

Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

**Alkoholabhängige: Erkennen und individuelles
Behandeln nach der Typologie nach Lesch**

O. M. Lesch, H. Walter

**Extraintestinale Manifestationen bei chronisch-
entzündlichen Darmerkrankungen**

E. Krones, P. Fickert

**Medikamentöse und molekulare Therapie des
cholangiozellulären Karzinoms**

B. Grünberger

Aktuelle Bilder

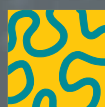
Für Sie gelesen

Österreichische Gesellschaft
für Gastroenterologie und
Hepatologie

www.oeggh.at

Österreichische Gesellschaft
für Chirurgische Onkologie

www.aco-asso.at



ÖGGH

acoasso

Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology



www.kup.at/gastroenterologie

Indexed in EMBASE/Compendex, Geobase
and Scopus

Member of the



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

P . b . b . 0 3 2 0 3 5 2 6 3 M , V e r l a g s o r t : 3 0 0 3 G a b l i t z ; P r e i s : E U R 1 0 , -

Takeda Classics

& INNOVATIONS

Bewährte Produkte.
Innovative Konzepte.



Inhalt

Editorial	5
M. Peck-Radosavljevic	
Alkoholabhängige: Erkennen und individuelles Behandeln nach der Typologie nach Lesch	6
O. M. Lesch, H. Walter	
Extraintestinale Manifestationen bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen	15
E. Krones, P. Fickert	
Medikamentöse und molekulare Therapie des cholangiozellulären Karzinoms	22
B. Grünberger	

RUBRIKEN

Aktuelle Bilder

CT-gezielte Neurolyse des Plexus coeliacus bei inoperablem Pankreaskarzinom	28
W. Schima, J. Stübler, P. Entschev, G. Bischof	

Für Sie gelesen	30
------------------------	-----------

Hinweise für Autoren	39
-----------------------------	-----------

Impressum	33
------------------	-----------

Titelbild: Pyoderma gangraenosum vor **(A)** und 6 Wochen nach Anti-TNF- α -Therapie **(B)**. Aus: E. Krones, P. Fickert, Extraintestinale Manifestationen bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, S. 17, 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

Mit der richtigen Ausrüstung zum Erfolg!

REVIA®

Naltrexon



Chiesi

People and Ideas for Innovation in healthcare

Fachkurzinformation siehe Seite 35

Editorial

Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen!

In der ersten Ausgabe des *Journals für gastroenterologische und hepatologische Erkrankungen* des Jahres 2013 beschäftigen wir uns mit einem der wichtigsten gesundheitspolitischen Probleme in Österreich, dem chronischen Alkoholabusus. Dieser ist nicht nur die häufigste Ursache einer chronischen Lebererkrankung in Österreich, sondern zugleich auch die häufigste Todesursache der männlichen Bevölkerung in Europa vor dem 40. Lebensjahr. Bei einem Teil dieser Patienten handelt es sich um Alkoholabhängige; das Erkennen dieser Patienten und der individuelle Therapiezugang wird seit vielen Jahren von **Prof. Lesch** beforscht, was er uns hier in einer schönen Zusammenfassung übersichtlich darstellt.

Darüber hinaus finden Sie eine sehr praxisrelevante Darstellung der extraintestinalen Manifestationen bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen und deren Therapie sowie eine sehr aktuelle Übersicht über die medikamentöse und molekulare Therapie des cholangiozellulären Karzinoms, welches eine gar nicht so seltene, aber weiterhin viel zu wenig studierte Karzinomentität darstellt. Abgerundet wird das Heft mit einem interventionell-radiologischen Beitrag zur CT-gezielten Neurolyse als Schmerztherapie des inoperablen Pankreaskarzinoms.

Ich hoffe, dass Sie wiederum viel Lesenswertes für Ihre Praxis finden können.

Mit freundlichen Grüßen,

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



Alkoholabhängige: Erkennen und individuelles Behandeln nach der Typologie nach Lesch

O. M. Lesch, H. Walter

Kurzfassung: Zusammenfassend ist in der Therapie festzuhalten, dass heute starre Angebote für „alle“ Alkoholabhängigen abzulehnen sind [1–5]. Dies gilt besonders, wenn die Regeln einer Institution (ambulant oder stationär) wichtiger genommen werden als die Bedürfnisse der Alkoholabhängigen. Stationäre Angebote, die weit weg vom Wohnort und ohne ambulante Nachbetreuung angeboten werden, verbessern nur sehr selten den natürlichen Verlauf. Eine individuelle Entzugsbehandlung und eine ambulante, spezifische, pharmakologische und psychosoziale Therapie nach Untergruppen von Alkoholabhängigen (z. B. Typologie nach Lesch) über mindestens 15 Monate haben die besten Therapieerfolge. Rückfälle sind kein „Versagen“ des Patienten, sondern der Mechanismus der Rückfälle sollte zu einer Modifikation der therapeutischen Strategien führen. Die Lebenserwartung von Alko-

holabhängigen ist deutlich verkürzt und Spitalsaufenthalte sind häufig. Wirksame spezifische Therapien verbessern die Verläufe, sparen Kosten und mildern das Leid von Patienten und deren Familien.

Schlüsselwörter: Lesch-Typologie, biologische Marker, Gesprächsführung, Entzugsbehandlung, Rückfallprophylaxe

Abstract: Identification of Alcohol Addicts and Individual Treatment According to the Lesch Typology. Instead of inflexible, hospital organization-oriented concepts for “all” alcohol-dependent patients, we need a more precise and individualized therapeutic concept [1–5], in which the patients’ needs rank first. In-patient therapies, being far from home and not having a regu-

lar therapeutic follow-up, do not outbalance the natural course of illness. Individualized withdrawal treatment and a subgroup-oriented (eg, Lesch typology), out-patient, pharmacological and psychosocial therapy lasting more than 15 months show the best results. In case of a relapse, we should not blame the patient, but we are called to search for modifications of the therapeutic strategies applied. Life expectancy is shortened and in-patient times are more frequent than those of other addicts. Efficient therapies save costs, advance our patients’ abstinence, and alleviate the distress of patients and their families. **J Gastroenterol Hepatol Erkr 2013; 11 (1): 6–13.**

Key words: Lesch typology, biological markers, motivational interviewing, withdrawal treatment, relapse prevention

■ Einleitung

Alkoholabhängige werden zu > 90 % von Medizinern behandelt, die nicht aus den Fachgebieten der Psychiatrie, Neurologie oder Suchtmedizin kommen. Symptome, die den Patienten zum Arzt führen, sind äußerst vielfältig und der Alkoholmissbrauch wird oft verharmlost oder sogar verleugnet. Etwa ¼ aller Aufnahmen an einer internen Abteilung hat die Teilätiologie „Alkoholmissbrauch“ oder „Alkoholabhängigkeit“. Da Alkoholmissbrauch den Verlauf aller somatischen Erkrankungen verschlechtert, die Komplikationsraten erhöht und die Wirkung fast aller Medikamente verändert, führt die Erkennung des Alkoholmissbrauchs und die Berücksichtigung dieser Interaktionen zu einer Verkürzung der stationären Aufnahmen und damit zur Reduktion der Gesundheitskosten für unsere Gesellschaft [3, 4, 6].

In Tabelle 1 werden die Symptome dargestellt, die Patienten mit einem Alkoholproblem häufig zum Arzt führen. Die Aufgabe des Internisten ist, die Wertigkeit des Alkoholmissbrauchs für die zu behandelnde interne Erkrankung zu erkennen, den Schweregrad eines eventuell auftretenden Entzugssyndroms zu beurteilen und bei Alkoholabhängigen eine möglichst spezifische Entzugsmedikation (z. B. nach der Typologie nach Lesch) durchzuführen. Die in der Akutsituation verwendeten Medikamente sollen nicht nur das Entzugssyndrom deutlich verbessern, sondern auch im weiteren Verlauf zur Reduktion des Trinkverhaltens oder sogar zur Abstinenz beitragen.

Eingelangt am 1. August 2011; angenommen am 2. Oktober 2012

Aus der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Ao. Univ.-Prof. Dr. med. Otto-Michael Lesch, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: otto.lesch@meduniwien.ac.at

■ Erkennen von Alkoholmissbrauch und -abhängigkeit

Im ärztlichen Gespräch sollte vor allem der Zusammenhang zwischen der Wirkung von Alkohol und den angegebenen Beschwerden herausgearbeitet werden. Die Frage „Trinken Sie Alkohol?“ sollte dabei vermieden werden, hingegen sind Fragen wie z. B. „Können Sie Ihre Beschwerden mit Alkohol verbessern“ oder „Verschlechtern sich Ihre Beschwerden durch Alkohol?“ zielführend (siehe auch [2]). Zur Verbesserung dieser Fragen wird der Cage-Test (Tab. 2) als Instrument vorgeschlagen, der in 4 Fragen diese Zusammenhänge erfasst.

Wenn eine Frage positiv beantwortet wird, besteht meist ein schädlicher Gebrauch von Alkohol, werden ≥ 2 Fragen mit „Ja“ beantwortet, ist eine Alkoholabhängigkeit nach ICD-10 äußerst wahrscheinlich [4, 5].

Tabelle 1: Häufige Einzelsymptome oder Symptomkonstellationen

- Kreislaufregulationsstörungen
- Hinweise auf alkoholische Kardiomyopathie
- Häufige und protrahierte Gastroenteritiden
- Fettstoffwechselstörungen
- Pathologische Leberbefunde
- Pankreaserkrankung
- Unklare stärkere Blutzuckerschwankungen
- Zunehmende vegetative Störungen
- Zunehmende Reizbarkeit, Dysphorie, Neurasthenie
- Ungeklärte Gewichtszunahme
- Potenzstörungen
- Erhöhtes Unfallrisiko
- Ungeklärte Verletzungen

Da Alkoholabhängige aber sehr unterschiedlich sind, ist es notwendig, Untergruppen zu bilden, die für die Definition realistisch erreichbarer Therapieziele, für den Verlauf und für die Therapie herangezogen werden können [3–5, 9, 10].

Diagnostischer Prozess zur Typologie nach Lesch

Die Typologie nach Lesch wurde im Rahmen einer prospektiven Langzeitstudie entwickelt und unterscheidet sich von anderen Einteilungen vor allem dahingehend, dass biographische Fakten und Fakten des Hintergrundes definiert werden konnten, die sowohl Verlaufs- als auch Therapierelevanz gezeigt haben [4, 11–14]. Es herrscht heute eine große Übereinstimmung, dass eine 4-Typen-Lösung (Abb. 1) für Verlauf und Therapie herangezogen werden sollte. Die 4-Typen-Lösungen, die von Del Boca und Hesselbrock, von Windle und Scheidt und auch von Lesch vorgeschlagen werden, wurden zwar wissenschaftlich sehr unterschiedlich entwickelt, zeigen aber in der Diagnostik, in der Entwicklung der Alkoholabhängigkeit, in den Alkoholentzugssyndromen und in den Alkoholfolgebeschwerden wesentliche Übereinstimmung [1, 3, 4].

Die Diagnostik im Entscheidungsbaum beginnt nach der Diagnostik der Alkoholabhängigkeit nach ICD-10 mit den Symptomen des Typs IV und nur wenn keines dieser Items vorliegt, kann der Patient den Untergruppen Typ III, II oder I zugeordnet werden. Wenn Symptome des Typs III gefunden werden, sind diese Symptome wichtiger als die Symptome für den Typ II und I und er ist damit der Untergruppe III zuzuordnen. Sind keine Symptome von Typ IV und/oder Typ III vorhanden, teilen die Symptome des Typs I (schwere Entzugssyndrome und/oder Entzugsanfälle) die Typen I und II. Der Typ II ist eine Gruppe von Alkoholkranken ohne die Symptome von Typ I, III und IV. Dieser kurze und einfache Entscheidungsbaum wurde in der Basisforschung, in neuropsychologischen Untersuchungen und in Therapiestudien in verschiedenen Ländern validiert und steht heute in verschiedenen Sprachen in einer Computerversion zur Verfügung (www.lat-online.at) [4, 12].

Objektivierung des Trinkverhaltens

Für die aktuelle Therapie ist es wichtig, die akute Alkoholisierung zu definieren. Dafür eignet sich am besten der Atemalkohol. Heute gibt es bereits Geräte, die man nur neben die Nase des Patienten legen muss. Damit erhält man eine zwar ungenaue, aber dennoch aussagekräftige Bestimmung. Die Bestimmung des Blutalkohols ist natürlich besser, ist aber zu

Tabelle 2: CAGE-Questionnaire. Nach [7, 8]

- Haben Sie jemals das Gefühl gehabt, Sie müssten Ihren Alkoholkonsum vermindern? („cut down“)
- Haben andere Personen Sie dadurch geärgert, dass diese Ihr Trinkverhalten kritisiert haben? („annoyed“)
- Haben Sie sich jemals schlecht oder schuldig wegen Ihres Trinkens gefühlt? („guilt feelings“)
- Brauchen Sie morgens Alkohol, um erst richtig leistungsfähig zu werden? („eye opener“)

Bei einer positiven Antwort liegt Alkoholmissbrauch vor, bei 2 positiven Antworten handelt es sich um Alkoholabhängigkeit nach ICD-10.

zeitaufwendig und für den Patienten oft nicht vorteilhaft (rechtliche Probleme).

Das Trinkverhalten der letzten 14 Tage wird am objektivsten mittels %CDT („Carbohydrate-Deficient Transferrin“) erfasst, wobei aber nur eine 63%ige Sensitivität besteht. 37 % zeigen auch bei massiv erhöhter Alkoholzufuhr (weit > 80 g reiner Alkohol täglich über > 3 Wochen) keine Erhöhung des %CDT. Leberparameter und MCV erfassen einen längeren Zeitraum von Alkoholmissbrauch. Wenn GOT etwa doppelt so hoch wie GPT ist, dann liegt mit großer Wahrscheinlichkeit ein Alko-

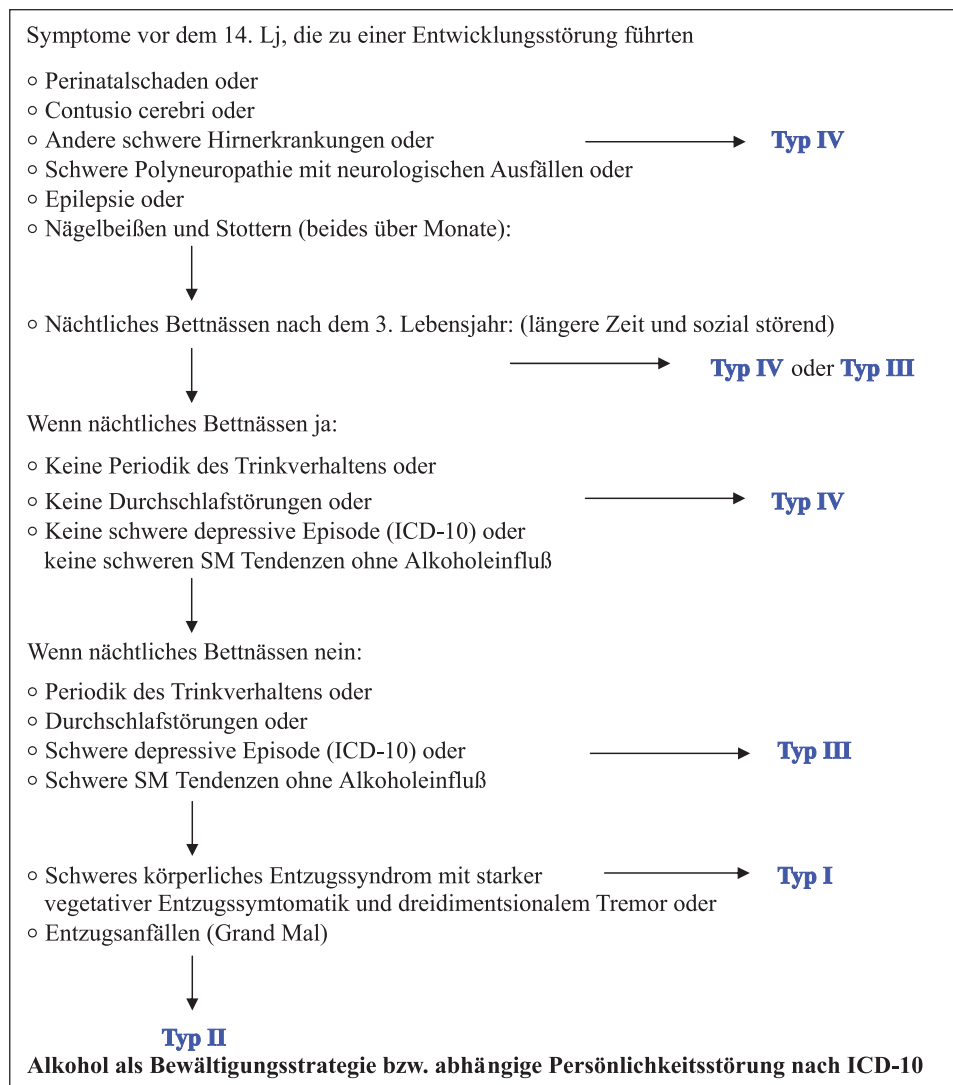


Abbildung 1: Entscheidungsbaum zur Typologie nach Lesch. Aus [Lesch OM, Walter H, Wetschka C, et al. (eds). Alcohol and tobacco. Springer, Wien, 2011; 83] mit Genehmigung des Springer-Verlags.

Tabelle 3a: Biologische Marker zur Erkennung von Alkoholmissbrauch. Aus [Lesch OM, Walter H, Wetschka C, et al. (eds). Alcohol and tobacco. Springer, Wien, 2011; 109] mit Genehmigung des Springer-Verlags.

	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	Normalisierung in der Abstinenz
Atemalkohol	100	100	Stunden
Ethylglukuronid	100	100	Tage
MCV & GGT	63	80	1–10 Wochen
%CDT	65	96	2–4 Wochen

Tabelle 3b: Cut-off-Punkte. Aus [Lesch OM, Walter H, Wetschka C, et al. (eds). Alcohol and tobacco. Springer, Wien, 2011; 109] mit Genehmigung des Springer-Verlags.

Atemalkohol	≥ 2,5 ‰ chronischer Missbrauch
> GPT = Alkohol; GPT > GOT = Lebererkrankung	
Gamma-GT	> 1,3-Fache des oberen Normwertes
MCV	> 95 Verdacht auf Alkoholmissbrauch > 98 Alkoholmissbrauch
%CDT	≥ 2,6 ‰ (neuer Cut-off; ohne Trisialo)

holmissbrauch vor (De-Ritis-Quotient). 20 % aller erhöhten GGT-Werte sind nicht durch Alkohol bedingt und 1/3 aller stark trinkenden Alkoholabhängigen zeigt normale Leberwerte. MCV > 95 fl zeigt einen Alkoholmissbrauch an, bei einem MCV > 98 fl besteht bei 80 % aller Patienten ein massiver, lang dauernder Alkoholmissbrauch (Tab. 3). Die Rückbildung der Leberwerte benötigt oft viele Wochen, wobei die Gamma-GT sich oft aus sehr hohen Werten (z. B. > 300 u/l) trotz Abstinenz nicht ganz zurückbildet (z. B. nur Werte zwischen 60 und 80 u/l erreicht). Die Rückbildung des MCV benötigt meist noch etwas länger als die der Leberwerte.

Empfehlungen für das Erstgespräch

Für dieses Erstgespräch hat sich die „BRENDA“-Methode bewährt [15] (Tab. 4):

- B** In diesem Gespräch werden primär die durch die Alkoholeinnahme bedingten Konsequenzen herausgearbeitet (Folgekrankheiten, psychopathologische Auffälligkeiten, wie depressive oder Angstsyndrome, die meist die Ursache sind, dass es zum ärztlichen Kontakt kommt).
- R** Dann schildert der Patient welche Beziehungen zwischen der Alkoholeinnahme, abstinenter Phasen und diesen Alkoholkonsequenzen bestehen.
- E** Empathisches Zuhören alleine ist nicht ausreichend. Vielmehr muss der Patient das Gefühl bekommen, dass man die oben genannten Zusammenhänge versteht.
- N** Danach bespricht man mit dem Patienten gemeinsam, welche Akutmaßnahmen und welche längerfristigen Therapie-maßnahmen notwendig sind. Am besten stellt man mit ihm gemeinsam eine Prioritätenliste auf (z. B. Behandlung der Entzugssymptomatik, soziale Hilfen usw.).
- D** Dann gibt man dem Patienten einen klaren Ratschlag, was zu geschehen hat und welches Therapieziel im Augenblick im Vordergrund steht. Da die Sprache nicht nur informiert, sondern auch orientiert, sollte man kurze Sätze, die positiv formuliert sind, und Therapieziele, die auch realistisch erreichbar sind, verwenden. Therapieziele können zu diesem Zeitpunkt darin bestehen, dass regelmäßige Kontakte her-

Tabelle 4: BRENDA

Markieren Sie alle Begriffe, die in dieser Sitzung angesprochen wurden
Startzeit:

B Biopsychosoziale Auswertung

Medizinische Konsequenzen
Psychologische Konsequenzen
Soziale Konsequenzen

R (Report) Bericht für den Patienten

(Berücksichtigung der Alkoholprobleme, Drogenprobleme, Arbeitsprobleme, Gesundheitsprobleme, des Kammers, der sozialen Beziehungen und Probleme mit dem Gesetz)
Formulierung eines Patientenprofils
Die Resultate dem Patienten präsentieren
Beobachtung der Reaktion des Patienten

E Empathie

Dem Patienten zuhören
Das Verstehen ausdrücken

N (Needs) Auswertung der Bedürfnisse

Gesundheits- und Sicherheitsbedürfnisse
Emotionale Bedürfnisse
Bedürfnisse priorisieren

D Direkter Rat

Bedürfnisse den Ressourcen anpassen
Dem Patienten Optionen geben
Studienzustimmung fördern

A Auswertung der Reaktion

Biopsychosoziale Veränderungen wiederholen
Status und Ziele vergleichen
Zustimmung auswerten
Zustimmung mit Veränderungen verbinden

Endzeit:

Datum:

gestellt werden, dass die Trinkmengen reduziert werden, dass eine abstinente Phase notwendig ist oder auch dass die Entzugssymptome mittels einer medikamentösen Hilfe ertragbar werden. Prinzipiell sollen Therapieziele positiv formuliert werden. Sie sollte kleine Schritte darstellen, realistisch erreichbar sein und für den Patienten einen wirklichen Aufwand darstellen.

- A** Man sollte dann anhand der verbalen und nonverbalen Reaktionen des Patienten beurteilen, ob diese Therapieziele und das therapeutische Vorgehen auch angenommen werden können.

Das gesamte Gespräch kann in diesem Instrument dokumentiert werden und sollte insgesamt auf keinen Fall länger als 20 Minuten dauern.

Behandlung von Alkoholabhängigen

Nach der Definition nach ICD-10 wird eine Zuordnung zur Typologie getroffen und danach richten sich die Therapie des Entzugs, die Therapie zur Rückfallprophylaxe und die realistische Einschätzung des weiteren Verlaufs [4].

Allgemeine Richtlinien zur Behandlung des Entzugssyndroms

Die körperlichen Beschwerden sind bei Alkoholentzug durch die Symptome Tremor, Unruhe und Schwitzen gekennzeichnet. Häufige Merkmale sind auch psychische Symptome (z. B. Angst, Depression und Schlafstörungen). Typischerweise berichten die Patienten, dass sich die Entzugssymptome durch die erneute Zufuhr der Substanz bessern.

Ist ein Entzugssyndrom zu erfassen, richtet sich die Therapie nach dem Schweregrad der Alkoholisierung, nach der Typologie nach Lesch, nach dem Schweregrad der Alkoholfolgekrankheiten und nach dem allgemeinen somatischen Befund des Patienten.

Die Behandlung kann in den meisten Fällen in einem ambulanten Setting oder auf somatischen Stationen durchgeführt werden, der erste Kontakt sollte den Kriterien der Krisenintervention folgen (Erstellung einer stabilen verlässlichen Therapieketten) [4, 6]. Eine psychiatrische Aufnahme ist nur in 15–20 % der Fälle indiziert (wie z. B. schwere Komorbidität oder suizidale Einengung, schwere Folgekrankheiten, typologische Zuordnung usw.). Rückfallprophylaxen beginnen bereits beim ersten Kontakt.

Das Hauptziel der Behandlung besteht darin, das Auftreten von Entzugssyndromen zu vermeiden. Die verwendeten Medikamente sollten die Möglichkeit zur Motivation zur Abstinenz nicht beeinträchtigen und keine sekundären Schäden setzen (keine Polypragmasie). Störungen der Leberfunktion beeinflussen die Wirkung fast aller Entzugsmedikamente. Wenn in der therapeutischen Situation Abstinenz nicht als Ziel definiert werden kann, wird heute eine langsame Reduktion der Trinkmengen angestrebt („cut-down drinking“ als Alternative zur Entzugsbehandlung).

Es wurde nicht nur bei Mäusen und Ratten, sondern auch bei vielen Patienten Folgendes beobachtet: Wenn es zu einer Gewöhnung an hohe Dosen Alkohol gekommen ist und anschließend zwangsweise eine Abstinenz über einige Tage eingehalten wurde, kommt es nach dieser Abstinenz zu einer Zunahme der Alkoholmengen (Deprivationseffekt) [3]. Als Alternative zum akuten Entzug wird deshalb eine schrittweise Reduktion der Trinkmenge empfohlen („cut-down drinking“ nach Sinclair) [10]. In dieser Methode wird dem Patienten 50 mg Naltrexon täglich verschrieben und eine langsame Reduktion der Alkoholmengen sollte mittels eines Trinktagebuches bei regelmäßigen kurzfristigen Kontrollgesprächen dokumentiert werden.

Allgemeine Richtlinien für die Rückfallprophylaxe

Die Rückfallprophylaxe richtet sich vor allem nach der Basisstörung und nach der Funktion, die Alkohol für diese Personen hat. Zu Beginn stehen „Stützen und Schützen“ im Vordergrund. Das therapeutische Vorgehen richtet sich nach Persönlichkeitszügen, nach eventuell vorhandenen Persönlichkeitsstörungen und nach den Coping-Strategien (z. B. Umgang mit Stresssituationen) dieser Patienten. Unterschiedliche Coping-Strategien (z. B. Geschlechterunterschiede) müssen in das psychotherapeutische Setting einfließen. Die Lesch-Typologie gibt Hinweise für das richtige psychotherapeutische Vorgehen, ist aber in Bezug auf spezifische psychotherapeutische Phänomene wie alle anderen psychiatrischen Diagnosen sicher noch viel zu wenig spezifisch. Die Lesch-Typologie unterscheidet 4 verschiedene Craving-Mechanismen: Alkohol zur Erleichterung der Entzugserscheinungen (Typ I), Alkohol zur Konfliktbewältigung (Typ II), Alkohol als Antidepressivum (Typ III) und Alkohol als Gewohnheit und Zwangssphänomen (Typ IV) haben unterschiedliche biologische Ursachen und benötigen verschiedene „Anticraving“-Medikamente [4, 6, 12].

Tabelle 5: Zusammenfassung der medikamentösen Therapie nach der Typologie nach Lesch

	Entzugsbehandlung	Rückfallsprophylaxe	Psychotherapie
Typ I	Benzodiazepine, Thiamin 300 mg parenteral über 3 Tage	Acamprosat und Disulfiram Cave: D1-Antagonisten	Unterstützung, Selbsthilfegruppen (Anonyme Alkoholiker)
Typ II	Tiaprid, Trazodon, Doxepin	Acamprosat, Moclobemid Cave: Benzodiazepine	Psychotherapie mit dem Ziel der „Ich“-Stärkung
Typ III	GHB	Naltrexon, Antidepressiva (z. B. Milnacipran, Trazodon, Mirtazapin), Carbamazepin, Topiramat, Valproinsäure, Ondansetron	Psychotherapie mit dem Ziel der Lösung von „starrten Strukturen“
Typ IV	GHB und Carbamazepin	Naltrexon, Nootropika, GHB (als Substitution), atypische Neuroleptika (z. B. Quetiapin)	Soziotherapie und Selbsthilfegruppen, die Rückfälle akzeptieren

GHB: Gamma-Hydroxybuttersäure

Therapie nach der Typologie nach Lesch [4, 6, 11, 14] (Tab. 5)

Symptome und Therapie des Typs I nach Lesch

Symptome

Typ-I-Patienten entwickeln schwere körperliche Entzugssymptome bereits in frühen Stadien ihrer Trinkkarriere. Wenn sie aber situationsabhängig geringe alkoholische Mengen trinken, entwickeln sie eine „Gier“ nach Alkohol. Diese Gruppe entwickelt häufig schon nach kurzer Zeit schwere Entzugserscheinungen, manchmal auch Entzugsanfälle (epileptische Anfälle, Typ Grand Mal am ersten oder zweiten Tag nach Trinkmengenveränderungen oder Abstinenz). Alkohol wird getrunken, um die Entzugssymptome zu mildern.

Entzugssymptome bei „nassem Entzug“

Die Symptomatik entwickelt sich rasch (oft binnen Stunden) und klingt auch rasch wieder ab (Tage). Sie präsentiert sich als grober, 3-dimensionaler Tremor, starkes Schwitzen, Unruhe und epileptische Entzugsanfälle. In dieser Gruppe entwickelt sich der Entzug ohne Therapie oft bis zum Delirium tremens.

Entzugsbehandlung

1. Benzodiazepine, z. B. Oxazepam
 - Dosierung 150–600 mg je nach Alkoholmenge, die der Patient als wirksam angibt.
 - Nach dem Grad der Alkoholisierung (Die Frage „Wie viel Alkohol benötigen Sie, um Ihre Abstinenzerscheinungen wesentlich zu lindern?“ gibt Auskunft zur Dosierung der Entzugsmedikation).
 - Nach dem jeweiligen Schweregrad des Entzugssyndroms.
2. Acamprosat 3–0–3 Kapseln/die bei Patienten > 60 kg. Patienten < 60 kg erhalten 2–0–2 Kapseln/die.

3. Neuroleptika, wie auch Delpral, sind kontraindiziert (positiv chronotrop, Senkung der Krampfschwelle, fördern die Alkoholgier und damit die Rückfälligkeit).
4. Geschützte Atmosphäre, in der man abstinenter sein kann (Familie, Tagesklinik, stationäre Aufnahme).
5. Flüssigkeitszufuhr erhöhen (3–4 l Wasser, Alkohol hat den Körper dehydriert).
6. Bei schweren vegetativen Störungen oder anderen internen Erkrankungen: Observanz.

Entwöhnung und Rückfallprophylaxe

Acamprosat ist in dieser Gruppe wirksam. Patienten < 60 kg sollten 2 × 2 Acamprosat-Tabletten (333 mg) und Patienten > 60 kg 2 × 3 Tabletten gegeben werden. Diese Medikation sollte über etwa 15 Monate beibehalten und bei Rückfällen nicht unterbrochen werden. Acamprosat hat keine wesentlichen Nebenwirkungen und potenziert auch nicht die Alkoholwirkung.

Da bei dieser Gruppe vor allem das Verlangen durch Alkohol selbst ausgelöst wird, ist es ganz wichtig, dass man auf den ersten Schluck verzichtet. Wenn man dem Patienten nun ein Medikament gibt, das eine Alkoholunverträglichkeit auslöst, können diese Patienten leichter auf den ersten Schluck verzichten. Disulfiram wird deshalb im Typ I oft mit Acamprosat kombiniert. Disulfiram blockiert den Abbau von Acetaldehyd zu Acetat, wodurch bei gleichzeitigem Alkoholkonsum Acetaldehyd im Blut angereichert wird und Symptome wie Kopfschmerz, „Flush“, Hyperventilation, Hyperhidrosis, Bluthochdruck und Erbrechen auftreten.

Da bei Typ-I-Patienten weder typische Persönlichkeitsstörungen noch andere psychiatrische Krankheiten vorliegen, wird keine Psychotherapie empfohlen. Regelmäßige Kontrolltermine und auch abstinenzorientierte Selbsthilfegruppen sind für Typ-I-Patienten unbedingt notwendig. Die Machtverschiebungen in Partnerschaften, aber auch mit Kindern, die aufgrund der langen Trinkperioden entstehen, benötigen manchmal systemische Therapieansätze. Das Wesentlichste jedoch ist die Einhaltung der absoluten Abstinenz und eine regelmäßige, bis zu 15 Monaten dauernde Einnahme der Anticravingmedikation. Neuroleptika mit einem D1- und D2-Antagonismus verdoppeln die Rückfallraten und sind deshalb kontraindiziert.

Symptome und Therapie des Typ-II-Alkoholabhängigen nach Lesch

Symptome

Von Typ-II-Patienten wird Alkohol wegen seiner anxiolytischen Wirkung als Selbstmedikation und Konfliktlösungsstrategie eingesetzt. Ohne Alkohol zeigen diese Patienten Persönlichkeitsmerkmale wie „Ich-Schwäche“ oder eine passiv-vermeidende Persönlichkeitsstruktur (abhängige Persönlichkeitsstörung 301.6 nach DSM-IV). Oft leben sie mit einem dominanten Partner und haben Schwierigkeiten, ihre persönlichen Wünsche und Meinungen auszudrücken. Wenn es zu Trinkattacken kommt, verlassen sie meist ihr Sozialverhalten und es kann zu aggressiven Durchbrüchen innerhalb ihres sozialen Systems kommen. Der Umstieg von einem Suchtmittel auf ein anderes ist in dieser Gruppe häufig.

Entzugssymptome

Typ-II-Patienten zeigen einen 2-dimensionalen feinschlägigen Tremor, bieten oft leichtes Schwitzen und zeigen einen stabilen

angespannten Kreislauf (Blutdruck und Herzfrequenz erhöht) ohne epileptische Anfälle in der Vorgeschichte. Die Entzugssymptome können für 2–3 Wochen zu beobachten sein (Mischung zwischen Entzug und ängstlicher Basisstörung).

Entzugsbehandlung

Je nach Schweregrad wird heute mit Tiaprid 100–300 mg/die behandelt. Ist eine ängstlich-depressive Stimmungslage im Vordergrund und der Tremor sehr leicht, oft auch gar nicht vorhanden, werden Antidepressiva, wie z. B. Trazodon 75–450 mg/die oder Doxepin 50–250 mg/die, über 2–3 Wochen verabreicht. Die Dosierung richtet sich nach dem Schweregrad der Ängstlichkeit, nach der depressiven Verstimmung und nach dem Schweregrad der Schlafstörung. Bei starkem Alkoholverlangen kann auch in dieser Gruppe Caroverin oder Acamprosat wie beim Typ I zusätzlich gegeben werden.

Benzodiazepine sind in dieser Gruppe kontraindiziert, weil diese Patienten rasch merken, dass diese Medikamente ihnen genauso helfen wie Alkohol (aber ohne Alkoholgeruch) und es deshalb oft zu einer Suchtverschiebung in diese Medikamentengruppen kommt. Hat diese Gruppe bereits ein polytoxikomanes Suchtverhalten, richtet sich die Therapie nach dem Entzug der Medikamente und weniger nach dem Alkoholentzug.

Entwöhnung und Rückfallprophylaxe

Eine regelmäßige Psychotherapie und Stärkung des Selbst ist bei Typ-II-Patienten die wichtigste therapeutische Maßnahme. Selbsthilfe, die auf den 12 Schritten beruht, wie sie viele Gruppen der Anonymen Alkoholiker verwenden, sind für Typ-II-Patienten teilweise kontraproduktiv. Dies gilt vor allem für die nach Wikipedia zitierten Schritte 1 (Anerkennen, dass man seinem eigenen Problem gegenüber machtlos ist), 2 (zum Glauben kommen, dass nur eine Macht, die höher als man selbst ist, die eigene psychische Gesundheit wiederherstellen kann), 3 (den Entschluss fassen, seinen Willen und sein Leben der Sorge Gottes, wie ihn jeder für sich versteht, anzuvertrauen), 6 (die Bereitschaft, „Charakterfehler“ von Gott entfernen zu lassen) und 7 (demütig darum bitten, dass Gott sämtliche persönliche „Fehler“ beseitigt). Bei Typ-II-Patienten geht es darum, das Leben wieder selbst in die Hand zu nehmen, aus der passiv-ängstlichen Rolle herauszukommen und mehr Selbstbewusstsein zu entwickeln.

Auch während der Therapie kommt es zu Rückfällen ohne Kontrollverlust (so genannte „slips“), die sich aber nicht auf den guten Gesamtverlauf auswirken. Patienten dieser Gruppe suchen keine euphorisierenden Effekte, sondern zeigen vor allem negatives Craving (Wunsch nach Angstlösung, Beruhigung, Konfliktlösung). Acamprosat mit seinem NMDA-Antagonismus erhöht die Abstinenzraten. Disulfiram ist nicht indiziert. Angstlösende Antidepressiva (z. B. Buspiron, Moclobemid) haben sich klinisch gut bewährt. Sertralin (100–200 mg täglich) dürfte für diese Untergruppe auch hilfreich sein.

Symptome und Therapie des Typ-III-Alkoholabhängigen nach Lesch

Symptome

Familiäre Häufungen von affektiven Störungen finden sich bei Patienten des Typs III. Häufig findet man Antriebs-, Befind-

lichkeits- und auch Schlafstörungen. Alkohol wird in diesen Familien oft auch von anderen Familienmitgliedern als „Selbstmedikation“ benutzt. Diese Situation führt meist auch zu großen sozialen Problemen in der Familie. Alkohol selbst verstärkt aber die Symptomatik und verschlechtert z. B. den Schlafrhythmus. Oft haben die Patienten zu Beginn einer Trinkkarriere den Eindruck, dass Alkohol ihr „richtiges“ Medikament ist. Wenn Alkoholabhängige einige Zeit abstinenter sind, verbessert sich fast immer auch die chronobiologische Störung. Nachdem diese Basisstörungen jedoch typischerweise phasenhaft auftreten, kommt es ohne pharmakologische Hilfe immer wieder zu Rückfällen (episodischer Verlauf). Suizidgedanken und -tendenzen sind in dieser Phase sehr häufig (Unterbrechungen der Therapiekette sind als Fehler zu werten, ambulante – stationäre – ambulante Behandlungen sollten so übergeben werden, dass die Kontinuität in der Therapie gewährleistet ist, nach den Regeln der Krisenintervention nach Sonneck).

Entzugssymptome

So wie Typ-II-Patienten zeigen diese Patienten einen 2-dimensionalen feinschlägigen Tremor, leichtes Schwitzen und einen stabilen angespannten Kreislauf (Blutdruck und Herzfrequenz erhöht) ohne epileptische Anfälle in der Vorgeschichte. Psychisch sind die Patienten oft ängstlich-depressiv, manchmal treten Selbstmordgedanken auf. Schamgefühle und Versagensängste mit einer massiven Forderung, dass man ihnen unbedingt helfen möge, sind in den ersten Wochen oft im Vordergrund. Psychiatrische Doppeldiagnosen finden sich in dieser Gruppe.

Entzugsbehandlung

Diese Patienten werden meistens mit Alcover (Gamma-Hydroxybuttersäure [GHB]) 4 × 7,5 ml bis 4 × 10 ml entzogen [16]. Bei ungenügender Wirkung ist keine Dosissteigerung angezeigt. Bereits nach der ersten Gabe kann meist beurteilt werden, ob diese Therapie ausreicht. Bei ungenügender Wirkung wurden diese Patienten früher mit Benzodiazepinen behandelt und weisen meist ein Einnahmeverhalten auf, in dem die Benzodiazepine mindestens genauso schädlich sind wie der Alkohol (für die Behandlung der Polytoxikomanie ist GHB nicht geeignet). Die Therapie muss dann mit Benzodiazepinen oder Microamat durchgeführt werden. Aufsättigung der Benzodiazepine bis zur Symptombefreiheit des Entzugssyndroms in der Abstinenz und anschließend langsame Reduktion über viele Wochen und Umstellung auf eine suffiziente antidepressive Medikation (regelmäßige Harnkontrollen, die die Reduktion der Einnahme der Benzodiazepine nachweisen). Neuroleptika sind nicht indiziert, weil sie die Rückfallrate in dieser Gruppe erhöhen können.

In dieser Gruppe sind oft stationäre Aufnahmen notwendig, wobei sich diese Notwendigkeit aber vor allem nach dem Schweregrad des psychopathologischen Zustandsbildes richtet, also z. B. suizidale Einengung, und nicht nach dem Trinkverhalten (Krisenkonzept nach Sonneck).

Entwöhnung und Rückfallprophylaxe

Typ-III-Patienten benötigen intensive psychotherapeutische Strategien. Ziel dieser Therapie ist es, Überstrukturiertheit zu lockern, Selbstwertgefühl nicht mehr nur über Leistung zu definieren und narzisstische Kränkungen im Alltagsleben – ohne Rückfall – zu ertragen.

Bezüglich Selbsthilfeansatz ist der Schritt 12 der Anonymen Alkoholiker kontraproduktiv („*der nun erfahrenen spirituellen Erweckung versuchen, die Botschaft an andere Betroffene weiterzugeben ...*“), denn genau das sollen diese Patienten lernen nicht zu tun (nicht für alle anderen da sein, nicht die Führungsrolle übernehmen). Hilfreich, vor allem gegen eine allfällige vorhandene narzisstische Komponente, hingegen ist der Schritt 4 („*Eine gründliche und furchtlose Inventur von sich selbst machen*“).

Naltrexon reduziert die Häufigkeit und den Schweregrad der Rückfälle bei Typ-III-Patienten. Naltrexon kann entweder als Dauertherapie oder nur intermittierend bei Rückfallgefahr oder in Rückfällen verabreicht werden. Die Komorbidität von Alkoholkrankheit und depressiven Störungen birgt immer die Gefahr einer höheren Suizidalität. Beide Störungen verstärken einander und könnten die neuronalen Signalsysteme in einer Weise beeinflussen, dass etablierte Therapien nicht oder sogar kontraproduktiv wirken können. Trizyklische Antidepressiva, Milnacipran und auch Sertralin sind in dieser Untergruppe als antidepressive Medikation zu empfehlen.

Eine Kombination von Ondansetron oder Sertralin mit Naltrexon zeigte im Placebovergleich positive Effekte auf die Trinkmengenreduktion und scheint besser zu wirken als beide Medikamente alleine. Diese Wirkung scheint vor allem bei einem Beginn der Alkoholabhängigkeit vor dem 25. Lebensjahr zu bestehen. Topiramate könnten in dieser Gruppe positive Wirkungen haben. Da die affektiven Erkrankungen in dieser Untergruppe oft bipolar verlaufen, könnten Phasenprophylaktika positive Wirkungen auf den episodischen Verlauf der Alkoholabhängigkeit haben. Neuroleptika mit einem D1- und D2-Antagonismus erhöhen signifikant die Rückfallraten und sind deshalb kontraindiziert.

Symptome und Therapie des Typ-IV-Alkoholabhängigen nach Lesch

Symptome

Vor dem 14. Lebensjahr, in der Phase der Gehirnentwicklung, also lange vor Beginn der Trinkkarriere, bestehen bereits deutliche Auffälligkeiten. Zerebrale Vorschäden und sehr schwierige familiäre Verhältnisse führen zu kindlichen Verhaltensauffälligkeiten (wie z. B. längerfristiges Stottern, Nägelbeißen und/oder nächtliches Einnässen nach dem 3. Lebensjahr). Zwanghafte Verhaltensweisen und eine Kritiklosigkeit dem Trinken von Alkohol gegenüber bewirken, dass dem Trinkdruck der Gesellschaft oder dem aktuellen „Trinkdruck“ der jeweiligen Situation nicht Widerstand geleistet werden kann. Dieser chronische Alkoholmissbrauch mit der bereits bestehenden Vorschädigung führt bei dieser Untergruppe zu schweren körperlichen Symptomen (z. B. Polyneuropathie, Epilepsie usw.). Schwere kognitive Störungen mit entsprechenden Durchgangssyndromen stehen bei langen Verläufen oft im Vordergrund. In Spätstadien sind auch demenzielle Bilder zu beobachten.

Entzugssymptome

Nur leichter, oft zerebellärer Tremor, stabiler Kreislauf, fast kein Schwitzen, so genannter „trockener Entzug“. Oft sind bereits früher epileptische Anfälle, unabhängig von Alkoholwirkung oder -entzug, aufgetreten. Häufig findet man auch schwere Gangstörungen (Polyneuropathie). Deutliche Beeinträchtigung

der intellektuellen Leistung und des Gedächtnisses, ebenso Konfabulationen. Oft interpretieren die Patienten normale Wahrnehmungen wahnhaft, manchmal finden sich auch illusionäre Verkennungen oder sogar Halluzinationen (paranoid halluzinatorische Durchgangssyndrome). Diese Symptome bestehen oft über Monate. Tranquilizer verschlechtern die Symptomatik. Fehlende effiziente Pflege vor allem in der Nacht führt oft zur Verstärkung der psychopathologischen Auffälligkeiten. Die Ursache der Symptomatik ist nicht der Alkohol, sondern die hirnorganische Veränderung und Alkohol ist nur ein komplizierender Faktor. Wichtig ist es, die Differenzialdiagnose zu anderen Ursachen abzuklären (Durchblutungsstörung, Blutung usw.).

Entzugsbehandlung

Im Vordergrund der Entzugsbehandlung stehen eine geschützte Atmosphäre in einem abstinenten Milieu (Familie oder Spital) mit stützenden Maßnahmen, Aktivierung und entsprechende pflegerische Versorgung. Die oft vorhandene Komorbidität mit anderen somatischen Erkrankungen, oft auch mit Schmerzen, soll entsprechend behandelt werden.

Als Entzugsmedikation und als Anfallsprophylaxe haben sich Carbamazepin 300–900 mg/d und 3 × 7,5 ml Alcover (GHB) bewährt. Nootropika, wie z. B. Memantin oder Piracetam, verbessern die kognitiven Leistungen und wirken auch als Anti-craving-Substanz. Die pharmakologische Aktivierung durch eine Lichttherapie mit mindestens 10.000 Lux 2 × täglich eine Stunde hat sich bewährt und in der Pflege soll versucht werden, diese Patienten auch in der Nacht entweder in ein Zimmer mit hellem Licht oder zum Schlafen ganz finster zu legen. „Dim light“ zwischen 500–800 Lux fördert die Symptomatik. Eine „Eins-zu-eins“-Betreuung (eine betreuende Person bleibt auch in der Nacht beim Patienten) erspart Medikation und es kommt damit zur raschen Verbesserung der Symptomatik. Diese Patienten-Gruppe hat oft eine Schlafumkehr (Schlafen am Tag und Schwierigkeiten in der Nacht) und es ist wichtig, wieder einen normalen Schlafrhythmus zu erzielen. Bei produktiven Durchgangssyndromen sind Neuroleptika, wie z. B. Quetiapin 75–150 mg/d, indiziert. Tranquilizer verstärken die Symptomatik und sollten in dieser Gruppe nur in Notfällen verabreicht werden (z. B. gehäufte epileptische Anfälle).

Entwöhnung und Rückfallprophylaxe

Diese Gruppe kann dem Trinkdruck unserer Gesellschaft nicht standhalten, sie sind leicht zu Alkohol zu verführen und im späteren Verlauf zeigt sich eine deutliche Impulskontrollstörung (frontale Schädigung). Die Betroffenen dieser Untergruppe schildern das Alkoholverlangen in späteren Stadien häufig als Zwangsphänomen.

Viele der Typ-IV-Patienten sind aufgrund ihrer kognitiven Vorschäden (die reduzierte Kritikfähigkeit führt zu einer hohen Diskrepanz zwischen Wünschen und sozialen Möglichkeiten) und ihrer mangelnden Sozialisation nicht psychotherapiefähig. Therapie ist oft nur mit längeren stationären Aufenthalten mit speziell für diese Gruppe adaptierten Angeboten möglich. Sie benötigen ein verhaltenstherapeutisches Setting mit viel Struktur und am besten mit Aufgaben, die sie gerne durchführen. Wenn diese Strukturen auch nach dem stationären Aufenthalt mit einer Stabilität des betreuenden Teams aufrecht erhalten werden können, haben auch diese Patienten eine recht gute Prognose. Soziotherapie ist in dieser Untergruppe wichtiger

als Psychotherapie. Selbsthilfegruppen, die eventuell in Gemeinschaften leben und eigene sinnvolle Beschäftigungsmöglichkeiten anbieten können, wären optimal. Allerdings – und das ist oft die große Schwierigkeit – muss eine Typ-IV-spezifische Selbsthilfegruppe auch Rückfälle mit Kontrollverlusten als Teil des Krankheitsverlaufs akzeptieren können.

Naltrexon oral oder als Depot reduziert die Trinkmenge und -dauer. In der Gruppe der Antikonvulsiva wurden Valproinsäure, Carbamazepin und Topiramat untersucht. Antikonvulsiva verhindern in diesem Trinkverlauf protrahierte Entzugserscheinungen, sie erhöhen die Impulskontrolle und reduzieren die zwanghafte Einnahme.

Weiters werden in der Literatur Ondansetron, Topiramat, Pregabalin, Nootropika und falls nötig atypische Neuroleptika wie z. B. Quetiapin empfohlen [3–5].

■ Relevanz für die Praxis und Fragen

Beim praktischen Arzt und beim Internisten zeigt jeder vierte Patient ein Trinkverhalten, welches für die Therapie und den Verlauf der somatischen Erkrankung wichtig ist. Wird das Alkoholproblem nicht erkannt und nicht entsprechend behandelt, kommt es zu schlechten Therapieergebnissen und zu vielen Nebenwirkungen. Die dargestellten Methoden helfen, diese Patienten zu erkennen, und nach der Zuordnung zur Typologie nach Lesch kann eine Akuttherapie angeboten werden, die einfach zu handhaben ist und zu guten Ergebnissen führt. Das kurze und praxisnahe Interview nach BRENDA fördert die Motivation und kann dann mit der richtigen Langzeitbehandlung nach der Typologie nach Lesch auch zu befriedigenden Langzeitergebnissen führen. Man verhindert dadurch „Drehtürpatienten“ und gibt mit dem computerisierten Programm (www.lat-online.at) den Patienten Richtlinien in die Hand, die auch für die weitere Therapie vielleicht bei anderen Ärzten als Grundlage dienen können.

1. Wie objektivieren Sie das Trinkverhalten bei Verdacht auf Alkoholmissbrauch?

- Messung des Blutdrucks
- Alkomat
- Bestimmung von Cholesterin
- EEG

2. Wonach richtet sich die Entzugsmedikation bei Alkoholabhängigen?

- Nach der Blutdruckerhöhung
- Nach der intellektuellen Beeinträchtigung
- Nach dem Grad der Alkoholisierung, der Leberfunktionsstörung und nach der Typologie nach Lesch
- Nach der Anzahl der stationären Entwöhnungskuren

3. Bei welcher Untergruppe wirkt Acamprosat als Rückfallprophylaxe?

- Beginn vor dem 20. Lebensjahr
- Beim Typ I und Typ II nach Lesch
- Beim Typ III und Typ IV nach Lesch
- Nur bei Frauen

Lösung:
siehe Impressum

■ Interessenkonflikt

Seit etwa 20 Jahren führen beiden Autoren Therapiestudien mit verschiedenen Substanzen in der Alkoholabhängigkeit durch. OML: Entsprechende Verträge mit den Herstellern von Acamprosat, Neramexan, Nalmefen, Baclofen, Gammahydroxybuttersäure, Disulfiram, Milnacipran und Mirtazapin. Derzeit Konsulent von CT Laboratorio Farmaceutico und D & A Pharma.

In Bezug auf diesen Artikel haben die Autoren keine wesentlichen Interessenkonflikte.

Literatur:

1. Hesselbrock VM, Hesselbrock MN. Are there empirically supported and clinically useful subtypes of alcohol dependence? *Addiction* 2006; 101: 97–103.
2. Hester RK, Miller WR. Handbook of alcoholism treatment approaches. Effective alternatives. 3rd ed. Allyn & Bacon, Boston, MA, 2003.
3. Johnson BA (ed). *Addiction medicine: science and practice*. Springer, New York, 2010.
4. Lesch OM, Walter H, Wetschka CH, et al. *Alcohol and tobacco, medical and sociological aspects of use, abuse and addiction*. Springer, Wien-New York, 2010.
5. NIAAA-website. 2008. www.niaaa.nih.gov
6. Vyssoki B, Steindl-Munda P, Ferenci P, et al. Comparison of alcohol dependent patients at an internal and a psychiatric ward according to the Lesch alcoholism typology: implications for treatment. *Alcohol Alcohol* 2010; 45: 534–40.
7. Mayfield D, McLeod G, Hall P. The CAGE questionnaire: validation of a new alcoholism screening instrument. *Am J Psychiatry* 1974; 131: 1121–3.
8. Ewing JA. Detect alcoholism. The CAGE questionnaire. *JAMA* 1984; 252: 1905–7.
9. Johnson BA. Medication treatment of different types of alcoholism. *Am J Psychiatry* 2010; 167: 630–9.

10. Lesch OM. Addiction in DSM V and ICD-11. State of the art. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2009; 77: 507–12.

11. Lesch OM, Riegler A, Gutierrez K, et al. The European acamprosat trials: conclusions for research and therapy. *J Biomed Sci* 2001; 8: 89–95.

12. Lesch OM, Kefer J, Lentner S, et al. Diagnosis of chronic alcoholism – classificatory problems. *Psychopathology* 1990; 23: 88–96.

13. Lesch OM, Dietzel M, Musalek M, et al. The course of alcoholism. Long-term prognosis in different types. *Forensic Sci Int* 1988; 36: 121–38.

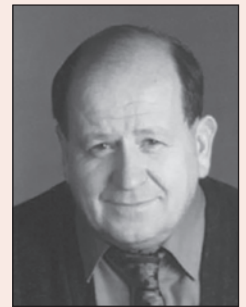
14. Walter H, Ramskogler K, Semler B, et al. Dopamine and alcohol relapse: D1 and D2 antagonists increase relapse rates in animal studies and in clinical trials. *J Biomed Sci* 2001; 8: 83–8.

15. Pettinati HM, Weiss RD, Dundon W, et al. A structured approach to medical management: A psychosocial intervention to support pharmacotherapy in the treatment of alcohol dependence. *J Stud Alcohol Suppl* 2005; 15: 170–8.

16. Gallimberti L, Ferri M, Ferrara SD, et al. Gamma-hydroxybutyric acid in the treatment of alcohol dependence: a double-blind study. *Alcohol Clin Exp Res* 1992; 16: 673–6.

Univ.-Prof. Dr. Otto-Michael Lesch

Geboren 1945. Seit 1976 Leiter der Forschungseinheit für Alkoholmissbrauch und Alkoholismus und seit 1991 Universitätsprofessor an der Universitätsklinik für Psychiatrie, Medizinische Universität Wien.



Die CED-Welt von HUMIRA®

Eine ganze Welt an Möglichkeiten.

Bei...

- mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn[†]
- schwerem pädiatrischem Morbus Crohn[†]
- mittelschwerer bis schwerer Colitis Ulcerosa[†]

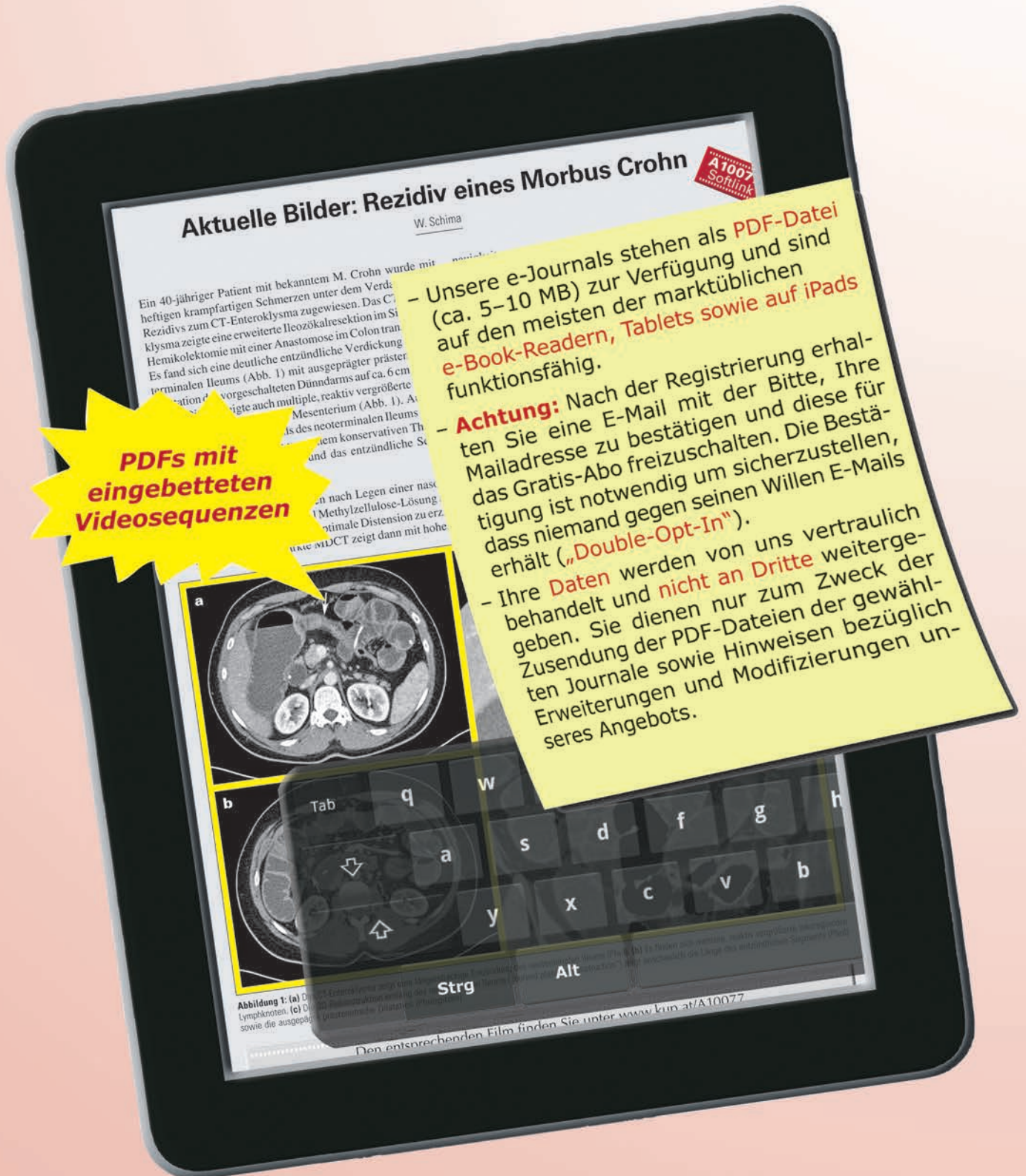


HUMIRA 10
adalimumab YEARS*



Das e-JOURNAL

**Beziehen Sie auch ein papierloses Abonnement –
gratis und unverbindlich!**



Bestellen Sie Ihr kostenloses Online-Abo unter

www.kup.at/gratis-abo

Extraintestinale Manifestationen bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen

E. Krones, P. Fickert

Kurzfassung: Extraintestinale Manifestationen umfassen Krankheitsbilder, die außerhalb des Gastrointestinaltrakts bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa auftreten und eine gemeinsame Pathogenese vermuten lassen. Zu den häufigsten extraintestinalen Manifestationen zählen Gelenksbeschwerden sowie Hautmanifestationen, wie das Erythema nodosum oder das Pyoderma gangraenosum, Augenbeteiligungen im Sinne einer Episcleritis oder anteriorer Uveitis und die primär sklerosierende Cholangitis. Diese Erkrankungen treten zum Teil schubassoziiert und zum Teil unabhängig von der Aktivität der begleitenden chronisch-entzündlichen Darmerkrankung (CED) auf. Das therapeutische Management der schubassoziierten extraintestinalen Manifestationen besteht im Wesentlichen in der Therapie der CED. Neben extraintestinalen Manifestationen

im engeren Sinn gilt es bei CED eine Vielzahl an extraintestinalen Komplikationen und assoziierten Autoimmunerkrankungen zu beachten.

Schlüsselwörter: extraintestinale Manifestationen, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED), primär sklerosierende Cholangitis

Abstract: Extraintestinal Manifestations in IBD. Extraintestinal manifestations in Crohn's disease and ulcerative colitis involve organs outside the GI tract and may significantly affect morbidity and mortality. The most common extraintestinal disorders include joint manifestations, dermatological manifestations such as erythema nodosum or pyoderma gangraenosum,

involvement of the eyes such as episcleritis or uveitis, and primary sclerosing cholangitis. While most of these diseases are related to intestinal disease activity, some run an independent course. The therapeutic management of extraintestinal disorders which tend to follow the clinical course of the bowel disease is treatment of the underlying IBD. Additionally to "classical" extraintestinal manifestations, extraintestinal complications such as osteoporosis and thromboembolic events or non-IBD-specific autoimmune diseases independent of the bowel disease are frequently observed in IBD patients. **J Gastroenterol Hepatol Erkr 2013; 11 (1): 15–20.**

Key words: extraintestinal manifestations, Crohn's disease, ulcerative colitis, inflammatory bowel disease

■ Einleitung

Als extraintestinale Manifestationen (EIM) chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen (CED) werden Krankheitsbilder zusammengefasst, die außerhalb des Gastrointestinaltrakts bei Morbus Crohn (MC) und Colitis ulcerosa (CU) gehäuft beobachtet werden. Diese auffällige klinische Assoziation führte zur attraktiven Hypothese einer gemeinsamen Pathogenese. EIM können beinahe jedes Organsystem betreffen und beeinflussen signifikant die Morbidität und Mortalität von CED-Patienten [1, 2].

Aktuell liegt keine exakte Definition der EIM bei CED vor. Eine klare Unterscheidung zwischen EIM im engeren Sinn, extraintestinalen Begleiterkrankungen, nicht-krankheitsspezifischen Komplikationen und assoziierten Autoimmunerkrankungen (z. B. hämolytische Anämie, Thyreoiditis, Vitiligo, insulinabhängiger Diabetes mellitus) ist daher *per definitionem* nicht möglich, erscheint aber aus didaktischen und praktischen Gründen erstrebenswert und sinnvoll (Tab. 1). Zu den extraintestinalen Begleiterkrankungen werden beispielsweise Nieren- oder Gallensteine gezählt, die bei CED-Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung gehäuft vorkommen [3, 4]. Die nicht-krankheitsspezifischen Komplikationen umfassen thromboembolische Ereignisse, Osteoporose oder Amyloidose. Bei den EIM kann zwischen solchen, die mit der Krankheitsaktivität der CED assoziiert sind, und solchen, die unabhängig von der

Krankheitsaktivität der CED auftreten, unterschieden werden (Tab. 2). Die Häufigkeit von EIM bei CD beträgt 43 % und bei CU 31 %. Etwa 15 % aller Patienten mit MC und 8 % mit CU leiden an mehr als einer EIM [4].

Die vorliegende Übersichtsarbeit zielt auf die Darstellung der EIM im engeren Sinne mit Fokus auf die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) ab.

■ Gelenksbeschwerden

Arthritiden der peripheren Gelenke sowie des Achsenskeletts (Sacroiliacalgelenk, Wirbelsäule, Hüfte, Schulter) stellen die

Tabelle 1: Extraintestinale Manifestationen, assoziierte Autoimmunerkrankungen und extraintestinale Komplikationen bei CED.

Extraintestinale Manifestationen	Assoziierte Autoimmunerkrankungen	Extraintestinale Komplikationen
Periphere Arthritis Spondylarthropathie Erythema nodosum Pyoderma gangraenosum Uveitis Episkleritis Primär sklerosierende Cholangitis Aphtöse Ulzera	Hämolytische Anämie Schilddrüsenerkrankungen Osteopenie Vitiligo Insulinabhängiger Diabetes mellitus	Thromboembolische Komplikationen Osteoporose Nierensteine Gallensteine Amyloidose

Tabelle 2: Schubassoziierte und nicht-schubassoziierte EIM bei CED.

Mit Krankheitsaktivität assoziiert	Unabhängig von der Krankheitsaktivität
Periphere Arthritiden Erythema nodosum Aphtöse Ulzera	Spondylarthropathie Pyoderma gangraenosum Primär sklerosierende Cholangitis

Eingelangt am 12. Oktober 2011; angenommen nach Revision am 22. März 2012; Pre-Publishing Online am 6. August 2012

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

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. Peter Fickert, Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15; E-Mail: peter.fickert@medunigraz.at

häufigsten EIM bei CED dar und gehören zur Gruppe der seronegativen Spondylarthropathien. Eine Beteiligung der peripheren Gelenke oder des Achsenskeletts kann gleichzeitig mit einer CED auftreten, kann dieser jedoch auch vorausgehen oder erst bis zu 10 Jahre nach Diagnosestellung auftreten [5]. Die peripheren Arthritiden bei CED werden üblicherweise in eine Arthritis Typ I (d. h. < 5 Gelenke betroffen; meist große Gelenke wie Knie, Hüfte oder Ellbogen; stark mit der Aktivität der CED assoziiert; meist akute Verläufe) und Typ II (d. h. > 5 Gelenke, meist symmetrische Beteiligung der Metacarpophalangeal- und Metatarsophalangealgelenke, meist unabhängig von der Krankheitsaktivität der CED, eher chronische Verläufe) unterteilt [5]. Eine Beteiligung der peripheren Gelenke wird vor allem bei Patienten mit CU oder MC-Kolitis beobachtet [5]. Meist beginnt die Gelenkssymptomatik kurz nach oder synchron mit dem Kolitisschub. Eine Beteiligung des Achsenskeletts (Spondylarthropathie) manifestiert sich zumeist als Sakroiliitis oder ankylosierende Spondylitis. HLA B27 ist bei CED-assoziierten Spondylitiden nachweisbar, kommt jedoch im Vergleich zur idiopathischen ankylosierenden Spondylitis deutlich seltener vor [6]. Oftmals liegen gleichzeitig eine Synovitis, Dactylitis („Wurstfinger“) oder Zeichen einer Enthesiopathie vor (z. B. Fasciitis plantaris, Achillodynie). Eine Spondylarthropathie kommt bei MC (bis zu 22 %) etwas häufiger vor als bei CU (2–6 %), ist jedoch meist unabhängig von der Aktivität der CED [5].

Diagnostik

Die Diagnose einer Gelenkbeteiligung im Rahmen einer CED erfolgt klinisch durch Anamnese („entzündlicher Rückenschmerz“) und klinische Untersuchung (Funktionstests). Zur Diagnose



Abbildung 1: Erythema nodosum bei Morbus Crohn.

einer Sakroiliitis empfiehlt sich zudem eine Magnetresonanztomographie der Wirbelsäule und der Sakroiliacalgelenke [7].

Therapie

Die Behandlung von enteropathischen Arthropathien umfasst in erster Linie die Therapie der zugrunde liegenden CED, wobei es bei einem Teil der Patienten trotz Remission der CED zu persistierenden Gelenksbeschwerden kommt [8]. Neben der Therapie der Grundkrankheit spielen sowohl physikalische Therapiemaßnahmen als auch die medikamentöse Schmerztherapie eine wesentliche Rolle. Dabei sollten vor allem NSAR gemieden werden, da diese neben Ulzerationen im Gastrointestinaltrakt möglicherweise auch Schübe einer CED triggern könnten [5]. COX-2-Inhibitoren hingegen scheinen diese Risiken vielversprechend zu verringern [9, 10]. Alternativ kann bei Patienten mit CU und peripheren Arthritiden primär eine Therapie mit Sulfasalazin eingesetzt werden [7, 11].

■ Augenerkrankungen bei CED

Zu den häufigsten EIM am Auge zählen die Episkleritis und die anteriore Uveitis (Iridocyclitis). Diese Augenerkrankungen treten bei etwa 10 % der CED-Patienten auf [12]. Seltener können Manifestationen am Augenhintergrund wie eine Papillitis oder Retrobulbärneuritis beobachtet werden [3, 7]. Bei Verdacht auf eine Augenbeteiligung im Rahmen einer CED ist eine augenfachärztliche Untersuchung erforderlich. Augenbeteiligungen treten gehäuft bei hoher Krankheitsaktivität der CED und gleichzeitiger Gelenkbeteiligung auf [13], wobei die Datenlage bezüglich Zusammenhang mit der CED-Aktivität uneinheitlich erscheint [14, 15]. Obwohl Augenerkrankungen zu den selteneren EIM bei CED zählen, klagt ein großer Teil der CED-Patienten über subjektive Beschwerden wie trockene oder juckende Augen, die auch Ausdruck einer medikamentösen Nebenwirkung sein können. Interessanterweise konnte ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Augentrockenheit und der Einnahme von 5-ASA-Präparaten gefunden werden [16]. Als Komplikation einer Steroidtherapie kann es zum Auftreten eines Katarakts kommen [16].

■ Hautmanifestationen

CED-assoziierte Hautmanifestationen kommen bei etwa 1/3 der Patienten vor [17] und werden in spezifische und reaktive Läsionen unterteilt [18]. Spezifische Hautläsionen umfassen die bei MC häufig auftretenden Fissuren, Fisteln oder die orale Manifestation. Zu den reaktiven Hautläsionen bei CED zählen das Erythema nodosum (EN) und das Pyoderma gangraenosum (PG), wobei das PG nicht schubassoziiert aufzutreten scheint [13]. Seltener Hautveränderungen, deren vermehrtes Auftreten bei CED berichtet wurde, umfassen Hauterkrankungen wie die Psoriasis, Rosacea, Epidermolysis bullosa acquisita und das Sweet-Syndrom [3]. Die Diagnostik der Hautmanifestationen bei CED erfolgt klinisch. Am häufigsten kommen das EN und das PG vor.

Erythema nodosum

Das EN, welches vor allem Frauen betrifft und sowohl mit einem Befall des Kolons als auch mit dem Vorhandensein von Arthritiden assoziiert ist [19], tritt charakteristischerweise an

den Streckseiten der unteren Extremität als bläulich-livide, druckdolente und schmerzhaft Knoten auf (Abb. 1). Die Therapie des EN umfasst die Therapie der zugrunde liegenden CED, wobei initial eine hochdosierte Therapie mit Kortikosteroiden empfohlen wird [7].

Pyoderma gangraenosum (PG)

Die Prädispositionsstellen des PG sind ebenso wie beim EN die Streckseiten der unteren Extremität, wobei es im Bereich des gesamten Integuments und auch besonders perianastomosal auftreten kann. Klinisch zeigen sich schmerzhaft ulzeröse oder gangränöse Hautläsionen (Abb. 2). Eine Biopsie des PG sollte vermieden werden, da dies zur Exazerbation der Läsionen führen kann [20]. Pathogenetisch liegt dem PG eine überschießende Reaktion des Immunsystems zugrunde. Der klinische Verlauf des PG ist meist unabhängig von der Krankheitsaktivität der CED, mittels entzündungshemmender oder immunsuppressiver Therapie kann jedoch ein gutes Therapieansprechen erreicht werden. Anti-TNF-AK gelten als äußerst effektiv in der Therapie des PG [21–23].

Stomatitis aphtosa

Aphtöse Läsionen der Mundschleimhaut sind die häufigsten oralen Läsionen bei CED und kommen bei etwa 10 % aller Patienten vor. Aphten zeigen sich als flache runde Ulzera mit zentralem Fibrinbelag und erythematösem Rand. Sie treten meist gleichzeitig mit dem Schub einer CED oder anderen EIM

auf [17, 19]. Differenzialdiagnostisch sind vor allem HSV-Infektionen und ein Behçet-Syndrom zu beachten. Die oft sehr schmerzhaften Läsionen sprechen gut auf Lidocain-Gel, Salbeitee und gegebenenfalls ein Steroidgel an.

■ Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)

Die PSC gilt aus klinischer Sicht als die komplexeste und gefährlichste EIM bei CED. Ätiologie und Pathogenese dieser chronisch-entzündlichen cholestatischen Lebererkrankung, die jeden Abschnitt des Gallengangssystems betreffen kann, sind bislang unklar, wenngleich aktuell vor allem im Bereich der Genetik neue Erkenntnisse gewonnen werden konnten. Daneben verfolgen Hypothesen die Frage einer möglichen autoimmunologischen Genese oder die Bedeutung toxischer Galle. Die höchste Prävalenz der PSC ist in Nordeuropa zu finden [24]. In etwa $\frac{2}{3}$ der Fälle sind junge Männer zwischen 30 und 40 Jahren betroffen, wobei sich die Erkrankung sowohl vor dem 10. als auch nach dem 80. Lebensjahr erstmanifestieren kann. Bei bis zu 80 % der PSC-Patienten liegt eine CED vor, wobei diese auch Jahre vor der Erstmanifestation der PSC diagnostiziert werden kann [25]. In bis zu 80 % liegt eine meist rechtsseitige CU vor [26, 27]. Bei bis zu 13 % der Patienten ist ein MC zu finden, der meist eine Beteiligung des Kolons zeigt [25–27]. Charakteristischerweise zeigt sich eine CED bei PSC meist als extensive Kolitis mit Betonung des rechtsseitigen Kolons und Aussparung des Rektums [25, 28]. Die Assoziation der PSC mit CED lässt eine gemeinsame Pathogenese vermuten, die genauen Zusammenhänge sind aber unklar. Im Gegensatz zu den extraintestinalen Haut- und Augenmanifestationen der CED, welche parallel zur Entzündung im Darm auftreten, ist jedoch der Verlauf und die Aktivität der PSC unabhängig von der Aktivität der CED [29]. Interessanterweise kann eine PSC sogar Jahre nach einer totalen Proktokolektomie wegen CU auftreten. Die schwerwiegendste Komplikation der PSC ist das cholangiozelluläre Karzinom. Die Hälfte aller Fälle tritt bereits im ersten Jahr nach Diagnosestellung der PSC auf [30, 31].

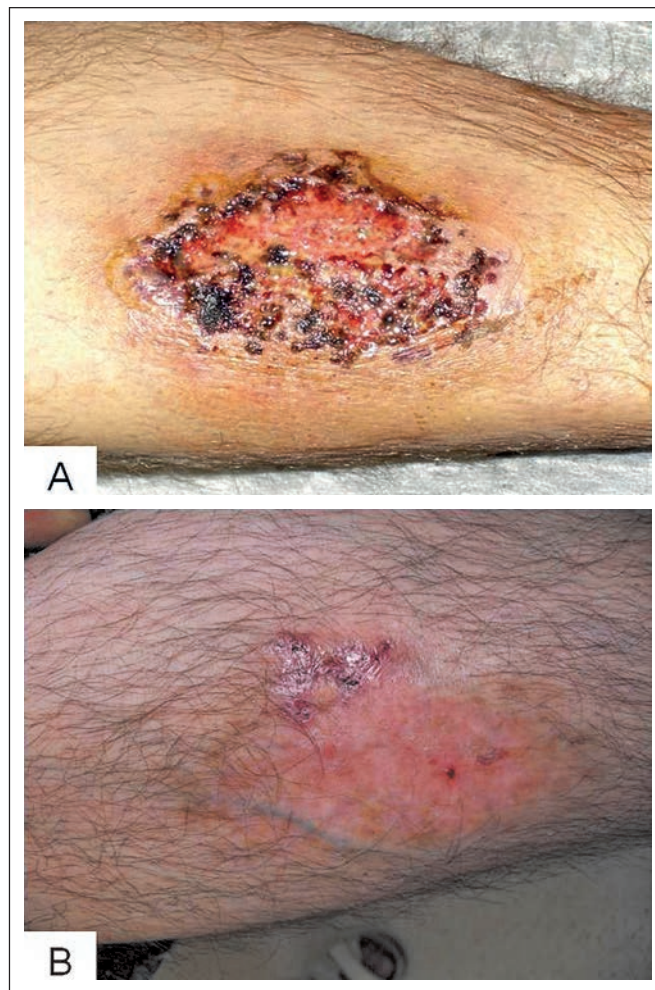


Abbildung 2: Pyoderma gangraenosum vor (A) und 6 Wochen nach Anti-TNF- α -Therapie (B).

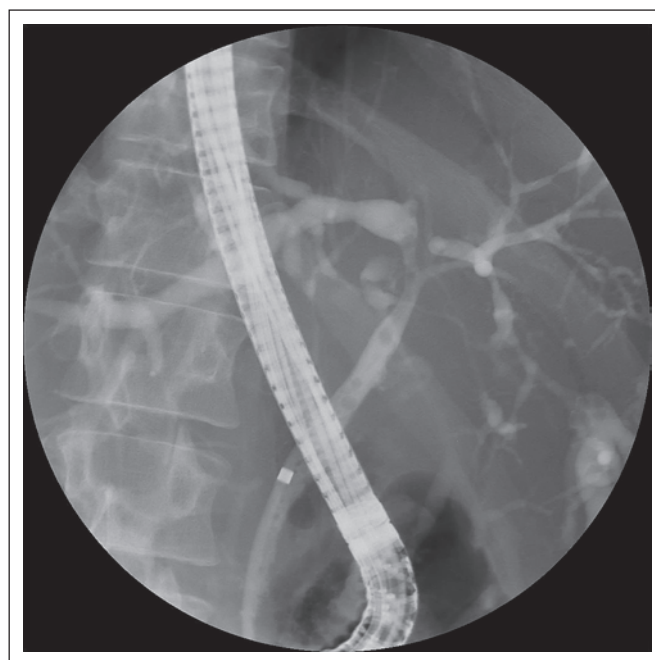


Abbildung 3: ERCP-Bild einer primär sklerosierenden Cholangitis.

Daneben haben PSC-Patienten ein erhöhtes Risiko, ein kolorektales oder Pankreaskarzinom zu entwickeln. Vor allem Patienten mit CU und PSC haben im Vergleich zu Patienten mit CU ohne PSC ein signifikant erhöhtes Risiko, ein kolorektales Karzinom zu entwickeln [32]. Surveillance-Koloskopien mit Stufenbiopsien bei Patienten mit PSC und CED sollten zumindest in 1–2-jährlichen Intervallen durchgeführt werden [25, 33].

Diagnostik

Die Cholangiographie stellt den Goldstandard in der Diagnostik der PSC dar (Abb. 3). Dort zeigen sich multifokale langstreckige Strikturen mit dazwischen liegenden Erweiterungen des Gallengangs systems [34, 35]. Stellte bisher die endoskopische retrograde Cholangiographie (ERC) den Goldstandard dar, wird diese zunehmend von der Magnetresonananz-Cholangiographie (MRC) abgelöst [25]. Diese sollte bei allen CED-Patienten mit cholestatischem Enzymmuster erfolgen. Die ERC ist nunmehr Fällen mit unschlüssiger MRC oder hoher Wahrscheinlichkeit einer endoskopischen Intervention aus diagnostischen oder therapeutischen Zwecken vorbehalten (z. B. Dilatation einer Stenose, Einbringen eines Stents oder Entnahme einer Bürstenzytologie, Biopsie zum Ausschluss eines cholangiozellulären Karzinoms) [25]. Die Leberbiopsie spielt in der Diagnostik der PSC eine untergeordnete Rolle und sollte lediglich bei dringendem klinischem Verdacht auf eine PSC trotz normaler MRCP zum Ausschluss einer „small-duct PSC“ oder zum Ausschluss eines Overlap-Syndroms mit einer Autoimmunhepatitis durchgeführt werden [25].

Therapie

Ursodeoxycholsäure (UDCA)

Die Wirksamkeit von UDCA zur medikamentösen Therapie der PSC scheint hinsichtlich eines gewissen serumbiochemischen sowie histologischen Benefits sowie eines chemopräventiven Effekts im Darm gegeben zu sein [36–39]. UDCA führte jedoch in kontrollierten randomisierten Studien mit ausreichender Fallzahl zu keinem signifikanten Effekt auf das Überleben von PSC-Patienten [40–42]. Die Empfehlungen der Fachschaften (EASL, AASLD) diesbezüglich sind uneinheitlich, wobei insbesondere vor einer Dosissteigerung > 28–30 mg/kg/d wegen der potenziellen Erhöhung von Komplikationen und Nebenwirkungen gewarnt werden muss [25, 33, 43]. Nor-UDCA (ein seitenkettenverkürztes UDCA-Derivat) sowie Farnesoid-X-Rezeptoragonisten (z. B. 6 α -Ethyl-Chenodeoxycholsäure) stellen mögliche, zukünftige, hoffnungsvolle medikamentöse Therapieoptionen bei PSC dar [44, 45].

Endoskopische Therapie

Bei dominanten Gallengangsstrikturen (Restlumen des Ductus choledochus $\leq$ 1,5 mm, Ductus hepaticus $\leq$ 1 mm) ist ein endoskopischer Therapieansatz mittels ERCP indiziert, wobei hier die Ballondilatation als primäre Therapieoption zu erwägen ist. Erweist sich eine Dilatation alleine als ineffektiv, so empfiehlt sich die kurzzeitige Implantation von Stents, die zur Vermeidung einer Cholangitis eine Liegedauer von 2–3 Wochen nicht überschreiten sollen [25, 33, 46, 47].

Lebertransplantation

Die Indikationen zur Lebertransplantation umfassen bei Patienten mit PSC neben der fortgeschrittenen Lebererkrankung mit Dekompensation unerträglichen, durch medikamentöse

Therapie nicht behandelbaren Pruritus, rezidivierende bakterielle Cholangitiden sowie – in hoch spezialisierten Zentren – sehr früh erkannte und nach speziellen Kriterien selektierte cholangiozelluläre Karzinome [25, 48–50].

IgG4-assoziierte sklerosierende Cholangitis

Die IgG4-assoziierte sklerosierende Cholangitis, die im Gegensatz zur PSC ausgezeichnet auf eine Therapie mit Kortikosteroiden anspricht, ist häufig mit einer Autoimmunpankreatitis vergesellschaftet und zeichnet sich meist durch erhöhte Serum-IgG4-Spiegel und ein histologisch nachweisbares IgG4-positives lymphoplasmazelluläres Infiltrat im Bereich der Gallenwege aus [51–53]. Interessanterweise konnten erhöhte Serum-IgG4-Spiegel auch bei Patienten mit „klassischer“ PSC nachgewiesen werden [54]. Das seltene Vorkommen einer IgG4-assoziierten sklerosierenden Cholangitis in Zusammenhang mit CED wurde erstmals bei einem Zwillingsspaar mit CU beschrieben [55]. Die genaue Abtrennung IgG4-assoziiierter Gallenwegserkrankungen gegenüber der PSC bedarf weiterer klinischer Studien.

Seltene extraintestinale Manifestationen

Pulmonale Manifestationen

Atemwegserkrankungen im Zusammenhang mit CED wurden seit den 1970er-Jahren beschrieben, dennoch ist eine pulmonale Beteiligung bei CED aufgrund ihres Manifestationszeitpunkts (z. B. nach Proktokolektomie) sowie der schwierigen Differenzierung zu bereits vorbestehenden Lungenerkrankungen schwer abzugrenzen [56]. Fallberichte von pulmonalen Manifestationen bei CED beinhalten Erkrankungen wie eine interstitielle Pneumonitis, Trachealstenose, Bronchiolitis, pulmonale Vaskulitis, Bronchiolitis obliterans, nekrotisierende pulmonale Noduli, Serositis sowie pulmonale Infiltrate mit Eosinophilie [56]. Klinische Symptome wie progredienter Husten, pleuritische Thoraxschmerzen und Dyspnoe sollten an pulmonale Manifestationen einer CED denken lassen, welche ehestmöglich mittels Computertomographie, Lungenfunktionsuntersuchung und Bronchoskopie weiter differenziert werden sollen [56]. Differenzialdiagnostisch muss an eine Pulmonalarterienembolie sowie an mögliche pulmonale Nebenwirkungen von 5-Aminosalicylsäure, Salazosulfapyridin oder Methotrexat gedacht werden. Neben inhalativen und systemischen Steroiden, die zu sehr guten Therapieergebnissen führen, wurde auch die Wirksamkeit von Infliximab berichtet [56].

Pankreatitis bei MC

Im Zuge eines MC kann es zum Auftreten einer Pankreatitis oder aber einer asymptomatischen Erhöhung der Amylase und Lipase kommen. Eine Pankreatitis bei MC kann entweder im Rahmen einer Cholezytolithiasis als extraintestinale Komplikation, als Medikamentennebenwirkung unter Azathioprin oder als EIM auftreten [3].

Nicht-krankheitsspezifische Komplikationen

Thrombembolische Ereignisse

Die Inzidenz thrombembolischer Ereignisse liegt bei MC bei etwa 0,5–6 %. Das Risiko, eine tiefe Beinvenenthrombose zu

entwickeln, ist im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöht [3]. Bei akutem Schub der Grunderkrankung sollte daher bei eingeschränkter Mobilität verstärkt auf eine Thromboseprophylaxe mit niedrigmolekularen Heparinen geachtet werden.

Osteoporose

Die Minderung der Knochendichte zählt zu den wichtigsten extraintestinalen Komplikationen bei CED [57]. Die Häufigkeit der Osteoporose liegt bei CU bei bis zu 18 % und bei bis zu 37 % bei MC. Eine Osteopenie wird mit bis zu 67 % bei CU bzw. bis zu 92 % bei einem Großteil der CED-Patienten mittels Osteodensitometrie, dem diagnostischen Verfahren der Wahl, diagnostiziert. Das Risiko für Wirbelfrakturen ist bei CED-Patienten gegenüber der Normalbevölkerung signifikant erhöht [3, 7]. Zu den Risikofaktoren für eine Osteoporose bei Patienten mit MC zählen die Gabe von Kortikosteroiden, ein niedriger BMI, Rauchen sowie Dünndarmresektionen [3, 58–60]. Zur Prävention einer Knochendichteminderung muss bei jeder systemischen Therapie mit Kortikosteroiden die Substitution von Kalzium und Vitamin D₃ erfolgen [7].

■ Relevanz für die Praxis und Fragen

Extraintestinale Manifestationen beeinflussen signifikant die Morbidität und Mortalität von CED-Patienten und können zum vordergründigen klinischen Problem betroffener Patienten werden. Neben dem großen Spektrum der EIM gibt es eine Vielzahl an extraintestinalen Komplikationen und assoziierten Autoimmunerkrankungen. Aufgrund der Komplexität in Hinblick auf die Differenzialdiagnose und Therapie erfordern diese Erkrankungen zumeist ein interdisziplinäres Management. In der Praxis gilt es, auf EIM zu achten, diese rechtzeitig zu erkennen und die Patienten gegebenenfalls an spezialisierte Zentren zuzuweisen.

1. Welche Erkrankung zählt zu den klassischen extraintestinalen Manifestationen bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen?

- a) Erythema nodosum
- b) Primär biliäre Zirrhose
- c) Autoimmunhämolytische Anämie
- d) Hashimoto-Thyreoiditis

2. Die medikamentöse Therapie der primär sklerosierenden Cholangitis mit Ursodeoxycholsäure

- a) ist in jedem Fall indiziert.
- b) gilt als kontraindiziert.
- c) wird initial mit 30 mg/kg/d begonnen.
- d) wird in den Fachempfehlungen kontrovers diskutiert.

3. Zu den extraintestinalen Manifestationen, die stark mit der Krankheitsaktivität der zugrunde liegenden chronisch entzündlichen Darmerkrankung assoziiert sind, zählt

- a) das Pyoderma gangraenosum
- b) die primär sklerosierende Cholangitis
- c) das Erythema nodosum
- d) die Spondylarthropathie

4. Das Pyoderma gangraenosum

- a) gilt als extraintestinale Hautmanifestation bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen und tritt in der Regel schubassoziiert auf.
- b) tritt bevorzugt an den Streckseiten der unteren Extremität auf, kann jedoch das gesamte Integument betreffen.
- c) wird mittels Hautbiopsie diagnostiziert.
- d) darf unter keinen Umständen mit immunsuppressiver Therapie behandelt werden.

5. Die Osteoporose

- a) kommt bei CED-Patienten selten vor.
- b) zählt zu den assoziierten Autoimmunerkrankungen bei CED.
- c) ist bei Patienten mit Colitis ulcerosa häufiger zu finden als bei Patienten mit Morbus Crohn.
- d) zählt zu den wichtigsten extraintestinalen Komplikationen bei CED.

6. Die primär sklerosierende Cholangitis gilt als Präkanzerose. Welche Karzinome kommen bei PSC gehäuft vor?

- a) Kolonkarzinom, Bronchuskarzinom, Mammakarzinom
- b) Cholangiozelluläres Karzinom, Leiomyosarkom, malignes Melanom
- c) Cholangiozelluläres Karzinom, Bronchuskarzinom, Magenkarzinom
- d) Cholangiozelluläres Karzinom, Kolonkarzinom, Pankreaskarzinom

7. Welches diagnostische Verfahren ist bei Patienten mit CED und cholestatischem Enzymmuster primär indiziert?

- a) Leberbiopsie
- b) MRCP
- c) ERCP

Lösung:
siehe Impressum

■ Interessenkonflikt

Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

■ Danksagung

Wir danken Herrn Univ.-Prof. Dr. Christoph Högenauer (Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz) für die Überlassung der Abbildungen und Frau OA Dr. Florentine Fürst (Klinische Abteilung für Rheumatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz) für die inhaltliche Unterstützung.

Literatur:

- 1. Das KM. Relationship of extraintestinal involvements in inflammatory bowel disease: new insights into autoimmune pathogenesis. Dig Dis Sci 1999; 44: 1–13.

2. Monsén U, Storstad J, Hellers G, et al. Extracolonic diagnoses in ulcerative colitis: an epidemiological study. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 711–6.
3. Adler G, Reinshagen M. [Extraintestinal manifestations]. *Z Gastroenterol* 2003; 41: 54–61.
4. Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, et al. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 110–9.
5. Bourikas LA, Papadakis KA. Musculoskeletal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1915–24.
6. Rudwaleit M, Baeten D. Ankylosing spondylitis and bowel disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006; 20: 451–71.
7. Reinshagen M, Folsch UR. [Extraintestinal manifestations in ulcerative colitis]. *Z Gastroenterol* 2004; 42: 1024–8.
8. Rankin GB, Watts HD, Melnyk CS, et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: extraintestinal manifestations and perianal complications. *Gastroenterology* 1979; 77: 914–20.
9. Mahadevan U, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, et al. Safety of selective cyclooxygenase-2 inhibitors in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 910–4.
10. Reinisch W, Miehsler W, Dejaco C, et al. An open-label trial of the selective cyclooxygenase-2 inhibitor, rofecoxib, in inflammatory bowel disease-associated peripheral arthritis and arthralgia. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1371–80.
11. Nikfar S, Rahimi R, Rezaie A, et al. A meta-analysis of the efficacy of sulfasalazine in comparison with 5-aminosalicylates in the induction of improvement and maintenance of remission in patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 1157–70.
12. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, et al. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1116–22.
13. Greenstein AJ, Janowitz HD, Sachar DB. The extra-intestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis: a study of 700 patients. *Medicine (Baltimore)* 1976; 55: 401–12.
14. Hopkins DJ, Horan E, Burton IL, et al. Ocular disorders in a series of 332 patients with Crohn's disease. *Br J Ophthalmol* 1974; 58: 732–7.
15. Yilmaz S, Aydemir E, Maden A, et al. The prevalence of ocular involvement in patients with inflammatory bowel disease. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22: 1027–30.
16. Cury DB, Moss AC. Ocular manifestations in a community-based cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 1393–6.
17. Trost LB, McDonnell JK. Important cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease. *Postgrad Med J* 2005; 81: 580–5.
18. Gregory B, Ho VC. Cutaneous manifestations of gastrointestinal disorders. Part II. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 371–83.
19. Veloso FT, Carvalho J, Magro F. Immune-related systemic manifestations of inflammatory bowel disease. A prospective study of 792 patients. *J Clin Gastroenterol* 1996; 23: 29–34.
20. Blitz NM, Rudikoff D. Pyoderma gangrenosum. *Mt Sinai J Med* 2001; 68: 287–97.
21. Veloso FT. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: Do they influence treatment and outcome? *World J Gastroenterol* 2011; 17: 2702–7.
22. Regueiro M, Valentine J, Plevy S, et al. Infliximab for treatment of pyoderma gangrenosum associated with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1821–6.
23. Brooklyn TN, Dunnill MG, Shetty A, et al. Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Gut* 2006; 55: 505–9.
24. Karlsen TH, Schrumpf E, Boberg KM. Update on primary sclerosing cholangitis. *Dig Liver Dis* 2010; 42: 390–400.
25. Chapman R, Fevery J, Kalloo A, et al. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2010; 51: 660–78.
26. Fausa O, Schrumpf E, Elgjo K. Relationship of inflammatory bowel disease and primary sclerosing cholangitis. *Semin Liver Dis* 1991; 11: 31–9.
27. Loftus EV Jr, Harewood GC, Loftus CG, et al. PSC-IBD: a unique form of inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis. *Gut* 2005; 54: 91–6.
28. Broome U, Bergquist A. Primary sclerosing cholangitis, inflammatory bowel disease, and colon cancer. *Semin Liver Dis* 2006; 26: 31–41.
29. Eksteen B, Miles AE, Grant AJ, et al. Lymphocyte homing in the pathogenesis of extra-intestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Clin Med* 2004; 4: 173–80.
30. Harnois DM, Gores GJ, Ludwig J, et al. Are patients with cirrhotic stage primary sclerosing cholangitis at risk for the development of hepatocellular cancer? *J Hepatol* 1997; 27: 512–6.
31. Lazaridis KN, Gores GJ. Primary sclerosing cholangitis and cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 2006; 26: 42–51.
32. Soetikno RM, Lin OS, Heidenreich PA, et al. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 48–54.
33. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009; 51: 237–67.
34. MacCarty RL, LaRusso NF, Wiesner RH, et al. Primary sclerosing cholangitis: findings on cholangiography and pancreatography. *Radiology* 1983; 149: 39–44.
35. Lee YM, Kaplan MM. Primary sclerosing cholangitis. *N Engl J Med* 1995; 332: 924–33.
36. Olsson R, Boberg KM, de Muckadell OS, et al. High-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: a 5-year multicenter, randomized, controlled study. *Gastroenterology* 2005; 129: 1464–72.
37. Pardi DS, Loftus EV Jr, Kremers WK, et al. Ursodeoxycholic acid as a chemopreventive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2003; 124: 889–93.
38. Tung BY, Emond MJ, Haggitt RC, et al. Ursodiol use is associated with lower prevalence of colonic neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Ann Intern Med* 2001; 134: 89–95.
39. Lindor KD. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. *Mayo Primary Sclerosing Cholangitis-Ursodeoxycholic Acid Study Group. N Engl J Med* 1997; 336: 691–5.
40. Stiehl A, Walker S, Stiehl L, et al. Effect of ursodeoxycholic acid on liver and bile duct disease in primary sclerosing cholangitis. A 3-year pilot study with a placebo-controlled study period. *J Hepatol* 1994; 20: 57–64.
41. Beuers U, Spengler U, Kruijs W, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of primary sclerosing cholangitis: a placebo-controlled trial. *Hepatology* 1992; 16: 707–14.
42. Mitchell SA, Bansal DS, Hunt N, et al. A preliminary trial of high-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2001; 121: 900–7.
43. Lindor KD, Kowdley KV, Luketic VA, et al. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2009; 50: 808–14.
44. Fickert P, Wagner M, Marschall HU, et al. 24-norursodeoxycholic acid is superior to ursodeoxycholic acid in the treatment of sclerosing cholangitis in Mdr2 (Abcb4) knockout mice. *Gastroenterology* 2006; 130: 465–81.
45. Halilbasic E, Fiorotto R, Fickert P, et al. Side chain structure determines unique physiologic and therapeutic properties of norursodeoxycholic acid in Mdr2^{-/-} mice. *Hepatology* 2009; 49: 1972–81.
46. Culver EL, Chapman RW. Systematic review: management options for primary sclerosing cholangitis and its variant forms – IgG4-associated cholangitis and overlap with autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 1273–91.
47. van Milligen de Wit AW, Rauws EA, van Bracht J, et al. Lack of complications following short-term stent therapy for extrahepatic bile duct strictures in primary sclerosing cholangitis. *Gastrointest Endosc* 1997; 46: 344–7.
48. Heimbach JK, Gores GJ, Haddock MG, et al. Liver transplantation for unresectable perihilar cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 2004; 24: 201–7.
49. Rea DJ, Heimbach JK, Rosen CB, et al. Liver transplantation with neoadjuvant chemoradiation is more effective than resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 2005; 242: 451–8.
50. Rosen CB, Heimbach JK, Gores GJ. Liver transplantation for cholangiocarcinoma. *Transpl Int* 2010; 23: 692–7.
51. Krones E, Graziadei I, Trauner M, et al. Evolving concepts in primary sclerosing cholangitis. *Liver Int* 2012; 32: 352–69.
52. Ghazale A, Chari ST, Zhang L, et al. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology* 2008; 134: 706–15.
53. Nakazawa T, Ohara H, Ando T, et al. Clinical course and indications for steroid therapy of sclerosing cholangitis associated with autoimmune pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 2009; 56: 584–8.
54. Björnsson E, Chari S, Silveira M, et al. Primary sclerosing cholangitis associated with elevated immunoglobulin G4: clinical characteristics and response to therapy. *Am J Ther* 2011; 18: 198–205.
55. Dastis SN, Latine D, Sempoux C, et al. Ulcerative colitis associated with IgG4 cholangitis: similar features in two HLA identical siblings. *J Hepatol* 2009; 51: 601–5.
56. Bachmann O, Langer F, Rademacher J. [Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease]. *Internist (Berl)* 2010; 51 (Suppl 1): 264–8.
57. Miheller P, Lorinczy K, Lakatos PL. Clinical relevance of changes in bone metabolism in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 5536–42.
58. Silvennoinen JA, Lehtola JK, Niemela SE. Smoking is a risk factor for osteoporosis in women with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 367–71.
59. Andreassen H, Rungby J, Dahlerup JF, et al. Inflammatory bowel disease and osteoporosis. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 1247–55.
60. Silvennoinen JA, Karttunen TJ, Niemela SE, et al. A controlled study of bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1995; 37: 71–6.

Ass. Dr. Elisabeth Krones

2009 Promotion zum Doktor der gesamten Heilkunde. Seither Ärztin in Facharztausbildung an der Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz.





Bayer HealthCare



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

- Kontinuierliche und gezielte Tumorkontrolle¹
- Signifikant verlängertes Überleben¹

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

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

Fachkurzinformation siehe Seite 35

Das wirksame Prinzip bei fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom
und Hepatozellulärem Karzinom



 **Nexavar®**
Sorafenib Filmtabletten

Medikamentöse und molekulare Therapie des cholangiozellulären Karzinoms

B. Grünberger

Kurzfassung: Das cholangiozelluläre Karzinom (CCC) ist mit 0,5–1 % aller Neoplasien eine seltene Krankheit. Die Karzinome der Gallengänge werden in intra- und extrahepatische (hier werden weiters das perihiläre CCC bzw. der Klatskin-Tumor und das distale CCC unterschieden) Gallengangskarzinome unterteilt, wobei das Gallenblasenkarzinom eine Sonderstellung einnimmt. Nach wie vor ist die einzige kurative Therapieoption beim Gallenwegskarzinom die chirurgische Entfernung des Tumors. Eine adjuvante Chemotherapie nach erfolgter Resektion ist derzeit nicht Standard, wird aber in prospektiven Studien untersucht. Bei Patienten mit Risikofaktoren sollte allerdings eine adjuvante Therapie überlegt werden. Bei ca. 75 % der Tumoren liegt bei Diagnosestellung bereits ein lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Stadium vor. In diesem Setting ist bei gutem Allgemeinzustand derzeit eine Kombinationstherapie von Gemcitabin mit einem Platin (Cisplatin oder Oxaliplatin) Standard, bei Verabreichung einer

Monotherapie sollte Gemcitabin bzw. 5-Fluorouracil verabreicht werden. Die Kombinationstherapien mit zielgerichteten Therapien werden derzeit in vielen Studien untersucht, die Ergebnisse müssen allerdings vor dem routinemäßigen Einsatz abgewartet werden. Weitere Therapieoptionen stellen die Photodynamische Therapie, eine lokoregionäre Therapie sowie die Lebertransplantation dar.

Schlüsselwörter: cholangiozelluläres Karzinom, Chemotherapie, zielgerichtete Therapie

Abstract: Medical and Molecular Treatment of Cholangiocarcinoma. The cholangiocellular carcinoma (CCC) represents with an incidence of 0.5–1.0 % of all solid tumors an orphan disease. CCC summarizes tumors originating from the intra- and extrahepatic bile ducts as well as the gallbladder. At the moment, the only available curative treatment option is surgical resection of

the tumor. Adjuvant chemotherapy can not be regarded as standard of care due to the fact that recurrence even after curative resection is common but it is currently studied in several prospective trials. 75 % of newly diagnosed CCCs present in a locally advanced or metastatic stage where combination therapy of gemcitabine and a platin (cisplatin or oxaliplatin) are seen as the standard approach, gemcitabine or 5-fluorouracil are used as the classical monotherapy agents. Target agents are currently studied as potential magnifiers of therapeutic efficacy, but their routine use has to await trial results. Alternative treatment options are the photodynamic therapy especially for the central perihilar CCC (Klatskin tumor), loco-regional therapies, and liver transplantation in some centers. **J Gastroenterol Hepatol Erkr 2013; 11 (1): 22–6.**

Key words: cholangiocellular carcinoma, chemotherapy, targeted therapy

■ Einleitung

Das cholangiozelluläre Karzinom (CCC) ist nach dem hepatozellulären Karzinom der zweithäufigste primäre Lebertumor, es zählt allerdings mit 0,5–1 % aller Neoplasien zu den seltenen malignen Erkrankungen. Die Inzidenz der intrahepatischen cholangiozellulären Karzinome in Österreich hat in den vergangenen Jahren sowohl bei Männern als auch bei Frauen zugenommen, die der extrahepatischen dagegen abgenommen. Der Altersgipfel der Erkrankung in Österreich liegt zwischen dem 60. und 65. Lebensjahr.

Die Karzinome der Gallengänge werden in intra- und extrahepatische Gallengangskarzinome unterteilt, wobei das Gallenblasenkarzinom eine Sonderstellung einnimmt. Das extrahepatische cholangiozelluläre Karzinom kann man weiters in das perihiläre CCC bzw. den Klatskin-Tumor (entsteht im Bereich des Konfluenz der beiden Ductus hepatici) und in das distale CCC unterteilen.

Die einzige kurative Therapieoption stellt die operative Sanierung dar. Diese ist nur sinnvoll, wenn eine R0-Resektion durchgeführt werden kann. Allerdings sind leider ca. 75 % der Tumoren bei Diagnosestellung bereits lokal fortgeschritten oder metastasiert, weswegen keine Operation (primär) durchgeführt

werden kann. Somit ist eine exakte präoperative Diagnostik unbedingt notwendig, um eventuell unnötige Eingriffe zu vermeiden.

Bei Patienten im fortgeschrittenen beziehungsweise metastasierten Stadium ist bei akzeptablem Allgemeinzustand eine palliative Chemotherapie Standard.

■ Risikofaktoren/Ätiologie

Gallenblasenkarzinom

Etwa 75 % aller Patienten mit Gallenblasenkarzinom leiden an Cholezystolithiasis, allerdings entwickeln nur 1–2 % aller Patienten mit Gallensteinen ein Gallenblasenkarzinom. Risikofaktoren stellen die Porzellangallenblase (Karzinom in bis zu 60 %), Gallenblasenpolypen (>0,5–1 cm), Adipositas, chronischer Salmonellenbefall sowie pankreatikobiliäre Ganganomalien dar.

Gallenwegskarzinom

Als Risikofaktoren gelten die primär sklerosierende Cholangitis (das Lebenszeitrisko liegt bei 10–30 %), Colitis ulcerosa, Hepatolithiasis, das Caroli-Syndrom sowie chronischer Befall der Gallengänge mit Parasiten.

■ Histologie

Mehr als 90 % der Gallengangs- bzw. Gallenblasenkarzinome sind Adenokarzinome. Weitere Formen sind Plattenepithelkarzinome, kleinzellige Karzinome und undifferenzierte, muzinöse bzw. adenosquamöse Karzinome.

Eingelangt am 25. November 2011; angenommen am 16. April 2012; Pre-Publishing Online am 3. August 2012

Aus der Abteilung für Innere Medizin, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Wien

Korrespondenzadresse: Univ.-Doz. Dr. med. Birgit Grünberger, Abteilung für Innere Medizin, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Wien, A-1020 Wien, Johannes-von-Gott-Platz 1; E-Mail: birgit.gruenberger@chello.at

■ Stadieneinteilung/Klassifikation

Die Stadieneinteilung erfolgt nach der TNM-Klassifikation (derzeit 7. Ausgabe), wobei zwischen intrahepatischem, extrahepatischem und Gallenblasenkarzinom unterschieden wird. Im Gegensatz zur vorangegangenen 6. Ausgabe werden die extrahepatischen Tumoren weiter in proximale/perihiläre und distale Cholangiokarzinome unterteilt. Die Stadieneinteilung spielt allerdings klinisch eine untergeordnete Rolle, da das Stadium mittels Bildgebung oft nicht eindeutig festgelegt werden kann. Es sollte somit bei technischer Resektabilität immer der Versuch einer kurativen Operation erfolgen.

■ Symptome

Die initialen Symptome wie Gewichtsverlust, Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen und Oberbauchschmerzen sind meist unspezifisch. Ein (zumeist schmerzloser) Verschlussikterus findet sich bei mehr als der Hälfte aller Patienten mit Gallengangs-/Gallenblasenkarzinom, beim Klatskin-Tumor sogar in fast 100 % der Fälle. Der Ikterus geht typischerweise mit dunklem Urin, Steatorrhö sowie mit Juckreiz (Pruritus) einher. Weiters können sich im fortgeschrittenen Stadium auch Aszites, Spider naevi sowie eine hepatische Enzephalopathie bilden.

■ Diagnostik

Neben der Erhebung der Anamnese sowie der klinischen Untersuchung sollte ein Routinelabor inklusive Tumormarker (CEA und CA 19-9) vorliegen.

Bei Vorliegen eines Ikterus sollte zunächst eine Abklärung mittels Ultraschall erfolgen, wobei man bei fast der Hälfte der Patienten den Tumor bereits bei dieser Untersuchung erkennen kann. Bei Unklarheiten bzw. zur weiteren Abklärung ist eine weitere bildgebende Diagnostik nötig. Bei Durchführung einer Computertomographie (CT) sollte eine triphasische Kontrastmittelserie durchgeführt werden. Eine Untersuchung mittels Magnetresonanztomographie (MRT) hat den Vorteil, dass eine Kombination von Kontrastmittel-MRT und MRCP (Magnetresonanztomographie-Cholangio-Pankreatikographie) durchgeführt werden kann. Die Fluorodeoxyglukose-Positronen-Emissionstomographie (FDG-PET) zählt nach wie vor nicht zu den Routineuntersuchungen bei Verdacht oder auch gesicherter Diagnose von cholangiozellulären Karzinomen, wobei der Stellenwert vor allem beim intrahepatischen CCC zunimmt, da diese Tumoren besonders gut 18-FDG aufnehmen und somit eventuell befallene Lymphknoten oder auch Fernmetastasen dargestellt werden können. Mittels ERCP bzw. Endosonographie kann eine Beurteilung einer möglichen Infiltration des Duodenums oder Pankreas durch ein distales CCC erfolgen. Weiters kann dadurch auch eine Histologie gewonnen werden. Bei Vorliegen von Lebermetastasen und geplanter palliativer Therapie kann auch durch die Biopsie dieses Material (Ultraschall oder CT-gezielt) zur histologischen Diagnosesicherung gewonnen werden.

■ Therapie

Die einzige kurative Therapieoption stellt nach wie vor die operative Sanierung dar. Diese ist nur sinnvoll, wenn eine R0-Resektion durchgeführt werden kann. Allerdings sind leider

ca. 75 % der Tumoren bei Diagnosestellung bereits lokal fortgeschritten oder metastasiert, weswegen keine Operation (primär) durchgeführt werden kann.

Adjuvante Chemotherapie

Obwohl das 5-Jahres-Überleben nach kurativer Resektion nur bei 20–40 % liegt, konnte bis dato kein Nachweis erbracht werden, dass eine adjuvante Therapie zu einer Lebensverlängerung führt. In der bislang einzig publizierten randomisierten Studie von Takada et al. [1], in der sowohl Patienten mit Pankreaskarzinom, Gallenblasenkarzinom, Gallengangskarzinom sowie dem Karzinom der Ampulla Vateri eingeschlossen waren, konnte in der „Intention-to-treat“-Analyse kein signifikanter Unterschied bezüglich des medianen Überlebens gezeigt werden. Lediglich in der Gruppe der Gallenblasenkarzinome, die keiner kurativen Resektion unterzogen werden konnten, zeigte sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des 5-Jahres-Überlebens: 8,9 % in der Chemotherapiegruppe vs. 0 % in der Kontrollgruppe (Chirurgie alleine) mit $p = 0,0226$.

Ein systematischer Review und eine Metaanalyse zur adjuvanten Therapie in der Behandlung des Gallengangskarzinoms wurden beim ASCO 2011 von Horgan et al. vorgestellt [2]. Es wurden 20 Studien analysiert, in die 6712 Patienten eingebracht wurden, die eine adjuvante Chemotherapie, Strahlentherapie oder beides nach erfolgter, intendierter kurativer Operation mit Operation alleine verglichen. Diese Analyse unterstützt die Gabe einer adjuvanten Chemotherapie, vor allem bei Patienten mit Risikofaktoren, wie positiven Lymphknoten oder auch positivem Resektionsrand. In einer rezent erschienenen Arbeit im *Journal of Clinical Oncology* [3] wurde ein Nomogramm entworfen, das einen möglichen Nutzen einer adjuvanten Radiochemotherapie für das resektable Gallenblasenkarzinom zeigt. Dieses Modell zeigt einen möglichen Überlebensvorteil in einer Gruppe von Patienten, die zumindest einen T2- oder N1-Tumor haben. Nichtsdestoweniger sind unbedingt prospektiv-randomisierte Studien vonnöten, um die Frage sowohl bei Hochrisikopatienten als auch bei Patienten ohne Risikofaktoren zu klären, ob eine adjuvante Chemotherapie bzw. Radiochemotherapie einen Überlebensvorteil bringt.

Nachsorge nach kurativer Chirurgie bzw. adjuvanter Chemotherapie

In den ersten 2 Jahren sollte alle 3 Monate eine klinische sowie laborchemische Untersuchung inklusive Tumormarkern (CEA und CA 19-9) durchgeführt werden. Alle 6 Monate beziehungsweise bei Beschwerden ist eine Bildgebung indiziert.

Palliative Chemotherapie

Im palliativen Setting, das heißt wenn eine kurative Operation nicht möglich ist, ist bei akzeptablem Allgemeinzustand und fehlenden schweren Komorbiditäten eine Chemotherapie heutzutage der Goldstandard. Voraussetzung dafür ist eine suffiziente Galleableitung (Bilirubin sollte < 2 g/dl sein). Der Zeitpunkt des Therapiebeginns ist üblicherweise bei Diagnosestellung. Das primäre Therapieziel ist nicht nur, das Überleben zu verlängern, sondern auch die Lebensqualität zu verbessern bzw. zu erhalten.

Das Problem beinahe aller derzeit vorliegenden Studien, die die Wirksamkeit einer palliativen Chemotherapie zu evaluie-

ren versuchen, ist die Heterogenität der Studienpopulation sowie die geringe Fallzahl. In vielen Studien sind sowohl Gallengangstumoren (intra- und extrahepatisches CCC) als auch Gallenblasentumoren, Tumoren der Papilla Vateri und manchmal sogar Pankreaskarzinome inkludiert. Weiters sind die meisten Analysen retrospektiv durchgeführt worden. Erstmals wurde im Jahre 1996 von Glimelius et al. [4] in einer Studie gezeigt, dass es durch die Verabreichung einer palliativen Chemotherapie mit 5-Fluorouracil (5-FU)/LV zu einer signifikanten Verlängerung des medianen Überlebens kommt. Ebenfalls konnte in dieser Studie die Lebensqualität durch die Therapie signifikant im Gegensatz zu der unbehandelten Gruppe verbessert werden.

Eine im Jahr 2007 erschienene gepoolte Analyse von klinischen Studien beim fortgeschrittenen Gallengangstumor von Eckel et al. [5] bietet einen ausgezeichneten Überblick über die bis dahin erschienen Daten: Es wurden alle Chemotherapiestudien, auch solche mit kleiner Fallzahl und nicht-randomisierte Studien, analysiert, die von 1985 bis Juli 2006 publiziert wurden (auch ASCO-Abstracts wurden inkludiert). Ansprechrate (= CR + PR), Tumorkontrollrate (CR + PR + SD), Gesamtüberleben sowie Nebenwirkungen wurden analysiert. Es wurden 104 Studien mit insgesamt 2810 Patienten ausgewertet: Pro Studie waren lediglich im Durchschnitt 25 (5–65) Patienten inkludiert, die eine gepoolte Ansprechrate und Tumorkontrollrate von 22,6 % und 57,3 % sowie ein Gesamtüberleben von 8,2 Monaten hatten. Weiters konnte eine höhere Ansprechrate bei Gallenblasenkarzinomen im Gegensatz zu Gallengangskarzinomen gezeigt werden; interessanterweise war aber das Gesamtüberleben für Gallenblasenkarzinome kürzer. Der Vergleich Monotherapie versus Kombinationstherapie von 2 beziehungsweise von 3 Substanzen im Hinblick auf die Ansprechrate zeigt, dass eine Zweifachkombination eine deutlich höhere Ansprechrate zeigt als die Therapie mit einer oder > 2 Substanzen (Mono vs. 2 vs. ≥ 3: 15,3 % vs. 28 % vs. 19,1 %). Weiters wurde die Wirksamkeit unterschiedlicher Substanzen (Fluoropyrimidin, Gemcitabin, Platine, Anthrazykline, Mitomycin C, Taxane sowie Irinotecan) in einer Subgruppenanalyse ausgewertet: Therapien, die Gemcitabin oder auch ein Platin beinhalten, zeigen eine hochsignifikante Verbesserung der Ansprechrate und Tumorkontrollrate gegenüber Gemcitabin bzw. platinfreien Kombinationen. In dieser Analyse konnte weiters gezeigt werden, dass Kombinationen mit Gemcitabin und platinhaltigen Regimes ein erhöhtes Ansprechen und Tumorkontrollrate haben, allerdings zeigte sich keine signifikante Verbesserung des Überlebens. Somit wurde von den Autoren konkludiert, dass diese Kombination bis zum Vorliegen eines evidenzbasierten Standards den vorübergehenden Standard darstellt.

Beim ASCO 2009 kam dann die Bestätigung der Überlegenheit des Kombinationsregimes von Gemcitabin mit einem Platin: Valle et al. stellten den ABC-02 Trial vor: Eine prospektiv-randomisierte Phase-III-Studie, die Gemcitabin mit der Kombination Gemcitabin/Cisplatin verglich [6]. Inkludiert wurden 410 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangio-, Gallenblasen- oder Ampullenkarzinom, die entweder Cisplatin in der Dosierung von 25 mg/m² gefolgt von Gemcitabin 1000 mg/m² am Tag 1 und 8 alle 3 Wochen für 8 Zyklen oder Gemcitabin 1000 mg/m² am Tag 1, 8, 15 alle 4 Wochen für 6 Zyklen erhielten. Primärer Endpunkt war das

Gesamtüberleben. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 8,2 Monaten zeigte sich folgendes Ergebnis: Das mediane Gesamtüberleben in der Kombinationsgruppe war signifikant verlängert im Gegensatz zur Monotherapiegruppe (11,7 vs. 8,1 Monate; $p < 0,001$), ebenfalls kam es zu einer signifikanten Verbesserung des progressionsfreien Überlebens im Gemcitabin/Cisplatin-Arm (8,0 vs. 5,0 Monate; $p < 0,001$). Die Nebenwirkungen waren bis auf eine erhöhte Neutropenie im Kombinationsarm (bei allerdings gleicher Neutropenie-assoziiierter Infektionsrate) vergleichbar.

Sollte Cisplatin nicht verfügbar sein bzw. wenn aufgrund des Nebenwirkungsprofils darauf verzichtet werden muss, kann als Alternative Gemcitabin in Kombination mit Oxaliplatin verabreicht werden. Mehrere Phase-II-Studien zeigen eine gute Wirksamkeit und auch ein akzeptables Toxizitätsprofil dieser Kombination (GemOx). Wenn aufgrund des Allgemeinzustandes oder des Nebenwirkungsprofils keine Kombinationstherapie möglich ist, kann eine Monotherapie mit Gemcitabin durchgeführt werden.

Die ESMO-Guidelines aus dem Jahre 2010 [7] empfehlen beim metastasierten CCC bei Möglichkeit eine Kombinationstherapie von Gemcitabin mit einem Platin (Cisplatin bzw. Oxaliplatin), als Monotherapie Gemcitabin oder 5-FU.

Kombinationstherapien mit zielgerichteten Therapien

Die Zugabe von so genannten zielgerichteten Therapien zur Standardchemotherapie hat in den vergangenen Jahren bei vielen Tumorentitäten zu einer höheren Ansprechrate und teilweise auch zu einer signifikanten Verlängerung des rezidivfreien und Gesamtüberlebens geführt. Auch beim cholangiozellulären Karzinom wurden diese „neuen“ Substanzen in einer Reihe von Phase-II-Studien untersucht; allerdings fehlen prospektiv-randomisierte Phase-III-Studien, um einen sicheren Vorteil beweisen zu können. Eine Übersichtsarbeit aus dem Jahre 2010 zeigt die ersten Studienergebnisse mit unterschiedlichen zielgerichteten Substanzen [8]. Wir konnten in einer monozentrisch-prospektiv durchgeführten Studie mit der Kombination von GemOx mit Cetuximab (einem Antikörper gegen den epidermalen Wachstumsfaktor) bei 30 Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem CCC zeigen, dass diese Kombination im Vergleich zu historischen Daten zu einer deutlich erhöhten Ansprechrate mit 63 % sowie einer Tumorkontrollrate von 80 % führt [9]. Weiters wurden die Patienten nach jeweils 2 Monaten Therapie in einem interdisziplinären Tumorboard besprochen und von Leberchirurgen die Möglichkeit einer Resektion bewertet: Es konnten insgesamt 9 primär nicht resektable Patienten (30 %) sekundär einer kurativen Operation unterzogen werden. Das progressionsfreie Überleben konnte bei diesen Patienten im Gegensatz zu den nicht resezierten Patienten von 6,8 auf 21,2 Monate verlängert werden. Das mediane Gesamtüberleben von allen eingebrachten Patienten lag bei 15,2 Monaten und bei nicht resezierten Patienten bei 11,6 Monaten; bei den kurativ operierten Patienten war dies nach einem Nachbeobachtungszeitraum von 22 Monaten noch nicht erreicht. Dieselbe Therapiekombination wird in einer randomisierten Phase-II-Studie (Bingo Trial; GemOx ± Cetuximab) untersucht, deren abschließende Ergebnisse zurzeit noch nicht vorliegen.

Beim jährlichen Meeting der „American Society of Clinical Oncology“ wurden 2011 auf dem Gebiet der palliativen Therapie beim CCC weitere Studien präsentiert: Jesen et al. [10] präsentierten eine Studie, in der 46 K-ras-Wild-type-Patienten mit einer Kombination aus Gemcitabin, Oxaliplatin, Capecitabin und Panitumumab behandelt wurden. Das 6-Monats-progressionsfreie Überleben lag bei 74,2 %, das mediane PFS lag bei 8,3 und das mediane Gesamtüberleben bei 10,0 Monaten. Das mediane Überleben ist allerdings mit 10,7 Monaten trotz der Kombination der Chemotherapie mit einem Antikörper im Vergleich zu den Daten der Publikation der Phase-III-Studie mit der Kombination Cisplatin/Gemcitabin [6] (medianes Überleben 11,7 Monate) nicht verlängert. Bei den evaluierbaren Patienten zeigten sich eine Ansprechrates von 33 % und eine Tumorkontrollrate von 86 %.

Weiters wurde eine Phase-III-Studie von Lim et al. vorgestellt [11]: Hier wurde die Kombination von GemOx mit oder ohne Erlotinib (ein Tyrosinkinaseinhibitor) verglichen. Es wurden Patienten mit histologisch nachgewiesenen, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem CCC, Gallenblasenkarzinom oder Ampullenkarzinom eingebracht. Der primäre Endpunkt war das progressionsfreie Überleben. Insgesamt wurden von Februar 2009 bis August 2010 268 Patienten (133 im GemOx-Arm und 135 im GemOx/Erlotinib-Arm) randomisiert. Die Ansprechrates war im experimentellen Arm signifikant erhöht, allerdings zeigte sich keine signifikante Verlängerung des medianen progressionsfreien Überlebens (5,8 Monate vs. 4,2 Monate im GemOx-Arm; $p = 0,080$). In einer Subgruppenanalyse konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit CCC eine signifikante Verlängerung des PFS mit der Kombination GemOx/Erlotinib erreicht werden konnte (5,9 vs. 3,0 Monate; $p = 0,049$).

Therapiedauer

Das maximale Ansprechen ist in der Regel nach 6 Zyklen erreicht, eine längere Therapiedauer als 6 Monate ist derzeit nicht Standard. Auch gibt es bis dato keinen Hinweis, bei Remission eine Erhaltungstherapie durchzuführen. Ob eine Erhaltungstherapie bei der Verwendung von zielgerichteten Substanzen sinnvoll ist, muss in Studien geklärt werden.

Therapiekontrolle/Nachsorge

Eine Kontrolle der Wirksamkeit der Therapie sollte alle 2–3 Zyklen erfolgen, um eine unnötige Verabreichung bei Progress zu vermeiden. Dies sollte mittels bildgebender Verfahren erfolgen. Weiters müssen unter laufender Chemotherapie regelmäßig Laborkontrollen durchgeführt werden.

Rezidivtherapie

Sollte die primäre Therapie eine R0-Resektion gewesen sein, kann bei Auftreten eines erneut operablen Rezidivs eine Re-Resektion überlegt werden. Ist eine kurative Operation nicht möglich, ist bei gutem Allgemeinzustand eine palliative Chemotherapie indiziert.

Bei Progress nach/unter einer Erstlinientherapie kann bei nach wie vor gutem Allgemeinzustand und fehlenden Cholestasezeichen eine Zweitlinientherapie überlegt werden. Allerdings gibt es dazu keine randomisierten Studien. Ein Überlebensvorteil konnte bis dato nicht beschrieben werden.

Weitere Therapieoptionen

Lebertransplantation

Nach derzeitiger Datenlage ist die Lebertransplantation aufgrund der hohen Rezidivrate nur in sehr ausgewählten Fällen zu diskutieren. Eine neoadjuvante Radiochemotherapie mit anschließender Lebertransplantation beim ursprünglich nicht resektablen phCCC zeigte ein erstaunliches Ergebnis: Nach vorangegangener Chemotherapie mit 5-FU sowie einer Teletherapie gefolgt von einer endoluminalen Brachytherapie mittels Iridium-192-Sonden und anschließender Capecitabin-Gabe (bis zur Transplantation) konnte ein 5-Jahres-Überleben von 82 % im Gegensatz zu 21 % bei Patienten, die nur reseziert wurden (Patienten mit Klatskin-Tumor im UICC-Stadium I oder II), erreicht werden [12]. Allerdings muss auf die hohe Mortalität und Morbidität (7 %) dieses Therapieschemas hingewiesen werden.

Regionale Chemotherapie

Bei in der Leber lokalisierter Ausbreitung kann eine lokale Applikation via der A. hepatica überlegt werden. In einer Übersichtsarbeit aus dem Jahre 1998 wurden Ergebnisse mit einer Ansprechrates von 20–78 % präsentiert, wobei die verwendeten Substanzen vor allem 5-FU und Mitomycin C waren [13].

Eine rezent erschienene Arbeit im *International Journal of Cancer* beschreibt 115 Patienten mit nicht-resektablen CCC, die mittels Chemoembolisation therapiert wurden [14]. Als Chemotherapeutikum wurden Gemcitabin und Mitomycin C (sowohl als Monotherapie als auch in der Kombination beider Substanzen) sowie eine Kombination von Gemcitabin, Mitomycin C und Cisplatin verwendet. Ein Ansprechen zeigte sich in 8,7 % der Fälle, in weiteren 57,4 % konnte eine Stabilität erreicht werden. Das mediane Überleben lag bei 13 Monaten.

Photodynamische Therapie (PDT)

Die PDT ist eine relativ neue, lokoregionäre minimalinvasive Therapieform. Zwei prospektive randomisierte Studien konnten eine Verlängerung des Überlebens durch die Erweiterung einer PDT zur rein palliativen Drainage zeigen. In der ersten Studie [15] lag das mediane Überleben bei 498 Tagen bei der Kombination von PDT mit Photofrin® und bei 98 Tagen ($p < 0,0001$) bei einer alleinigen Drainage. In der zweiten Studie wurde der Photosensitizer Photosan® verwendet [16]. Das mediane Überleben lag bei 630 Tagen bei der Kombination von Drainage und PDT im Gegensatz zu 210 Tagen bei Drainage alleine ($p = 0,019$).

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Cholangitiden sowie eine geringe Phototoxizität der Haut.

■ Interessenkonflikt

Die Autorin verneint einen Interessenkonflikt.

Literatur:

1. Takada T, Amano H, Yasuda H, et al. Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicenter prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma. *Cancer* 2002; 95: 1685–95.
2. Horgan AM, Amir E, Walter T, et al. Adjuvant therapy in the treatment of biliary tract

■ Relevanz für Praxis und Fragen

Nach wie vor ist die einzige kurative Therapieoption beim Gallenwegskarzinom die chirurgische Entfernung des Tumors.

Eine adjuvante Chemotherapie nach erfolgter Resektion ist derzeit nicht Standard, sollte aber bei Patienten mit Risikofaktoren diskutiert werden.

Im fortgeschrittenen bzw. metastasierten Setting und gutem Allgemeinzustand ist derzeit eine Kombinationstherapie von Gemcitabin mit einem Platin (Cisplatin oder Oxaliplatin) der Goldstandard.

1. Welche Risikofaktoren gelten für die Entstehung des Gallenwegskarzinoms?

- Hepatholithiasis
- Hepatitis B
- Primär sklerosierende Cholangitis
- Befall der Gallengänge mit Parasiten
- Alkoholabusus

2. Durch die Verabreichung einer adjuvanten Therapie wird

- das Rezidivrisiko bei allen Patienten gesenkt,
- wahrscheinlich das Überleben bei Patienten mit Risikofaktoren verlängert, aber prospektive Daten fehlen,
- lediglich die Chance auf ein Rezidiv beim Vorliegen eines extrahepatischen CCC verringert.

3. Bei gutem Allgemeinzustand sollte als Erstlinien-Chemotherapie folgende Substanz zum Einsatz kommen:

- Capecitabin
- Kombinationstherapie mit Gemcitabin und einem Platin
- Kombination von Gemcitabin/Oxaliplatin und Cetuximab
- Kombination von 5-Fluorouracil mit Mitomycin C

Lösung:
siehe Impressum

cancer (BTC): A systematic review and meta-analysis. J Clin Oncol 2011; 29 (Suppl): # 4050.

3. Wang SJ, Lemieux A, Kalpathy-Cramer J, et al. Nomogram for predicting the benefit of adjuvant chemoradiotherapy for resected gallbladder cancer. J Clin Oncol 2011; 29: 4627–32.

4. Glimelius B, Hoffman K, Sjoden PO, et al. Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. Ann Oncol 1996; 7: 593–600.

5. Eckel F, Schmid RM. Chemotherapy in advanced biliary tract carcinoma: a pooled analysis of clinical trials. Br J Cancer 2007; 96: 896–902.

6. Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al.; ABC-02 Trial Investigators. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. N Engl J Med 2010; 362: 1273–81.

7. Eckel F, Brunner T, Jelic S; on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2010; 21 (Suppl 5): v65–v69.

8. Wiedmann M, Mössner J. Molecular targeted therapy of biliary tract cancer – results of the first clinical studies. Curr Drug Targets 2010; 11: 834–50.

9. Grünberger B, Schüller J, Heubrandtner U, et al. Cetuximab, gemcitabine, and oxaliplatin in patients with unresectable advanced or metastatic biliary tract cancer: a phase 2 study. Lancet Oncol 2010; 11: 1142–8.

10. Jensen LH, Lindebjerg J, Ploen J, et al. Marker driven systemic treatment of inoperable cholangiocarcinomas: Panitumumab and combination chemotherapy in KRAS

wild-type tumors. J Clin Oncol 2011; 29 (Suppl): # 4101. http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/29/15_suppl/4101?sid=cd6526d-1082-41d9-b0ea-be5c372266a5 [gesehen 15.05.2012].

11. Lim HY, Lee J, Chang H, et al. Phase III study of gemcitabine/oxaliplatin (GEMOX) with or without erlotinib in unresectable, metastatic biliary tract carcinoma. J Clin Oncol 2011; 29 (Suppl): # LBA4032. http://www.asco.org/ascov2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=102&abstractID=79960 [gesehen 15.05.2012].

12. Rea DJ, Heimbach JK, Rosen CB, et al. Liver transplantation with neoadjuvant chemoradiation is more effective than resection for hilar cholangiocarcinoma. Ann Surg 2005; 242: 451–8.

13. Hejna M, Pruckmayer M, Raderer M. The role of chemotherapy and radiation in the management of biliary cancer: a review of the literature. Eur J Cancer 1998; 34: 977–86.

14. Vogl TJ, Naguib NN, Nour-Eldin NE, et al. Transarterial chemoembolization in the treatment of patients with unresectable cholangiocarcinoma: results and prognostic factors governing treatment success. Int J Cancer 2012; 131: 733–40.

15. Ortner MA, Caca K, Berr F, et al. Successful photodynamic therapy for nonresectable cholangiocarcinoma: A randomized prospective study. Gastroenterology 2003; 125: 1355–63.

16. Zopf T, Jakobs R, Arnold JC, et al. Palliation of nonresectable bile duct cancer: Improved survival after photodynamic therapy. Am J Gastroenterol 2005; 100: 2426–30.

PD Dr. Birgit Grünberger

1994–2000 Medizinstudium an der Medizinischen Universität Wien. 2000–2001 Dissertation zum Thema „Raltitrexed und Oxaliplatin beim kolorektalen Karzinom“. 2001 Promotion. 2007 Fachärztin für Innere Medizin. 2008 Habilitation im Fach Innere Medizin, Verleihung der Lehrbefugnis, Medizinische Universität Wien. 2007–2010 Zusatzfacharztausbildung für Hämato-Onkologie.



BEI CHRONISCHER HEPATITIS

DAS FUNDAMENT IHRES THERAPIEERFOLGES



PEGASYS®
peginterferon alfa-2a (40KD)

WHAT IT TAKES TO SUCCEED

CT-gezielte Neurolyse des Plexus coeliacus bei inoperablem Pankreaskarzinom

W. Schima¹, J. Stübler¹, P. Entschew², G. Bischof²

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

Ein 46-jähriger Patient wurde mit Oberbauchschmerzen und Verdacht auf Gastritis zur Gastroskopie zugewiesen. Zur weiteren Abklärung wurde eine Sonographie veranlasst, die eine Raumforderung des Pankreas zeigte. Die daraufhin durchgeführte kontrastmittelverstärkte Multidetektor-CT (MDCT) zeigt ein lokal fortgeschrittenes Karzinom im Pankreas-Corpus mit Infiltration von Tr. coeliacus und A. mes. sup. Es wurde die Indikation zur CT-gezielten Biopsie gestellt, die die Diagnose eines Adenokarzinoms bestätigte. Der Patient litt an ausgeprägten gürtelförmigen Schmerzen. Da er trotz Kombinationsmedikation mit Metamizol, Oxycodon und Nicomorphin nicht schmerzfrei wurde, wurde die Indikation zur CT-gezielten Neurolyse gestellt. Dabei wurde nach perkutaner CT-gezielter

Nadelplatzierung nach Probeinstillation von Kontrastmittel der Plexus coeliacus mit einem Gemisch aus Ethanol und Lokalanästhetikum (30 ml Ethanol 96 % und 20 ml Xylanest 2 %) infiltriert (Abb. 2). Es zeigte sich eine entsprechende Verteilung entlang des Plexus (Abb. 3). Nach erfolgreicher Neurolyse konnte die Schmerzmedikation deutlich reduziert werden.

Die CT-gezielte Neurolyse des Plexus coeliacus ist eine Methode zur Palliation therapieresistenter Schmerzen bei einem inoperablen Pankreaskarzinom, das den Plexus infiltriert. Die

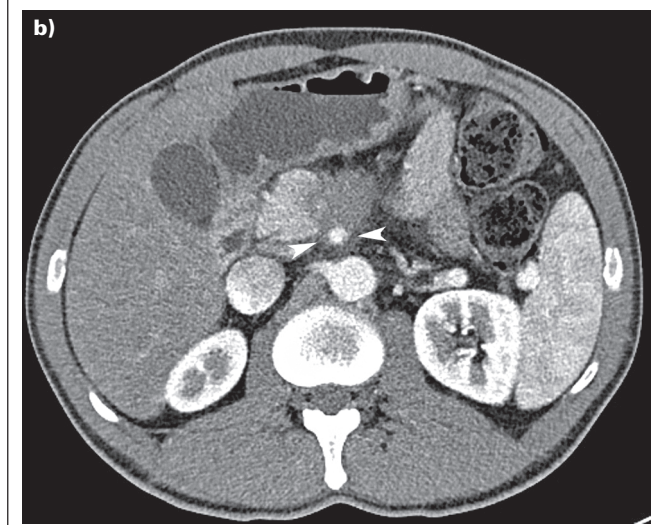
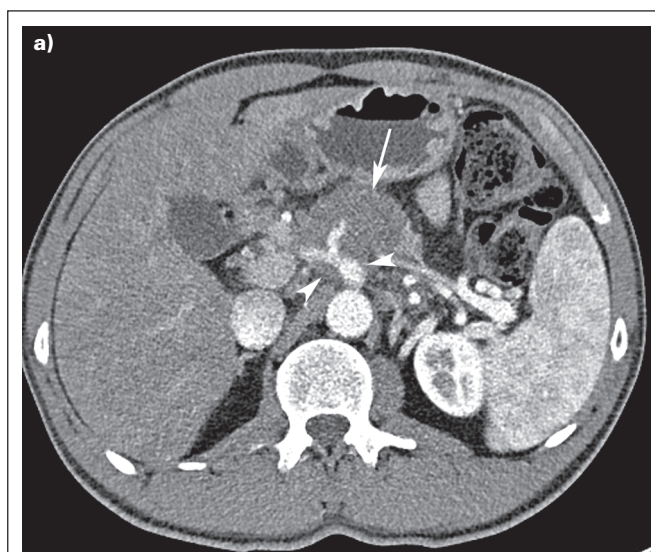


Abbildung 1: Die MDCT zeigt ein ausgedehntes Pankreaskarzinom im Corpus (Pfeil), welches die Mesenterialwurzel infiltriert. Dies ist erkennbar (a) am Umwachsen des Truncus coeliacus (Pfeilspitzen) und (b) der A. mesenterica superior (Pfeilspitzen).

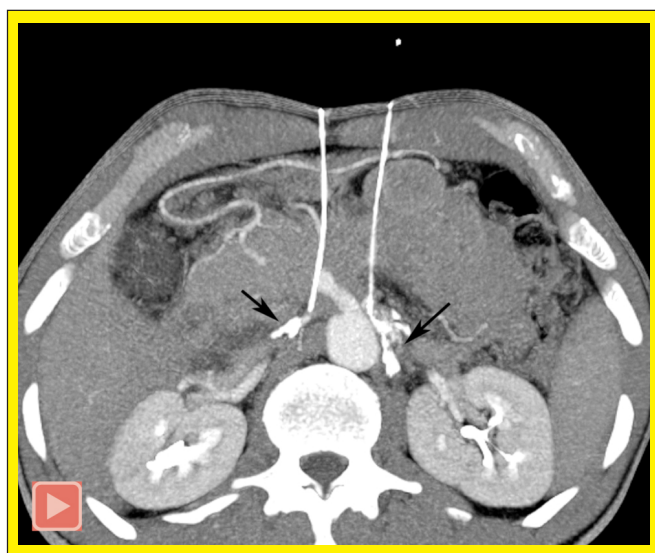


Abbildung 2: Nach perkutaner transgastrischer Platzierung zweier 22G-Nadeln am Plexus coeliacus wird die korrekte Nadellage durch Kontrastmittelgabe geprüft. Es zeigt sich eine gute Verteilung entlang des Plexus coeliacus (Pfeile).

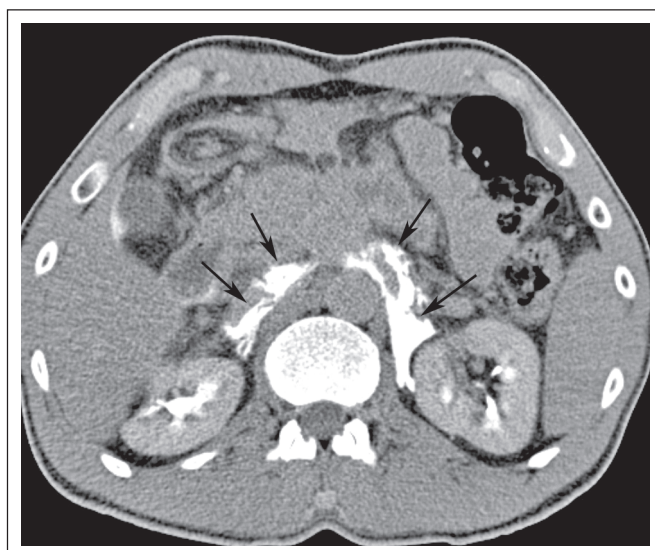


Abbildung 3: Nach erfolgter Instillation des Alkohol-Kontrastmittel-Gemisches zeigt sich eine Verteilung beidseits entlang des Plexus (Pfeile).

Nadelplatzierung zur Neurolyse kann entweder Bildwandler- oder CT-gezielt erfolgen, wobei die CT vorzuziehen ist. Es kann so die Passage kritischer Strukturen (Kolon) oder eine Fehlpunktion der Aorta besser vermieden werden. Mögliche Komplikationen einer CT-gezielten Neurolyse sind Blutung, Paraplegie, Infektion oder transiente Schmerzen. Die CT-gezielte Neurolyse des Plexus führt in 70–90 % zu einer langanhaltenden Schmerzlinderung für 6–12 Monate.

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, Auhoferstraße 189
E-Mail: wolfgang.schima@khgh.at

Die entsprechenden Filme finden Sie unter www.kup.at/kup/pdf/11183.pdf
oder mittels Eingabe von A11183 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.

PPIs von Sandoz

– So einfach, so gut.



SANDOZ

Eine gesunde Entscheidung

Für Sie gelesen

Zusammengefasst von Dr. H. Baminger

■ High Sustained Virologic Response Rates in Rapid Virologic Response Patients in the Large Real-World PROPHECY Cohort Confirm Results from Randomized Clinical Trials

Marcellin P, et al. *Hepatology* 2012; 56: 2039–50.

Die mögliche Vorhersage, welche Patienten unter Peginterferon/Ribavirin wahrscheinlich eine „sustained virologic response“ (SVR) erreichen, wäre zur Optimierung der Behandlung von Hepatitis-C-Virusinfektionen (HCV) vorteilhaft.

Große, randomisierte klinische Studien weisen SVR-Raten von 40–50 % bei unbehandelten chronischen Hepatitis-C-Patienten bei einer Peginterferon/Ribavirin-Therapie auf [1–4]. Daher wäre eine Vorhersagemöglichkeit, welche Patienten voraussichtlich SVR erreichen werden, zu Beginn oder in einer frühen Phase der Therapie klinisch sehr vorteilhaft, um die Behandlung auf solche Patienten zu fokussieren.

Das Fehlen einer virologischen Response in der 12. Behandlungswoche ist ein etablierter negativer Prädiktor von SVR und wird seit fast einem Jahrzehnt als Regel zur Beendigung einer Peginterferon/Ribavirin-Therapie gesehen [5]. Im Gegensatz dazu ist das Erreichen einer „Rapid Virologic Response“ (RVR), definiert als nicht messbare HCV-RNA nach 4 Wochen Therapie, hochprädiktiv für eine SVR [6]. Eine neuere Analyse von Daten großer Phase-III-Studien zeigte, dass die SVR-Raten bei Patienten mit RVR unabhängig von den viralen Genotypen ähnlich waren [7].

Die Messung der Viruskinetik während der Behandlung mit Peginterferon/Ribavirin ist von praktischem Wert. Zusätzlich zur wichtigen Voraussagekraft für die SVR kann das virologische Ansprechen (VR) zwischen Woche 4 und 12 verwendet werden, um die Therapiedauer in Hinblick auf die optimierte Behandlung zu individualisieren.

Die vorliegende, internationale, prospektive nicht-interventionelle Kohortenstudie wurde im Hinblick darauf durchgeführt, den prädiktiven Wert des virologischen Ansprechens nach 2, 4 und 12 Wochen für die SVR nach 24 Wochen (SVR24) zu ermitteln.

7163 unbehandelte Patienten (≥ 18 Jahre) aus 19 Staaten mit einer HCV-Monoinfektion wurden zwischen Juni 2007 und

März 2011 in die Studie aufgenommen. Diese Patienten wurden entsprechend den Anordnungen der behandelnden Ärzte mit Peginterferon/Ribavirin therapiert.

Das wichtigste Ergebnis war der prädiktive Wert eines virologischen Ansprechens (HCV-RNA < 50 IU/ml) nach 2, 4 und 12 Behandlungswochen für SVR24 (HCV-RNA < 50 IU/ml 24 Wochen nach Behandlungsende) je nach HCV-Genotyp. Die SVR24-Rate für alle Patienten lag bei 49,4 % (= 3541 von 7163 Patienten; 95%-CI: 48,3–50,6 %).

Die SVR24-Raten der Patienten mit einem HCV-RNA-Titer < 50 IU/ml nach 2, 4 und 12 Wochen sind in Abhängigkeit vom Genotyp in Tabelle 1 dargestellt.

Die SVR24-Raten waren bei Patienten mit einem virologischen Ansprechen nach der 2., 4. und 12. Woche einheitlich hoch. Bei Patienten mit Genotyp 1 oder 4 hatte das virologische Ansprechen nach Woche 4 den höchsten, positiven prädiktiven Wert (PPV = die Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient mit einem virologischen Ansprechen zu einem bestimmten Zeitpunkt während der Behandlung auch eine SVR erreichen wird). Das Fehlen eines virologischen Ansprechens nach 12 Wochen hatte bei allen Genotypen den höchsten negativen prädiktiven Wert (NPV = die Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient ohne virologisches Ansprechen zu einem bestimmten Zeitpunkt während der Behandlung keine SVR erreichen wird).

Die vorliegende SVR-Rate von 49,4 % unter Peginterferon/Ribavirin bestätigt weitgehend die Ergebnisse randomisierter kontrollierter Multicenter-Studien (44–63 %) [1–3, 8], was bedeutet, dass die Daten, welche in der „Realität“ erzielt werden, auch jenen entsprechen, welche bei klinischen Studien erzielt wurden. Die vergleichsweise hohen SVR-Raten können zum Teil aber auch auf das Können und die Erfahrung der teilnehmenden Ärzte/Kliniken bei der Patientenbehandlung zurückgeführt werden (Phänomen der Lernkurve). Auch ist die Therapieadhärenz eine Hauptdeterminante für SVR [9].

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass in der „realen“ Welt hohe SVR24-Raten mit Peginterferon/Ribavirin bei Patienten mit HCV-Genotypen 1–4 erzielt werden können, welche ein frühes virologisches Ansprechen erreichen. Allerdings zeigen die vorliegenden Daten auch, dass es keine universelle Vorhersageregeln für SVR24 gibt, welche auf alle Patienten angewendet werden kann, und dass der beste PPV für SVR24 zwischen den Genotypen variiert.

Tabelle 1: SVR-Raten der Patienten mit einem HCV-RNA-Titer < 50 IU/ml nach 2, 4 und 12 Wochen in Abhängigkeit vom Genotyp (jeweils 95%-CI).

	2 Wochen	4 Wochen	12 Wochen
Genotyp 1	66,2 (60,4–71,7)	68,4 (65,7–71,0)	60,3 (58,5–62,1)
Genotyp 2	82,0 (76,8–86,5)	76,3 (73,3–79,1)	74,2 (71,3–76,9)
Genotyp 3	67,3 (61,1–73,1)	67,3 (64,2–70,3)	63,8 (61,0–66,6)
Genotyp 4	59,4 (40,6–76,3)	63,3 (54,3–71,6)	54,3 (47,5–60,9)

Literatur:

1. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 958–65.
2. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975–82.
3. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004; 140: 346–55.

4. McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2009; 361: 580–93.
5. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, et al. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009; 49: 1335–74.
6. Martinot-Peignoux M, Maylin S, Moucari R, et al. Virological response at 4 weeks to predict outcome of hepatitis C treatment with pegylated interferon and ribavirin. *Antivir Ther* 2009; 14: 501–11.
7. Fried MW, Hadziyannis SJ, Shiffman ML, et al. Rapid virological response is the most important predictor of sustained virological response across genotypes in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011; 55: 69–75.
8. Jacobson IM, Brown RS Jr, Freilich B, et al. Peginterferon alfa-2b and weight-based or flat-dose ribavirin in chronic hepatitis C patients: a randomized trial. *Hepatology* 2007; 46: 971–81.
9. Beinhart S, Staettermayer AF, Rutter K, et al. Treatment of chronic hepatitis C genotype 1 patients at an academic center in Europe involved in prospective, controlled trials: is there a selection bias? *Hepatology* 2012; 55: 30–8.

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 r*heumatoiden 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 Spondylarthritis: 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 Spondylarthritis ohne Röntgennachweis einer AS: Humira ist indiziert zur Behandlung der schweren axialen Spondylarthritis 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 Ciclosporin, 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. Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen: Humira ist indiziert zur Behandlung des schweren, aktiven Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen (6 – 17 Jahre alt), die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie, einschließlich primärer Ernährungstherapie, einem Glukokortikoid und einem Immunsuppressivum, 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:** 11/2012

Für Sie gelesen

W. Sieghart

■ The ART of Decision Making: Retreatment with TACE in Patients with Hepatocellular Carcinoma

Sieghart W, Huckle F, Pinter M, Graziadei I, Vogel W, Müller C, Heinzl H, Trauner M, Peck-Radosavljevic M. *Hepatology* 2013 [Epub ahead of print].

Hintergrund

Entsprechend den rezent publizierten EASL-EORTC-Praxisrichtlinien zur Behandlung des hepatozellulären Karzinoms (HCC) [1] sollten Patienten mit intermediären HCCs (1 Tumor > 5 cm, 3 Tumoren > 3 cm, keine Gefäßinvasion, keine Metastasierung, ECOG 0, Child-Pugh-A- oder -B-Zirrhose) eine Therapie mittels transarterieller Chemoembolisation (TACE) erhalten. Allerdings gab es bis dato keine klaren Empfehlungen, wie oft man bei diesen Patienten die TACE-Behandlung wiederholen soll, insbesondere wenn sie nach dem ersten Zyklus nicht vollständig angesprochen haben. Das Vorgehen in dieser Frage war bislang der subjektiven klinischen Einschätzung des behandelnden Arztes überlassen.

In einem Kooperationsprojekt der Abteilungen für Gastroenterologie und Hepatologie der Medizinischen Universitäten in Wien und Innsbruck wurde nun ein einfach anzuwendender Punktescore („ART-Score“; Assessment for Retreatment with TACE) entwickelt, um diese oft schwierige Therapieentscheidung zu unterstützen [2].

Studiendesign

Mittels multivariater Regressionsanalyse wurden Tumor bzw. Leberfunktionsparameter vor der ersten TACE sowie die Effekte dieser ersten TACE auf Tumoransprechen und Leberfunktion unmittelbar vor der zweiten TACE (median 40 Tage nach der ersten TACE) an 107 Wiener Patienten mit intermediären HCCs (Trainingskohorte) analysiert. Im Zuge dieser Analyse blieben 3 Variablen signifikant, welche entsprechend ihrer Regressionskoeffizienten durch Punkte gewichtet wurden (Tab. 1). Durch Summierung der Punkte wurde schließlich der ART-Score für jeden einzelnen Patienten gebildet und sein Einfluss auf das Gesamtüberleben der Trainings- und der Validierungskohorte analysiert.

Ergebnisse

Patienten mit einem ART-Score von 0–1,5 zeigten ein signifikant besseres Überleben (medianes Gesamtüberleben [„overall sur-

vival“ {OS}]: 23,7 Monate [95%-Konfidenzintervall {CI}: 26–32]) nach der zweiten TACE als Patienten mit einem ART-Score von $\geq 2,5$ (medianes OS: 6,6 Monate [95%-CI: 5–9]; $p = 0,001$). Die prognostische Signifikanz des ART-Scores konnte in der externen Validierungskohorte ($n = 115$) aus Innsbruck im gleichen Ausmaß bestätigt werden. Darüber hinaus identifizierte der ART-Score innerhalb verschiedener klinischer Subgruppen (Child-Pugh-Score A, B7, B ≥ 8 , mit oder ohne Aszites) Patienten mit schlechter Prognose, welche vermutlich kaum von der zweiten TACE profitiert haben.

Diskussion

Die meisten Patienten mit HCC leiden gleichzeitig auch an einer Leberzirrhose. Daher besteht die Gefahr, dass der potenzielle Überlebensvorteil einer TACE-Behandlung durch eine TACE-induzierte Schädigung der zirrhotischen Leber konterkariert wird. Die besondere Stärke des ART-Scores liegt in der integrativen Analyse von radiologischem Tumoransprechen und TACE-induzierter Einschränkung der Leberfunktion unmittelbar vor der zweiten TACE, welche im Schnitt 40 Tage nach der ersten TACE stattfand. Er ist einfach zu berechnen, von hoher prognostischer Relevanz und wurde in einer externen unabhängigen Kontrollgruppe validiert. Insbesondere Patienten mit einem ART-Score $\geq 2,5$ Punkte überlebten in etwa so schlecht wie die Placebogruppe in der Sorafenib-Zulassungsstudie [3], sodass die Studienautoren vorschlugen, diese Patienten zukünftig nicht mehr zu embolisieren, sondern mit weniger lebertoxischen Therapien, wie zum Beispiel Sorafenib, zu behandeln (Abb. 1).

Fazit

Diese Studie leistet einen klinisch relevanten Beitrag für das Management von Patienten mit intermediären HCCs. Allerdings sollte die Effektivität von Sorafenib in Patienten mit einem ART-Score $\geq 2,5$ Punkte in einer prospektiven Studie demonstriert werden.

Tabelle 1: Der ART-Score. Aus [1].

ART	Punkte
Fehlen eines radiologischen Tumoransprechens	1 (0 wenn vorhanden)
ART-Steigerung > 25 %	4 (wenn fehlend)
Child-Pugh-Score-Steigerung	
1 Punkt	1,5 (0 wenn fehlend)
≥ 2 Punkte	3 (0 wenn fehlend)



Abbildung 1: Vorschlag für eine ART-Score gesteuerte Wiederholung der TACE bei intermediären HCC-Patienten. Mod. nach [2].

Literatur:

1. European Association For The Study Of The Liver; European Organisation For Research and Treatment of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2012; 56: 908–43.
2. Sieghart W, Huckle F, Pinter M, et al. The ART of decision making: Retreatment

with TACE in patients with hepatocellular carcinoma. Hepatology 2013 [Epub ahead of print].

3. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al.; SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 2008; 359: 378–90.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. Wolfgang Sieghart
Universitätsklinik für Innere Medizin III
Medizinische Universität Wien
A-1090 Wien
Währinger Gürtel 18–20
E-Mail: wolfgang.sieghart@meduniwien.ac.at

Lösung von S. 12: 1b; 2c; 3b

Lösung von S. 19: 1a; 2d; 3c; 4b; 5d; 6d; 7b

Lösung von S. 26: 1acd; 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 benützt werden dürfen.

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

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

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

Für Sie gelesen

Zusammengefasst von Dr. H. Baminger

■ Randomised Clinical Trial: The Efficacy and Safety of Pancreatin Enteric-Coated Minicapsules (Creon 40000 MMS) in Patients with Pancreatic Exocrine Insufficiency Due to Chronic Pancreatitis – A Double-Blind, Placebo-Controlled Study

Thorat V, et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 426–36.

Ziel der vorliegenden Studie war es, die Wirksamkeit und Sicherheit von Pankreatin (Creon 40.000 MMS) bei der Behandlung von exokriner Pankreasinsuffizienz (EPI) aufgrund von chronischer Pankreatitis (CP) zu beurteilen. Primärer Endpunkt war die Veränderung des Fettabsorptionskoeffizienten (CFA) zwischen Baseline und Studienende, sekundäre Endpunkte inkludierten Stickstoffabsorption, Stuhlcharakteristika, klinische Symptome und Sicherheit.

Einleitung

Die chronische Pankreatitis ist ein entzündlicher Prozess, der zu einer zunehmenden und irreversiblen Schädigung des Parenchyms führt. Die pathophysiologischen Charakteristika inkludieren Inflammation, Atrophie des Drüsengewebes, Gangveränderungen, Fibrose und exokrine und endokrine Dysfunktionen [1]. CP ist das Ergebnis von Interaktionen multipler genetischer und Umweltfaktoren [2]. Die TIGAR-O-Klassifikation kategorisiert die Risikofaktoren, die CP prädisponieren: toxisch-metabolisch (inklusive Alkohol und Rauchen), idiopathisch, genetisch, autoimmun, obstruktiv und rezidivierende akute Pankreatitis [2].

In Industrieländern wurde Alkohol lange als dominanter Risikofaktor für CP angesehen, wenngleich in einer neueren Studie aus den USA 56 % der Fälle als nicht alkoholverursacht oder idiopathisch klassifiziert wurden [3]. Im asiatisch-pazifischen Raum sind die meisten Fälle von CP idiopathisch [1]. Die tropische kalzifizierende Pankreatitis (TCP) ist eine idiopathische Form hauptsächlich in den Entwicklungsländern.

Die primären Symptome von CP sind abdominelle Schmerzen, welche von Übelkeit und Erbrechen begleitet sein können, und klinische Zeichen einer EPI; spätere Komplikationen inkludieren Diabetes und Bauchspeicheldrüsenkrebs [1]. EPI ist als mangelnde Versorgung des Dünndarms mit Pankreasenzymen definiert, was zur Maldigestion führt, damit verbundene Symptome sind abdominelle Schmerzen, Steatorrhö, Malnutrition und Gewichtsverlust [4].

Unabhängig von der Ätiologie ist die Pankreasenzymersatztherapie (PERT) der Standard in der Behandlung von EPI. Magensaftresistente Mikropellets sind eine gut erforschte PERT; Pankreatin zeigte seine Wirksamkeit bereits in Studien hinsichtlich der Behandlung von CP und zystischer Fibrose (CF) [5, 6].

Methode

Bei der 1-wöchigen, doppelblinden, placebokontrollierten multizentrischen Studie wurden Patienten > 18 Jahre mit Diagnose CP und EPI (CFA $\leq$ 80 % während der Run-in-Phase) auf die Arme Pankreatin und Placebo 1:1 randomisiert (oral 2 Kapseln Creon 40.000 pro Hauptmahlzeit [3×] und 1 Kapsel Creon 40.000 bei Snacks [2–3×]). Während der doppelblinden Phase nahmen die Probanden pro Tag 100 g Fett zu sich.

Ergebnisse

Von 62 Patienten (PAN: 34; PLA: 28) beendeten 61 die Behandlung (PAN: 34; PLA: 27). Mit Ausnahme des Männeranteils (PAN: 82 %; PLA: 68 %) waren die Patientencharakteristika bei beiden Gruppen ähnlich. Die Patienten aus dem Pankreatin-Arm zeigten eine statistisch signifikant stärkere Verbesserung beim CFA am Ende der doppelblinden Phase (Behandlungsdauer: 1 Woche) gegenüber Baseline als jene mit Placebo von 18,5 % (15,8–21,2) gegenüber 4,1 % (1,0–7,2). Es lag somit ein Behandlungsunterschied von 14,4 % (10,3–18,5) vor ($p = 0,001$). Patienten aus der PAN-Gruppe zeigten auch eine statistisch signifikant stärkere Verbesserung bei der Stickstoffabsorption (PAN: 4,7 %; PLA: 0,8 %; $p = 0,005$) und eine größere Reduktion beim durchschnittlichen Stuhlfett (PAN: –19,8 g/Tag; PLA: –4,3 g/Tag; $p = 0,001$), der Stuhlhäufigkeit und dem Stuhlgewicht nach einer Woche Creon-40.000-Therapie im Vergleich zu Placebo. Nebenwirkungen traten bei 12 PAN-Patienten und bei 7 PLA-Patienten auf, führten aber nie zu einem Studienabbruch.

Konklusion

Die Ergebnisse belegen die Wirksamkeit von Creon 40.000 MMS bei Patienten mit EPI aufgrund von CP bei adäquater Dosierung (80.000 LE pro Hauptmahlzeit und 40.000 LE pro Snack) und bestätigen, dass Creon 40.000 bei der verabreichten Dosierung mit einem guten Sicherheitsprofil gut verträglich ist.

Literatur:

1. Braganza JM, Lee SH, McCloy RF, et al. Chronic pancreatitis. *Lancet* 2011; 377: 1184–97.
2. Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology* 2001; 120: 682–707.
3. Coté GA, Yadav D, Slivka A, et al. Alcohol and smoking as risk factors in an epidemiology study of patients with chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 266–73.
4. Domínguez-Muñoz JE. Pancreatic enzyme therapy for pancreatic exocrine insufficiency. *Curr Gastroenterol Rep* 2007; 9: 116–22.
5. Whitcomb DC, Lehman GA, Vasileva G, et al. Pancrelipase delayed-release capsules (CREON) for exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis or pancreatic surgery: A double-blind randomized trial. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2276–86.
5. Littlewood JM, Connett GJ, Sander-Struckmeier S, et al. A 2-year post-authorization safety study of high-strength pancreatic enzyme replacement therapy (pancreatin 40,000) in cystic fibrosis. *Expert Opin Drug Saf* 2011; 10: 197–203.

Mit freundlicher Unterstützung von Abbott.

Fachkurzinformation siehe Seite 35

Fachkurzinformation zu Seite 34:

Kreon® 40.000 Einheiten – Kapseln: Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 Kapsel enthält: 400 mg Pankreatin (Pankreaspulver) entsprechend 40.000 Lipase-, 25.000 Amylase- und 1.600 Protease-Einheiten nach Ph.Eur.; Sonstige Bestandteile: Mikropellets: Macrogol 4000, Hypromellosephthalat, Cetylalkohol, Triethylcitrat, Dimeticon 1000; Kapselhülle: Oberteil: Gelatine, Natriumdodecylsulfat, Farbstoffe Titandioxid (E 171), Eisenoxid rot, gelb und schwarz (E 172); Unterteil: Gelatine, Natriumdodecylsulfat. **Anwendungsgebiete:** Therapie der exokrinen Pankreasinsuffizienz bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen. Eine exokrine Pankreasinsuffizienz steht häufig mit folgenden Krankheitsbildern in Zusammenhang, aber ist nicht darauf beschränkt: – Mukoviszidose (cystischer Fibrose), – Chronische Pankreatitis, – Pankreasoperationen, – Magenresektion, – Bauchspeicheldrüsenkrebs, – Gastrointestinalen Bypassoperationen (z. B. Billroth II Resektion), – Verschluss des Bauchspeicheldrüsen- oder Gallenganges (z. B. durch einen Tumor), – Shwachman-Diamond Syndrom, – Akute Pankreatitis. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Pankreatin gewonnen aus Schweinepankreas bzw. nachgewiesener Schweinefleischallergie oder einen der sonstigen Bestandteile. **Wirkstoffgruppe:** ATC-Code: A09AA02; Pharmakotherapeutische Klasse: Enzymhaltige Zubereitungen; Multienzyme (Lipase, Protease etc.). **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rp, apothekenpflichtig. **Inhaber der Zulassung:** Abbott Ges.m.b.H., 1230 Wien. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, zu Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und zu Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation (Stand 11/2011).

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 21:

Nexavar 200 mg – Filtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Filtablette enthält 200 mg Sorafenib (als Tosilat). **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettentkern: Croscarmellose-Natrium, mikrokristalline Cellulose, Hypromellose, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.). Tablettentüberzug: 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 4:

Bezeichnung des Arzneimittels: ReVia® 50 mg Filtabletten. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Eine Filtablette enthält 50 mg Naltrexonhydrochlorid. Sonstige Bestandteile: Lactose-Monohydrat 204 mg. **Anwendungsgebiete:** Zur Anwendung als zusätzliche Behandlungsmöglichkeit innerhalb eines umfassenden Therapieprogramms für Patienten nach Alkoholentzug zur Unterstützung der Abstinenz. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegenüber Naltrexonhydrochlorid oder einen der sonstigen Bestandteile, akute Hepatitis, schwere oder akute Lebererkrankung, schwere Nierenerkrankung, Patienten, die Opioid-Analgetika erhalten, opiatabhängige Patienten, da akute Opiatentzugssymptome auftreten können, Patienten mit Entzugssymptomen nach der Gabe von Naloxonhydrochlorid (positives Ergebnis des Naloxon Provokationstests), Patienten mit positivem Urintest auf Opioiden. **Hilfsstoffe:** Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, Crospovidon, hochdisperses Siliziumoxid, Magnesiumstearat, Pale Opadry Yellow. **Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers:** Chiesi Pharmaceuticals GmbH, 1010 Wien. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. **Verschreibungspflicht / Apothekenpflicht:** NR, apothekenpflichtig. **WIRKSTOFFGRUPPE:** ATC-Code: N07BB04. **Erstellungsdatum / Änderungsdatum:** Juli 2011

INNERE MEDIZIN

UPDATE REFRESHER

11. – 15. Juni 2013

40 DFP-Punkte

ALLGEMEINMEDIZIN

UPDATE REFRESHER

12. – 15. Juni 2013

32 DFP-Punkte

DIAGNOSTIK

UPDATE REFRESHER

11. – 12. Juni 2013

16 DFP-Punkte angefragt

Veranstaltungsort

Aula der Wissenschaften Wien

Information / Anmeldung

Tel.: 02252 263 263 10 | Fax: 02252 263 263 40 | info@fomf.at | www.fomf.at



ACTOS 15 mg Tabletten ACTOS 30 mg Tabletten ACTOS 45 mg Tabletten. Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: Eine Tablette enthält 15 mg bzw. 30 mg bzw. 45 mg Pioglitazon (als Hydrochlorid). Jede 15 mg Tablette enthält 92,87 mg Lactose-Monohydrat; jede 30 mg Tablette enthält 76,34 mg Lactose-Monohydrat; jede 45 mg Tablette enthält 114,51 mg Lactose-Monohydrat. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Carmellose-Calcium, Hypromellose, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat. **Anwendungsgebiete:** Pioglitazon wird, wie unten beschrieben, als Zweit- oder Drittlinientherapie des Typ 2 Diabetes mellitus angewendet: als **Monotherapie:** bei erwachsenen Patienten (insbesondere übergewichtigen Patienten), die durch Diät und Bewegung unzureichend eingestellt sind und für die Metformin wegen Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist. Als **orale Zweifach-Kombinationstherapie** zusammen mit (1) Metformin bei erwachsenen Patienten (insbesondere übergewichtigen Patienten), deren Blutzucker trotz einer Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist; (2) einem Sulfonylharnstoff nur bei erwachsenen Patienten mit Metformin-Unverträglichkeit oder erwachsenen Patienten, bei denen Metformin kontraindiziert ist, und deren Blutzucker trotz einer Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffs unzureichend eingestellt ist. Als **orale Dreifach-Kombinationstherapie** zusammen mit (1) Metformin und einem Sulfonylharnstoff bei erwachsenen Patienten (insbesondere übergewichtigen Patienten), die trotz einer oralen Zweifach-Kombinationstherapie keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichen; (2) Pioglitazon ist auch angezeigt für die Kombination mit Insulin bei erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, deren Blutzucker mit Insulin unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist. Drei bis sechs Monate nach Beginn einer Pioglitazon-Behandlung sollten Patienten nochmals untersucht werden um zu beurteilen, ob diese angemessen auf die Therapie ansprechen (z.B. Senkung des HbA_{1c}). Bei Patienten, die nicht adäquat auf die Therapie ansprechen, sollte Pioglitazon abgesetzt werden. Im Hinblick auf die potentiellen Risiken bei längerer Therapiedauer sollten die verschreibenden Ärzte bei den nachfolgenden Routine-Untersuchungen bestätigen, dass der Nutzen von Pioglitazon weiterhin fortbesteht. **Gegenanzeigen:** Pioglitazon ist kontraindiziert bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile; Herzinsuffizienz oder Herzinsuffizienz in der Anamnese (NYHA I bis IV); eingeschränkter Leberfunktion; diabetischer Ketoazidose; bestehendem Blasenkrebs oder Blasenkrebs in der medizinischen Vorgeschichte; ungeklärter Makrohämaturie. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidiabetika, exkl. Insuline; ATC-Code: A10BG03. **Inhaber der Zulassung:** Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd., 61 Aldwych, London WC2B 4AE, Vereinigtes Königreich. **Abgabe:** rezept- und apothekenpflichtig. **Informationen zu Besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** [0812]

Competact 15 mg/850 mg Filmtabletten. Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: Eine Tablette enthält 15 mg Pioglitazon (als Hydrochlorid) und 850 mg Metforminhydrochlorid. **Liste der sonstigen Bestandteile:** **Tablettenkern:** Mikrokristalline Cellulose, Povidon (K30), Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat (Ph. Eur.). **Filmüberzug:** Hypromellose, Macrogol (8000), Talkum, Titandioxid. **Anwendungsgebiete:** Competact ist angezeigt als Zweitlinientherapie des Typ 2 Diabetes mellitus bei erwachsenen Patienten, insbesondere übergewichtigen Patienten, die unter einer oralen Monotherapie mit Metformin trotz der maximal verträglichen Dosen keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichen. Drei bis sechs Monate nach Beginn einer Pioglitazon-Behandlung sollten Patienten nochmals untersucht werden um zu beurteilen, ob diese angemessen auf die Therapie ansprechen (z.B. Senkung des HbA_{1c}). Bei Patienten, die nicht adäquat auf die Therapie ansprechen, sollte Pioglitazon abgesetzt werden. Im Hinblick auf die potentiellen Risiken bei längerer Therapiedauer sollten die verschreibenden Ärzte bei den nachfolgenden Routine-Untersuchungen bestätigen, dass der Nutzen von Pioglitazon weiterhin fortbesteht. **Gegenanzeigen:** Competact ist kontraindiziert bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile; Herzinsuffizienz oder Herzinsuffizienz in der Vorgeschichte (NYHA Klassen I bis IV); Bestehendem Blasenkrebs oder Blasenkrebs in der medizinischen Vorgeschichte; Ungeklärter Makrohämaturie; Akuten oder chronischen Erkrankungen, die eine Gewebhypoxie verursachen können, wie Herz- oder respiratorische Insuffizienz, kürzlich aufgetretener Myokardinfarkt, Schock; Leberfunktionsstörungen; Akuter Alkoholitoxikation, Alkoholismus; Diabetischer Ketoazidose oder diabetischem Präkoma; Niereninsuffizienz oder Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min); Akuten Zuständen mit dem Risiko einer Veränderung der Nierenfunktion wie: Dehydratation, schwere Infektionen, Schock; Intravasculäre Gabe jodhaltiger Kontrastmittel; Stillzeit. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidiabetika, Kombinationen mit oralen Antidiabetika, ATC-Code: A10BD05. **Inhaber der Zulassung:** Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd., 61 Aldwych, London WC2B 4AE, Vereinigtes Königreich. **Abgabe:** rezept- und apothekenpflichtig. **Informationen zu Besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** [0812]

Blopress Plus 8 mg/12,5 mg – Tabletten Blopress Plus 16 mg/12,5 mg – Tabletten Blopress Plus 32 mg/12,5 mg – Tabletten Blopress Plus 32 mg/25 mg – Tabletten Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Eine Blopress Plus 8 mg/12,5 mg-Tablette enthält 8 mg Candesartan Cilexetil und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. Jede Tablette enthält 76,9 mg Lactose-Monohydrat. Eine Blopress Plus 16 mg/12,5 mg-Tablette enthält 16 mg Candesartan Cilexetil und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. Jede Tablette enthält 68,8 mg Lactose-Monohydrat. Eine Tablette Blopress Plus 32 mg/12,5 mg enthält 32 mg Candesartan Cilexetil und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. Jede Tablette enthält 150,2 mg Lactose-Monohydrat. Eine Tablette Blopress Plus 32 mg/25 mg enthält 32 mg Candesartan Cilexetil und 25 mg Hydrochlorothiazid. Jede Tablette enthält 137,7 mg Lactose-Monohydrat. **Sonstige Bestandteile:** Carmellose-Calcium, Hydroxypropylcellulose, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat, Maisstärke, Macrogol, Eisenoxid gelb (E172, bei 32 mg/12,5 mg-Tablette), Eisenoxid rot (E172, bei 16 mg/12,5 mg und 32 mg/25 mg-Tablette). **Anwendungsgebiete:** Blopress Plus ist angezeigt zur Behandlung der essenziellen Hypertonie bei erwachsenen Patienten, deren Blutdruck mit einer Candesartan Cilexetil- oder Hydrochlorothiazid-Monotherapie nicht optimal kontrolliert werden kann. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile oder gegen Sulfonamidabgeleitete Wirkstoffe. Hydrochlorothiazid ist ein Sulfonamidabgeleiteter Wirkstoff. Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester. Schwere Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min/1,73 m² KO). Schwere Einschränkung der Leberfunktion und/oder Cholestase. Therapieresistente Hypokaliämie und Hyperkalzämie. Gicht. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Angiotensin-II-Antagonisten und Diuretika, ATC-Code C09DA06. **Abgabe:** Rp, apothekenpflichtig. **Zulassungsinhaber:** Takeda Pharma Ges.m.b.H., 1120 Wien. **Weitere Angaben zu Nebenwirkungen, Wechselwirkungen, den besonderen Warnhinweisen zur sicheren Anwendung sowie zur Schwangerschaft und Stillzeit sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** [0712]

Pantoloc® 20 mg-Filmtabletten: Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: Eine magensaftresistente Tablette enthält 20 mg Pantoprazol (als Natrium Sesquihydrat). **Sonstige Bestandteile:** Natriumcarbonat (wasserfrei), Mannitol (E421), Crospovidon, Povidon K90, Calciumstearat, Hypromellose, Povidon K25, Titandioxid (E171), Propylenglycol, Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1), Polysorbat 80, Natriumdodecylsulfat, Triethylcitrat, Schellack, rotes, schwarzes und gelbes Eisenoxid (E172), konzentrierte Ammoniak-Lösung. **Anwendungsgebiete:** Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren: Symptomatische Behandlung der gastro-ösophagealen Refluxkrankheit. Langzeitbehandlung und Rezidivprophylaxe bei Refluxösophagitis. Erwachsene: Prävention der durch nicht-selektive, nicht steroidale Antirheumatika (NSARs) induzierten gastroduodenalen Ulzera bei Risikopatienten, die einer kontinuierlichen Behandlung mit diesen Arzneimitteln bedürfen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, substituierte Benzimidazole oder einen der sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Protonenpumpenhemmer. ATC-Code: A02BC02. **Inhaber der Zulassung:** Takeda Pharma Ges.m.b.H., 1120 Wien. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Informationen zu Besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** [0712]

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

Bezeichnung des Arzneimittels: Esomeprazol Sandoz 20 mg-magensaftresistente Tabletten / Esomeprazol Sandoz 40 mg-magensaftresistente Tabletten. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Eine magensaftresistente Tablette enthält 20/40 mg Esomeprazol (als Magnesiumdihydrat). **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Protonenpumpenhemmer; ATC-Code: A02B C05. **Anwendungsgebiete:** Esomeprazol Sandoz 20 mg/40 mg-magensaftresistente Tabletten sind in den folgenden Fällen indiziert: Gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD): Behandlung der erosiven Refluxösophagitis; Langfristige Rezidivprophylaxe bei Patienten mit abgeheilter Ösophagitis; Symptomatische Behandlung der gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD). In Kombination mit einem geeigneten Antibiotika-Schema zur Eradikation von *Helicobacter pylori* und Abheilung von *Helicobacter-pylori*-assoziierten Duodenalulzera und Rezidivprophylaxe von peptischen Ulzera bei Patienten mit *Helicobacter-pylori*-assoziierten Ulzera. Patienten, die eine NSAR-Langzeittherapie benötigen: Abheilung von NSAR-assoziierten Magenulzera; Prophylaxe von NSAR-assoziierten Magen- und Duodenalulzera bei Patienten mit erhöhtem Risiko. Zur weiterführenden Behandlung nach erfolgter i.v. Behandlung zum Schutz vor dem Wiederauftreten von peptischen Ulcus-Blutungen. Behandlung des Zollinger-Ellison-Syndroms. **Gegenanzeigen:** Bekannte Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Esomeprazol, substituierte Benzimidazole oder einen der sonstigen Bestandteile. Esomeprazol darf wie auch andere PPI nicht gemeinsam mit Nelfinavir angewendet werden. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettenkern: Saccharose, Maisstärke, Flüssige Glucose, Hydroxypropylcellulose, Povidon, Talcum, Titandioxid (E 171), Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1), Glycerolmonostearat, Propylenglycol, Stearinsäure, Polysorbat 80, Simeticon, Mikrokristalline Cellulose, Macrogol 6000, Crospovidon, Hochdisperses wasserfreies Siliziumdioxid, Magnesiumstearat; Tablettenüberzug: Hypromellose, Macrogol 6000, Titandioxid (E 171), Talcum, Eisenoxid, rot (E 172); *Esomeprazol Sandoz 20 mg:* Eisenoxid, gelb (E 172). **Inhaber der Zulassung:** Sandoz GmbH, 6250 Kundl, Österreich. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand der Information:** Mai 2011. **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: Lansoprazol Sandoz 15 mg-Hartkapseln; Lansoprazol Sandoz 30 mg-Hartkapseln. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Lansoprazol Sandoz 15 mg-Hartkapseln: Jede Kapsel enthält 15 mg Lansoprazol; Lansoprazol Sandoz 30 mg-Hartkapseln: Jede Kapsel enthält 30 mg Lansoprazol. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Saccharose. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Protonenpumpenhemmer. ATC-Code: A02BC03. **Anwendungsgebiete:** Behandlung von Ulcus duodeni und Ulcus ventriculi; Behandlung der Refluxösophagitis; Prophylaxe der Refluxösophagitis; Eradikation von *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) in Kombination mit einer geeigneten antibiotischen Therapie zur Behandlung von *H. pylori* bedingten Ulzera; Behandlung von NSAR-assoziierten gutartigen Ulcus ventriculi und Ulcus duodeni bei Patienten, die eine Langzeittherapie mit NSAR benötigen; Prophylaxe von NSAR-assoziierten Ulcus ventriculi und Ulcus duodeni bei Risikopatienten, die eine Langzeittherapie mit NSAR benötigen; Symptomatische gastro-ösophageale Refluxkrankheit; Zollinger-Ellison-Syndrom. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Lansoprazol soll nicht gemeinsam mit Atazanavir verabreicht werden. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Eudragit L30-D50, Macrogol 6000, Polysorbat 80, Povidon, Natriumdodecylsulfat, Zuckerperlets (Saccharose und Maisstärke), Talkum, Titandioxid (E171); *Kapselhülle:* Gelatine, Titandioxid (E171), Eisenoxid rot (E172) (*nur bei 15 mg*). **Inhaber der Zulassung:** Sandoz GmbH, 6250 Kundl, Österreich. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand der Information:** Juli 2012. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstigen Wechselwirkungen, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekten sowie Angaben zu Schwangerschaft und Stillzeit sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Bezeichnung des Arzneimittels: Omec Hexal 10 mg / 20 mg / 40 mg-Kapseln. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** 1 Kapsel enthält 10 mg / 20 mg / 40 mg Omeprazol. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 Kapsel enthält 58,0 mg / 116 mg / 112 mg Lactose. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Protonenpumpenhemmer. ATC-Code: A02BC01. **Anwendungsgebiete:** Ulcus duodeni; Ulcus ventriculi; Ulcus ventriculi und Ulcus duodeni oder Erosionen im Zusammenhang mit einer Behandlung mit nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAID); Begleittherapie bei der Eradikation des *Helicobacter pylori* bei peptischem Ulcus; Gastroösophageale Refluxkrankheit; Säurebedingte Dyspepsie; Zollinger-Ellison-Syndrom; Patienten, bei denen das Risiko einer Aspiration von Mageninhalt während einer Vollnarkose besteht (Säureaspirationsprophylaxe). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, substituierte Benzimidazole oder einen der sonstigen Bestandteile. Wie andere Protonenpumpenhemmer (PPIs) darf auch Omeprazol nicht zusammen mit Nelfinavir angewendet werden. **Liste der sonstigen Bestandteile:** *Omec Hexal 10 mg-Kapseln:* Granulat: Niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose, mikrokristalline Cellulose, wasserfreie Lactose, Povidon (K 25), Polysorbat 80, Magnesiumoxid schwer, Methacrylsäure-Ethylacryl-Copolymer, Triethylcitrat, Talkum. *Kapselhülle:* Gelatine, Titandioxid E-171, gelbes Eisenoxid E-172, rotes Eisenoxid E-172, schwarzes Eisenoxid E-172. Drucktinte: Schellack, Propylenglycol, Kaliumhydroxid, schwarzes Eisenoxid E-172, Ammoniak-Lösung oder Schellack, schwarzes Eisenoxid E-172, Propylenglycol, Ammoniumhydroxid. *Omec Hexal 20 mg-Kapseln:* Granulat: Niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose, mikrokristalline Cellulose, wasserfreie Lactose, Povidon (K 25), Polysorbat 80, Magnesiumoxid schwer, Methacrylsäure-Ethylacryl-Copolymer, Triethylcitrat, Talkum. *Kapselhülle:* Gelatine, Titandioxid E-171. Drucktinte: Schellack, Propylenglycol, Kaliumhydroxid, schwarzes Eisenoxid E-172, Ammoniak-Lösung oder Schellack, schwarzes Eisenoxid E-172, Propylenglycol, Ammoniumhydroxid. *Omec Hexal 40 mg-Kapseln:* Granulat: Niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose, mikrokristalline Cellulose, wasserfreie Lactose, Povidon (K 25), Polysorbat 80, Croscarmellose Natrium, Hypromellosephthalat, Sebacinsäuresibutylester, Talkum. *Kapselhülle:* Carrageenan, Kaliumchlorid, Titandioxid E-171, Hypromellose, rotes Eisenoxid E-172, gelbes Eisenoxid E-172, gereinigtes Wasser oder Titandioxid E-171, Hypromellose, rotes Eisenoxid E-172, gelbes Eisenoxid E-172, schwarzes Eisenoxid E-172. Drucktinte: Schellack, Propylenglycol, Kaliumhydroxid, schwarzes Eisenoxid E-172, Ammoniak-Lösung. **Inhaber der Zulassung:** Hexal Pharma GmbH, Wien. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand der Information:** Mai 2012. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstigen Wechselwirkungen, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekten sowie Angaben zu Schwangerschaft und Stillzeit sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Bezeichnung des Arzneimittels: Pantoprazol Sandoz 20 mg-magensaftresistente Tabletten; Pantoprazol Sandoz 40 mg-magensaftresistente Tabletten. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** *Pantoprazol Sandoz 20 mg-magensaftresistente Tabletten:* Jede magensaftresistente Tablette enthält 20 mg Pantoprazol (als Pantoprazol-Natrium-Sesquihydrat). Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede magensaftresistente Tablette enthält 1 µg des Farbstoffs Ponceau 4R Aluminiumsalz (E124). *Pantoprazol Sandoz 40 mg-magensaftresistente Tabletten:* Jede magensaftresistente Tablette enthält 40 mg Pantoprazol (als Pantoprazol-Natrium-Sesquihydrat). Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede magensaftresistente Tablette enthält 2 µg des Farbstoffs Ponceau 4R Aluminiumsalz (E124). **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Protonenpumpenhemmer. ATC-Code: A02BC02. **Anwendungsgebiete:** *Pantoprazol Sandoz 20 mg – magensaftresistente Tabletten:* 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. *Pantoprazol Sandoz 40 mg-magensaftresistente Tabletten:* Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren: Refluxösophagitis. Erwachsene: Eradikation von *H. pylori* in Kombinationstherapie mit geeigneten Antibiotika bei Patienten mit durch *H. pylori* verursachten Ulcera. Magengeschwür und Zwölffingerdarmgeschwür. Zollinger-Ellison-Syndrom und andere Erkrankungen, die mit einer pathologischen Hypersekretion von Magensäure einhergehen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, substituierte Benzimidazole oder einen der sonstigen Bestandteile von Pantoprazol Sandoz. **Liste der sonstigen Bestandteile:** *Tablettenkern:* Calciumstearat, Mikrokristalline Cellulose, Crospovidon, Hypromellose (Typ EXF), Natriumcarbonat, wasserfrei, Hochdisperses Siliziumdioxid; *Überzug:* Hypromellose, Gelbes Eisenoxid (E 172), Macrogol 400, Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1), Polysorbat 80, Ponceau 4R Aluminiumsalz (E 124), Chinolingelb Aluminiumsalz (E 104), Natriumdodecylsulfat, Titandioxid (E 171), Triethylcitrat; *Drucktinte:* Macrogol 600, Schellack, Povidon, Eisenoxid schwarz (E 172), Eisenoxid rot (E 172), Eisenoxid gelb (E 172). **Inhaber der Zulassung:** Sandoz GmbH, 6250 Kundl, Österreich. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand der Information:** September 2012. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstigen Wechselwirkungen, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekten sowie Angaben zu Schwangerschaft und Stillzeit sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 27:

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 Abschnitte 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

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 4. Umschlagseite:

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

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 Untersuchungsverfahren, 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 leichten 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. bestehenden 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**

Colidimin[®] wirkt
gegen unerwünschte
Bakterien im Darm,
wird nicht resorbiert*
und ist daher besonders
gut verträglich.

bakterielle
Fehl-Besiedelung?

Colidimin[®] 200 mg-Filmtabletten
12 und 36 Stück GREENBOX



• Unkomplizierte Divertikelerkrankungen • Hepatische Enzephalopathie • Pseudomembranöse Kolitis durch Clostridium difficile • Bakteriellcs Überwucherungs-Syndrom • Reisediarrhö, verursacht durch nicht-invasive enteropathogene Bakterien • Präoperative Darmdekontamination.

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