Fibrose. Vor allem Patienten mit schlechtem Ansprechen während der Lead-in-Phase bzw. „null responders“ auf eine Vortherapie zeigen mit fortgeschrittener Fibrose nur bescheidene Ausheilungsraten: So ist das Outcome bei F3/F4-Patienten mit schlechtem Ansprechen in der Lead-in-Phase sowohl in der SPRINT-2- (37 % vs. 15 %; $p = 0,025$) als auch in der RESPOND-2- (41 % vs. 21 %, beide Studien zusammengefasst: 38 % vs. 17 %; $p = 0,007$) Studie schlechter als bei Patienten mit frühen Stadien der Fibrose. In der REALIZE-Studie wurden in der Re-Therapie bei Patienten mit Nullresponse auf die Vortherapie und Vorhandensein einer Leberzirrhose Ausheilungsraten von 14 % berichtet. Im Gegensatz dazu lag die SVR-Rate bei Patienten mit Zirrhose und Relapse auf die Vortherapie bei sehr guten 84 %. Das Vorhandensein einer Zirrhose in Kombination mit dem Wissen über das Ansprechen auf die Vortherapie ist somit ein entscheidender Prädiktor für die Re-Therapie mit einer Dreifachkombination.

Vortherapie

Ein zentraler Punkt in der Entscheidung über eine neuerliche antivirale Therapie mit Proteasehemmern bei Patienten, die bereits eine Therapie mit Peginterferon/Ribavirin versucht haben, ist das Ansprechen auf die Vortherapie. Ausheilungschancen bei Patienten mit einem Relapse auf die Vortherapie sind deutlich besser (75–88 %) als bei Patienten, die einen Non-

Response hatten (50–60 %) bzw. Nullresponder auf eine Vortherapie waren (30–40 %). Falls das Ansprechen auf die Vortherapie nicht eruierbar ist, erlaubt der „lead-in response“ eine Abschätzung des Therapieerfolges, wie Daten aus der RESPOND-2-Studie zeigen (31 % vs. 74 % SVR-Rate).

■ Therapieassoziierte Faktoren

Ribavirin-Dosis

Überraschend zeigten erste retrospektive Auswertungen, dass die Reduktion von Ribavirin – im Gegensatz zur Kombinationstherapie – in der Dreifachtherapie mit Proteaseinhibitoren keinen Einfluss auf die SVR-Raten hat. Auch der Zeitpunkt der Dosisreduktion dürfte keinen Einfluss auf die Ausheilungsraten haben, wie retrospektive Auswertungen aus ADVANCE und ILLUMINATE [9] ergaben. Die Hemmschwelle zur Ribavirin-Reduktion kann somit bei der Dreifachkombination mit Proteaseinhibitoren weiter unten angesetzt werden.

Compliance

Die antivirale Therapie ist nicht nur für den Hepatologen deutlich komplexer geworden, auch für die Patienten sind die Anforderungen gestiegen. So ist bei hoher Anzahl der täglichen Tabletten auch ein strikter Einnahmemodus zu beachten. Telaprevir sollte mit einer fettreichen Mahlzeit alle 8 Stunden in einer Anzahl von 6 Tabletten/Tag eingenommen werden. Die Therapie mit Boceprevir besteht aus 12 Tabletten pro Tag alle 8 Stunden. Zusätzlich muss Ribavirin in 12-Stunden-Intervallen eingenommen werden. Für eine erfolgreiche Therapie ist die genaue Einnahme essenziell, d. h. eine redundante Beratung ist daher empfehlenswert.

Interaktionen und Nebenwirkungen

Neue Therapien bringen auch neue Nebenwirkungen. Unbedingt zu beachten ist das erhöhte Risiko bei Patienten mit Zirrhose. Sowohl in der CUBIC-Studie als auch in der im österreichischen NPP zeigte sich bei Patienten mit Zirrhose im „real-life setting“ ein im Vergleich zu den Zulassungsstudien erhöhtes Nebenwirkungsprofil mit Therapieabbrüchen in ca. 15 % und einer Mortalität von 2 %, wobei hier vor allem Infektionen zu beachten sind. Weitere Nebenwirkungen betreffen in erster Linie die Haut. Hier ist auf eine ausreichende vorbeugende Hautpflege zu achten. Unbedingt zu beachten sind die zahlreichen Interaktionen, die für eine Therapie im Einzelfall ebenfalls limitierend sein können.

Zusammengefasst ist für die Dreifachkombination eine Reihe von prädiktiven Faktoren identifiziert, welche eine frühzeitige Einschätzung der Erfolgsaussichten der antiviralen Therapie ermöglichen. Sie erlauben somit eine Individualisierung der Therapie und sollten in jede Therapieentscheidung einfließen.

Literatur:

1. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, et al.; SPRINT-2 Investigators. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 1195–206.
2. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al.; ADVANCE Study Team. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 2405–16.
3. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al.; REALIZE Study Team. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 2417–28.
4. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al.; HCV RESPOND-2 Investigators. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 1207–17.

5. Sarrazin C, Berg T, Ross RS, et al. Update der S3-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion, AWMF-Register-Nr.: 021/012. Z Gastroenterol 2010; 48: 289–351.
6. Poordad F, Bronowicki JP, Gordon SC, et al.; SPRINT-2 and RESPOND-2 Investigators. Factors that predict response of patients with hepatitis C virus infection to boceprevir. Gastroenterology 2012; 143: 608.e5–618.e5.
7. Jacobson IM, Marcellin P, Zeuzem S, et al. Refinement of stopping rules during

- treatment of hepatitis C genotype 1 infection with boceprevir and peginterferon/ribavirin. Hepatology 2012; 56: 567–75.
8. Hézode C, Forestier N, Dusheiko G, et al.; PROVE2 Study Team. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. N Engl J Med 2009; 360: 1839–50.
9. Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, et al.; ILLUMINATE Study Team. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2011; 365: 1014–24.

Korrespondenzadresse:

Ao. Univ.-Prof. Dr Harald Hofer

Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie

Universitätsklinik für Innere Medizin III

Medizinische Universität Wien

A-1090 Wien

Währinger Gürtel 18–20

E-Mail: harald.hofer@meduniwien.ac.at

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 35:

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

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

50 75 100

IMMUNOPRIN

Azathioprin

50
mg

NEU

75
mg

NEU

100
mg

Jetzt mit neuen Darreichungsformen zur
besseren Patienten-Compliance¹



Fachkurzinformation siehe Seite 34

Immunoprin
50 mg, 75 mg, 100 mg

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

Kongressbericht: Probiotika: Pro & contra

Die Wirksamkeit von Probiotika, die durch evidenzbasierte klinische Studien belegt ist, reicht von Antibiotika-assoziiierter Diarrhö (AAD) über Reizdarm bis hin zur Pouchitis. Multispezies-Probiotika der 3. Generation werden heute indikationsspezifisch ausgewählt.

Auf diese wissenschaftlich gesicherten Effekte von Probiotika, die durch mehrere Metaanalysen noch zusätzlich untermauert werden, verwies **Univ.-Prof. Dr. Günter J. Krejs**, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, bei einem Pro-Contra-Symposium, welches im Rahmen des 43. Jahreskongresses der Österreichischen Gesellschaft für Innere Medizin (ÖGIM) am 22. September 2012 in Graz stattfand. Prof. Krejs hat auch dargelegt, dass wir gut beraten sind, zu lernen, Infektionen künftig mit Probiotika zu behandeln (oder bereits zu verhindern), weil auch kaum neue Antibiotika am Horizont sind.

Wir brauchen Probiotika auch, weil sich die Besiedlung des menschlichen Darms geändert hat, z. B. durch die Art der Geburt (die Sectio-Rate stieg in den vergangenen Jahren auf > 30 %), verstärkte Hygiene (Auswirkungen z. B. bei Allergie und Asthma) oder durch starken Einsatz von Antibiotika (mit der Folge einer massiven Verringerung der nötigen Diversität der Darmbakterien). Konsens herrschte daher auch darüber, dass der Einsatz von Antibiotika verringert werden soll, da diese die Diversität der Mikrobiota vermindern!

Der Effekt von Probiotika reicht auch über den Darm hinaus. Wie **Mag. Anita Frauwallner** dazu zusammenfasste, kommen heute Multispezies-Probiotika mit breitem Wirkungsspektrum und mit nachweislich magensaftresistenten Keimen in Pulverform zum Einsatz, die außerhalb des Körpers in einem



neutralen Medium rehydriert werden. Die Kombination verschiedener Bakterienstämme ermöglicht einen vielfältigen Synergismus, wie verbesserte Aktivität, höhere Überlebensrate und damit auch potenziell die verstärkte Reduktion potenziell pathogener Keime. Eine Verbesserung der Barrierefunktion im Darm durch die probiotische Wirkung hilft, ein „leaky gut“ zu verhindern, indem die Funktion der „tight junctions“ zwischen den Enterozyten wiederhergestellt werden kann. Dies ist auch besonders bei stressinduzierten Darmstörungen von großer Bedeutung.

Weitere Informationen:

Institut Allergosan

*Pharmazeutische Produkte Forschungs- und Vertriebs GmbH
A-8042 Graz*

Schmiedlstraße 8A

www.omnibiotic.at

www.allergosan.at



SPITZENLEISTUNG RESULTIERT AUS GESCHWINDIGKEIT^{1,2}, KRAFT³⁻⁵ UND AUSDAUER^{6,7}

Bewährt seit vielen Jahren⁸

- über 51 Mio. Patienten weltweit behandelt
- sehr gute Verträglichkeit⁹

PANTOLOC®
POCKET PACK
ATTRAKTIV. PRAKTISCH. KOMPAKT.



Für Sie gelesen

Zusammengefasst von Dr. H. Baminger

■ Adjuvant Therapy in Primary GIST: State-of-the-Art

Reichardt P, et al. *Ann Oncol* 2012; 23: 2776–81.

Das Management von gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) hat sich mit Einführung der adjuvanten Therapie weiterentwickelt. Kürzlich veröffentlichte Ergebnisse der Scandinavian Sarcoma Group (SSG) und Deutschen Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) repräsentieren eine signifikante Änderung in der Evidenz für die Therapiedauer im adjuvanten Setting. Zielsetzung des European Expert Panel Meeting war, ein optimales Management und die beste Praxis bei der systemischen Behandlung von Patienten mit primärem GIST zu beschreiben.

Wichtigste Aussage: Die adjuvante Imatinib-Therapie 400 mg/Tag über den Zeitraum von 3 Jahren ist die Standardbehandlung für alle Patienten mit signifikantem Rezidivrisiko nach Resektion des primären GIST.

GISTs sind die häufigsten mesenchymalen Tumoren des Gastrointestinaltrakts mit einer Inzidenz von ca. 10 Fällen/Million/Jahr [1]. Die Entwicklung der GISTs wird hauptsächlich durch Mutationen im KIT-Gen und in geringerem Ausmaß durch solche im PDGFRA-Gen verursacht. 30–50 % der Patienten mit einem operativ entfernten primären GIST rezidivieren innerhalb von 5 Jahren, Hochrisikopatienten sogar früher [1, 2]. Imatinib, ein potenter Inhibitor der KIT- und PDGFR-Rezeptoren, ist die Hauptsäule in der Therapie von metastasierenden GISTs. Die Prognosen bei Patienten mit metastasierendem GIST haben sich seit der Einführung von Tyrosinkinasehemmern um etwa das 3-Fache verbessert und das mediane Überleben bei fortgeschrittener Erkrankung hat sich auf 57 Monate erhöht [3]. Patienten mit geringerem Tumolvolumen haben dabei bessere Erwartungen [4]. Die Wirksamkeit von Imatinib im metastasierenden Setting lieferte eine klare Rationale für Untersuchungen im adjuvanten Setting.

Die ACOSOG-Z9001-Studie (n = 713) war die erste, randomisierte placebokontrollierte Studie, in welcher ein Benefit der adjuvanten Imatinib-Therapie mit 400 mg/Tag bei 1-jähriger Therapiedauer gezeigt wurde. Nach einem medianen Follow-up von 19,7 Monaten lag das 1-Jahres-rückfallfreie Überleben („relapse-free survival“ [RFS]) im Imatinib-Arm bei 98 % im Vergleich zu 83 % im Placeboarm (HR: 0,35; p < 0,0001) [5]. Dieses Ergebnis führte zur Zulassung von Imatinib 400 mg/Tag für ein Jahr bei Patienten mit einem signifikanten Rezidivrisiko.

SSG und AIO berichteten kürzlich von der randomisierten SSG-XVIII/AIO-Studie, in welcher die Ergebnisse einer adjuvanten Therapie mit Imatinib über 3 Jahre mit jenen über 1 Jahr verglichen wurden [6]. Beim 5-Jahres-Follow-up (Median: 54 Monate) traten bei 42 % der Patienten der 1-Jahres-Behandlung gegenüber 25 % der Patienten der 3-Jahres-Behandlung GIST-Rezidive auf. Das RFS der Patienten mit 3-jähriger Imatinib-Behandlung lag beim 3-Jahres-Follow-up bei 87 % gegenüber 60 % bei 1-jähriger Behandlung und bei 66 % bzw. 48 % beim 5-Jahres-Follow-up (HR: 0,46; p < 0,0001). Das Gesamtüberleben („overall survival“ [OS]) lag beim 3-Jahres-Follow-up bei 96 % (3-Jahres-Behandlung) bzw. 94 % (1-Jahres-Behandlung) und beim 5-Jahres-Follow-up bei 92 % bzw. 82 % (HR: 0,45; p = 0,019). Die 3-jährige Behandlung verlängert also sowohl das RFS als auch das OS – ein Umstand, der eine Revision der derzeitigen Behandlungsempfehlungen für die adjuvante Therapie in primären GISTs rechtfertigt.

Dazu wurde ein Gremium bestehend aus Onkologen aus verschiedenen europäischen Sarkom-Forschungsgruppen zu einem 1-tägigen Workshop eingeladen. Verschiedene Fragen und Diskussionspunkte wurden vorab vom Organisationskomitee ausgewählt. Die Experten besprachen die aktuelle Literatur aller verfügbaren klinischen Studien zum Thema adjuvante Therapie von primären GISTs, beurteilten die Qualität und formulierten Empfehlungen zu allen Diskussionspunkten.

Klinische Aspekte wurden identifiziert und provisorische klinische Stellungnahmen wurden für die adjuvante Behandlung hinsichtlich Patientenauswahl, Imatinib-Dosierung, Behandlungsdauer, Patienten-Wiedereinberufungen, Mutationsanalyse und Follow-up bei primären GIST-Patienten formuliert.

Die begleitende Behandlung mit 400 mg/Tag Imatinib über 3 Jahre stellt die Standardbehandlung bei allen Patienten mit einem signifikanten Rezidivrisiko nach Resektion bei primären GISTs dar. Die Patientenselektion für die adjuvante Therapie sollte auf einem der 3 allgemein verwendeten Risikostratifizierungsschemata basieren. Eine R1-Resektion (vs. R0) alleine ist keine Indikation für eine adjuvante Imatinib-Behandlung bei GIST mit geringem Risiko.

Da das Risiko für ein Rezidiv eines GIST in den ersten 1–2 Jahren nach Absetzen der Therapie am größten ist, kann ein neuerlicher Therapiebeginn in dieser Zeit das Risiko verringern. Auch hat die BFR-14-Studie im metastasierten Setting gezeigt, dass Patienten, die progredient waren, von einem neuerlichen Therapiebeginn profitierten.

Es wird daher empfohlen, Patienten, die in den vergangenen 3 Monaten eine 1-jährige Imatinib-Therapie beendet haben, wieder einzuberufen und die Imatinib-Therapie neu über einen Gesamtzeitraum von 3 Jahren zu starten. Bei Patienten, die eine Therapieunterbrechung bis zu einem Jahr hatten, sollte eine Entscheidung von Fall zu Fall erfolgen.

Eine Mutationsanalyse wird bei allen Fällen von GIST empfohlen. Eine Behandlung bei Imatinib-resistenten D842-V-Mutationen wird nicht empfohlen.

Während der adjuvanten Therapie wird eine klinische Beurteilung alle 1–3 Monate empfohlen.

CT oder MRI wird alle 6 Monate empfohlen.

Nach Beendigung der adjuvanten Imatinib-Therapie wird folgendes Schema empfohlen: CT-Scans alle 3–4 Monate für die Dauer von 2 Jahren, wenn das Rezidivrisiko am höchsten ist, danach alle 6 Monate für weitere 3 Jahre und danach jährlich bis zum zehnten Jahr nach Behandlungsende.

Die optimale Behandlungsdauer von GIST ist nicht bekannt. Bei Patienten, bei denen der Verdacht auf eine metastasierte Erkrankung besteht, kann eine Therapiedauer über 3 Jahre hinaus erwogen werden, auch wenn eine komplette chirurgische Entfernung angenommen wird.

Dazu zählen nicht nur Fälle von Tumorrupturn, sondern auch Fälle von extra-gastrointestinalem GIST und Patienten mit sehr großen oder inoperablen Tumoren.

Bei diesem Experten-Meeting wurden somit wesentliche Punkte in der systemischen adjuvanten Therapie und beim klinischen Management von primären GISTs ebenso wie offene Fragen identifiziert und auch (provisorisch) beantwortet bzw. Empfehlungen abgegeben.

Literatur:

1. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. Arch Pathol Lab Med 2006; 130: 1466–78.
2. Nilsson B, Bümming P, Meis-Kindblom JM, et al. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era – a population-based study in western Sweden. Cancer 2005; 103: 821–9.
3. Blanke CD, Demetri GD, von Mehren M, et al. Long-term results from a randomized phase II trial of standard- versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT. J Clin Oncol 2008; 26: 620–5.
4. Blesius A, Cassier PA, Ray-Coquard IL, et al. Who are the long responders to imatinib (IM) in patients with advanced GIST? Results of the BFR14 prospective French sarcoma group randomized phase III trial. ASCO Meeting Abstr 2011; 29: #10048.
5. Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localized, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2009; 373: 1097–104.
6. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, et al. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. JAMA 2012; 307: 1265–72.

Mit freundlicher Unterstützung von
Novartis Pharma GmbH

AT1210055868

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 25:

BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: Glivec 100 mg Filmtabletten. Glivec 400 mg Filmtabletten. **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Jede Filmtablette enthält 100 mg (400 mg) Imatinib (als Mesilat). **Liste der sonstigen Bestandteile:** Kern: Mikrokristalline Cellulose, Crospovidon, Hypromellose, Magnesiumstearat, hochdisperses Siliciumdioxid. Film: Eisen (III)-oxid (E 172), Eisenoxydhydrat x H₂O (E 172), Macrogol, Talkum, Hypromellose. **Anwendungsgebiete:** Glivec ist angezeigt zur Behandlung von – Erwachsenen und Kindern mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom (bcr-abl)-positiver (Ph+) chronischer myeloischer Leukämie (CML), für die eine Knochenmarktransplantation als Erstbehandlungsmöglichkeit nicht in Betracht gezogen wird. – Erwachsenen und Kindern mit Ph+-CML in der chronischen Phase nach Versagen einer Interferon-Alpha-Therapie, in der akzelerierten Phase oder in der Blastenkrise. – Erwachsenen mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver akuter lymphatischer Leukämie (Ph+ ALL) in Kombination mit einer Chemotherapie. – Erwachsenen mit rezidivierender oder refraktärer Ph+ ALL als Monotherapie. – Erwachsenen mit myelodysplastischen/myeloproliferativen Erkrankungen (MDS/MPD) in Verbindung mit Genumlagerungen des PDGF-Rezeptors (platelet-derived growth factor). – Erwachsenen mit fortgeschrittenem hypereosinophilem Syndrom (HES) und/oder chronischer eosinophiler Leukämie (CEL) mit FIP1L1-PDGFR α -Umlagerung. Die Wirkung von Glivec auf das Ergebnis einer Knochenmarktransplantation wurde nicht untersucht. Glivec ist angezeigt zur – Behandlung c-Kit-(CD 117)-positiver nicht resezierbarer und/oder metastasierter maligner gastrointestinaler Stromatumoren (GIST) bei Erwachsenen. – adjuvanten Behandlung Erwachsener mit signifikantem Risiko eines Rezidivs nach Resektion c-Kit-(CD 117)-positiver GIST. Patienten mit einem niedrigen oder sehr niedrigen Rezidivrisiko sollten keine adjuvante Behandlung erhalten. – Behandlung Erwachsener mit nicht resezierbarem Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) und Erwachsener mit rezidivierendem und/oder metastasiertem DFSP, die für eine chirurgische Behandlung nicht in Frage kommen. Bei Erwachsenen und Kindern mit CML basiert die Wirksamkeit von Glivec auf den hämatologischen und zytogenetischen Gesamtansprechraten und auf dem progressionsfreien Überleben, bei Ph+ ALL und MDS/MPD auf den hämatologischen und zytogenetischen Gesamtansprechraten, bei HES/CEL auf der hämatologischen Ansprechrate, bei nicht resezierbaren und/oder metastasierten GIST und DFSP auf den objektiven Ansprechraten und bei adjuvanter Behandlung der GIST auf dem rezidivfreien Überleben. Die Erfahrung mit der Anwendung von Glivec bei Patienten mit MDS/MPD in Verbindung mit PDGFR-Genumlagerungen ist sehr begrenzt (siehe Abschnitt 5.1). Außer für neu diagnostizierte CML in der chronischen Phase liegen keine kontrollierten Studien vor, die einen klinischen Vorteil oder ein verlängertes Überleben bei diesen Erkrankungen belegen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **INHABER DER ZULASSUNG:** Novartis Europharm Limited, Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex, RH12 5AB, Vereinigtes Königreich. **ABGABE:** NR, apothekenpflichtig. **PHARMAKOTHERAPEUTISCHE GRUPPE:** Protein-Tyrosinkinase-Inhibitor; ATC-Code : L01XE01. Weitere Informationen betreffend Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkung mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekte sind den veröffentlichten Fachinformationen zu entnehmen.

Stand: 10/2012

Humira®: Neues aus dem Bereich Morbus Crohn

Verbesserte Mukosaheilungsraten unter Humira®

Die kürzlich in *Gastroenterology* publizierte EXTEND-Studie (Extend the Safety and Efficacy of Adalimumab through Endoscopic Healing) von Rutgeerts et al. zeigt, dass Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die eine Einleitungstherapie mit Adalimumab und darauf folgend kontinuierlich Adalimumab (Humira®) erhielten, eine höhere Wahrscheinlichkeit haben, mukosale Heilung zu erzielen als mit Placebo behandelte Patienten [1].

An dieser randomisierten, doppelblinden placebokontrollierten Studie nahmen 135 Patienten über 52 Wochen teil. Alle Patienten erhielten eine Induktionstherapie (Adalimumab 160/80 mg zu den Wochen 0/2). Zur Woche 4 wurden die Patienten entweder in einen Arm mit Adalimumab-Dosierung von 40 mg alle 2 Wochen oder zur Gruppe, welche über 52 Wochen alle 2 Wochen Placebo erhielt, randomisiert. Patienten mit Schüben oder fehlendem Ansprechen wurde ab Woche 8 unverblindet Adalimumab verabreicht. Mukosale Heilung wurde mittels Ileokoloskopie zu Woche 12 und Woche 52 beurteilt [1].

27 % der Patienten, welche Adalimumab erhielten, wiesen zur Woche 12 mukosale Heilung auf (primärer Endpunkt) vs. 13 % der Placebopatienten ($p = 0,056$). Zur Woche 52 betrugen die Mukosaheilungsraten 24 % bzw. 0 % ($p < 0,001$). Die Remissionsraten – berechnet anhand des „Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity“ – waren 52 % in der Adalimumab-Gruppe bzw. 28 % in der Placebogruppe zur Woche 12 ($p = 0,006$) sowie 28 % bzw. 3 % zur Woche 52 ($p < 0,001$). Klinische Remissionsraten auf Basis des „Crohn's Disease Activity Index“ waren bei den Patienten, welche kontinuierlich Adalimumab erhielten, höher als in der Placebogruppe zur Woche 12 (47 % vs. 28 %; $p = 0,021$) und zur Woche 52 (33 % vs. 9 %; $p = 0,001$). Fünf schwere (eine während der Einleitung und 4 während der unverblindeten Therapie) und 3 oppor-

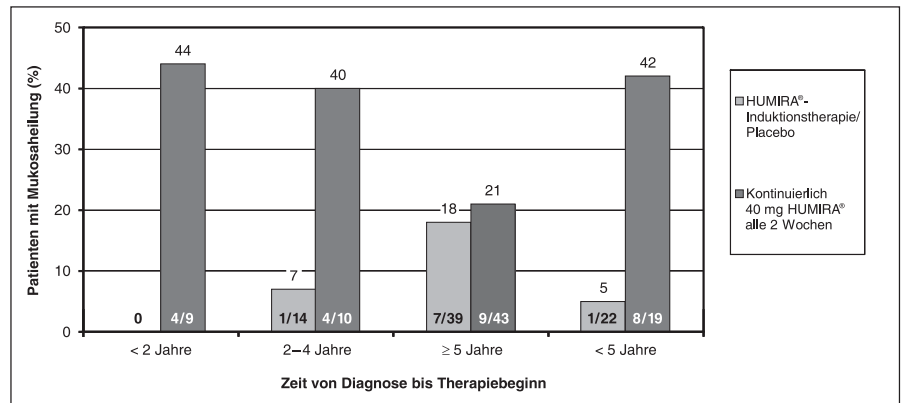


Abbildung 1: Effekt der Krankheitsdauer auf die Mukosaheilungsrate unter Humira® zur Woche 12.

tunistische Infektionen (eine in jeder Gruppe während der doppelblinden Therapie und eine während der unverblindeten Therapie) wurden berichtet ($n = 135$) [1].

Humira®: Mukosaheilung bei frühem Einsatz

Wie ein bereits beim European Crohns and Colitis Organisation- (ECCO-) Congress 2010 präsentiertes Poster von Sandborn et al. zur EXTEND-Studie zeigt, führt eine Erhaltungstherapie mit Humira® zu erhöhten Mukosaheilungsraten bei Morbus-Crohn-Patienten mit kurzer Erkrankungsdauer (< 5 Jahre) im Vergleich zu Patienten mit längerer Erkrankungsdauer (Abb. 1) [2].

Die Ergebnisse von Sandborn et al. untermauern die Wichtigkeit, bereits in einem frühen Krankheitsstadium mit einer Humira®-Therapie zu beginnen.

Senkung des Hospitalisierungsrisikos

Hospitalisierungen wirken sich entscheidend auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität und sozioökonomische Belastung der Patienten aus. Eine Subanalyse der CHARM-Studie zeigte, dass sowohl die Morbus-Crohn-assoziierte Hospitalisierungsrate als auch die Tage der Hospitalisierung bei mit Adalimumab behandelten Patienten signifikant geringer als in der Placebogruppe waren.

Es wurde gezeigt, dass durch die Gabe von Adalimumab (kombinierte Gruppe; Gabe alle 14 Tage und wöchentlich) das Risiko für Hospitalisierungen bzw. das Risiko für Morbus-Crohn-assoziierte Hospitalisierungen nach 56 Wochen im

Vergleich mit Placebo um 56 % gesenkt werden konnte. Die mit Adalimumab erzielte Risikoreduktion für Hospitalisierungen legt einen signifikanten Nutzen hinsichtlich Arbeitsausfall und Verbesserung der Lebensqualität nahe [3].

Erweiterte Zulassung für Humira®: Behandlung von mittelschwerem Morbus Crohn

Zusätzlich zur bereits genehmigten Behandlung des schweren aktiven Morbus Crohn hat die Europäische Kommission Humira® am 23. August 2012 zur Behandlung des mittelschweren aktiven Morbus Crohn bei erwachsenen Patienten zugelassen, die unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben [4]. Die Zulassung basierte auf Subanalysen der Studien CLASSIC I, CHARM und EXTEND. Mit dieser Indikationserweiterung profitieren noch mehr Patienten von einer Humira®-Therapie.

Literatur:

1. Rutgeerts P, Van Assche G, Sandborn WJ, et al. Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with Crohn's disease: data from the EXTEND trial. *Gastroenterology* 2012; 142: 1102–11.
2. Sandborn WJ, et al. Duration of Crohn's disease affects mucosal healing in adalimumab-treated patients: results from EXTEND. ECCO 2010, Prague; P60.
3. Feagan BG, Panaccione R, Sandborn WJ, et al. Effects of adalimumab therapy on incidence of hospitalization and surgery in Crohn's disease: results from the CHARM study. *Gastroenterology* 2008; 135: 1493–9.
4. Fachinformation Humira® (Stand: Oktober 2012).

Weitere Informationen:

AbbVie GmbH

Dr. Matthias Paar

A-1230 Wien, Perfektastraße 84A

E-Mail: Matthias.Paar@abbott.com

ATHUG120478-04102012

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 Seite 13:

BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: Humira 40 mg Injektionslösung in Fertigspritze/Humira 40 mg Injektionslösung im vorgefüllten Pen (Injektor, vorgefüllt/FertigPEN). **ZUSAMMENSETZUNG:** Jede Einzeldosis-Fertigspritze mit 0,8 ml enthält 40 mg Adalimumab/Jede Einzeldosis mit 0,8 ml des vorgefüllten Pens enthält 40 mg Adalimumab. Adalimumab ist ein rekombinanter humaner monoklonaler Antikörper, der in Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters exprimiert wird. **ANWENDUNGSGEBIETE:** **Rheumatoide Arthritis:** Humira ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur Behandlung der mäßigen bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die nur unzureichend auf krankheitsmodifizierende Antirheumatika einschließlich Methotrexat angesprochen haben. Behandlung der schweren, aktiven und progressiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit Methotrexat behandelt worden sind. Humira kann im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat, oder wenn die weitere Behandlung mit Methotrexat nicht sinnvoll ist, als Monotherapie angewendet werden. Humira reduziert in Kombination mit Methotrexat das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Gelenkschädigungen und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit. **Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis:** Humira ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis 17 Jahren, die nur unzureichend auf 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 Röntgennachweis einer AS:** Humira ist indiziert zur Behandlung der schweren axialen Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis 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 gegenüber diesen 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 gegenüber einer solchen Therapie vorliegt. **Morbus Crohn:** Humira ist indiziert zur Behandlung des mittelschweren bis schweren, aktiven Morbus Crohn bei erwachsenen Patienten, die trotz einer vollständigen und adäquaten Therapie mit einem Glukokortikoid und/oder einem Immunsuppressivum nicht ausreichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen 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:** AbbVie Ltd, Maidenhead, SL6 4XE, Vereinigtes Königreich. **VERTRETUNG DES ZULASSUNGSINHABERS IN ÖSTERREICH:** AbbVie GmbH, 1230 Wien. **VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT:** NR, apothekenpflichtig. **PHARMAKOTHERAPEUTISCHE GRUPPE:** Selektive Immunsuppressiva. ATC-Code: L04AB04. Informationen zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

STAND DER INFORMATION: 10/2012

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 4:

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

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 4:

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

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 4:

Bezeichnung des Arzneimittels: Mesagran 500 mg magensaftresistentes Retardgranulat. Mesagran 1000 mg magensaftresistentes Retardgranulat. Mesagran 1500 mg magensaftresistentes Retardgranulat. Mesagran 3000 mg magensaftresistentes Retardgranulat. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jeder Beutel Mesagran 500 mg enthält 500 mg Mesalazin. 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 500 mg enthält 1,0 mg Aspartam. 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 – vorbestehender 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:** März 2012

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 4:

Bezeichnung des Arzneimittels: Endofalk Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** 1 Beutel enthält: Kaliumchlorid 0,185 g, Natriumchlorid 1,400 g, Natriumhydrogencarbonat 0,715 g, Macrogol 3350 52,500 g. 1 Liter zubereitete Lösung enthält: Kaliumchlorid 0,370 g, Natriumchlorid 2,800 g, Natriumhydrogencarbonat 1,430 g, Macrogol 3350 105 g. 1 Liter zubereitete Lösung entspricht: Kalium 5 mmol/l, Natrium 65 mmol/l, Chlorid 53 mmol/l, Hydrogencarbonat 17 mmol/l, Macrogol 3350 31 mmol/l. **Anwendungsgebiete:** Darmentleerung vor einer Koloskopie. **Gegenanzeigen:** Ileus und Verdacht auf Ileus, gastrointestinale Obstruktion oder Perforation, Gefahr der gastrointestinalen Perforation, 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 4:

Bezeichnung des Arzneimittels: Ursofalk-Kapseln/Ursofalk-orale Suspension. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Ursofalk-Kapseln: 1 Hartkapsel enthält 250 mg Ursodeoxycholsäure. **Ursofalk-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:** Ursofalk-Kapseln/Ursofalk-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:** Ursofalk-Kapseln: Maisstärke, hochdisperses Siliziumdioxid, Magnesiumstearat, Gelatine, Titandioxid (E-171), Natrium-dodecylsulfat, gereinigtes Wasser. **Ursofalk-orale Suspension:** Benzoesäure (E-210), gereinigtes Wasser, Xylitol, Glycerol, Mikrokristalline Cellulose, Carmellose-Natrium, Propylenglycol, Natriumcitrat, Citronensäure, Natriumchlorid, Zitronenaroma. **Inhaber der Zulassung:** Merck GmbH, Zimbargasse 5, 1147 Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Informationen zu den Abschnitten Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Stand der Information:** Dezember 2010

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 4:

Bezeichnung des Arzneimittels: Salofalk 500 mg-Zäpfchen. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** 1 Zäpfchen enthält 500 mg Mesalazin (5-Aminosalicylsäure; 5-ASA). **Anwendungsgebiete:** Zur Anwendung bei Erwachsenen: Akuttherapie chronischer Entzündungen des Dickdarms (Colitis ulcerosa, chronische unspezifische Colitis) und des Enddarms (Proctosigmoiditis, hämorrhagische Proctitis). **Gegenanzeigen:** Salofalk® 500 mg-Zäpfchen dürfen nicht angewendet werden bei: – vorbestehender Überempfindlichkeit gegen Mesalazin, Salicylsäure, deren Derivate oder einen der sonstigen Bestandteile – schweren Leber- oder Nierenfunktionsstörungen. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antiinflammatorisches Darmtherapeutikum, Aminosalicylsäure und ähnliche Mittel. ATC-Code: A07EC02. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Hartfett, Docusat-Natrium, Cetylalkohol. **Inhaber der Zulassung:** Merck GmbH, 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 4:

Bezeichnung des Arzneimittels: Salofalk 1000 mg-Zäpfchen. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** 1 Zäpfchen enthält 1000 mg Mesalazin. **Anwendungsgebiete:** Akutbehandlung einer leichten bis mittelschweren Colitis ulcerosa, die auf das Rektum beschränkt ist (ulcerative Proktitis). **Gegenanzeigen:** Salofalk 1000 mg-Zäpfchen dürfen nicht angewendet werden bei Patienten mit: – bekannter Überempfindlichkeit gegen Salicylate oder dem sonstigen Bestandteil – schweren Leber- und Nierenfunktionsstörungen. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Aminosalicylsäure und ähnliche Mittel, ATC-Code: A07EC02. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Hartfett. **Inhaber der Zulassung:** Dr. Falk Pharma GmbH, Leinenweberstr. 5, 79108 Freiburg, Deutschland. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Informationen zu den Abschnitten Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Stand der Information:** Jänner 2012

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 4:

Bezeichnung des Arzneimittels: Salofalk 500 mg-Filmtabletten. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** 1 Filmtablette enthält 500 mg Mesalazin (5-Aminosalicylsäure; 5-ASA). **Sonstige Bestandteile:** 48 mg Natrium. **Anwendungsgebiete:** Zur Anwendung bei Erwachsenen, Kindern ab 6 Jahren und Jugendlichen: – Akutbehandlung und Rezidivprophylaxe der Colitis ulcerosa – Akutbehandlung des Morbus Crohn. **Gegenanzeigen:** Salofalk® 500 mg-Filmtabletten dürfen nicht eingenommen werden bei: – vorbestehender Überempfindlichkeit gegen Mesalazin, Salicylsäure, deren Derivate oder einen der sonstigen Bestandteile – schweren Leber- oder Nierenfunktionsstörungen. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antiinflammatorisches Darmtherapeutikum, Aminosalicylsäure und ähnliche Mittel. ATC-Code: A07EC02. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Natriumcarbonat, Glycin, Povidon, mikrokristalline Cellulose, Croscamellose-Natrium, Siliciumdioxid, Calciumstearat, Hypromellose, Eudragit E und L, Talkum, Macrogol 6000, Titandioxid (E 171), Eisenoxidgelb (E 172). **Inhaber der Zulassung:** Merck GmbH, 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 4:

Bezeichnung des Arzneimittels: Salofalk 4 g-Klysmen. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** 1 Klyσμα 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. Benzoe, Sulfat) – schweren Leber- oder Nierenfunktionsstörungen – Bronchialasthmatikern, da eine Überempfindlichkeitsreaktion auf Sulfat 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 Kaliumdisulfat (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 4:

Bezeichnung des Arzneimittels: Salofalk 1 g/Sprühstoß Rektalschaum. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** 1 Sprühstoß enthält 1,0 g Mesalazin. Sonstige Bestandteile: Cetylstearylalkohol, Propylenglycol und Natriummetabisulfat. **Anwendungsgebiete:** Behandlung von leichter aktiver Colitis ulcerosa des Sigmoids und Rektums. **Gegenanzeigen:** Salofalk Rektalschaum darf nicht angewendet werden bei – bekannter Überempfindlichkeit gegen Salicylate oder einen der sonstigen Bestandteile – schweren Leber- oder Nierenfunktionsstörungen. **Vorsicht:** Salofalk Rektalschaum sollte bei Asthmatikern mit Vorsicht eingesetzt werden, da das im Schaum enthaltene Sulfat Überempfindlichkeitsreaktionen hervorrufen kann. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Aminosalicylsäure und ähnliche Mittel. ATC-Code: A07EC02. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Natriummetabisulfat (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:** Jänner 2012

Bezeichnung des Arzneimittels: Aprednison 1 mg-Tabletten; Aprednison 5 mg-Tabletten; Aprednison 25 mg-Tabletten. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Aprednison 1 mg-Tabletten: Eine Tablette enthält 1 mg Prednison. Sonstige Bestandteile: 86,5 mg Lactose-Monohydrat. Aprednison 5 mg-Tabletten: Eine Tablette enthält 5 mg Prednison. Sonstige Bestandteile: 40 mg Lactose-Monohydrat. Aprednison 25 mg-Tabletten: Eine Tablette enthält 25 mg Prednison. Sonstige Bestandteile: 30 mg Lactose-Monohydrat. Die vollständige Auflistung siehe Liste der sonstigen Bestandteile. **Anwendungsgebiete:** Aprednison ist bei allen Krankheiten angezeigt, die auf eine systemische Glucocorticoidtherapie ansprechen und wird bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren angewendet. **Substitutionstherapie:** – Nebennierenrinden-Insuffizienz jeglicher Genese, z. B. Morbus Addison, Hemmtherapie bei adrenogenitalem Syndrom (AGS) jenseits des Wachstumsalters, ACTH-Mangel (wie Sheehan-Syndrom); Mittel der ersten Wahl sind Hydrocortison und Cortison – Stresszustände nach langfristiger Cortisontherapie. **Rheumatologie:** – Rheumatoide Arthritis (chronische Polyarthritis) hochentzündliche, destruktive Formen und/oder viszerale Manifestation und Sonderformen wie Felty-Syndrom, Still Syndrom, Juvenile Arthritis – RS₃PE-Syndrom (Remitting Seronegative Symmetrical Synovitis with Pitting Endema-Syndrom) – Andere schwere entzündlich-rheumatische Arthritiden – akute Schübe bei Spondylitis ankylosans – reaktive 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, Keratitis, Iritis, Iridokozylitis, Chorioretinitis, Retinitis (außer Periphlebitis retinae), Neuritis nervi optici, Zoster ophthalmicus (erst nach Abklingen der virämischen Phase, d.h. am Ende der 2. Krankheitswoche). **Gastroenterologie:** – Colitis ulcerosa (mit Vorsicht, Perforationsgefahr!) – Morbus Crohn. **Nephrologie:** – Nephrotisches Syndrom. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Prednison oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels. Für die kurzfristige Anwendung bei vitaler Indikation gibt es sonst keine Kontraindikationen. – akute Virusinfektionen (z. B. Herpes simplex, Herpes zoster, Poliomyelitis, Varizellen, Masern). – HBsAG-positive chronisch-aktive Hepatitis – ca. 8 Wochen vor bis 2 Wochen nach Schutzimpfungen – Lymphadenitis nach BCG-Impfung – Systemische Mykosen. Bei länger dauernder Therapie: – Ulcus duodeni – Ulcus ventriculi – Schwere Osteoporose – Schwere Myopathien (ausgenommen Myasthenia gravis) – Psychiatrische Anamnese – Glaukom – Poliomyelitis. Mit Totimpfstoffen (z. B. Influenza) kann auch während einer Corticoidtherapie geimpft werden, nicht dagegen mit Lebendimpfstoffen (Röteln, Masern, BCG, Polio, s.o.). Unter reiner Substitutionstherapie können Patienten sowohl Lebend- wie Totimpfstoffe erhalten. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Glucocorticoide, ATC-Code: H02AB06. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Aprednison 1 mg: Magnesiumstearat, Siliciumdioxid, Hypromellose, Carboxymethylstärke-Natrium, mikrokristalline Cellulose, Talkum, Maisstärke, Lactose-Monohydrat. Aprednison 5 mg: Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Hypromellose, Magnesiumstearat, Siliciumdioxid, Carboxymethylstärke-Natrium, Talk. Aprednison 25 mg: Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Carboxymethylstärke-Natrium, Siliciumdioxid, Talk, Magnesiumstearat, mikrokristalline Cellulose. **Inhaber der Zulassung:** Merck GmbH, Zimbargasse 5, 1147 Wien. **Verschreibungspflicht / Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Weitere Informationen zu den Abschnitten Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Stand der Information:** Juni 2011

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, Nitrosegase). Wenn möglich, sollten außerdem frühzeitig hohe Dosen von Glukokortikoiden inhaliert bzw. aus Dosieraerosolen verabreicht werden. – Transplantatabstoßungskrisen. 2. **Perakute Formen bzw. akute Schübe von Krankheiten mit hoher entzündlicher oder immunologischer Aktivität** können Indikationen für eine zeitlich begrenzte hochdosierte intravenöse Therapie darstellen, wenn es auf einen möglichst raschen Wirkungseintritt ankommt oder eine perorale Applikation unmöglich ist. Das sind unter anderem akute schwere Dermatosen wie Pemphigus vulgaris, Erythrodermie, Lyell-Syndrom, schwere Blutkrankheiten wie akute idiopathische thrombozytopenische Purpura, hämolytische Anämien mit schwerer Hämolyse und Hb-Werten unter 6 g% sowie die akute rheumatische 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. – Hirnödeme (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 – nicht vaskularisierter Knochennekrose – Sehnenruptur – Charcot-Gelenk. Die Infiltration ohne kausale Zusatzbehandlung ist bei Infektionen im Anwendungsbereich kontraindiziert, ebenso die subkonjunktivale Anwendung bei virus-, bakterien- und mykosebedingten Augenerkrankungen sowie Verletzungen und ulzerösen Prozessen der Hornhaut. Bei längerdauernder Glukokortikoid-Anwendung, die über die Notfalltherapie und die Substitution hinausgeht, gelten die Gegenanzeigen einer systemischen Kortikoid-Therapie: – gastrointestinale Ulcera – höhergradige Osteoporosen – schwere Myopathien (ausgenommen Myasthenia gravis) – 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 – Hirnödeme, ausgelöst durch Hirntumor, neurochirurgische Eingriffe, Hirnabszess, bakterielle Meningitis – Abstoßungskrisen nach Nierentransplantation – parenteraler Anfangsbehandlung ausgeprägter akuter schwerer Hautkrankheiten (Pemphigus vulgaris, Erythrodermie; gilt nicht für Solu-Dacortin 1 g) – akuter Blutkrankheiten: autoimmunhämolytische Anämie, akute thrombozytopenische Purpura. – Postmyokardinfarkt-Syndrom (Dressler-Syndrom) bei schwerer bzw. wiederholt aufgetretener Symptomatik nach einem Myokardinfarkt und wenn andere therapeutische Maßnahmen nicht ausreichend wirksam sind (gilt nicht für Solu-Dacortin 250 mg und 1 g) – schweren Infektionskrankheiten, toxischen Zuständen (z. B. Typhus), nur neben entsprechender antiinfektöser Therapie – akuter Nebennierenrindeninsuffizienz: Addison-Krise – Pseudokrapp. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Prednisolon oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Glucocorticoide, ATC-Code: H02AB06. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Wasser für Injektionszwecke. **Inhaber der Zulassung:** Merck GmbH, Zimbargasse 5, 1147 Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Weitere Informationen zu den Abschnitten Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Stand der Information:** Juni 2011



Fortecortin[®]

Das Dexamethason

Solu-Dacortin[®]

Das Prednisolon

Aprednison[®]

Das orale Prednisolon

Fachkurzinformation siehe Seite 44 und 45

Die 3 Säulen einer Cortison-Therapie