

Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

**Die klinische Rolle der kontrastmittelverstärkten MRT
in der morphologischen und funktionellen Diagnostik
von Erkrankungen der Leber und Gallenwege**

A. Ba-Ssalamah, N. Bastati, R. Nolz, et al.

**Kontinenzprobleme und Darmfunktionsstörungen nach
kolorektalen Resektionen**

A. Rickert, P. Kienle

Zystische Pankreastumoren: Diagnostik und Therapie

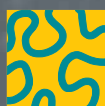
J. T. Siveke, A. Jung, C. W. Michalski

Aktuelle Bilder

Für Sie gelesen

**Österreichische Gesellschaft
für Gastroenterologie und
Hepatologie**

www.oeggh.at



ÖGGH

**Österreichische Gesellschaft
für Chirurgische Onkologie**

www.aco-asso.at

acoasso

Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology



www.kup.at/gastroenterologie

Indexed in EMBASE/Compendex, Geobase
and Scopus

Member of the



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

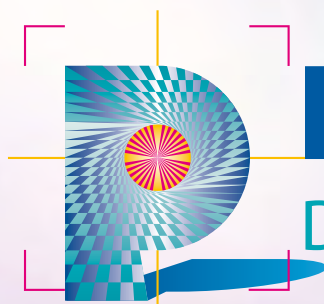
P . b . b . 0 3 2 0 3 5 2 6 3 M , V e r l a g s o r t : 3 0 0 3 G a b l i t z ; P r e i s : E U R 1 0 , -

SPITZENLEISTUNG



RESULTIERT AUS

- GESCHWINDIGKEIT ^{1/2}
- KRAFT ³⁻⁵
- AUSDAUER ^{6/7}



PANTOLOC®

Der führende PPI



Editorial	5
M. Peck-Radosavljevic	
Die klinische Rolle der kontrastmittelverstärkten MRT in der morphologischen und funktionellen Diagnostik von Erkrankungen der Leber und Gallenwege	6
A. Ba-Ssalamah, N. Bastati, R. Nolz, A. Wibmer, W. Schima	
Kontinenzprobleme und Darmfunktionsstörungen nach kolorektalen Resektionen	14
A. Rickert, P. Kienle	
Zystische Pankreastumoren: Diagnostik und Therapie	24
J. T. Siveke, A. Jung, C. W. Michalski	

RUBRIKEN

Aktuelle Bilder

Leiomyom des Dünndarms als Ursache einer rezidivierenden gastrointestinalen Blutung	32
W. Schima, W. Lechner, A. Klaus	

Für Sie gelesen	34
------------------------	-----------

Titelbild: Nichtinvasive Diagnose der Primär Sklerosierenden Cholangitis (PSC) mit MRT im Vergleich zur ERCP. In der konventionellen MR-Cholangiographie (in der Gallenflüssigkeit als natürliches „Kontrastmittel“ fungiert) erkennt man deutlich die starke diffuse Ausprägung der Erkrankung mit Konturunregelmäßigkeiten und zahlreichen kurzstreckigen Stenosen sowie Dilatationen der intrahepatalen Gallenwege in beiden Leberlappen. Aus: A. Ba-Ssalamah, N. Bastati, R. Nolz, A. Wibmer, W. Schima: Die klinische Rolle der kontrastmittelverstärkten MRT in der morphologischen und funktionellen Diagnostik von Erkrankungen der Leber und Gallenwege. S. 10, Abb. 9a.

Lösung von S. 12: 1a; 2d; 3d; 4d; 5a; 6d; 7d; 8b

Lösung von S. 21: 1e; 2b; 3c; 4b

Lösung von S. 30: 1bcd; 2ac; 3ac

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.



Science For A Better Life

Erweiterte Behandlung Verlängertes Überleben

Im Vergleich zu Placebo über 14 Monate

NEU
bei mCRC

- Gesamt-Überleben verlängern (HR 0,77)¹
- Progressionsrisiko verringern/senken (HR 0,59)¹
- Tumor kontrollieren (Krankheitskontrollrate/DCR: 41%)¹

13070136.L.SM.Stivarga

Stivarga[®]
(regorafenib) tablets

NEW ENERGY IN mCRC THERAPY

¹ Grothey A, et al. Lancet. 2012;381(9863):303-12



Fachkurzinformation siehe Seite 33

Editorial

Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen!

In Ihren Händen halten Sie die 4. Ausgabe des *Journals für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen* aus dem Jahr 2013. Diesmal finden Sie eine ausgezeichnete Übersicht zur bildgebenden Diagnostik von Lebererkrankungen mittels kontrastmittelverstärktem MRT, welches heutzutage sicherlich den Goldstandard in der bildgebenden Diagnostik von Lebererkrankungen darstellt. Weiters finden Sie eine hervorragende Zusammenstellung über Kontinenzprobleme und Darmfunktionsstörungen nach kolorektalen Resektionen, welche bei bis zu 75 % der Patienten nach Darmresektionen auftreten und deshalb ein klinisch höchst relevantes Problem darstellen. Zystische Pankreastumoren treten demgegenüber deutlich seltener auf, obwohl sie seit der rasanten Verbesserung in der Bildgebung von Leber, Gallenwegen und Pankreas immer häufiger gefunden werden. Deshalb ist die Darstellung von Diagnostik und Therapie bei zystischen Pankreastumoren, mit denen viele von Ihnen nicht in größerem Umfang befasst sind, auch ein willkommenes Update.

Und wie immer erhalten Sie darüber hinaus auch noch einen speziellen radiologischen Fall sowie interessante Literaturübersichten für Sie zusammengestellt.

Ich hoffe, auch diesmal wieder interessante Beiträge für Sie bereitgestellt zu haben.

Mit freundlichen Grüßen,

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



Fachkurzinformation zum Inserat auf der 2. Umschlagseite:

Pantoloc® 20 mg-Filtabletten: Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: Eine magensaftresistente Tablette enthält 20 mg Pantoprazol (als Natrium Sesquihydrat). **Sonstige Bestandteile:** Natriumcarbonat (wasserfrei), Mannitol (E421), Croscopovidon, 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.

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 23:

Nexavar 200 mg-Filtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Filtablette enthält 200 mg Sorafenib (als Tosilat). **Liste der sonstigen Bestandteile:** **Tablettenkern:** Croscarmellose-Natrium, mikrokristalline Cellulose, Hypromellose, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.). **Tablettenüberzug:** Hypromellose, Macrogol (3350), Titandioxid (E171), Eisen(III)-oxid (E 172). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antineoplastische Mittel, Protein-Kinase-Inhibitoren, ATC-Code: L01XE05. **Anwendungsgebiete:** **Leberzellkarzinom:** Nexavar ist angezeigt zur Behandlung des Leberzellkarzinoms. **Nierenzellkarzinom:** Nexavar ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, bei denen eine vorherige Interferon-alpha- oder Interleukin-2-basierte Therapie versagt hat oder die für solch eine Therapie nicht geeignet sind. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Inhaber der Zulassung:** Bayer Pharma AG, 13342 Berlin, Deutschland. **Verschreibungs-/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Weitere Angaben zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Stand der Information:** 02/2013.

Die klinische Rolle der kontrastmittelverstärkten MRT in der morphologischen und funktionellen Diagnostik von Erkrankungen der Leber und Gallenwege

A. Ba-Ssalamah¹, N. Bastati¹, R. Nolz¹, A. Wibmer¹, W. Schima²

Kurzfassung: Im klinischen Alltag ist die korrekte nichtinvasive Diagnose einer fokalen Leberläsion bzw. einer diffusen Leberparenchymerkrankung oder Gallengangserkrankung erstrebenswert und unabdingbar. Eine morphologische Abklärung dieser Erkrankungen erfolgt heutzutage anhand von Schnittbildverfahren wie CT und MRT sowie mittels Ultraschall. Die MRT stellt aufgrund kontinuierlicher technischer Weiterentwicklungen und Verbesserungen die sensitivste Bildgebungsmodalität für diese Indikationen dar. Die Applikation von Kontrastmittel (KM), insbesondere der hepatobiliären oder hepatospezifischen KM, ermöglicht zusätzliche funktionelle Informationen und in weiterer Folge

eine erhöhte diagnostische Genauigkeit des breiten Spektrums der hepatobiliären Erkrankungen.

Schlüsselwörter: MRT, hepatobiliäre Erkrankungen, Kontrastmittel

Abstract: The Role of Contrast-Enhanced MRI in the Morphologic and Functional Diagnosis of the Liver and Biliary Duct Disorders.

An accurate and noninvasive diagnosis of a focal liver lesion, diffuse liver parenchymal disease, or a biliary disorder without the need for biopsy or ERCP is within reach. Recently, the morphologic evaluation of hepatobiliary diseases has

become available by using cross-sectional imaging, including US, CT, and MRI. MRI, due to continuous technical developments, is the most sensitive and specific imaging modality for hepatobiliary dysfunctions. Furthermore, the administration of contrast material, particularly hepatobiliary or liver-specific contrast agents, can provide us with additional functional information, and thus, increases the diagnostic accuracy of a broad spectrum of hepatobiliary diseases. *J Gastroenterol Hepatol Erkr* 2013; **11** (4): 6–13.

Key words: MRI, hepatobiliary diseases, contrast agents

■ Einleitung

Die Magnetresonanztomographie (MRT) der Leber und der Gallenwege (MRCP) hat sich in der täglichen Routine als die sensitivste und spezifischste Bildgebungsmodalität etabliert. Diese Technik erlaubt dank zahlreicher Sequenzen eine bessere Detektion und Charakterisierung der verschiedenen Leber- und Gallenwegserkrankungen. Eine Kontrastmittelgabe ist jedoch für das vollständige Untersuchungsprotokoll einer Leber-MRT erforderlich. Kontrastmittel (KM) sind Substanzen, welche helfen, pathologische Veränderungen in verschiedenen Bildgebungsmodalitäten besser abzugrenzen. Das ideale KM greift nicht nachteilig in den Stoffwechsel ein, es führt lediglich durch unterschiedlich starke Anreicherung in verschiedenen Geweben zur besseren Erkennbarkeit anatomischer Strukturen und fokaler oder diffuser pathologischer Veränderungen. Weiters ist eine Charakterisierung verschiedener Erkrankungen aufgrund unterschiedlich starker KM-Aufnahme möglich.

Generell nahm die Entwicklung der MRT-Kontrastmittel ihren Anfang in den 1980er-Jahren. Ursprünglich ging man davon aus, dass man in der Magnetresonanztomographie auf KM

verzichten könne und die Unterschiede der MR-Relaxationszeiten (als gewebetypischer Parameter) zwischen pathologischem und gesundem Lebergewebe genügend Informationen zur Detektion und Charakterisierung von Tumoren liefern würden [1]. Diese These konnte jedoch nur teilweise bestätigt werden. So gibt es Leberläsionen, welche die gleiche Signalintensität wie das umgebende Lebergewebe besitzen und daher ohne MRT-Kontrastmittel nicht nachweisbar und charakterisierbar sind [2]. Die in Relation zum Lebergewebe unterschiedliche KM-Aufnahme macht solche Läsionen eindeutig detektierbar. Eine sensitivere Detektion sowie spezifischere Charakterisierung hepatoaler Läsionen erforderte daher die Entwicklung von intravenös verabreichbarem KM [2]. Die ersten MRT-Kontrastmittel waren unspezifische Gadolinium-Chelate, deren Verteilung sich auf den Extrazellulärraum beschränkte. Diese extrazellulären KM haben noch immer ein breites Anwendungsspektrum und werden heutzutage in der MR-Diagnostik von Kopf/Hals, Wirbelsäule, Gelenken, Gefäßen etc. verwendet. Bei der Verwendung extrazellulärer unspezifischer KM stößt man jedoch in Bezug auf Detektion und Charakterisierung von Leberläsionen an Grenzen. Limitierender Faktor ist hierbei das uncharakteristische KM-Enhancement mit Überlappung des Anfärbeverhaltens mancher benignen und malignen Läsionen [3]. In den vergangenen Jahren sind diese MRT-Kontrastmittel jedoch leider in die Schlagzeilen geraten: So wurde 2006 erstmals über eine gravierende KM-assoziierte Nebenwirkung der Gadolinium-Chelat-haltigen KM, die Nephrogene Systemische Fibrose (NSF), bei einer Risikogruppe mit Niereninsuffizienz berichtet [4]. Positiv ist jedoch zu werten, dass in den vergangenen Jahren neben diesen unspezifischen Gadolinium-Chelaten auch leberspezifische, so genannte hepatobiliäre Kontrastmittel auf den Markt kamen. Die molekularen und zellulären Mechanismen dieser KM wurden genau untersucht [5, 6].

Eingelangt am 9. Jänner 2013; angenommen nach Revision am 5. Juni 2013; Pre-Publishing Online am 17. Juli 2013

Aus der ¹Universitätsklinik für Radiodiagnostik, Medizinische Universität Wien; ²Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Krankenhaus Göttlicher Heiland, KH der Barmherzigen Schwestern Wien und Sankt Josef Krankenhaus, Vinzenzgruppe, Wien

Korrespondenzadresse: Univ.-Lektor Ass.-Prof. Univ.-Doz. Dr. med. Ahmed Ba-Ssalamah, Universitätsklinik für Radiodiagnostik, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: ahmed.ba-ssalamah@meduniwien.ac.at

Der zusätzliche Vorteil der hepatobiliären KM gegenüber unspezifischen KM ist die bessere Detektion und Charakterisierung von hepatalen Raumforderungen, sowie durch den Effekt der hepatobiliären Ausscheidung die Möglichkeit einer funktionellen MR-Cholangiographie (MRC) [7, 8]. Es gibt derzeit hepatobiliäre (bimodale) KM, Gadoxetat (Gd-EOB-DTPA, Primovist®, Bayer Healthcare, Berlin, Deutschland) und Gadobenat (Gd-BOPTA, Multihance®, Bracco Imaging SpA, Mailand, Italien). Die bimodalen hepatobiliären KM sind gadoliniumbasierend, haben ein ähnliches dynamisches KM-Verhalten wie die extrazellulären KM, zeigen jedoch eine starke Aufnahme in den Leberzellen und eine Ausscheidung in den intra- und extrahepatalen Gallenwegen in der hepatobiliären Phase. Aufgrund des Gadoliniumgehaltes können diese KM ebenfalls potenziell eine NSF induzieren.

In diesem Artikel erläutern wir die Indikationen für den Einsatz der Magnetresonanztomographie in der hepatobiliären Diagnostik und erklären, wie man unter gezielter Verwendung hepatobiliärer KM die Diagnostik fokaler und diffuser hepatobiliärer Erkrankungen verbessern kann.

■ Fokale Leberläsionen: Detektion und Charakterisierung

Eine genaue Kenntnis des breiten Spektrums benigner und maligner fokaler Leberläsionen, aber auch so genannter Pseudoläsionen sowie der geeigneten radiologischen Untersuchungsmethoden ist essenziell, um eine sichere Diagnose bezüglich der Dignität und damit für das weitere Vorgehen bestimmen zu können. Damit wird eine Verunsicherung des Patienten und des behandelnden Arztes vermieden. Weiters können invasive, eventuell mit Komplikationen assoziierte Biopsien sowie zeit- und kostenintensive Verlaufskontrollen vermieden bzw. reduziert werden [9].

Zysten und Hamartome

Die Diagnose von simplen Leberzysten ist eine Domäne der Sonographie. Falls jedoch in Sonographie oder Computertomographie (CT) eine eindeutige Diagnose nicht möglich ist (vor allem bei kleinen Zysten < 1 cm), kann MR-tomographisch ohne Kontrastmittelgabe aufgrund des klassischen Erscheinungsbildes die Diagnose klar gestellt werden. Biliäre Hamartome (von Meyenburg'sche Komplexe), obwohl klinisch unbedeutend weil nicht krankheitswertig, sind in Sonographie und

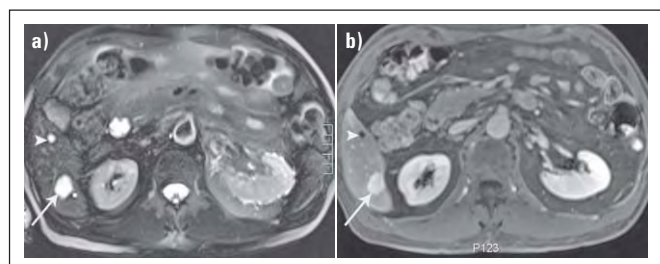


Abbildung 1: MRT-Kontrastmittel zur Differenzierung zwischen Leberzyste und Hämangiom. (a) T2-gewichtetes Bild zeigt 2 ähnlich erscheinende helle oder hyperintense Läsionen im Segment 6 des rechten Leberlappens (Pfeil und Pfeilspitze). Eine Differenzierung zwischen beiden Läsionen ist nicht möglich. (b) In dem T1-gewichteten Bild nach KM-Gabe zeigt das Hämangiom (Pfeil) eine kontinuierliche KM-Aufnahme von der arteriellen zur Äquilibriumphase (so genanntes „Pooling“), wobei die Zyste keine KM-Aufnahme aufweist und daher dunkler als das Lebergewebe ist.

CT oft irreführend. In schwierigen Fällen sowie beim Vorliegen einer malignen Grunderkrankung sind Zysten und biliäre Hamartome durch die fehlende KM-Aufnahme in der MRT gegenüber anderen Leberläsionen eindeutig differenzierbar (Abb. 1) [9, 10].

Hämangiome

Hämangiome sind die häufigsten gutartigen Leberläsionen mit einer Prävalenz von bis zu 20 % in der allgemeinen Bevölkerung. Diese einzeln oder multipel auftretenden Leberläsionen können eine Größe von < 1 cm bis > 20 cm aufweisen [11].

Das Erscheinungsbild der Hämangiome in der MRT ist durch die erhöhte homogene Signalintensität auf T2-gewichteten Sequenzen und die lobulierten Konturen charakterisiert (Abb. 1). Entscheidend für die Diagnosestellung eines Hämangioms ist aber das Kontrastmittelanflutungsverhalten in der CT oder MRT. Hier kann, je nach Hämangiomtyp, ein bestimmtes KM-Anfärbeverhalten (kapillär, kavernös oder Riesenhamangiom) beobachtet werden (Abb. 1). Alle Hämangiome inklusive des so genannten atypischen Hämangioms zeigen eine kontinuierliche KM-Akkumulation in den Spätsequenzen (so genanntes „Kontrastmittel-Pooling“), welches ein spezifisches diagnostisches Merkmal ist. Im Unterschied dazu weisen hypervaskularisierte oder zystische Metastasen in der Spätphase ein inhomogenes KM-Enhancement mit peripherem Auswaschen auf [3].

Fokale Noduläre Hyperplasie (FNH)

Die FNH ist eine weitere, sehr häufige gutartige Leberläsion mit einer Prävalenz von 3–5 % [12], die vor allem bei Frauen im reproduktiven Alter anzutreffen ist [13]. Für eine sichere Diagnosestellung der FNH (und zur Vermeidung einer Ultraschall- oder CT-gezielten Biopsie) ist eine MRT-Untersuchung mit hepatobiliärem KM sinnvoll. Da die FNH eine stark hypervaskularisierte Läsion darstellt, können durch den Einsatz die-

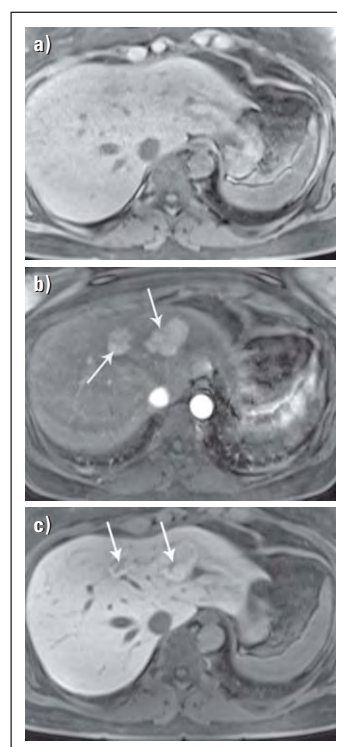


Abbildung 2: MRT-KM-Anfärbeverhalten bei Fokaler Nodulärer Hyperplasie (FNH). (a) In dem T1-gewichteten Bild ohne Kontrastmittel ist keine fokale Leberläsion zu erkennen, da FNHs meistens ähnliche Signalintensitäten (= Helligkeit) wie das umgebende Lebergewebe aufweisen. (b) Nach KM-Gabe zeigen die 2 nebeneinanderliegenden FNHs ein starkes KM-Enhancement in der arteriellen Phase und sind gut detektierbar. (c) 20 Minuten nach Gabe von Gadoxetat (Primovist®) zeigen die 2 nebeneinanderliegenden FNHs eine ähnliche KM-Aufnahme wie das umgebende Lebergewebe. Es demarkieren sich nun auch die charakteristischen (dunklen) Narben. Dies sind sichere radiologische Merkmale für die Diagnosestellung von FNHs.

ser KM sogar sehr kleine FNHs in der arteriellen Serie detektiert werden (Abb. 2) [10, 13, 14]. Weil FNHs aus regulären Hepatozyten bestehen, nehmen diese KM in der hepatobiliären Phase gleichartig oder sogar etwas stärker auf als das umgebende Leberparenchym, was eine eindeutige Charakterisierung solcher Läsionen erlaubt. Weiters wird die diagnostische Sicherheit durch die in der hepatobiliären Phase häufig am deutlichsten demarkierte zentrale Narbe erhöht (Abb. 2) [9]. Eine eindeutige und sichere nichtinvasive Diagnose ist in der täglichen klinischen Routine aufgrund der hohen Prävalenz der FNH sehr wichtig.

Hepatozelluläres Adenom (HCA)

Das hepatozelluläre Adenom ist ein seltener Tumor. Es kommt v. a. bei Frauen im reproduktionsfähigen Alter vor, die eine länger bestehende Einnahme östrogenhaltiger Kontrazeptiva in ihrer Anamnese aufweisen, aber auch bei Männern nach längerer Einnahme von Anabolika sowie bei Patienten mit Stoffwechsel- oder Speichererkrankungen [15]. Adenome können

solitär oder multipel auftreten, ab 10 Adenomen spricht man von einer Adenomatose [16, 17].

In der rezenten Literatur wurde das HCA in 4 Subgruppen nach den Kriterien der geno- und phänotypischen Klassifikation eingeteilt. Diese Subgruppen beinhalten (1) das unklassifizierte Adenom oder Mischtyp, (2) das inflammatorische Adenom, (3) das Hepatocyte-nuklear-factor-1 α - (HNF-1 α -) inaktiviertes Adenom (Steatotisches Adenom) und (4) das β -Catenin-aktivierte Adenom [17]. Diese Genotyp/Phänotyp-Subgruppen sind mit unterschiedlichen klinischen Prognosen assoziiert, wobei das β -Catenin-aktivierte Adenom das höchste Entartungsrisiko mit Entwicklung eines HCC zeigt. Es konnte gezeigt werden, dass eine enge Korrelation zwischen histopathologischer Klassifikation der Adenome und deren Merkmalen in der MRT besteht [18].

Adenome haben meistens ein typisches MR-Erscheinungsbild und KM-Anfärbeverhalten, wobei das erhöhte Signal auf T2-gewichteten Sequenzen, der Fettgehalt sowie die KM-Persistenz in den dynamischen Serien den Radiologen in den meisten Fällen ermöglichen, die Klassifikation eines Adenoms einem dem am häufigsten vorkommenden Subtyp, nämlich dem inflammatorischen oder steatotischen Adenom (Abb. 3, 4) zuzuordnen [18]. Weiters ist die Applikation von hepatobiliärem KM für eine eindeutige Differenzierung zwischen der FNH, welche eine Akkumulation des hepatobiliären KM aufweist, und dem Adenom, welches das hepatobiliäre KM auswäscht, definitiv möglich [10, 19]. Dies unterstreicht die klinische Relevanz der KM-verstärkten MRT und reflektiert sich wiederum direkt auf das Management der verschiedenen Adenomsubtypen.

Bei einer Größe > 5 cm ist aufgrund der Ruptur- und Einblutungsgefahr eine chirurgische Resektion empfehlenswert [20]. Bei Adenomen < 5 cm, welche MR-tomographisch nicht dem

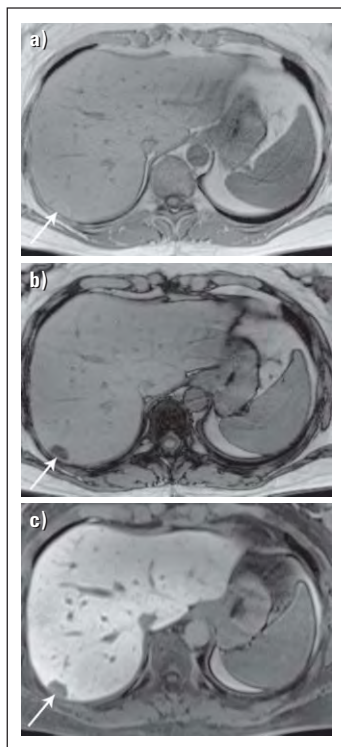


Abbildung 3: MRT-Erscheinungsbild und MRT-KM-Anfärbeverhalten des steatotischen Adenoms. **(a)** In dem T1-gewichteten Bild In-Phase ist das kleine steatotische Adenom im Segment 7 (Pfeil) aufgrund des Fettgehalts hyperintens (= hell). **(b)** In dem T1-gewichteten Bild Opposed-Phase ist das kleine steatotische Adenom im Segment 7 (Pfeil) typischerweise hypointens (= dunkel) geworden, der Beweis für die Fett-haltigkeit des Läsion. **(c)** 20 Minuten nach Gabe von Gadoxetat zeigt das kleine steatotische Adenom im Segment 7 (Pfeil) ein deutliches Auswaschen. Diese MRT-Merkmale erlauben die sichere Diagnose eines kleinen steatotischen Adenoms und indizieren eine Verlaufskontrolle.

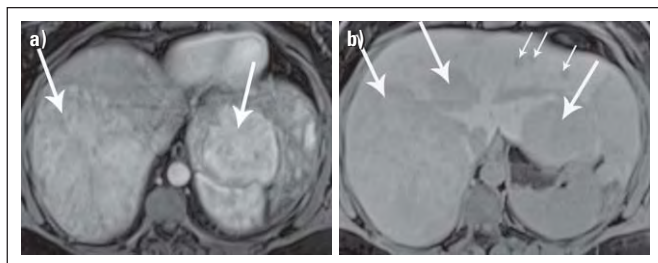


Abbildung 4: MRT-KM-Anfärbeverhalten des inflammatorischen Adenoms. **(a)** In dem T1-gewichteten Bild in der arteriellen Phase nach Gabe von Gadoxetat kommen mehrere, bis > 5 cm messende, hypervaskularisierte Raumforderungen in beiden Leberlappen zur Darstellung (Pfeile). **(b)** 20 Minuten nach Gabe von Gadoxetat zeigen die Raumforderungen in beiden Leberlappen (Pfeile) ein eindeutiges Auswaschen. Weitere kleine Adenome kommen durch das KM-Auswaschen besser zur Darstellung (kleine Pfeile). Diese MRT-Merkmale erlauben die sichere Diagnose von multifokalen inflammatorischen Adenomen. Die Größe des Adenoms und dessen Subtyp indizieren eine entsprechende gezielte Therapie auf Basis der KM-verstärkten MRT-Merkmale.

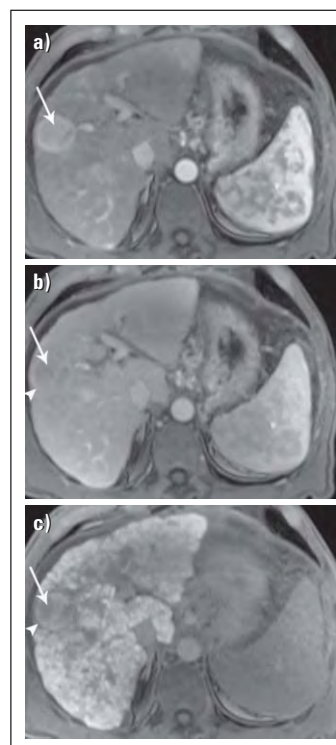


Abbildung 5: KM-Anfärbeverhalten des HCC. **(a)** In dem T1-gewichteten MRT-Bild zeigt sich in der arteriellen Phase nach KM-Gabe eine ca. 3 cm große, typischerweise hypervaskularisierte Raumforderung im rechten Leberlappen subkapsulär (Pfeil). **(b)** In dem T1-gewichteten Bild nach KM-Gabe zeigt die ca. 3 cm große Raumforderung im rechten Leberlappen subkapsulär (Pfeil) ein inhomogenes Wash-out. Die Kapsel zeigt eine KM-Aufnahme (kleiner Pfeil). **(c)** 20 Minuten nach Gabe von Gadoxetat zeigt die ca. 3 cm große Raumforderung im rechten Leberlappen subkapsulär (Pfeil) ebenfalls ein inhomogenes Wash-out (Pfeil), die Kapsel weist auch ein KM-Auswaschen auf (kleiner Pfeil). Die Darstellung des Ausmaßes der Leberzirrhose mit zahlreichen Regeneratknoten, fibrotischen Septen, sowie der Zeichen der portalen Hypertension mit Splenomegalie und Ösophagusvarizen hilft, eine angemessene Therapieentscheidung zu treffen.

steatotischen oder inflammatorischen Typ zugeordnet sind, ist eine Biopsie aufgrund der morphologischen Überlappung mit anderen malignen Leberläsionen bzw. dem Entartungspotenzial im Fall vom β -Catenin-aktivierten Adenom zur weiteren Verifizierung indiziert [17].

Hepatozelluläres Karzinom (HCC)

Das HCC ist die fünfthäufigste maligne Erkrankung und das dritthäufigste zum Tode führende Karzinom weltweit mit einer jährlichen Inzidenz von > 500.000 Neuerkrankungen [21]. Die Ursachen dafür sind in 90 % der Fälle die chronische Hepatitis B oder C oder die nutritiv-toxische Leberzirrhose mit einer mehrstufigen Entwicklung im Rahmen der so genannten Hepatokarzinogenese. Ein *De-novo*-Auftreten ist selten [22].

Die KM-Gabe ist für die Diagnoseerstellung eines HCC für alle Bildgebungsmodalitäten inklusive MRT essenziell. Typischerweise zeigt das HCC ein starkes arterielles Kontrastmittelehancement mit nachfolgendem Auswaschen in der portalvenösen und Äquilibriumphase (Abb. 5) [22, 23]. Dieses KM-Verhalten ist laut den 2010 Practice Guidelines der American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) für Läsionen > 1 cm Durchmesser eindeutig diagnostisch in CT oder MRT und ersetzt eine Biopsie [24].

Die dynamische KM-Aufnahme im Tumor korreliert mit der Entwicklung so genannter ungepaarter Arterien im Rahmen der Hepatokarzinogenese. Somit ist es möglich, das unterschiedliche Anfärbeverhalten verschiedener Knoten (Regeneratknoten, dysplastischer Knoten, kleines HCC) in Zusammenschau mit der Signalintensität in den verschiedenen Pulssequenzen in einer zirrhotischen Leber (Abb. 6) für die Differenzialdiagnose einzusetzen [22, 23]. Der Einsatz von hepatobiliären KM steigert unserer klinischen Erfahrung nach zudem deutlich die Sensitivität und Spezifität der MRT-Untersuchung (Abb. 6), was vor allem auf dem KM-Auswaschen in > 90 % der HCCs be-

ruht [25, 26]. Derzeit gibt es keine publizierten Studien, welche den Mehrwert der Gadoxetat-verstärkten MRT im Vergleich zur „klassischen“ KM-verstärkten MRT mit extrazellulären Gadolinium-Chelaten zeigen. Trotz der geringen applizierten Menge Gadolinium pro Kilogramm Körpergewicht im Falle der Gadoxetat-verstärkten MRT ist die Bildqualität in den dynamischen Serien vergleichbar, die hepatospezifische Phase bietet zusätzliche Information. Diese positiven Eigenschaften beruhen auf der hohen Relaxivität dieses KM. In rezenten Studien hat sich gezeigt, dass das KM-Anfärbeverhalten von HCC-Herden in der hepatobiliären Phase von Gadoxetat-verstärkten MRT positiv mit der Anzahl, Art und Lokalisation der Expression verschiedener Transportproteine, wie z. B. organischen Anionen-Membrantransporter (OATPs) und Multidrug Receptor Proteins (MRPs) korreliert, welche an verschiedenen Seiten der Zellmembran lokalisiert sind [5, 6].

Der Einsatz der hepatobiliären kontrastmittelverstärkten MRT ermöglicht nicht nur eine bessere Sensitivität und Spezifität der HCC, sondern auch eine zusätzliche Information zur Leberfunktion und zum Zirrhosegrad [8, 26, 27]. Diese funktionellen Informationen werden in Zusammenschau mit den morphologischen MRT-Veränderungen, dem klinischen Status sowie den Laborparametern zur optimalen Therapieentscheidung verwendet.

So ist die KM-verstärkte Bildgebung in der Lage, Patienten mit einem Frühkarzinom, welche von einer aggressiven Therapie im Sinne eines potenziellen kurativen Ansatzes profitieren könnten, oder Patienten mit intermediären oder fortgeschrittenen Tumorstadien, die von einer palliativen Therapie mit Lebensverlängerung profitieren, von jenen zu unterscheiden, deren terminales Tumorstadium nur eine symptomatische Behandlung rechtfertigt (Abb. 5, 6).

Cholangiozelluläres Karzinom (CCC)

Das cholangiozelluläre Karzinom (CCC) stellt das zweithäufigste primäre Karzinom der Leber dar und nimmt histologisch seinen Ursprung vom Epithel des Gallengangssystems. Das CCC wird je nach anatomischer Lokalisation in ein intra- und extrahepatisches bzw. je nach Wachstumstyp in eine „peripher umschriebene Raumforderung“, ein periduktales und ein intraduktales CCC eingeteilt. Das CCC am Leberhilus (Klatskin-Tumor) wächst meist peri- bzw. intraduktal und wird im Vergleich zum peripheren CCC aufgrund der Obstruktion der zentralen Gallengänge früher entdeckt [28]. Das Verhalten von

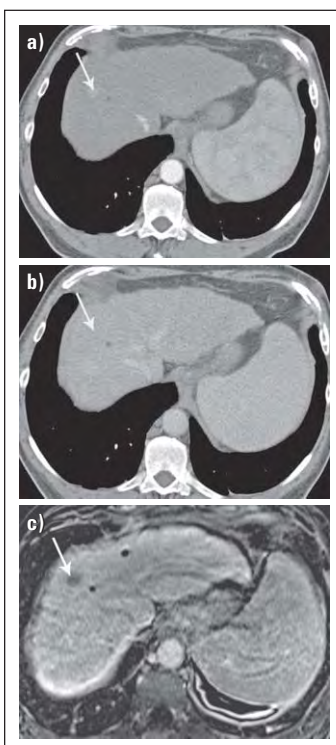


Abbildung 6: KM-verstärkte MRT charakterisiert ein HCC besser als KM-verstärkte CT. **(a)** KM-verstärktes CT-Bild in der arteriellen Phase zeigt eine ca. 1 cm große, flauere hypervaskularisierte Läsion im rechten Leberlappen (Pfeil). **(b)** Im KM-verstärkten CT-Bild in der portalvenösen Phase ist die ca. 1 cm große, flauere hypervaskularisierte Läsion im rechten Leberlappen nicht erkennbar. Somit ist eine eindeutige Diagnose eines HCC (gegenüber einem dysplastischen Knoten) nicht möglich. **(c)** 20 Minuten nach Gabe von Gadoxetat zeigt die ca. 1 cm große Läsion im rechten Leberlappen ein eindeutiges Wash-out. Somit ist eine Differenzierung des HCC möglich.

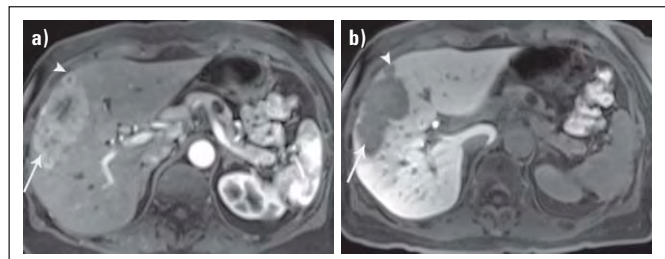


Abbildung 7: Cholangiozelluläres Karzinom (CCC): bessere Darstellung kleiner Satellitenläsionen in der MRT. **(a)** In dem T1-gewichteten Bild in der arteriellen Phase nach Gabe von Gadoxetat kommen ein ca. 6 cm großer hypervaskularisierter Tumor im rechten Leberlappen subkapsulär (Pfeil) und eine kleine Satellitenläsion (Pfeilspitze) zur Darstellung. **(b)** 20 Minuten nach Gabe von Gadoxetat zeigen der ca. 6 cm große Tumor sowie die Satellitenläsion im rechten Leberlappen subkapsulär ein deutliches Wash-out (Pfeil und Pfeilspitze).

hepatobiliären Kontrastmitteln entspricht im Falle des CCC in der dynamischen arteriellen und portalvenösen Phase im Wesentlichen jenem von extrazellulären Kontrastmitteln (Abb. 7). Aufgrund ihres fibrösen Stomas reichern manche CCC-Typen extrazelluläres Kontrastmittel verzögert und kontinuierlich an. Da jedoch die Zellen dieses Adenokarzinoms hepatospezifische KM nicht aufnehmen können, lassen sich kleine Satellitenläsionen bzw. Metastasen besonders gut in der hepatobiliären Phase nach etwa 20 Minuten detektieren (Abb. 7) [25, 29]. Im Falle eines zentralen CCC (Klatskin-Tumor), welches in der Regel mit einer Gallenwegsobstruktion und einem erhöhten Bilirubin Spiegel assoziiert ist, stellt die Kombination aus Gadolinium-verstärkter T1-gewichteter Sequenz und diffusionsgewichteten Sequenzen unserer Erfahrung nach diagnostisch die Methode der Wahl dar.

Metastasen

Lebermetastasen stammen meist von kolorektalen Karzinomen, gefolgt von Magen- und Mammakarzinomen bzw. Bronchialkarzinomen [30]. Metastasen können hypervaskularisiert, hypovaskularisiert, zystisch, verkalkt oder eingeblutet zur Darstellung kommen [25].

Nach Kontrastmittelgabe zeigen Metastasen in der arteriellen Phase oft ein ringförmiges Enhancement (des vitalen Tumorrandes) mit korrespondierendem, peripherem ringförmigem Auswaschen in der portalvenösen und Äquilibriumphase [22, 31]. Hepatobiliäre KM erhöhen zusätzlich die Sensitivität der MRT im Nachweis von Metastasen < 1 cm, weil diese keine KM-Aufnahme in einer hepatobiliären Phase zeigen und sich somit besser demarkieren [25]. Für die präoperative Evaluierung von Lebermetastasen ist die MRT nach Applikation von hepatobiliären KM die sensitivste Bildgebungsmodalität. Vor allem bei Vorliegen einer Steatose, wie sie oft nach neoadjuvanter Chemotherapie auftritt, ist die MRT der CT im Nachweis kleiner Lebermetastasen überlegen (Abb. 8) [32].

■ Funktionelle Bildgebung

Kontrastmittelverstärkte Magnetresonanzcholangiographie (MRC)

Die beiden bimodalen hepatobiliären KM Gadoxetat und Gadobenat können bei optimiertem Untersuchungsprotokoll auch zur funktionellen Leberbildgebung angewendet werden. Der große Vorteil von Gadoxetat gegenüber Gadobenat ist die rasche Aufnahme von etwa 50 % der injizierten KM-Menge in

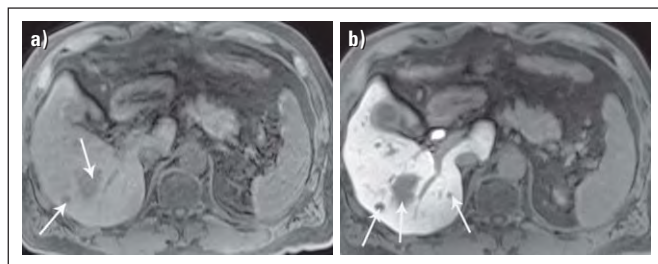


Abbildung 8: Gadoxetat-verstärkte MRT verbessert die Detektion von kleinen Lebermetastasen. **(a)** In dem T1-gewichteten MRT-Bild ohne Kontrastmittel sind 2 Metastasen zu sehen (Pfeile). **(b)** 20 Minuten nach Gabe von Gadoxetat erkennt man zusätzliche kleine Metastasen, bedingt durch den erhöhten Gewebekontrast (Pfeile). Die Detektion kleiner Metastasen ist in der präoperativen Abklärung sehr wichtig und für die Therapieplanung entscheidend.

die Hepatozyten. Dadurch wird ca. 10–20 Minuten nach KM-Applikation eine hepatobiliäre Phase erreicht. Das Plateau des Enhancements hält dabei > 3 Stunden an [3]. Ein weiterer Vorteil von Gadoxetat liegt darin, dass etwa 50 % des injizierten KM über die Gallenwege ausgeschieden wird. Aus diesem Grund lassen sich mittels Gadoxetat ebenfalls die Gallenwege sehr gut, rasch und standardisiert untersuchen.

Aufgrund der Tatsache, dass sowohl beide bimodalen KM als auch Bilirubin denselben Transportmechanismus zur Aufnahme in die Hepatozyten benutzen, ist die morphologische Beurteilbarkeit der Gallenwege bei erhöhtem Serum-Bilirubin (> 3 mg/dl) eingeschränkt, da es zu einer verzögerten bzw. fehlenden KM-Ausscheidung über die Gallenwege kommt [8]. Dies ermöglicht jedoch, eindeutig zwischen intrahepatischer Cholestase und extrahepatischer bzw. mechanischer Obstruktion zu unterscheiden. Die Darstellung der Gallenwege sowie deren funktionelle Beurteilung bezüglich der Exkretion ist von großem diagnostischem Nutzen. So kann anhand der hepatobiliären KM eine funktionelle MR-Cholangiographie (MRC) durchgeführt werden, welche die „konventionelle“ MR-Cholangiographie ergänzt [33]. Dadurch lassen sich morphologische Veränderungen wie ein mechanischer Verschluss von einer intrahepatischen Cholestase bzw. funktionellen Störung wie einer Sphinkter-Oddi-Dysfunktion unterscheiden. Auch der Ausschluss einer durch ein kreuzendes Gefäß bedingten Pseudostenose bzw. eine durch ein Konkrement bedingte Teilobstruktion können dadurch eindeutig differenziert werden [7]. Eine solch eindeutige Differenzierung ist für das therapeutische Vorgehen sehr entscheidend.

Weitere Vorteile der hepatobiliären KM betreffen vor allem die Darstellung anlagebedingter Gallenwegserkrankungen und postoperative Komplikationen, wie Gallefisteln, Biliome etc. [27, 34]. Die KM-verstärkte MRC kann als nichtinvasive Methode zur Abklärung der primär sklerosierenden Cholangitis (PSC) eingesetzt (Abb. 9) werden und erlaubt sogar die Detek-

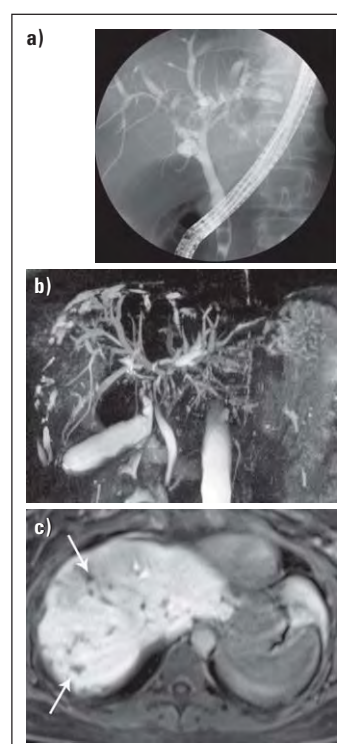


Abbildung 9: Nichtinvasive Diagnose der Primär sklerosierenden Cholangitis (PSC) mit MRT im Vergleich zur ERCP. **(a)** Die diagnostische ERCP zeigt vor allem linksseitig Konturunregelmäßigkeiten der Gallenwege. **(b)** In der konventionellen MR-Cholangiographie (in der Gallenflüssigkeit als natürliches „Kontrastmittel“ fungiert) erkennt man deutlich die starke diffuse Ausprägung der Erkrankung mit Konturunregelmäßigkeiten und zahlreichen kurzstreckigen Stenosen sowie Dilatationen der intrahepatischen Gallenwege in beiden Leberlappen. **(c)** Nach Gabe von leberspezifischem Kontrastmittel (Gadoxetat) demarkieren sich subkapsuläre Areale im rechten Leberlappen, welche vermindert Kontrastmittel aufnehmen (Pfeile), hinweisend auf eine chronische Entzündung mit konsekutiven Leberparenchymschäden.

tion von Frühzeichen dieser Erkrankung [35]. Kriterien dafür sind die segmental fehlende KM-Ausscheidung der intrahepatalen Gallenwege sowie die konsekutive verminderte Kontrastierung des umgebenden, segmentalen zugehörigen Leberparenchyms, offenbar aufgrund einer chronischen Leberzellschädigung (Abb. 9). Von klinischer Relevanz sind rezente Ergebnisse, welche zeigen, dass aufgrund der KM-Aufnahme und Ausscheidung mittels Gadoxetat-verstärkter MRT eine Überlebensprognose lebertransplantierten Patienten getroffen werden kann [36].

Diffuse Lebererkrankungen

Steatose, Fibrose und Zirrhose stellen die häufigsten diffusen Lebererkrankungen dar, welche aufgrund der inhomogenen Strukturalterationen des Leberparenchyms zu charakteristischen Merkmalen in den unterschiedlichen radiologischen Bildgebungsmodalitäten führen. Verschiedene neue MR-Sequenzen, wie Chemical Shift Imaging, diffusionsgewichtete Sequenzen (DWI), Susceptibility-Weighted Imaging (SWI) etc., wurden für die Detektion, Charakterisierung und Graduierung solcher diffuser Lebererkrankungen eingesetzt. Aus einer gewöhnlichen Steatose (NAFL) kann sich die so genannte Nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH) entwickeln, welche stufenweise zu einer irreversiblen Fibrose und schließlich zur Zirrhose fortschreitet. Zur Beurteilung der hepatalen Steatose und Fibrose mittels MRT sind derzeit die MR-Elastographie, die MR-Spektroskopie und das (adaptierte) Chemical Shift Imaging die Methoden der Wahl. Inwieweit die (mit hepatobiliärem) KM verstärkte MRT hier zukünftig eine Rolle spielen wird, ist derzeit noch nicht abzuschätzen [37]. In einer rezent veröffentlichten Studie von Watanabe et al. wies die MR-Bildgebung mit Gadoxetat eine bessere Korrelation zum Fibroestadium als die MR-Diffusionsbildgebung oder hämatologische und klinische Parameter auf [38]. Funktionell reflektiert eine verminderte hepatozelluläre Aufnahme (Abb. 10) und Ausscheidung von Gadoxetat eine schlechte Synthese- und Exkretions-

leistung der Leber offenbar durch Reduktion der Anzahl, aber auch Verminderung der Funktion der noch verbliebenen Hepatozyten im Rahmen einer Fibrose oder Zirrhose [27, 38, 39]. Aus diesem Grund können die genannten diffusen Lebererkrankungen durch den spezifischen KM-Einsatz besser detektiert und genauer graduiert werden [38]. Diese Informationen sind bei der Auswahl der Therapieoptionen von großer klinischer Relevanz.

■ Zusammenfassung

Die genaue Detektion und Differenzierung von fokalen und diffusen Leberveränderungen ist für das therapeutische Vorgehen entscheidend. Die verschiedenen radiologischen Verfahren sind bei sorgfältiger Anwendung vor allem in Kombination hervorragend für diese Aufgabe geeignet. Die sensitivste Methode in der Charakterisierung fokaler Leberläsionen stellt die MRT dar. In bestimmten Zentren sowie laut einzelnen Studien kann man mittels hepatobiliärer KM-verstärkter MRT bei der Diagnoseerstellung von diffusen Leberparenchym- und Gallengangserkrankungen neben morphologischen Veränderungen auch funktionelle Informationen erhalten. Da die Aufnahme und Ausscheidung dieses Kontrastmittels auf zellulärer Ebene erfolgt, kann man zukünftig nach Validierung der Daten von großen prospektiven Studien sowie der Reproduzierbarkeit von einer so genannten Biomarker-Bildgebung sprechen.

■ Interessenkonflikt

Der korrespondierende Autor verneint einen Interessenkonflikt.

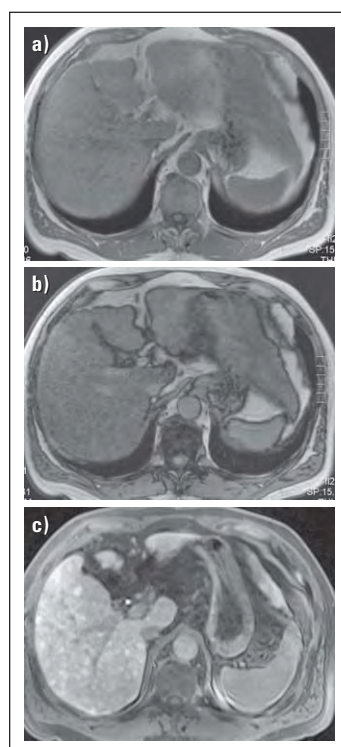


Abbildung 10: Diagnose von Steatose, Fibrose und Zirrhose. **(a)** In dem T1-gewichteten MRT-Bild In-Phase zeigt sich ein inhomogenes Signal der Leber, hinweisend auf eine diffuse Parenchymerkrankung. **(b)** In dem T1-gewichteten MRT-Bild Opposed-Phase zeigt sich ein deutlicher inhomogener Signalabfall der Leber im Vergleich zum In-Phase-Bild als Ausdruck der deutlichen inhomogenen Steatose. **(c)** Nach Gabe von Gadoxetat zeigt sich eine deutliche inhomogene Kontrastierung der Leber mit fehlender hepatobiliärer KM-Aufnahme im Bereich der fibrotischen Septen und eine verstärkte hepatobiliäre KM-Aufnahme im Bereich der Regeneratknoten, im Rahmen der begleitenden starken Leberfibrose/Zirrhose.

■ Relevanz für die Praxis und Fragen

Der Einsatz der hepatobiliären kontrastmittelverstärkten MRT ermöglicht uns eine bessere und sichere Diagnose der Leber- und Gallenwegserkrankungen durch simultane morphologische und funktionelle Informationen.

1. Die Detektion und Charakterisierung verschiedener Leber- und Gallenwegserkrankungen in der kontrastmittelverstärkten MRT basiert auf

- unterschiedlich starker Kontrastmittel- (KM-) Aufnahme und unterschiedlich starker Anreicherung in verschiedenen Geweben
- kompletter Verstoffwechselung des KM im Leberparenchym
- fehlenden Transportmechanismen der Hepatozyten
- Verstoffwechselung in den Phagozyten

2. Welche der folgenden fokalen Leberläsionen nimmt regelmäßig KM auf?

- Leberzysten
- Biliäre Hamartome (oder von-Meyenburg-Komplexe)
- Steatose- oder Non-Steatose-Areale
- Fokale Noduläre Hyperplasie (FNH)

3. **Basierend auf Herdgröße und KM-Anfärbeverhalten unter Verwendung extrazellulärer nichtspezifischer KM kann man folgende Hämangiome klassifizieren:**
 - a) Kapilläres Hämangiom
 - b) Kavernöses Hämangiom
 - c) Riesenhämangiom
 - d) Alle genannten Hämangiomtypen sind zutreffend
4. **Welche der folgenden fokalen Leberläsionen kann unter Verwendung hepatobiliärer Kontrastmittel verlässlich diagnostiziert werden?**
 - a) Atypisches Hämangiom
 - b) Adenom
 - c) HCC in Nichtleberzirrhose
 - d) Fokale noduläre Hyperplasie
5. **Basierend auf dem Geno- und Phänotyp kann man die genannten Adenome neuerdings klassifizieren. Welche Antwort ist falsch?**
 - a) Riesenadenom
 - b) Inflammatorisches Adenom
 - c) Beta-Catenin-mutiertes Adenom
 - d) Steatotisches Adenom
6. **Die erhöhte Detektionsrate von Metastasen und cholangiozellulärem Karzinom unter Verwendung von Gadoxetat-verstärkter MRT der Leber ist erklärbar durch (welche Antwort ist falsch?):**
 - a) Starke KM-Aufnahme des gesunden Leberparenchyms in der hepatobiliären Phase.
 - b) Eine fehlende KM-Aufnahme der Metastasen und cholangiozellulären Karzinome in der hepatobiliären Phase.
 - c) Einen großen Kontrastunterschied zwischen gesundem Leberparenchym und dieser malignen Läsion.
 - d) Starke Vaskularisierung von Metastasen und cholangiozellulärem Karzinom.
7. **Die großen Vorteile von Gadoxetat gegenüber Gadobonat bei der kontrastmittelverstärkten MRCP sind (welche Antwort ist falsch?):**
 - a) Die rasche Aufnahme von etwa 50 % der injizierten KM-Menge in die Hepatozyten.
 - b) Circa 10–20 Minuten nach Gadoxetat-Applikation wird die hepatobiliäre Phase erreicht.
 - c) Ein weiterer Vorteil von Gadoxetat liegt darin, dass etwa 50 % des injizierten KM über die Gallenwege ausgeschieden wird.
 - d) Die Beurteilbarkeit der Gallenwege bei erhöhtem Serum-Bilirubin (ab > 3 mg/dl) ist nicht eingeschränkt.
8. **Welche MR-Technik ist ideal zur Beurteilung folgender Krankheit:**
 - a) Die MRCP zur Beurteilung der Leberzirrhose
 - b) Kontrastmittelverstärkte MRT zum Nachweis von Lebermetastasen
 - c) Die MRT ohne Kontrastmittel zur Beurteilung des cholangiozellulären Karzinoms
 - d) Die MR-Angiographie zum Nachweis von Hämangiomen

Lösung:
siehe Impressum

Literatur:

1. Ba-Ssalamah A, Happel B, Kettenbach J, et al. [MRT of the liver. Clinical significance of nonspecific and liver-specific MRT contrast agents]. *Radiologe* 2004; 44: 1170–84.
2. Bastati-Huber N, Prosch H, Baroud S, et al. [New developments in MRI of the liver]. *Radiologe* 2011; 51: 680–7.
3. Ba-Ssalamah A, Uffmann M, Saini S, et al. Clinical value of MRI liver-specific contrast agents: a tailored examination for a confident non-invasive diagnosis of focal liver lesions. *Eur Radiol* 2009; 19: 342–57.
4. Wang Y, Alkasab TK, Narin O, et al. Incidence of nephrogenic systemic fibrosis after adoption of restrictive gadolinium-based contrast agent guidelines. *Radiology* 2011; 260: 105–11.
5. Kitao A, Matsui O, Yoneda N, et al. The uptake transporter OATP8 expression decreases during multistep hepatocarcinogenesis: correlation with gadoxetic acid enhanced MR imaging. *Eur Radiol* 2011; 21: 2056–66.
6. Kitao A, Zen Y, Matsui O, et al. Hepatocellular carcinoma: signal intensity at gadoxetic acid-enhanced MR imaging – correlation with molecular transporters and histopathologic features. *Radiology* 2010; 256: 817–26.
7. Lee NK, Kim S, Lee JW, et al. Biliary MR imaging with Gd-EOB-DTPA and its clinical applications. *Radiographics* 2009; 29: 1707–24.
8. Tschirch FT, Struwe A, Petrowsky H, et al. Contrast-enhanced MR cholangiography with Gd-EOB-DTPA in patients with liver cirrhosis: visualization of the biliary ducts in comparison with patients with normal liver parenchyma. *Eur Radiol* 2008; 18: 1577–86.
9. Baroud S, Bastati N, Prosch H, et al. [Benign focal hepatic lesions]. *Radiologe* 2011; 51: 688–96.
10. Ba-Ssalamah A, Baroud S, Bastati N, et al. MR imaging of benign focal liver lesions. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2010; 18: 403–19.
11. Caseiro-Alves F, Brito J, Araujo AE, et al. Liver haemangioma: common and uncommon findings and how to improve the differential diagnosis. *Eur Radiol* 2007; 17: 1544–54.
12. Giannitrapani L, Soresi M, La Spada E, et al. Sex hormones and risk of liver tumor. *Ann NY Acad Sci* 2006; 1089: 228–36.
13. Ba-Ssalamah A, Schima W, Schmook MT, et al. Atypical focal nodular hyperplasia of the liver: imaging features of non-specific and liver-specific MR contrast agents. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 179: 1447–56.
14. Zech CJ, Grazioli L, Breuer J, et al. Diagnostic performance and description of morphological features of focal nodular hyperplasia in Gd-EOB-DTPA-enhanced liver magnetic resonance imaging: results of a multicenter trial. *Invest Radiol* 2008; 43: 504–11.
15. Bioulac-Sage P, Laumonier H, Laurent C, et al. Hepatocellular adenoma: what is new in 2008. *Hepatol Int* 2008; 2: 316–21.
16. Ribeiro A, Burgart LJ, Nagorney DM, et al. Management of liver adenomatosis: results with a conservative surgical approach. *Liver Transpl Surg* 1998; 4: 388–98.
17. Bioulac-Sage P, Laumonier H, Couchy G, et al. Hepatocellular adenoma management and phenotypic classification: the Bordeaux experience. *Hepatology* 2009; 50: 481–9.
18. Katabathina VS, Menias CO, Shanbhogue AK, et al. Genetics and imaging of hepatocellular adenomas: 2011 update. *Radiographics* 2011; 31: 1529–43.
19. Bieze M, van den Esschert JW, Nio CY, et al. Diagnostic accuracy of MRI in differentiating hepatocellular adenoma from focal nodular hyperplasia: prospective study of the additional value of gadoxetate disodium. *AJR Am J Roentgenol* 2012; 199: 26–34.
20. Bioulac-Sage P, Laumonier H, Cubel G, et al. Hepatic resection for inflammatory hepatocellular adenomas: pathological identification of micronodules expressing inflammatory proteins. *Liver Int* 2010; 30: 149–54.
21. Lai EC, Lau WY. The continuing challenge of hepatic cancer in Asia. *Surgeon* 2005; 3: 210–5.
22. Moritz T, Prosch H, Schuster H, et al. [Malignant focal liver lesions]. *Radiologe* 2011; 51: 697–703.
23. Efremidis SC, Hytiroglou P, Matsui O. Enhancement patterns and signal-intensity characteristics of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: pathologic basis and diagnostic challenges. *Eur Radiol* 2007; 17: 2969–82.
24. Leoni S, Piscaglia F, Golfieri R, et al. The impact of vascular and nonvascular findings on the noninvasive diagnosis of small hepatocellular carcinoma based on the EASL and AASLD criteria. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 599–609.
25. Ba-Ssalamah A, Fakhrai N, Matzek WK, et al. Magnetic resonance imaging of liver malignancies. *Top Magn Reson Imaging* 2007; 18: 445–55.
26. Ahn SS, Kim MJ, Lim JS, et al. Added value of gadoxetic acid-enhanced hepatobiliary phase MR imaging in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Radiology* 2010; 255: 459–66.
27. Tamrazi A, Vasanawala SS. Functional hepatobiliary MR imaging in children. *Pediatr Radiol* 2011; 41: 1250–8.
28. Han JK, Choi BI, Kim AY, et al. Cholangiocarcinoma: pictorial essay of CT and cholangiographic findings. *Radiographics* 2002; 22: 173–87.
29. Peporte AR, Sommer WH, Nikolaou K, et al. Imaging features of intrahepatic cholangiocarcinoma in Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI. *Eur J Radiol* 2013; 82: e101–e106.
30. Layer G, Bohrer M. Radiologische Diagnostik von Lebertumoren Teil I: Allgemeine Krankheitsaspekte und radiologische Verfahren. *Radiologe* 2007; 47: 819–32.
31. Motosugi U, Ichikawa T, Onohara K, et al. Distinguishing hepatic metastasis from hemangioma using gadoxetic acid-enhanced magnetic resonance imaging. *Invest Radiol* 2011; 46: 359–65.
32. Berger-Kulemann V, Schima W, Baroud S, et al. Gadaxetic acid-enhanced 3.0 T MR imaging versus multidetector-row CT in the detection of colorectal metastases in fatty liver using intraoperative ultrasound and histopathology as a standard of reference. *Eur J Surg Oncol* 2012; 38: 670–6.
33. Holzapfel K, Breitwieser C, Prinz C, et al. [Contrast-enhanced magnetic reso-

nance cholangiography using gadolinium-EOB-DTPA. Preliminary experience and clinical applications]. Radiologe 2007; 47: 536–44.

34. Meyers AB, Towbin AJ, Serai S, et al. Characterization of pediatric liver lesions with gadoxetate disodium. Pediatr Radiol 2011; 41: 1183–97.

35. Frydrychowicz A, Jedynak AR, Kelcz F, et al. Gadoteric acid-enhanced T1-weighted MR cholangiography in primary sclerosing cholangitis. J Magn Reson Imaging 2012; 36: 632–40.

36. Wibmer A, Aliya Q, Steininger R, et al. Liver transplantation: impaired biliary excretion of gadoxate is associated with an inferior 1-year retransplantation-free survival. Invest Radiol 2012; 47: 353–8.

37. Tsuda N, Okada M, Murakami T. Potential of gadolinium-ethoxybenzyl-diethylene-triamine pentaacetic acid (Gd-EOB-DTPA) for differential diagnosis of nonalcoholic steatohepatitis and fatty liver in rats using magnetic resonance imaging. Invest Radiol 2007; 42: 242–7.

38. Watanabe H, Kanematsu M, Goshima S, et al. Staging hepatic fibrosis: comparison of gadoxetate disodium-enhanced and diffusion-weighted MR imaging – preliminary observations. Radiology 2011; 259: 142–50.

39. Chernyak V, Kim J, Rozenblit AM, et al. Hepatic enhancement during the hepatobiliary phase after gadoxetate disodium administration in patients with chronic liver disease: The role of laboratory factors. J Magn Reson Imaging 2011; 34: 301–9.

**Ass.-Prof. Univ.-Doz.
Dr. med. Ahmed Ba-Ssalamah**

MRT-Bereichleiter an der Abteilung für Allgemeine Radiologie und Kinderradiologie der Universitätsklinik für Radiodiagnostik, Medizinische Universität Wien. Er ist spezialisiert auf die Abdominal-Radiologie und Chef der gastro-abdominalen wissenschaftlichen Arbeitsgruppe. Sein Arbeitsfeld umfasst wissenschaftliche Entwicklungen im Bereich des Abdominal Imaging. Der Fokus seiner Arbeit liegt auf der Darstellung des Pankreas, Leber und Gallenwege sowie des Gastrointestinaltraktes, im Besonderen auf onkologischen Erkrankungen dieses Bereichs. Er hat bereits mehrere Publikationen zu diesem Themenkomplex veröffentlicht und auf den verschiedensten nationalen und internationalen radiologischen Kongressen (RSNA, ECR, ESGAR, ICIS, IDKD, etc.) Vorträge gehalten.



Die CED-Welt von HUMIRA®

Eine ganze Welt an Möglichkeiten.

Bei...

- mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn¹
- schwerem pädiatrischem Morbus Crohn¹
- mittelschwerer bis schwerer Colitis Ulcerosa¹



HUMIRA 10 YEARS*
adalimumab



¹ Fachinformation HUMIRA®, Stand November 2012 | ATHUG130074-13022013

* 10 Jahre bezieht sich auf HUMIRA® EMA Erstzulassung in der Rheumatologie im September 2003

Fachkurzinformation siehe Seite 22

Kontinenzprobleme und Darmfunktionsstörungen nach kolorektalen Resektionen

A. Rickert, P. Kienle

Kurzfassung: Darmfunktionsstörungen sind nach tiefer Rektumresektion häufig. Die typischen Symptome werden auch als „Low Anterior Resection Syndrome“ (LARS) zusammengefasst und beinhalten Inkontinenz, erhöhte Stuhlfrequenz, schmerzhafte und fraktionierte Stuhlentleerungen und imperativen Stuhldrang. Neueren Studien zufolge weisen bis zu 75 % der Patienten im Verlauf derartige Beschwerden auf. Der Wegfall des Kolons oder eines Teils davon wird dagegen in der Regel besser toleriert. Dennoch leiden zwischen 10 und 20 % der Patienten an einer Stuhlinkontinenz.

Die Therapie kann zumeist konservativ erfolgen (Ernährungsumstellung, medikamentös, Beckenbodengymnastik, Biofeedback). Neuere Therapieansätze sind die sakrale Nervenstimulation und die periphere Stimulation des N. tibialis posterior.

Eine operative Therapie mit permanenter Stomaanlage als Ultima Ratio ist nur selten erforderlich, bei schweren therapierefraktären Störungen aber eine sinnvolle Option.

Schlüsselwörter: Rektumresektion, Kolonresektion, Stuhlinkontinenz, „Low Anterior Resection Syndrome“, Darmfunktionsstörung

Abstract: Incontinence and Bowel Disorders After Colorectal Resection. Bowel disorders are frequent after low anterior rectal resection. The typical changes and symptoms, such as faecal urgency, frequent bowel movements, bowel fragmentation, and incontinence, are summarised as the so-called „low anterior resection syndrome“ (LARS). According to recent

studies, up to 75 % of patients show symptoms of this syndrome. Loss of the colon or a part thereof is better tolerated, but still about 10–20 % of patients suffer from incontinence.

Therapy is mostly conservative (dietary changes, medications, pelvic floor education, biofeedback). Newer therapeutic approaches are sacral nerve stimulation and peripheral tibial nerve stimulation. Surgical treatment by means of permanent colostomy is seldom necessary, but in severe disorders without improvement under conservative therapy it may be a useful option. **J Gastroenterol Hepatol Erkr 2013; 11 (4): 14–22.**

Key words: rectal resection, colonic resection, fecal incontinence, low anterior resection syndrome, bowel disorders

■ Einleitung

Die häufigsten Indikationen für kolorektale Resektionen sind das kolorektale Karzinom sowie benigne Erkrankungen, wie Divertikulitis und chronisch-entzündliche Darmerkrankungen. Heutzutage wird neben der prozeduralen Morbidität und Letalität sowie onkologischen Qualitätsparametern zunehmendes Augenmerk auf langfristige postoperative Funktionseinschränkungen und Folgekrankheiten sowie die damit verbundenen Lebensqualitätseinbußen gelegt.

Kolorektale Resektionen können zu Inkontinenz, erhöhter Stuhlfrequenz, Stuhldrang und Stuhlentleerungsstörungen führen. Insbesondere nach Rektumresektionen sind diese Störungen häufig. Die Weiterentwicklung von Staplertechniken und die zunehmende Verbreitung der intersphinkteren Rektumresektion haben die Rate an kontinenzerhaltenden Eingriffen auch bei tiefen Karzinomen deutlich gesteigert. Gerade hier ist aber das funktionelle Ergebnis nicht immer zufriedenstellend. Der Mechanismus und die Behandlung dieser postoperativen Störungen werden daher zunehmend diskutiert [1, 2].

Die Arbeit gibt einen Überblick über Inzidenz, Pathomechanismen, Diagnostik und mögliche Behandlungsoptionen.

■ Begriffsbestimmung Inkontinenz und Darmfunktionsstörungen

Die einfache Einteilung der Inkontinenz in Grade (I° für Winde, II° für flüssigen Stuhl, III° für festen Stuhl) ist wenig geeignet, die durch die Inkontinenz entstehende Beeinträchtigung im täglichen Leben adäquat abzubilden. Je nach individueller Situation kann eine erstgradige Inkontinenz viel beeinträchtigender erlebt werden als eine drittgradige Inkontinenz. Besser geeignet sind hier so genannte Inkontinenz-Scores, von denen eine ganze Reihe beschrieben worden ist. In der Praxis häufig angewendete Scores sind der Cleveland Clinic Incontinence Score (Wexner-Score, Tab. 1) und der validierte Fecal Incontinence Severity Index [3].

Die Funktionsstörungen nach tiefer Rektumresektion werden auch als „Low Anterior Resection Syndrome“ (LARS) zusammengefasst. Hierunter werden folgende Symptome subsumiert [4–6]:

- Inkontinenz für Winde und flüssigen Stuhl
- Erhöhte Stuhlfrequenz

Tabelle 1: Wexner-Score

	Nie	Selten	Manchmal	Meist	Immer
Inkontinenz für festen Stuhl	0	1	2	3	4
Inkontinenz für flüssigen Stuhl	0	1	2	3	4
Inkontinenz für Gase	0	1	2	3	4
Tragen von Einlagen	0	1	2	3	4
Beeinträchtigung des Lebensstils	0	1	2	3	4

0 Punkte: vollständig kontinent; 20 Punkte: vollständig inkontinent

Selten (< 1×/Monat), manchmal (< 1×/Woche), meistens (jede Woche 1× bis mehrmals), immer (1× oder mehrmals am Tag)

Eingelangt am 17. Jänner 2013; angenommen am 19. März 2013; Pre-Publishing Online am 13. Mai 2013

Aus der Chirurgischen Klinik, Universitätsmedizin Mannheim, Deutschland

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Peter Kienle, Chirurgische Klinik, Universitätsmedizin Mannheim, D-68167 Mannheim, Theodor-Kutzer-Ufer 1–3; E-Mail: peter.kienle@umm.de

- Schmerzhafte Stuhlentleerung
- Fraktionierte unvollständige Stuhlentleerung

Für das LARS wurde kürzlich ein eigener Score entwickelt und validiert [1], welcher eine Einteilung in kein, Minor- und Major-LARS trifft (Tab. 2). Die Spezifität und Sensitivität betragen 83 % bzw. 73 %. Beide erwähnte Scores berücksichtigen auch den Einfluss auf die Lebensqualität. Insgesamt ist der Vergleich zwischen verschiedenen Studien aufgrund der Vielzahl an verwendeten Definitionen und Score-Systemen schwierig.

■ Inzidenz nach Kolonresektionen

Nach segmentalen Kolonresektionen ist die Stuhlfrequenz bei > 90 % der Patienten normal (bis 3 Stuhlgänge pro Tag). 80 % der Patienten sind kontinent. Bei etwa 10 % liegt eine Inkontinenz vor, die die Lebensqualität allerdings nicht beeinträchtigt. Lediglich 10 % der Patienten nach segmentaler Kolonresektion beklagen eine Inkontinenz, welche den Lebensstil beeinträchtigt [7, 8]. Eine aktuelle Umfrage an 249 Patienten nach Sigmaresektion (Rücklaufquote der Fragebögen 77 %) berichtet dagegen von einer klinisch relevanten Inkontinenz bei 25 % der Patienten [9].

Nach ausgedehnten Kolonresektionen (subtotale Kolektomie mit Ileosigmoidostomie bzw. Ileorektostomie) wird von einer Inkontinenzrate von bis zu 30 % berichtet. Hier findet sich auch eine im Vergleich zur segmentalen Kolonresektion erhöhte Stuhlfrequenz, sodass von einer kombinierten Genese aus erhöhter Stuhlmenge und fehlender Reservoirfunktion auszugehen ist [8].

■ Inzidenz nach Rektumresektionen und Proktokolektomie

In einer kürzlich publizierten Studie [1] an > 1000 Patienten nach tiefer anteriorer Rektumresektion (TAR) war bei 75 % ein LARS in mehr oder weniger starker Ausprägung vorhanden. Weitere Serien mit geringeren Patientenzahlen divergieren erheblich hinsichtlich der Häufigkeit postoperativer funktioneller Störungen. So wird von Inkontinenzraten zwischen 0 und 70 %, von rektalen Entleerungsstörungen zwischen 16 und 74 % und von einem imperativen Stuhlbrand zwischen 12 und 45 % der Patienten nach tiefer anteriorer Rektumresektion (TAR) berichtet [10–20].

Nach hoher anteriorer Rektumresektion liegt eine postoperative Inkontinenz bei ca. 30 % der Patienten vor [7].

Die bisherige Annahme, dass anorektale Funktionseinschränkungen nach Rektumresektion von transientem Charakter sind, wird durch Studien mit einem Follow-up von teilweise > 10 Jahren zum Teil widerlegt [6, 10, 15].

Nach Proktokolektomie mit ileoanalem Pouch liegt die Anzahl der Patienten, welche partiell inkontinent sind, nach einem Jahr bei knapp 30 % und nach 10 Jahren bei > 50 % [21]. Eine Zunahme der Inkontinenz mit dem Alter wird nach ileoanaler Pouchanlage beschrieben.

Die Rate anorektaler postoperativer Funktionsstörungen nach Rektumresektion ist von folgenden Faktoren abhängig:

- Höhe der Anastomose
- Anastomosentechnik (Handnaht vs. Stapler)
- Resektionsausmaß (partielle mesorektale Resektion [PME] vs. totale mesorektale Exzision [TME] vs. intersphinktere Rektumresektion [ISR])
- Vorausgegangene Bestrahlung

Lokalisation der Anastomose und OP-Methode

Kolorektostomien < 4 cm *ab ano* zeigen Inkontinenzraten von 70 % im Vergleich zu 10 % bei Kolorektostomien mit einem Abstand *ab ano* > 4 cm [13]. In diesem Zusammenhang ist auch der Einfluss der OP-Methode zu sehen, also inwiefern eine hohe Rektumresektion mit partieller mesorektaler Exzision (PME) oder eine TAR oder sogar intersphinkteräre Resektion (ISR) mit totaler mesorektaler Exzision durchgeführt wird. Die totale mesorektale Exzision gilt für Rektumkarzinome im unteren und mittleren Drittel als Standard [22–24]. Inwieweit eine PME bei Karzinomen im oberen Rektumdrittel onkologisch gleichwertig ist, wird zurzeit im Rahmen der GAST-05-Studie untersucht. Wäre dies der Fall, könnte bei hohen Rektumkarzinomen (> 12 cm *ab ano*) eine PME statt TME bei gleichem onkologischem Ergebnis durchgeführt und die Rate an postoperativen Funktionseinschränkungen reduziert werden [25].

Bei der intersphinkterären Rektumresektion, auch als ultratiefe Rektumresektion bezeichnet, erfolgt eine Präparation im intersphinkterären Raum mit einer kompletten oder teilweisen Entfernung des internen Sphinkters sowie eine Rekonstruktion mittels koloanaler Handnaht. Es können mit dieser Methode auch Rektumkarzinome mit Lokalisation knapp oberhalb des Analkanals kurativ sphinktererhaltend operiert werden.

Tabelle 2: Low Anterior Resection Syndrome Score. Zusammensetzung des Scores aus 5 Parametern mit dem größten Einfluss auf die Lebensqualität (multivariate Analyse) in 3–4 Ausprägungsgraden und ihre Häufigkeit bei Patienten, an denen der Score validiert wurde.

	n	%	Score
Inkontinenz für Winde			
Nie	97	19,8	0
< 1×/Woche	127	25,9	2
≥ 1×/Woche	267	54,4	4
Inkontinenz flüssiger Stuhl			
Nie	264	53,8	0
< 1×/Woche	184	37,5	3
≥ 1×/Woche	43	8,8	3
Stuhlfrequenz			
> 7×/Tag	35	7,1	4
4–7×/Tag	147	29,9	2
1–3×/Tag	268	54,6	0
< 1×/Tag	41	8,4	5
Gehäufte Stuhlentleerung			
Nie	85	17,3	0
< 1×/Woche	222	45,2	9
≥ 1×/Woche	184	37,5	11
Stuhlbrand			
Nie	144	29,3	0
< 1×/Woche	221	45,0	11
≥ 1×/Woche	126	25,7	16

LARS-Score: 0–20 Punkte: kein LARS; 21–29 Punkte: minor; 30–40 Punkte: major

Aktuelle Studien mit Langzeit-Follow-up zeigen, dass bei jeweils 30 % der Patienten nach diesem Eingriff Stuhlentleerungsstörungen oder Inkontinenz vorliegen [26]. Der Wexner-Score ist nach ISR im Vergleich zur tiefen anterioren Rektumresektion signifikant schlechter [eigene Daten, nicht gezeigt].

Strahlentherapie

Sowohl die prä- als auch die postoperative Radiatio hat einen negativen Effekt auf die Kontinenz. Patienten klagen nach Bestrahlung außerdem häufiger über fragmentierten Stuhl und imperativen Stuhldrang. Der anale Ruhedruck ist in der Regel nach Bestrahlung reduziert [27–30].

Handnaht vs. Stapler

Bei Patienten nach ileoanalem Pouch sind die nächtliche Kontinenz sowie der anale Ruhe- und Kneifdruck nach Stapler-Anastomose signifikant besser im Vergleich zur Handnaht [31].

■ Pathophysiologie

Kolonresektion

Die Hauptfunktion des Kolons besteht in der Reabsorption von Wasser und NaCl; dadurch werden täglich ca. 1,5 l Wasser zurückgewonnen.

Bei (ausgedehnten) Kolonresektionen kann es durch die fehlende Reabsorption zu Diarrhöen und Flüssigkeitsverlusten kommen. Die Zunahme des Stuhlvolumens bei gleichzeitiger Abnahme der Konsistenz kann dann auch bei normaler Sphinkterfunktion zu Inkontinenz führen. Dies ist v. a. nach Kolektomien und rechtsseitigen Kolonresektionen der Fall, da im rechten Hemikolon die Hauptmenge an Flüssigkeit reabsorbiert wird. Rechtsseitige Kolonresektionen führen durch den Wegfall der Bauhin'schen Klappe in einigen Fällen auch zur bakteriellen Fehlbesiedelung des Ileums und in der Folge zu Diarrhöen [32, 33]. Außerdem kann es bei größeren Ileumverlusten zu cholegenen Diarrhöen bei Gallensäureverlustsyndrom kommen [34].

Rektumresektion und Proktokolektomie

Eine multifaktorielle Genese wird für die gestörte anorektale Funktion nach Rektumresektion angenommen. Mögliche Ursachen sind:

- Verminderte Reservoirfunktion des Neorektems
- Verminderte Compliance des Neorektems
- Störung des anorektalen Inhibitionsreflexes/Verlust der Internusrelaxation
- Einschränkung der anorektalen Sensibilität
- Reduzierter Tonus von M. sphinkter ani internus und externus (Sphinkterverletzung, neurogen)
- Verminderte Darmpassage
- Erniedrigte Stuhlkonsistenz
- Erhöhtes Stuhlvolumen

■ Schädigung des analen Sphinkterapparats

Der autonom innervierte interne Sphinkter ist überwiegend für den Ruhetonus verantwortlich. Eine Schädigung führt zu unwillkürlichem Stuhlabgang (Stuhlschmierer). Eine Fehlfunktion des willkürlich innervierten externen Sphinkters führt zu Stuhldrang und Dranginkontinenz.

Ein konsistenter Befund nach Rektumresektion ist ein verminderter Ruhetonus als Ausdruck einer Dysfunktion des internen Sphinkters [35, 36]. Auch eine Reduktion im maximalen Kneifdruck wird berichtet [37]. Eine strukturelle Schädigung des internen Sphinkters tritt in bis zu 18 % der Fälle auf [38]. Eine direkte Schädigung des externen Sphinkters dagegen ist sehr selten. Patienten, bei denen im Rahmen einer Resektion ein Stapler transanal eingeführt wurde, hatten einen signifikant niedrigeren Ruhe- und Kneifdruck im Vergleich zu Patienten, bei denen eine andere Anastomosentechnik durchgeführt wurde [39].

■ Reduzierte Reservoirfunktion und Compliance des Neorektems

Die Reservoirfunktion des Rektums und seine Compliance, d. h. die Änderung der Wandspannung bei Änderung des Füllungsvolumens als Maß der Eigenelastizität des Rektums, sind von zentraler Bedeutung für eine normale Funktion. Nach Rektumresektion ist die Compliance häufig reduziert, was zur Zunahme der Stuhlinkontinenz führt [40].

Die Wichtigkeit des engen Zusammenwirkens zwischen Neorektum und Sphinkterapparat zeigt eine Studie an 73 Patienten nach tiefer anteriorer Rektumresektion. Zwei Faktoren wurden identifiziert, die sich bei Patienten mit guter bzw. schlechter anorektaler Funktion (Inkontinenz, Stuhldrang) unterschieden [41]:

1. Der Druck im oberen Anteil des Sphinkters nach rektaler Füllung mit Wasser
2. Die Höhe der Anastomose über der analen Hochdruckzone (< 3,5 cm)

Der anale Ruhe- und Kneifdruck als Ausdruck der Funktion des internen bzw. externen Sphinkters unterschied sich in dieser Studie nicht zwischen Patienten mit guter und schlechter Funktion.

Verkürzte Darmpassage, erhöhtes Stuhlvolumen und verminderte Stuhlinkontinenz aggravierend die Störungen bei Kolektomien mit rektaler Anastomose zusätzlich.

Ein Vergleich zwischen Patienten mit segmentaler Kolonresektion, Kolektomie mit Ileosigmoidostomie bzw. Kolektomie mit Ileorektostomie ergab einen erhöhten Inkontinenzscore nur für die Gruppe mit Ileorektostomie. Die Stuhlfrequenz war allerdings nach Kolektomie im Vergleich zur segmentalen Resektion erhöht [8].

■ Prävention durch OP-Technik

Aus funktioneller Sicht wäre es wünschenswert, möglichst viel Restrektum zu erhalten [41]. Dies ist natürlich bei der häufigsten Indikation zur Rektumresektion, dem Rektumkarzinom, in den unteren 2 Dritteln aus onkologischen Gründen nicht möglich.

Die Annahme, dass das verminderte Reservoirvolumen des Neorektems Ursache für Stuhldrang und Inkontinenz ist, hat zur Entwicklung diverser alternativer Rekonstruktionsmöglichkeiten geführt, welche im Vergleich zur End-End-Descendorektostomie eine bessere Funktion ergeben [42–46].

Die häufigsten verwendeten Rekonstruktionsverfahren sind:

- Kolon-J-Pouch
- Transverser Koloplastiepouch
- Seit-End-Kolorektostomie
- Ileoanaler J-Pouch

Am besten belegt sind die Vorteile für den Kolon-J-Pouch. Dieser sollte eine Schenkellänge von maximal 5–6 cm haben, da ansonsten mit Entleerungsstörungen zu rechnen ist. Eine Seit-End-Rekonstruktion scheint einer Pouchanlage hinsichtlich des funktionellen Ergebnisses ebenbürtig zu sein. Die End-End-Kolorektostomie ist den anderen Rekonstruktionsverfahren unterlegen. Der Vorteil der Seit-End-Rekonstruktion gegenüber einem Pouch ist die einfachere technische Durchführbarkeit. In der eigenen Klinik findet fast ausschließlich die Seit-End-Anastomose Anwendung. Bei der restaurativen Proktokolektomie erfolgt die Rekonstruktion regelhaft mittels ileoanalem Pouch.

■ Diagnostik

Bei der Diagnostik nimmt die ausführliche Anamnese und klinische Untersuchung durch den in der Koloproktologie erfahrenen Arzt die zentrale Stellung ein. Es geht zunächst um die

Feststellung der im Vordergrund stehenden Beschwerden und die individuellen Einschränkungen hierdurch. Die Anamnese umfasst die Frage nach typischen Symptomen wie Inkontinenz (Häufigkeit, tags/nachts), unvollständiger Stuhlentleerung, Defäkationsschmerzen, Stuhldrang sowie -konsistenz. Eine Eingruppierung und Bewertung mittels vorhandener Score-Systeme (Wexner, LARS-Score) ist dabei hilfreich.

Es muss auch an pathologische postoperative Zustände (Anastomoseninsuffizienz, Fistel, Stenose, Anastomosenrezidiv) gedacht werden, die einer spezifischen Therapie zugänglich sind; diese sind gegebenenfalls weiter abzuklären.

Bei der Inspektion lässt sich ein perianales Ekzem als Zeichen des Stuhlschmierens erkennen, was Rückschlüsse auf Kontinenz und Stuhlkonsistenz gibt. Der Anokutanreflex gibt Hinweise auf die Sensibilität der Perianalhaut.

Die digital-rektale Untersuchung ermöglicht dem erfahrenen Untersucher eine Einschätzung des Sphinktertonus. Außerdem lassen sich größere Sphinkterdefekte und Stenosen feststellen.

Die Endoskopie ist die erste ergänzende Untersuchung. Sie wird am besten, weil am wenigsten unangenehm für den Patienten, als Sigmoidoskopie mit flexiblem Gerät durchgeführt, allerdings kann die starre Proktoskopie gerade zur Identifikation von Pathologien im Analkanal bzw. an der Linea dentata essenziell sein. Es können mithilfe der Endoskopie die Anastomose, das Neorektum bzw. der Pouch beurteilt werden. Zu den pathologischen Befunden, die mittels Endoskopie diagnostiziert werden, zählen (klinisch inapparente) Anastomoseninsuffizienzen, Fisteln, Anastomosenrezidive, Entzündungen (Pouchitis), welche dann einer weiteren Diagnostik (PE, Bildgebung) bzw. Therapie zugeführt werden können. Des Weiteren ist eine Beurteilung des blinden Schenkels nach Seit-End-Rekonstruktion bzw. der Pouchgröße möglich. Anastomosenstenosen können auch in gleicher Sitzung mittels pneumatischer Ballondilatation oder Bougierung mittels Hegarstiften behandelt werden (Abb. 1–3).

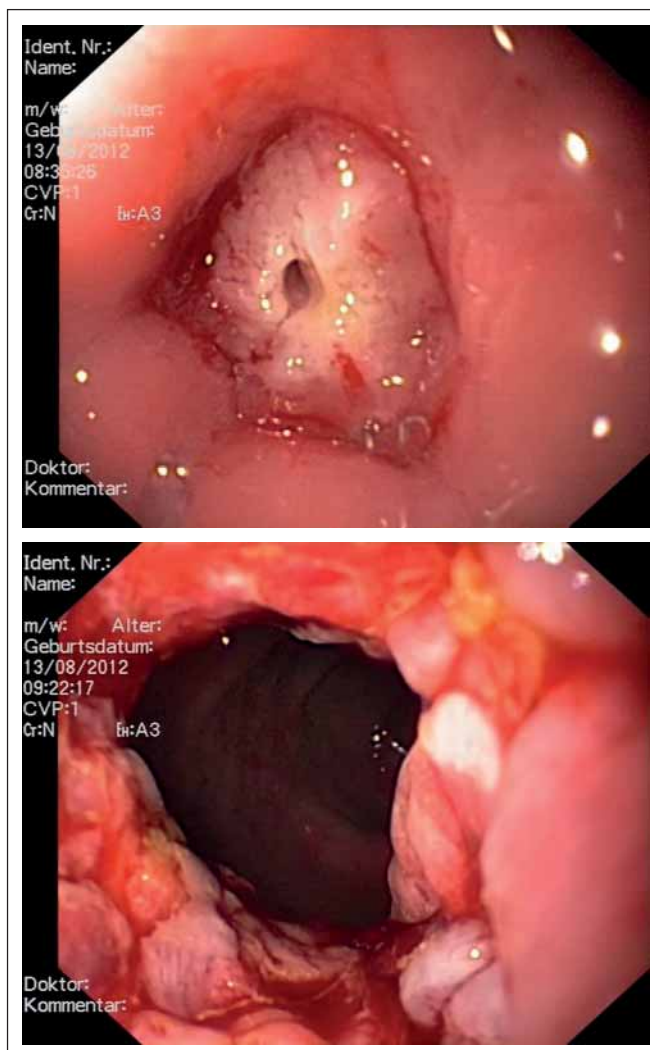


Abbildung 1: (a) Hochgradige Anastomosenstenose nach Sigmaresektion mit Descendorektostomie. (b) Ergebnis nach endoskopischer pneumatischer Dilatation.

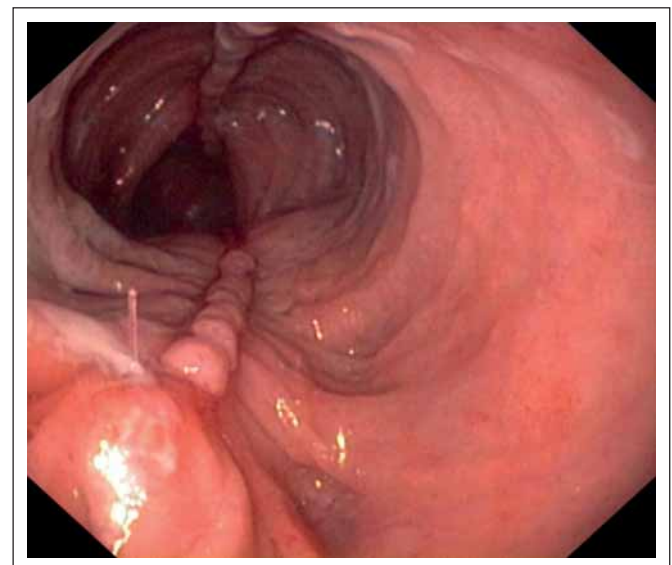


Abbildung 2: Ileoanaler Pouch. Regelmäßiger Befund 6 Wochen postoperativ, bei 8 Uhr Reste des Nahtmaterials.

Tabelle 3: Diagnostik der Funktionsstörungen nach kolorektaler Resektion.

Diagnostik	Fragestellung
Basisdiagnostik	
Anamnese	Inkontinenz, Stuhl drang, Stuhlkonsistenz, Entleerungsstörungen, Score
Klinische Untersuchung	Perianale Hautveränderungen, Sphinktertonus, Stenose, Rektocele
Endoskopie	Insuffizienz, Rezidiv, Entzündung, Fistel, Pouchbeurteilung
Spezialdiagnostik	
CT	Insuffizienz, Abszess, Rezidiv
MRT	Fistel, Abszess, Rezidiv
Endosonographie	Rezidiv, Fistel, Abszess, Sphinkterdefekt
Zusatzdiagnostik	
N.-pudendus-Latenzzeit	Nervenschädigung, Denervation
Defäkographie	Prolaps, Rektozele, Enterocele
Sphinktermanometrie	Sphinkterschaden
Elektromyographie	Sphinkterschaden

Zu den eingesetzten bildgebenden Verfahren gehören die rektale Endosonographie, die Computertomographie, die Magnetresonanztomographie und – nur noch in seltenen Fällen – die perianale Kontrastmitteldarstellung. Mittels dieser Verfahren lassen sich die Ausdehnung von Anastomoseninsuffizienzen und die Lokalisation pararektaler Abszesse und Fisteln sowie Lokalrezidive detektieren. Es lassen sich hiermit auch bildgesteuerte diagnostische und therapeutische Punktionen und Drainagenanlagen durchführen (Tab. 3).

Spezielle Untersuchungen wie z. B. Manometrie, EMG oder Pudenduslatenzzeitmessung sind nur noch im Ausnahmefall bei spezifischen Fragestellungen von Bedeutung.

Therapie

Die Behandlung muss auf die Symptome des einzelnen Patienten individuell abgestimmt sein. Die therapeutischen Optionen entsprechen denen, die auch bei der Behandlung von Stuhlinkontinenz, bei Stuhlentleerungsstörungen und erhöhter Stuhlfrequenz anderer Genese zum Einsatz kommen. Folgende Verfahren werden angewendet:

- Medikamentöse Therapie
- Biofeedback/Elektrostimulation
- Beckenbodengymnastik
- Kolonirrigation
- Sakrale Nervenstimulation
- Posteriore tibiale Nervenstimulation
- Sphinkterrekonstruktion
- Sekundäre Anlage eines Kolonpouches
- Permanente Stomaanlage

Im Folgenden werden die einzelnen Therapieverfahren kurz beschrieben und die vorhandenen Daten und Ergebnisse bei der Behandlung postoperativer Funktionsstörungen dargestellt. Allgemein ist festzustellen, dass kaum höherwertige und randomisierte Studien mit ausreichender Patientenzahl vorhanden

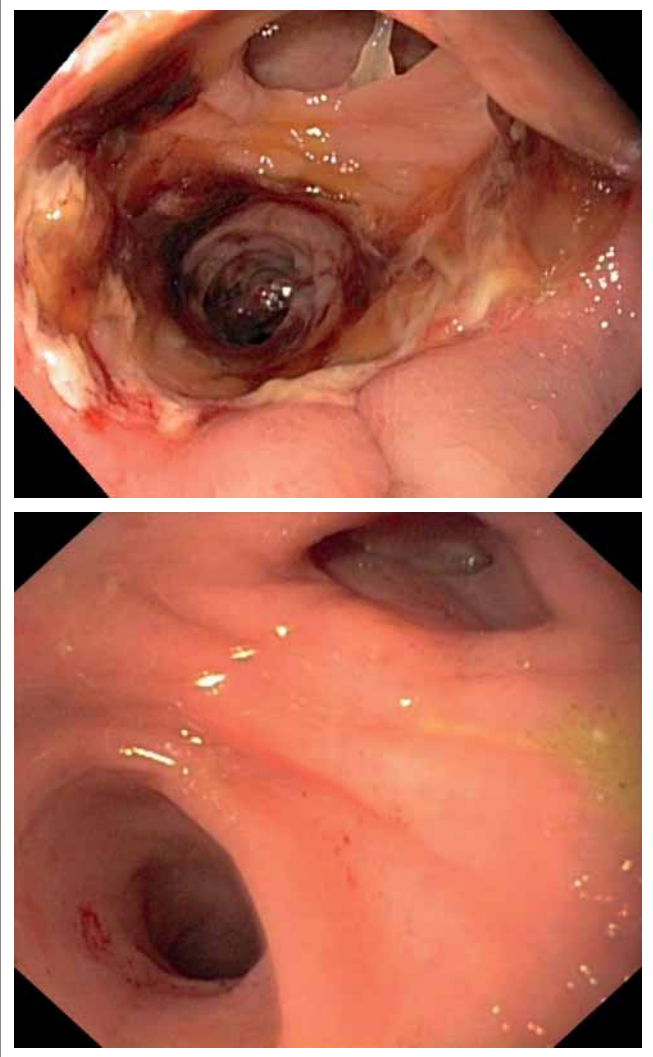


Abbildung 3: Seit-End-Descendorektostomie nach tiefer anteriorer Rektumresektion. Kaudal zuführender Schenkel, kranial blinder Schenkel. (a) Regellastzustand eine Woche postoperativ, Anastomose fibrinbelag; (b) regellastzustand 6 Wochen postoperativ.

sind. Die publizierten Reviews und Metaanalysen sind daher nur von eingeschränkter Aussagekraft. Die Zielgrößen der einzelnen Studien sind sehr uneinheitlich und beinhalten meist die mittels Scores gemessene Verbesserung der Inkontinenz, die Verringerung der Episoden von Inkontinenz, Stuhlentleerungsstörungen und Stuhl drang, die Lebensqualität (SF-36) sowie als objektiven Parameter den analen Ruhe- und Kneifdruck (Tab. 4).

Medikamentöse Therapie

Bei milde ausgeprägter Symptomatik ist häufig eine Ernährungsumstellung (diätetische Beratung, Meiden bestimmter Speisen, ballaststoffarme Kost) ausreichend.

Patienten mit dünnem Stuhl und hoher Stuhlfrequenz werden mit Loperamid behandelt. Loperamid hemmt die Motilität und Sekretion des Darms. Es verbessert den Sphinkterdruck und die Kontinenz, wie bei Patienten nach restaurativer Proktokolektomie gezeigt wurde [47]. Bei nicht ausreichender therapeutischer Wirkung können Opiate (Tinctura opii, Paracodein) und Gallensäurebinder zum Einsatz kommen.

Quell- und Faserstoffe (Kleie, Flohsamen) führen zu einem voluminöseren Stuhl, was bei Patienten mit sensorischer Einschränkung zu einer verbesserten Wahrnehmung einer vollen Rektumampulle führt. Bei Patienten mit schwachem Sphinkter kann ein voluminöserer Stuhl die Inkontinenz allerdings verschlechtern.

Amitryptilin, ein trizyklisches Antidepressivum, verbesserte bei 89 % der Patienten mit idiopathischer Inkontinenz die Symptome [48, 49].

Bei Stuhlentleerungsstörungen kann die Verordnung von Laxantien erforderlich sein.

Biofeedback/Elektrostimulation/Beckenbodengymnastik

Beim Biofeedback wird die willkürliche Sphinkteranspannung mittels optischer oder akustischer Rückkopplung sichtbar gemacht. Der Patient kann hierdurch das Ausmaß der Kontraktion erkennen.

Bei der Elektrostimulation soll es durch externe Stimulation der Beckenbodenmuskulatur zu einer Kontraktion und dadurch zu einer Stärkung der stimulierten Muskulatur kommen. Eine Kombination der Verfahren ist der alleinigen Anwendung überlegen [50].

Eine retrospektive Studie an 513 Patienten mit Stuhlinkontinenz unterschiedlicher Genese fand eine Verbesserung der Lebensqualität durch die Anwendung von Biofeedback. Inkontinenz, Lebensqualität und analer Druck besserten sich jeweils bei > 70 % der Patienten [51].

Bei Patienten nach Rektumresektion konnte gezeigt werden, dass Biofeedback v. a. die Stuhlfrequenz und den Stuhl drang bessert. Ebenso konnte der maximale anale Ruhe- und Kneifdruck bei etwa der Hälfte der Patienten gebessert werden. Die Patientenzufriedenheit (visuelle Analog-Skala) besserte sich, insbesondere bei Patienten, die bestrahlt waren [52, 53]. Auch ein positiver Einfluss auf Stuhlentleerungsstörungen konnte gezeigt werden [54].

Eine randomisierte Multicenter-Studie untersuchte ein neues Therapiekonzept mit der Kombination aus Biofeedback und Elektrostimulation an Patienten mit Inkontinenz unterschiedlicher Genese. Aufgrund der Wirkung sowohl auf die glatte und quergestreifte Muskulatur als auch auf neuronaler Ebene wird diese Therapie auch Triple Target Treatment (3T) genannt [55]. Sie zeigte sich gegenüber den einzelnen Therapieverfahren hinsichtlich der Kontinenzverbesserung überlegen.

Kolonirrigation

Durch das tägliche Beeinlaufen wird bei etwa 60 % inkontinenter Patienten nach tiefer anteriorer Rektumresektion eine Pseudokontinenz erzielt [56]. Eine weitere Studie, die Patienten mit Defäkationsstörungen unterschiedlicher Genese einschloss, fand Erfolgsraten von 65 % nach Rektumresektion bzw. 79 % nach Pouchchirurgie. Im Vergleich zur nichtchirurgischen Gruppe, bei der etliche Patienten die Irrigation im Verlauf abbrechen, gab es bei den postoperativen Patienten keine Abbrecher [57]. Die Methode ist jedoch zeitaufwendig und erfordert ein hohes Maß an Compliance.

Tabelle 4: Therapiemöglichkeiten von Inkontinenz und Funktionsstörungen nach kolorektaler Resektion.

	Indikation	Beeinflusste Parameter
Diätetische Maßnahmen	Mittel der 1. Wahl	SF, SK
Medikamentöse Therapie	Mittel der 1. Wahl	SF, SK, ST, DM
Beckenbodengymnastik/Biofeedback	Bei Versagen medikamentöse Therapie	FI, SD, ES, ST
Kolonirrigation	Bei Versagen medikamentöse Therapie und Biofeedback	ES, FI
Sakrale Nervenstimulation	Bei primär neurogener Schädigung, auch bei kleinem Sphinkterdefekt	FI, SD, ST, RS
Sphinkterplastik	Selten bei strukturellem Sphinkterdefekt	FI, ST
Permanentes Kolostoma	Ultima Ratio, wenn therapierefraktär	FI, SD, ES

SF: Stuhlfrequenz; SK: Stuhlkonsistenz; DM: Darmmotilität; FI: fäkale Inkontinenz; SD: Stuhl drang; ES: Entleerungsstörung; ST: Sphinktertonus; RS: rektale Sensibilität

Sakrale Nervenstimulation (SNS) und posteriore tibiale Nervenstimulation (PTNS)

Bei der sakralen Nervenstimulation wird ein Sakralnerv über eine durch die Sakralforamina (S2–S4) operativ eingebrachte Elektrode stimuliert. Diese Stimulation verbessert die Kontraktilität der Beckenbodenmuskulatur, die Sensorik des Anoderms und den Muskeltonus des M. sphinkter ani internus. Nach einer 2-wöchigen perkutanen Teststimulation erfolgt bei Besserung der Inkontinenz die definitive Implantation des Schrittmachers.

Die Erfolgsraten liegen bei einem gemischten Patientengut bei durchschnittlich 89 % Kontinenz [58]. Erste Studien an Patienten nach Rektumresektion zeigten eine Reduktion der Inkontinenzepisoden um 50–70 %. Weitere Effekte waren eine verminderte Stuhlfrequenz sowie eine Verbesserung von Lebensqualität und analem Ruhe- und Kneifdruck. Auch begrenzte Sphinkterdefekte konnten mit der Methode erfolgreich behandelt werden. Eine Überlegenheit zur konservativen Therapie konnte in einer Studie gezeigt werden. Die Fallzahlen sind allerdings klein, eine abschließende Beurteilung daher noch nicht möglich [52, 59].

Die PTNS hat einen ähnlichen Wirkmechanismus wie die SNS. Über eine trans- oder perkutane Stimulation des N. tibialis posterior oberhalb des Knöchels soll es zu sensorischen und motorischen neuromodulatorischen Effekten auf den Sakralplexus kommen, was zu einer gesteigerten, rektalen sensorischen Wahrnehmung und gesteigerter Kontraktilität des Sphinkterapparats führen soll. Der Vorteil im Vergleich zur SNS ist, dass kein operativer Eingriff erforderlich ist.

Kleinere Fallserien an nichtchirurgischen Patienten zeigen vielversprechende Ergebnisse mit Erfolgsraten zwischen 30 und 83 %. Bisher gibt es keine Studien an Patienten nach kolorektalen Eingriffen [60].

Chirurgische Therapie (Sphinkterrekonstruktion, sekundäre Pouchanlage, permanentes Stoma)

Die Sphinkterrekonstruktion wird v. a. bei strukturellen Sphinkterschäden (nach Entbindung oder Trauma), aber auch bei Pa-

tienten mit schwachem, aber intaktem Analsphinkter durchgeführt. Die häufigste Methode ist die anteriore Sphinkterplastik mit einfacher Stoß-auf-Stoß-Naht oder überlappender Naht des internen und externen Sphinkters. Bei 60–88 % der Patienten ist postoperativ die Kontinenz für festen und flüssigen Stuhl gut [61]. Für Patienten nach Rektumresektion liegt nur eine Studie mit 3 Patienten vor. Nach Rekonstruktion des Sphinkters bei nachgewiesenem Internusschaden war der Inkontinenz-Score deutlich gebessert. Aufgrund der multifaktoriellen Genese der Inkontinenz bei dieser Patientengruppe ist die Indikation aber auch bei nachgewiesenem strukturellem Sphinkterschaden sicherlich nur im Einzelfall gegeben [62]. Vor allem auch vor dem Hintergrund, dass die Langzeitergebnisse auch bei der primären Sphinkterrekonstruktion allenfalls moderat sind.

Zur sekundären Pouchanlage nach primärerer Seit-End- oder End-End-Rekonstruktion liegen keine Daten vor. Denkbar wäre, dass Patienten mit gutem Sphinktertonus und Dranginkontinenz davon profitieren. Sicherlich ist auch diese Indikation eine Einzelfallentscheidung bei ansonsten therapierefraktären Patienten in gutem Allgemeinzustand.

Als letzte Möglichkeit bei Versagen aller anderen therapeutischen Optionen bleibt die Anlage eines permanenten Stomas. Idealerweise erfolgt die Anlage eines Kolostomas, was zu geringeren Flüssigkeitsverlusten führt als ein Ileostoma.

Für viele Patienten ist die Anlage eines dauerhaften Anus praeter subjektiv zunächst inakzeptabel und ein Leben damit nicht vorstellbar. Dies ist wohl darin begründet, dass deutliche Einbußen in der Lebensqualität erwartet werden. Sicherlich müssen Patienten mit Stoma einige Einschränkungen im täglichen Leben hinnehmen. Aber auch eine schwere Inkontinenz oder Stuhlentleerungsstörungen können den Alltag massiv beeinflussen. Es bleibt daher eine individuelle Entscheidung, ob ein Leben mit der Inkontinenz oder mit einem permanenten Stoma erträglicher ist.

Ein 2010 publiziertes systematisches Review, welches die Lebensqualität nach Rektumresektion bei Karzinom mit und ohne permanente Kolostomie verglich, fand bei Patienten mit permanentem Stoma keine schlechtere Lebensqualität als bei Patienten, die kontinenzershaltend operiert waren [63]. Bei einer Umfrage an Patienten nach Kolostomie wegen Stuhlinkontinenz sagten 83 %, das Stoma würde sie im täglichen Leben kaum oder gar nicht einschränken. 84 % der Patienten würden sich wieder für ein Stoma entscheiden [64].

In Kontrast dazu stehen die Ergebnisse einer japanischen Studie: Patienten mit ultratiefer Rektumresektion wurden nach Rückverlagerung des protektiven Stomas befragt, ob sie ein Leben mit oder ohne Stoma vorzögen. Obwohl > 90 % dieser Patienten nach Stomarückverlagerung über relevante Inkontinenz/Stuhlentleerungsstörungen und dadurch eine Beeinträchtigung des sozialen Lebens klagten, bevorzugten die meisten das Leben ohne Stoma [65].

■ Interessenkonflikt

Die Autoren haben keine Interessenkonflikte.

■ Relevanz für die Praxis und Fragen

- Darmfunktionsstörungen und Inkontinenz sind nach kolorektalen Resektionen eine häufige Folgeerscheinung (Inzidenz Kolon 10–20 %, Rektum bis 75 %).
- Die Symptome nach Rektumresektion werden auch unter dem Begriff „Low Anterior Resection Syndrome“ subsumiert. Hierzu gehören erhöhte Stuhlfrequenz, Stuhlinkontinenz, imperativer Stuhldrang und fraktionierte, unvollständige und schmerzhafte Stuhlentleerung.
- Die Genese ist multifaktoriell (verminderte Compliance und Reservoir des Neorektums, Einschränkung der rektalen Sensibilität, reduzierter Sphinktertonus, veränderte Stuhlkontinenz).
- Eine Anamnese sowie klinische Untersuchung mit Proktorektoskopie/Sigmoidoskopie sind als Diagnostik meist ausreichend.
- Die Therapie muss den Schweregrad und die Einschränkung in der Lebensqualität berücksichtigen und für jeden Patienten individuell gestaltet sein. Zumeist können konservative Maßnahmen (Ernährungsumstellung, Medikamente), gegebenenfalls ergänzt durch Beckenbodengymnastik und Biofeedback, die Symptome deutlich bessern. Neuere Therapieoptionen sind die sakrale Nervenstimulation und die periphere tibiale Nervenstimulation. Eine Stomaanlage ist nur selten erforderlich.

1. Welche Antwort zu Funktionsstörungen nach kolorektalen Resektionen trifft nicht zu?

- a) Die Stuhlfrequenz ist bei ca. 90 % der Patienten nach segmentaler Kolonresektion normal.
- b) Ein relevante Inkontinenz tritt bei 10–20 % der Patienten nach Kolonresektion auf.
- c) Funktionsstörungen nach Rektumresektion treten bei bis zu 75 % der Patienten auf.
- d) Die Funktionsstörungen haben nicht zwangsläufig einen Einfluss auf die Lebensqualität.
- e) Sie sind nach Kolonresektionen häufiger als nach Rektumresektionen.

2. Was gehört nicht zum „Low Anterior Resection Syndrome“?

- a) Inkontinenz für Winde und flüssigen Stuhl
- b) Erniedrigte Stuhlfrequenz
- c) Schmerzhafte Stuhlentleerung
- d) Fraktionierte unvollständige Stuhlentleerung
- e) Imperativer Stuhldrang

3. Welche Antwort trifft nicht zu?

- a) Einflussfaktoren auf die postoperative kolorektale Funktion sind Höhe der Anastomose, OP-Methode und Bestrahlung in der Anamnese.
- b) Reduzierter Ruhe- und Kneiftonus des analen Sphinkters sind häufige Befunde nach Rektumresektionen.
- c) Das Reservoirvolumen des Neorektums ist postoperativ vermindert, die rektale Compliance erhöht.
- d) Eine strukturelle Schädigung des internen Sphinkters lässt sich endosonographisch in bis zu 18 % der Patienten nach Rektumresektion darstellen.

e) Die Genese der Funktionseinschränkungen nach Rektumresektion ist multifaktoriell.

4. Welche Aussage zur Therapie von Funktionsstörungen nach kolorektalen Resektionen trifft zu?

- Es liegen ausreichend qualitativ hochwertige Studien zur Bewertung der einzelnen Therapiearten vor.
- Amitriptylin wird in der konservativen Behandlung der Inkontinenz erfolgreich eingesetzt.
- SNS und PTNS sind der konservativen Therapie eindeutig unterlegen.
- Eine permanente Stomaanlage sollte nur als Ultima Ratio erfolgen, da die Lebensqualität hierdurch nachgewiesenermaßen stark eingeschränkt wird.
- Die Behandlung der Funktionsstörungen nach kolorektaler Resektion ist einfach und in der Regel durch spezifische Behandlungsmodalitäten erfolgreich.

Lösung:
siehe Impressum

Literatur:

- Emmertsen KJ, Laurberg S. Low anterior resection syndrome score: development and validation of a symptom-based scoring system for bowel dysfunction after low anterior resection for rectal cancer. *Ann Surg* 2012; 255: 922–8.
- Bryant CL, Lunniss PJ, Knowles CH, et al. Anterior resection syndrome. *Lancet Oncol* 2012; 13: e403–e408.
- Rockwood TH. Incontinence severity and QOL scales for fecal incontinence. *Gastroenterology* 2004; 126: S106–S113.
- Desnoo L, Faithfull S. A qualitative study of anterior resection syndrome: the experiences of cancer survivors who have undergone resection surgery. *Eur J Cancer Care* 2006; 15: 244–51.
- Karanjia ND, Schache DJ, Heald RJ. Function of the distal rectum after low anterior resection for carcinoma. *Br J Surg* 1992; 79: 114–6.
- Harris GJ, Lavery IC, Fazio VW. Function of a colonic J pouch continues to improve with time. *Br J Surg* 2001; 88: 1623–7.
- Ho YH, Low D, Goh HS. Bowel function survey after segmental colorectal resections. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 307–10.
- You YN, Chua HK, Nelson H, et al. Segmental vs. extended colectomy: measurable differences in morbidity, function, and quality of life. *Dis Colon Rectum* 2008; 51: 1036–43.
- Levack MM, Savitt LR, Berger DL, et al. Sigmoidectomy syndrome? Patients' perspectives on the functional outcomes following surgery for diverticulitis. *Dis Colon Rectum* 2012; 55: 10–7.
- Lundby L, Krogh K, Jensen VJ, et al. Long-term anorectal dysfunction after postoperative radiotherapy for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 1343–9.
- Jostardt L, Thiede A, Lau G, et al. Anorectal continence following manual and mechanical anastomosis suture. Results of a controlled study of rectal surgery. *Chirurg* 1984; 55: 358–90.
- Batignani G, Monaci I, Ficari F, et al. What affects continence after anterior resection of the rectum? *Dis Colon Rectum* 1991; 34: 329–35.
- Lewis WG, Holdsworth PJ, Stephenson BM, et al. Role of the rectum in the physiological and clinical results of coloanal and colorectal anastomosis after anterior resection for rectal carcinoma. *Br J Surg* 1992; 79: 1082–6.
- Kim NK, Lim DJ, Yun SH, et al. Ultra-low anterior resection and coloanal anastomosis for distal rectal cancer: functional and oncological results. *Int J Colorectal Dis* 2001; 16: 234–7.
- Dahlberg M, Glimeius B, Graf W, et al. Preoperative irradiation affects functional results after surgery for rectal cancer: results from a randomized study. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 534–51.
- Willis S, Kasperk R, Braun J, et al. Comparison of colonic J-pouch reconstruction and straight coloanal anastomosis after intersphincteric rectal resection. *Langenbecks Arch Surg* 2001; 386: 193–9.
- Oya M, Sugamata Y, Komatsu J, et al. Poor neorectal evacuation as a cause of impaired defecatory function after low anterior resection: a study using scintigraphic assessment. *Surg Today* 2002; 32: 111–7.
- Tonelli F, Garcea A, Batignani G. Different role of the colonic pouch for low anterior resection and coloanal anastomosis. *Tech Coloproctol* 2005; 9: 15–20.
- Iizuka I, Koda K, Seike K, et al. Defecatory malfunction caused by motility disorder of the neorectum after anterior resection for rectal cancer. *Am J Surg* 2004; 188: 176–80.
- Koda K, Saito N, Seike K, et al. Denervation of the neorectum as a potential cause of defecatory disorder following low anterior resection for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 210–7.
- Farouk R, Pemberton JH, Wolff BG, et al. Functional outcomes after ileal pouch – anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Ann Surg* 2000; 231: 919–26.
- Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery – the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 1982; 69: 613–6.
- Bokey EL, Ojerskog B, Chapuis PH, et al. Local recurrence after curative excision of the rectum for cancer without adjuvant therapy: role of total anatomical dissection. *Br J Surg* 1999; 86: 1164–70.
- Schmiegel W, Reinacher-Schick A, Arnold D, et al. Update S3-guideline "colorectal cancer". *Z Gastroenterol* 2008; 46: 799–840.
- Liersch T, Rothe H, Ghadimi BM, et al. Individualizing treatment for locally advanced rectal cancer. *Chirurg* 2009; 80: 281–93.
- Yamada K, Ogata S, Saiki Y, et al. Long-term results of intersphincteric resection for low rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2009; 52: 1065–71.
- Kienle P, Abend F, Dueck M, et al. Influence of intraoperative and postoperative radiotherapy on functional outcome in patients undergoing standard and deep anterior resection for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2006; 49: 557–67.
- Lange MM, den Dulk M, Bossema ER, et al. Risk factors for faecal incontinence after rectal cancer treatment. *Br J Surg* 2007; 94: 1278–84.
- Marijnen CA, van de Velde CJ, Putter H, et al. Impact of short-term preoperative radiotherapy on health-related quality of life and sexual functioning in primary rectal cancer: report of a multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1847–58.
- Stephens RJ, Thompson LC, Quirke P, et al. Impact of short-course preoperative radiotherapy for rectal cancer on patients' quality of life: data from the Medical Research Council CR07/National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group C016 randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4233–9.
- Lovegrove RE, Constantinides VA, Heriot AG, et al. A comparison of hand-sewn vs. stapled ileal pouch anal anastomosis (IPAA) following proctocolectomy: a meta-analysis of 4183 patients. *Ann Surg* 2006; 244: 18–26.
- Schoetz DJ. Postcolectomy syndromes. *World J Surg* 1991; 15: 605–8.
- Wright HK. The functional consequences of colectomy. *Am J Surg* 1975; 130: 532–4.
- Westergaard H. Bile acid malabsorption. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2007; 10: 28–33.
- Pucciarelli S, Del Bianco P, Effiace F, et al. Health related quality of life, fecal incontinence and bowel function in rectal cancer patients after chemoradiotherapy followed by radical surgery. *Support Care Cancer* 2010; 18: 601–8.
- Williamson ME, Lewis WG, Finan PJ, et al. Recovery of physiologic and clinical function after low anterior resection for carcinoma: myth or reality? *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 411–8.
- Horgan PG, O'Connell PR, Shinkwin CA, et al. Effect of anterior resection on anal sphincter function. *Br J Surg* 1989; 76: 783–6.
- Farouk R, Duthie GS, Lee PW, et al. Endosonographic evidence of injury to the internal sphincter after low anterior resection: long-term follow-up. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 888–91.
- Ho YH, Tan M, Leong A, et al. Anal pressure impaired by stapler insertion during colorectal anastomosis: a randomized, controlled clinical trial. *Dis Colon Rectum* 1999; 42: 89–95.
- Gosselink MP, Zimmerman DD, West RL, et al. The effect of neo-rectal wall properties on functional outcome after colonic J-pouch-anal anastomosis. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22: 1353–60.
- Lewis WG, Martin IG, Williamson ME, et al. Why do some patients experience poor functional results after anterior resection of the rectum for carcinoma? *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 259–63.
- Brown CJ, Fenech DS, McLeod RS. Reconstructive techniques after rectal resection for rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (2): CD006040.
- Hallbook O, Sjødahl R. Comparison between the colonic J pouch-anal anastomosis and healthy rectum: clinical and physiological function. *Br J Surg* 1997; 84: 1437–41.
- Hida J, Yasutomi M, Fujimoto K, et al. Functional outcome after low anterior resection with low anastomosis for rectal cancer using the colonic J-pouch. Prospective randomized study for determination of optimum pouch size. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 986–91.
- Fazio VW, Zutshi M, Remzi FH, et al. A randomized multicenter trial to compare long-term functional outcome, quality of life, and complications of surgical procedures for low rectal cancers. *Ann Surg* 2007; 246: 481–8.
- Machado M, Nygren J, Goldman S, et al. Similar outcome after colonic pouch and side-to-end anastomosis in low anterior resection for rectal cancer: a prospective randomized trial. *Ann Surg* 2003; 238: 214–20.
- Hallgren T, Fasth S, Delbro DS, et al. Loperamide improves anal sphincter function and continence after restorative procto-colectomy. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 2612–8.
- Ehrenpreis ED, Chang D, Eichenwald E. Pharmacotherapy for fecal incontinence: a review. *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 641–9.
- Santoro GA, Eitan BZ, Pryde A, et al. Open study of low-dose amitriptyline in the treatment of patients with idiopathic fecal incontinence. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 1676–81.
- Norton C, Cody JD. Biofeedback and/or sphincter exercises for the treatment of fecal incontinence in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (7): CD002111.
- Byrne CM, Solomon MJ, Young JM, et al. Biofeedback for fecal incontinence: short-term outcomes of 513 consecutive patients and predictors of successful treatment. *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 417–27.
- Maris A, Devreese AM, D'Hoore A, et al. Treatment options to improve anorectal function following rectal resection: a systematic review. *Colorectal Dis* 2013; 15: e67–e78.
- Kim KH, Yu CS, Yoon YS, et al. Effectiveness of biofeedback therapy in the treatment of anterior resection syndrome after rectal cancer surgery. *Dis Colon Rectum* 2011; 54: 1107–14.
- Ho YH, Chiang JM, Tan M, et al. Biofeedback therapy for excessive stool frequency and incontinence following anterior resection or total colectomy. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 1289–92.
- Schwandner T, König I, Heimerl T, et al. Triple Target Treatment (3T) is more effective than biofeedback alone for anal incontinence: the 3T-AI-Study. *Dis Colon Rectum* 2010; 53: 1007–16.
- Koch SM, Rietfeld MP, Govaert B, et al. Retrograde colonic irrigation for fecal incontinence after low anterior resection. *Int J Colorectal Dis* 2009; 24: 1019–22.
- Gosselink MP, Darby M, Zimmermann DD, et al. Long-term follow-up retrograde colonic irrigation for defecation disturbances. *Colorectal Dis* 2005; 7: 65–9.
- Tan E, Nye-Thane N, Darzi A, et al. Meta-analysis: sacral nerve stimulation versus conservative treatment of faecal

incontinence. Int J Colorectal Dis 2011; 26: 275–94.

59. Ratto C, Grillo E, Parello A, et al. Sacral neuromodulation in treatment of fecal incontinence following anterior resection and chemoradiation for rectal cancer. Dis Colon Rectum 2005; 48: 1027–36.

60. Findlay JM, Maxwell-Armstrong C. Posterior tibial nerve stimulation and fecal incontinence: a review. Int J Colorectal Dis 2011; 26: 265–73.

61. Madoff RD, Parker SC, Varma MG, et al. Faecal incontinence in adults. Lancet 2004; 364: 621–32.

62. Ho YH. Post anal sphincter repair for anterior resection anal sphincter injuries:

report of three cases. Dis Colon Rectum 2001; 44: 1218–20.

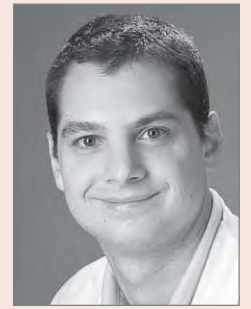
63. Pachler J, Wille-Jørgensen P. Quality of life after rectal resection for cancer, with or without permanent colostomy. Cochrane Database Syst Rev 2005; (2): CD004323.

64. Norton C, Burch J, Kamm MA. Patients' views of a colostomy for fecal incontinence. Dis Colon Rectum 2005; 48: 1062–9.

65. Matsuoka H, Masaki T, Kobayashi T, et al. Which is the preference of choice either life with a stoma or evacuatory disorder following rectal cancer surgery? Hepatogastroenterology 2011; 58: 749–51.

Dr. med. Alexander Rickert

Medizinstudium in Heidelberg. Seit 2003 an der Chirurgischen Klinik der Universitätsmedizin Mannheim. 2009 Facharzt für Chirurgie. Schwerpunkte: kolorektale Chirurgie, Laparoskopie, Endoskopie.



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), Humira 40 mg/0,8 ml Injektionslösung zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen. **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. Jede Einzeldosis-Durchstechflasche mit 0,8 ml enthält 40 mg Adalimumab. Adalimumab ist ein rekombinanter humaner monoklonaler Antikörper, der in Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters exprimiert wird. **ANWENDUNGSGEBIETE:** **Humira 40 mg/0,8 ml Injektionslösung zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen** Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis: Humira ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis bei Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 2 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 Kleinkindern, die jünger als 2 Jahre sind, wurde Humira nicht untersucht. Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen: Humira ist indiziert zur Behandlung des schweren, aktiven Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen (ab dem Alter von 6 Jahren), 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. **Humira 40 mg Injektionslösung in Fertigspritze, Humira 40 mg Injektionslösung im vorgefüllten Pen (Injektor, vorgefüllt/FertigPEN)** Rheumatoide Arthritis: Humira ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur Behandlung der mäßigen bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die nur unzureichend auf krankheitsmodifizierende Antirheumatika einschließlich Methotrexat angesprochen haben. Behandlung der schweren, aktiven und progressiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit Methotrexat behandelt worden sind. Humira kann im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat, oder wenn die weitere Behandlung mit Methotrexat nicht sinnvoll ist, als Monotherapie angewendet werden. Humira reduziert in Kombination mit Methotrexat das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Gelenkschädigungen und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit. Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis: Humira ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis bei Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 2 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 Kleinkindern, die jünger als 2 Jahre sind, wurde Humira nicht untersucht. Axiale Spondyloarthritis: Ankylosierende Spondylitis (AS): Humira ist indiziert zur Behandlung der schweren aktiven ankylosierenden Spondylitis bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben. Axiale Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS: Humira ist indiziert zur Behandlung der schweren axialen Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS, aber mit objektiven Anzeichen der Entzündung durch erhöhtes CRP und/oder MRT, bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf nichtsteroidale Antirheumatika angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber diesen vorliegt. Psoriasis Arthritis: Humira ist indiziert zur Behandlung der aktiven und progressiven Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica) bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf eine vorherige Basistherapie angesprochen haben. Humira reduziert das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Schädigungen der peripheren Gelenke bei Patienten mit polyartikulären symmetrischen Subtypen der Erkrankung und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit. Psoriasis: Humira ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, wie 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 (ab dem Alter von 6 Jahren), 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, Natrium-dihydrogenphosphat-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, 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:** 09/2013



150 Years
Science For A Better Life

Evidenz. Erfahrung. Effektivität.



Fachkurzinformation siehe Seite 5

1306.107.L.SM.Nexavar

 **Nexavar®**
Sorafenib Filmtabletten

Zystische Pankreastumoren: Diagnostik und Therapie

J. T. Siveke¹, A. Jung², C. W. Michalski³

Kurzfassung: Die Gruppe der zystischen Pankreastumoren umfasst eine Vielzahl verschiedener Entitäten mit unterschiedlichen klinischen, morphologischen und prognostischen Charakteristika. Die Läsionen werden aufgrund der stetig verbesserten Bildgebung zunehmend früher und mit geringerer Größe diagnostiziert. Trotz des breiten Spektrums möglicher Ursachen entfallen 95 % aller zystischen Prozesse auf nur 5 Entitäten: Pankreaspseudozysten, intraduktale papilläre muzinöse Neoplasien (IPMN), muzinös-zystische Neoplasien (MCN), serös-zystische Neoplasien (SCN) und solid-pseudopapilläre Neoplasien (SPN). Relevant ist die Unterscheidung neoplastischer zystischer Läsionen von nichtneoplastischen Zysten, wobei erstere weiter in seröse und muzinöse Neoplasien unterteilt werden, die wiederum ein unterschiedliches Malignitätspotenzial aufweisen. Die Differenzialdiagnose kann schwierig sein und beinhaltet eine genaue Anamnese, eine differenzierte bildgebende Diagnostik sowie pathologische und laborchemische Analysen. Die häufigsten neoplastischen Läsionen sind inzwischen die IPMN. Sie haben immer eine Gangkommunikation und können in Hauptgang-IPMN mit schlechterer Prognose und Seitengang-IPMN mit besserer, allerdings subtypabhängiger variabler Prognose eingeteilt werden. Die Seitengang-IPMN bedürfen einer genauen Risikoeinschätzung, die u. a. von Zystencharakteristika wie dem histologischen Subtyp und Risikofakto-

ren wie Größe, soliden Anteilen und Gangdilatation abhängt. Während unspezifische abdominale Beschwerden keinen diagnostischen Wert haben, sind Gewichtsverlust, Ikterus, neu diagnostizierter Diabetes mellitus und erhöhte CA19-9-Werte im Serum Warnsymptome für eine maligne Entartung. Die Hauptgang-IPMN und geringer die MCN haben das größte Malignitätspotenzial der muzinösen Neoplasien und sollten wie die SPN immer reseziert werden, während SCN eine sehr geringes Malignitätspotenzial aufweisen. Kleinere Seitengang-IPMN und SCN können, wenn asymptomatisch und ohne sonstige Risikofaktoren, beobachtet werden.

Schlüsselwörter: Pankreas, zystische Läsionen, intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie, muzinös-zystische Neoplasie, serös-zystische Neoplasie, endoskopischer Ultraschall

Abstract: Cystic Pancreatic Tumors: Diagnosis and Therapy. Cystic pancreatic tumors encompass various different disease entities with distinct clinical, morphological, and prognostic characteristics. Due to an increasing awareness and improved imaging modalities, cystic lesions are increasingly diagnosed. Despite a wide spectrum of etiologies, 95 % of cystic tumors are caused by 5 entities: pancreatic pseudocysts, intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMN), mucinous cystic neoplasms (MCN), serous cystic neoplasms (SCN), and solid-

papillary neoplasms (SPN). The differentiation of non-neoplastic and neoplastic cystic lesions and of serous and mucinous neoplastic lesions has great prognostic and therapeutic consequences. However, the differential diagnosis can be difficult and includes a careful patient history, abdominal imaging technologies plus pathological and chemical analysis. The most common neoplastic cysts are IPMN, which show mucin production, a dilated main pancreatic duct (main-duct IPMN) or ectasia of one of its side branches (branch-duct), and intraductal growth. Main-duct IPMNs are at a high risk of malignant transformation, while branch-duct IPMNs show a variable, yet more favorable prognosis. The risk of malignant transformation of branch-duct IPMNs depends on the histological subtype and risk factors such as size and mural nodules. Unspecific abdominal pain has no diagnostic value, while weight reduction, jaundice, and newly diagnosed diabetes are risk factors indicating malignant disease. Main-duct IPMNs and MCNs have the greatest risk of malignant transformation and should be resected, while SCNs have a very low risk of developing in cancer and can thus be followed. **J Gastroenterol Hepatol Erkr 2013; 11 (4): 24–30.**

Key words: pancreas, cystic tumor, intraductal papillary mucinous-cystic neoplasm, serous-cystic neoplasm, endoscopic ultrasound

■ Einleitung

Patienten mit zystischen Pankreasläsionen machen inzwischen einen relevanten und stetig zunehmenden Anteil im gastroenterologischen Patientengut aus. Der Begriff „zystische Pankreasläsion“ umfasst hierbei zahlreiche verschiedene und heterogene Krankheitsentitäten des Pankreas. Allerdings entfallen 95 % aller zystischen Pankreasläsionen auf insgesamt nur 5 Entitäten, von denen wiederum 4 neoplastisch sind: Pseudozysten als einzige nichtneoplastische Entität, serös-zystische Neoplasien (SCN), intraduktale papillär-muzinöse Neoplasien (IPMN), welche in Hauptgang-, Seitengang- und gemischte IPMN unterteilt werden, muzinös-zystische Neoplasien (MCN) und schließlich die seltenen solid-pseudopapillären Neoplasien (SPN) (Tab. 1).

Zystische Läsionen des Pankreas sind häufiger als früher angenommen, was an der besseren Charakterisierung der einzelnen Läsionen, der dadurch gesteigerten Sensitivität des Klinikern und der stetig verbesserten Bildgebung liegt. Vor allem durch die in der Praxis breit verfügbaren Bildgebungsmodalitäten – Endosono, MRT/MRCP, CT – hat die Zahl neu diagnostizierter „Pankreaszysten“ in den vergangenen Jahren sprunghaft zugenommen. So zeigen sich in bis zu 3 % aller CT-Untersuchungen des Abdomens zystische Pankreasläsionen [1], während mittels MRT sogar Raten bis 20 % beschrieben sind [2]. Diese Zahlen passen zu einer häufig zitierten Autopsiestudie, in der sogar in 24 % aller untersuchten Fälle Pankreaszysten nachgewiesen werden konnten [3].

Interessant und klinisch relevant ist, dass reziprok zu der Zunahme der Inzidenz die Läsionsgröße immer weiter abnimmt [4], was die Notwendigkeit differenzierter Vorgehensweisen in Diagnostik und Therapie stetig erhöht. War früher bei großen Zysten die Resektion das Standardverfahren, können einzelne Entitäten sowie kleinere zystische Läsionen mit exzellenter Prognose im Verlauf beobachtet werden, nicht zuletzt aufgrund des zunehmenden Verständnisses des biologischen Verhaltens und der verbesserten bildgebenden Verfahren. Die in dieser Zeitschrift vor Kurzem erschienene Übersicht [5] zur Klassifikation und Pathologie derartiger Läsionen stellt das Rüstzeug und den nötigen Hintergrund für die prognostische Einschät-

Eingelangt am 28. März 2013; angenommen am 6. Juni 2013; Pre-Publishing Online am 2. August 2013

Aus der ¹II. Medizinischen Klinik und Poliklinik, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München; ²II. Medizinischen Abteilung, Rotkreuzklinikum München; ³Chirurgischen Klinik und Poliklinik, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Deutschland

Korrespondenzadresse: PD Dr. med. Jens Siveke, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, D-81675 München, Ismaninger Straße 22; E-Mail: jens.siveke@lrz.tum.de

Tabelle 1: Charakteristika der wichtigsten zystischen Neoplasien des Pankreas.

	SCN	MD-IPMN	BD-IPMN	MCN	SPN
Geschlecht (m:f)	40:60	66:33	40:60	1:99	15:85
Alter	60–70	60–70	60–70	40–50	20–30
%	20	20	40	10–15	< 5
Ganganschluss	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein
Multifokalität	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein
Lokalisation	Eher Korpusschwanz (60 %)	Eher Kopf	Keine Prädisilektion	Korpusschwanz (95 %)	Keine Prädisilektion
Symptome	Selten	Häufig	Intermediär	Häufig	Selten
Vorgehen	Überwachung wenn asymptomatisch	Resektion	Differenziert	Resektion	Resektion
Bemerkung	Mikro- und makrozystische Subentitäten, Malignität Rarität	Hohes Malignitäts- potenzial	Malignitätspotenzial abhängig von Risiko- faktoren und histo- logischem Subtyp	Ovarähnliches Stroma, hohes Malignitäts- potenzial	Unklare Pathogenese, selten invasiv/metasta- tisch

zung und das weitere klinische Management dar. Für den Kliniker entscheidend und in ihrer Bedeutung nicht hoch genug einzuschätzen ist daher die korrekte (Erst-) Diagnose, d. h. um welche Entität es sich bei der diagnostizierten zystischen Pankreasläsion handelt. Die 4 mit Abstand häufigsten und relevantesten Pankreaszysten sind die nichtneoplastischen Pseudozysten und als neoplastische zystische Pankreasläsionen seröz-zystische Adenome (SCA; auch seröses Zystadenom), die muzinös-zystische Neoplasie (MCN) und die intraduktal-papilläre muzinöse Neoplasie (IPMN; Tab. 1).

Von prognostischer und therapeutischer Bedeutung, u. a. hinsichtlich der Indikation zur Resektion und des Malignitätsrisikos, ist die Unterscheidung zwischen nichtneoplastischen und neoplastischen zystischen Läsionen und bei letzteren zwischen serösen und muzinösen Zysten. Während seröse Zysten ein sehr niedriges Entartungsrisiko haben, ist dieses bei den muzinösen Läsionen deutlich höher und klinisch relevant. Neben Charakteristika wie der Läsionsgröße, einer Pankreasgangdilatation und Wandknoten (auch als Noduli, Vegetationen und murale Knoten bezeichnet) kommt der Frage nach der Anamnese, der klinischen Symptomatik und möglichen extrapankreatischen Manifestationen eine wichtige Bedeutung zu, zum einen als Argumentationsgrundlage für die Indikation zur Resektion und zum anderen, um im Erkrankungsverlauf neu auftretende Warnsymptome nicht zu verpassen, die auf eine maligne Transformation oder sekundäre und assoziierte Tumoren hinweisen könnten. In der folgenden Übersicht werden die wichtigsten Entitäten sowie relevante diagnostische und therapeutische Aspekte der zystischen Pankreasläsionen beschrieben. Aufgrund des Schwerpunkts dieser Übersicht auf Diagnostik und Therapie werden Charakteristika der Läsionen nur kurz beschrieben (Tab. 1) und auf einen detaillierten Übersichtsartikel in dieser Zeitschrift verwiesen [5].

Pseudozysten

Pseudozysten entstehen typischerweise nach einer akuten Pankreatitis oder nach einem Trauma, sodass der Anamnese eine entscheidende Bedeutung zukommt. Die Punktion ergibt typischerweise ein nichtmuzinöses Aspirat mit erhöhter Amylase oder Lipase. Zytologisch lassen sich akut und/oder chronisch inflammatorische, jedoch keine epithelialen Zellen aufgrund des fehlenden Zyst-Epithels nachweisen. Bezüglich des diag-

nostischen und therapeutischen Procederes sei auf aktuelle Arbeiten verwiesen [6].

Serös-zystische Neoplasie (SCN)

SCN machen etwa 20 % aller zystischen Pankreastumoren aus und sind in 70 % der Fälle im Pankreaskorpus oder -schwanz lokalisiert. Sie betreffen zu 80–90 % Frauen. Diese Läsionen sind zumeist ein Zufallsbefund, typischerweise asymptomatisch und nahezu immer benigne. Während das mikrozystische seröse Zystadenom mittels Bildgebung in der Regel diagnostisch keine Schwierigkeiten macht und dann auch nicht punktiert werden muss, können oligozystische oder unifokale Läsionen von muzinösen Läsionen häufig nicht sicher unterschieden werden. In der Punktion zeigt sich ein klares dünnes Sekret, welches zytologisch häufig nicht zielführend ist. Laborchemisch zeigen sich niedrige Werte für CEA und Amylase im Zystenpunktat, die die Verdachtsdiagnose erhärten. Aufgrund des äußerst geringen Malignitätspotenzials müssen SCN nicht reseziert werden, wenn die Diagnose sicher ist. Große SCN können symptomatisch werden, hier wird die Indikation zur Resektion individuell gestellt [7].

Solid-pseudopapilläre Neoplasie (SPN)

SPN sind mit 4–5 % aller zystischen Pankreasläsionen seltene Tumoren. 85 % der Patienten sind junge Frauen zwischen 20 und 30 Jahren und nur etwa 10–15 % dieser Tumoren sind maligne. Jedoch gibt es kein klares histologisches Kriterium für Malignität, weswegen alle SPN prinzipiell reseziert werden sollten.

Muzinös-zystische Neoplasie (MCN)

MCN machen etwa 10–15 % aller zystischen Tumoren aus und finden sich in > 90 % im Pankreaskorpus und -schwanz. Sie sind zumeist solitär. Fast ausschließlich sind Frauen betroffen, typischerweise im Alter von 40–50 Jahren. Häufig sind bildgebend wandständige Knoten vorhanden. Im Gegensatz zu IPMN besteht jedoch keine Gangkommunikation. In 60 % der Fälle sind MCN Adenome, in 35 % so genannte Borderline-Tumoren und in 5–10 % invasive Karzinome. Aufgrund des malignen Potenzials gerade bei sehr hohen CEA-Werten (> 6000 ng/ml) sollte immer eine Resektion angestrebt werden, mit guter Prognose bei nichtinvasiver MCN. Liegt bereits ein invasives Karzinom vor, liegt das 5-Jahres-Überleben bei 64 % [8].

Tabelle 2: Klinische Einteilung von Pankreashaupt- und Seitengang-IPMN

MD-IPMN: zystischer Tumor und Erweiterung des Hauptpankreasgangs > 10 mm
BD-IPMN: zystischer Tumor im Bereich der Seitengänge des Ductus pancreaticus mit Kommunikation zum Nebengang, Hauptpankreasgang < 6 mm

Intraduktal papillär muzinöse Neoplasie (IPMN)

Zur klinisch wichtigsten zystischen Läsion des Pankreas ist in den vergangenen Jahren die IPMN geworden, die > 1/3 aller zystischen Pankreastumoren ausmacht. Nach der Erstbeschreibung 1982 folgte erst 1996 für diese Tumorentität die WHO-Bezeichnung intraduktales papillär-muzinöse Neoplasie. Histologisch zeigt sich ein neoplastisches intraduktales Gangepithel mit Schleimproduktion und konsekutiv erweiterten Gängen. Vergleichbar zu MCN können IPMN in Adenome, Borderline-Tumoren und invasive Karzinome unterteilt werden. Klinisch wiederum und therapeutisch bedeutsam werden IPMN je nach Lokalisation in die Hauptgang-IPMN („main duct type“ [MD-IPMN]), die vom Ductus wirsungianus ausgeht, die Seitengang-IPMN („branch duct type“ [BD-IPMN]) sowie einen gemischten Typ („mixed“ oder „combined type“) unterteilt (Tab. 2). Histologisch können 4 Subtypen klassifiziert werden: (1) der gastrische Typ, der mit 70 % der Fälle am häufigsten auftritt und fast immer in Seitengang-IPMN zu finden ist; (2) der pankreatobiliäre Typ (< 10 %), der ein hohes Entartungsrisiko hat; (3) der intestinale Typ (~ 25 %), der meist bei der Hauptgang-IPMN vorliegt, und (4) der seltene onkozytäre Typ (< 5 %). Diese Subtypen weisen alle ein unterschiedliches Risiko einer malignen Transformation auf [5].

Das diagnostische und therapeutische Vorgehen ist bei diesen Läsionen differenziert und wird nachfolgend dargestellt.

■ Diagnostik

Gibt es eine typische Symptomatik?

Klinische Symptome umfassen abdominelle Beschwerden, Gewichtsverlust, Ikterus, Steatorrhö, einen neu aufgetretenen Diabetes und auch eine akute Pankreatitis [9]. Typisch bei größeren Zysten kann ein epigastrischer Druck und Völlegefühl sowie eine transabdominell tastbare Masse sein [10]. Letztlich ist das abdominelle Beschwerdebild häufig unspezifisch und wenig aussagekräftig bezüglich der Dignitätsbeurteilung. Bei zystischen Läsionen mit einer Größe < 3 cm waren nur ein Gewichtsverlust und Ikterus signifikant häufiger mit Malignität assoziiert [11].

Abdominelle Bildgebung

Die Erstdiagnose erfolgt häufig mittels transabdomineller Sonographie oder Computertomographie (CT), die aus anderer Indikation durchgeführt wurde. Die Sonographie ist meist nicht in der Lage, wichtige Kriterien für die Beurteilung von IPMN wie eine Gangkommunikation, eine Haupt- oder Seitengangsbeteiligung oder das Vorliegen von Wandknoten sicher zu detektieren. Der Einsatz der Kontrastmittelsonographie kann zwar neben der Größe und Ausdehnung der IPMN auch zusätzliche Informationen erbringen [12], spielt aktuell in der klinischen

Tabelle 3: Klassifikation der Risikogruppen für Seitengang-IPMN mit einer Größe > 10 mm. Mod. nach [13].

Risikofaktoren	Hochrisikostigmata
Erweiterung des Pankreashauptgangs auf 5–9 mm	Erweiterung des Pankreashauptgangs > 10 mm
Zystengröße > 30 mm	Betonte intraluminale solide Anteile
Wandknoten	Obstruktiver Ikterus bei Pankreaskopfläsion
Kalibersprung des Pankreasgangs mit distaler Pankreasatrophie	Zytologie: hochgradige epitheliale Atypien
Lymphadenopathie	
Klinisch: Pankreatitis, Gewichtsverlust	

Versorgung aber kaum eine Rolle. Auch die CT, aufgrund der breiten Verfügbarkeit und Standardisierung und im angloamerikanischen Raum häufig in der klinischen Praxis eingesetzt, ist unserer Meinung nach sowohl der MRT/MRCP als auch dem endoskopischen Ultraschall (EUS) in der Beurteilung wichtiger diagnostischer Kriterien unterlegen. Endoskopisch ist eine so genannte Fischmaulpapille mit Schleimaustritt aus der aufgeweiteten Papille pathognomonisch für eine Hauptgang-IPMN. Eine ERP in diagnostischer Intention wird von uns aufgrund des Komplikationsrisikos nicht durchgeführt.

Die MRT/MRCP ist sehr geeignet, eine Übersicht über sowohl die Zystenanzahl als auch die Größe, eine Gangbeteiligung und Wandknoten darzustellen. Dem EUS kommt v. a. eine zentrale Rolle bei der Charakterisierung individueller zystischer Pankreasläsionen hinsichtlich Risikofaktoren zu. Dabei sind die in Tabelle 3 dargestellten Risikofaktoren wichtige Kriterien hinsichtlich Einschätzung des Malignitätsrisikos und des weiteren diagnostischen Procederes. Ein Schwellenwert von 5 mm für die Erweiterung des Pankreashauptgangs erhöht nach jüngeren Studien die Sensitivität für die Detektion von Hauptgang-IPMN ohne Verlust der Sensitivität [13]. Die Gangerweiterung kann dabei diffus oder segmental auftreten. Die Diagnose einer Hauptgang-IPMN stellt eine Resektionsindikation dar, eine weitere Diagnostik ist bei sicherer Diagnose nicht unbedingt erforderlich.

Seitengang-IPMN mit Risikofaktoren und alle Seitengang-IPMN > 3 cm sollten mittels EUS weiter abgeklärt werden, da dieses Verfahren in der Beurteilung individueller Läsionen hinsichtlich der genannten Risikofaktoren das derzeit sensitivste Verfahren darstellt (Abb. 1, Tab. 3). Natürlich ist die Qualität der einzelnen diagnostischen Verfahren – das gilt im Besonderen für MRT/MRCP und EUS – einrichtungs- und untersucherabhängig. Allerdings ist es von entscheidender Bedeutung für die weitere Planung des Procederes, eine genaue Charakterisierung der Risikofaktoren vorzunehmen.

Welche weitere Diagnostik ist sinnvoll?

Aufgrund der therapeutischen Implikation kommt der Unterscheidung seröser und muzinöser zystischer Läsionen entscheidende Bedeutung zu. Zentral ist dabei die Bestimmung von CEA und Amylase/Lipase im Zystenpunktat. Ein Amylasewert < 250 U/l schließt eine Pseudozyste praktisch aus. CEA ist der derzeit wertvollste Marker zur Unterscheidung seröser und muzinöser zystischer Läsionen. In einer Metaanalyse war ein

CEA > 800 ng/ml zu 95 % spezifisch für das Vorliegen einer muzinösen Zyste, wobei IPMN nicht spezifisch inkludiert waren [14]. Wichtig ist, dass die Höhe des CEA-Werts keine Rückschlüsse darauf zulässt, ob es sich um eine invasive oder nicht-invasive Läsion handelt. Bei der laborchemischen Bestimmung des CEA-Werts muss berücksichtigt werden, dass die am Markt befindlichen Assays für diese Indikation nicht evaluiert wurden. Wir empfehlen die hausinterne Kommunikation des Endoskopikers mit der klinischen Chemie, um auch „pitfalls“ wie z. B. einen Wechsel des Assaysystems und undokumentierte Vorverdünnungen (z. B. bei sehr muzinösem Material) zu vermeiden.

Die zytologische Beurteilung des Zystenpunktsats ist nicht trivial und häufig nicht zielführend, auch bedingt durch die nicht immer mögliche Gewinnung repräsentativen Materials in der endosonographisch gesteuerten Punktion. In einer Studie von Pitman et al. konnte beim Nachweis von Zellen mit hochgradiger epithelialer Atypie in muzinösen Läsionen mit 72 % Sensitivität und einem positiven Vorhersagewert von 80 % eine Malignität richtig vorhergesagt werden [15]. Häufig ist eine Dignitätseinschätzung allerdings nicht möglich. In einer der wenigen, prospektiv angelegten Studien zum EUS mit Feinnadelpunktion berichten de Jong et al., dass, obwohl die Punktion in 87 % der Fälle technisch möglich und durchführbar war, nur in 1/3 der Fälle eine aussagekräftige zytologische Diagnose und in der Hälfte der Fälle ein verwertbares Ergebnis der CEA-Messung erlangt wurde [16]. Bei Gewinnung von (zu) wenig Ma-

terial geben wir der Laboranalytik meist den Vorzug vor der Zytologie.

Trotz der verschiedenen Ansätze zur Unterscheidung seröser und muzinöser Zysten bleibt die Differenzialdiagnose im Einzelfall teilweise schwierig. Eine in Zukunft möglicherweise zunehmend eingesetzte Methode ist die molekulare Analyse von Zystenflüssigkeit. Durch genomweite Sequenzierung verschiedener zystischer Läsionen inklusive IPMN, MCN und SCN konnte ein Gen, GNAS, identifiziert werden, welches gehäuft (66 %) und selektiv in IPMN mutiert ist [17]. In dieser Studie war in > 96 % der Fälle entweder eine GNAS- oder KRAS-Mutation in IPMN nachweisbar, sodass eine Unterscheidung zwischen serösen Zysten und einer IPMN anhand dieser Marker mit hoher Sensitivität und Spezifität getroffen werden konnte. Derartige Analysen spielen für die Klinik allerdings derzeit noch keine Rolle.

Entsprechend der Empfehlung der aktuellen Leitlinien zum Management für zystische Pankreasläsionen sollten Raumforderungen, bei denen eine IPMN oder eine MCN vermutet wird, ab einer Größe > 1 cm punktiert werden [13]. In unserem Zentrum folgen wir mit dem in Abbildung 1 dargestellten Algorithmus weitgehend dieser Empfehlung. Wir führen initial bei nahezu allen Patienten nach Diagnosestellung einer zystischen Pankreasläsion > 1 cm eine kombinierte Bildgebung mit MRT/MRCP und EUS durch, wobei bei einer Zystengröße > 1 cm auch eine Punktion angestrebt wird.

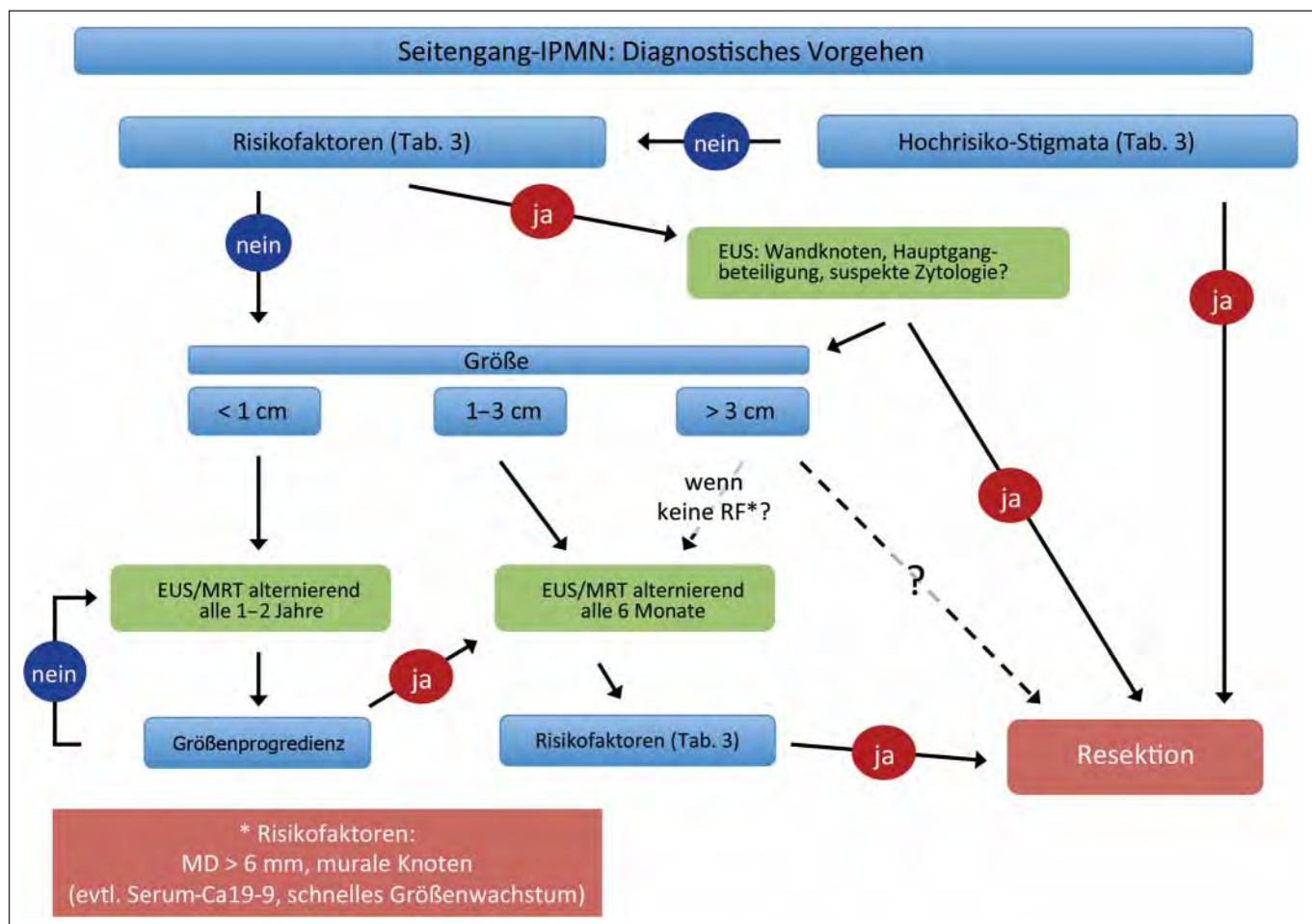


Abbildung 1: Diagnostisches Vorgehen bei Seitengang-IPMN.

Tabelle 4: Die so genannten Sendai-Kriterien für die Überwachung und Resektion von Seitengang-IPMN. Mod. nach [13].

- Asymptomatisch
- Größe < 30 mm
- Pankreashauptgang < 6 mm
- Keine Noduli/soliden Anteile

■ Prognose und Management der IPMN

Die IPMN machen inzwischen den größten Anteil neoplastischer zystischer Pankreasläsionen aus. Im Gegensatz zu den anderen Läsionstypen steht bei der IPMN, bedingt durch die Variabilität der Ausprägung und verschiedenen Subtypen, ein differenziertes Management im Vordergrund, zu dem im folgenden Abschnitt auf klinisch wichtige Fragen eingegangen werden soll.

Inzidenz des Pankreaskarzinoms und extrapankreatischer Tumoren

In der Literatur wird die Häufigkeit von Pankreaskarzinomen in Hauptgang-IPMN mit ca. 40–60 % und in Seitengang-IPMN mit im Mittel 25 % angegeben, wobei hier sehr unterschiedliche Raten zwischen 10 und 45 % publiziert wurden [13]. Aktuelle Arbeiten beschreiben eine Inzidenz von bis zu 2 %/Jahr bzw. eine 5-Jahres-Karzinomentwicklung von 2–7 %. Diese Angaben sind nach unserer Einschätzung und bisherigen Erfahrung realistischer und spiegeln möglicherweise die in neueren Serien miterfassten kleineren Läsionen wider. Zusätzlich muss berücksichtigt werden, dass IPMN erst 1996 erstmals in die WHO-Klassifikation aufgenommen wurden und daher eine noch sehr junge eigenständige Krankheitsentität darstellen. Daraus resultierend gibt es vergleichsweise wenige Serien mit Langzeitverläufen. In einer Serie von 60 Patienten mit Seitengang-IPMN entwickelte sich bei 3 % ein IPMN-Karzinom, allerdings in 8 % ein distinktes PDAC [18]. Maguchi et al. beschrieben ein Kollektiv von 349 Patienten mit BD-IPMN ohne intramurale Knoten mit einem mittleren Follow-up von 3,7 (1–16,3) Jahren [19]. Bei ca. 80 % zeigte sich keine Progression und 11 % wurden reseziert, wobei sich hier in $\frac{1}{3}$ Karzinome zeigten. Zwei Prozent bzw. knapp 4 % der überwachten Patienten entwickelten ein Pankreaskarzinom bzw. weitere Seitengang-IPMN.

Zu berücksichtigen ist, dass sich Karzinome aus IPMN aber auch unabhängig an anderer Lokalisation im Pankreas entwickeln können. In einer großen Serie mit 765 resezierten und davon 183 (24 %) invasiven IPMN waren 66 % der Karzinome von der IPMN ausgehend, 17 % separat und in 16 % konnte kein eindeutiger Zusammenhang mit der IPMN nachgewiesen werden [20]. Daher sollte z. B. bei Verlaufskontrollen nicht nur die Läsion selbst, sondern das ganze Organ sorgfältig untersucht werden.

Aus prognostischen Gründen ist es bedeutsam, histologische Subtypen der Pankreaskarzinome pathologisch weiter zu klassifizieren. So haben kolloide Pankreaskarzinome, welche sich aus intestinalen IPMN entwickeln [5], eine deutlich bessere Prognose als die tubulären Karzinome, welche eher die für duktales Adenokarzinome typische aggressive Tumorbilologie aufweisen. Inwieweit sich hieraus unterschiedliche postopera-

tive oder adjuvante Therapiestrategien ableiten lassen, ist derzeit noch nicht klar.

Bezüglich des Auftretens extrapankreatischer Tumoren bei Patienten mit Seitengang-IPMN gibt es uneinheitliche Angaben. Synchrone oder metachrone Tumoren werden mit einer Inzidenz von bis zu 30 % beschrieben. Allerdings ist neben der Inzidenz auch die Lokalisation und Tumorentität in den einzelnen Studien sehr unterschiedlich und zum Teil länderspezifisch. In einer kürzlich erschienenen japanischen Serie fand sich kein erhöhtes Auftreten extrapankreatischer Tumoren [21]. Wir führen in Abwesenheit von Screeningempfehlungen bei Patienten mit neu diagnostizierter IPMN eine genaue Anamnese und eine von dieser sowie von Alter, Komorbiditäten etc. abhängige rationale Diagnostik durch.

Risikobeurteilung der Seitengang-IPMN

In Bezug auf das Management von Seitengang-IPMN wurden durch die internationale Konsensuskonferenz in Sendai Kriterien für eine Resektion definiert (Tab. 4). Diese Kriterien haben sich klinisch bewährt, wurden jedoch in der 2012 erfolgten Neuauflage weiter differenziert. Sie umfassen nun sowohl Risikofaktoren, die eine erweiterte Diagnostik nach sich ziehen sollten, als auch Hochrisikostigmata für eine Resektion (Tab. 3). Bei Patienten mit symptomatischen Seitengang-IPMN sollte eine Resektion in jedem Fall durchgeführt werden. Wenn der Patient mit einer Seitengang-IPMN asymptomatisch ist, wird das therapeutische Vorgehen hauptsächlich durch die Größe der Zyste bestimmt. Wenn der zystische Tumor < 1 cm groß ist, erscheinen uns regelmäßige Kontrollen in 1-Jahres-Abständen ausreichend. Diese sollten mittels MRT/MCRP oder EUS erfolgen, die der CT in der Beurteilung überlegen sind und keine Strahlenbelastung aufweisen. Sollte sich eine Größenzunahme der zystischen Läsion zeigen (in Serien ist eine Wachstumsrate von > 2 mm/Jahr mit einem erhöhten Malignitätsrisiko assoziiert [22]), erfolgt die genaue Einschätzung weiterer Risikofaktoren. Bei Vorliegen von Risikofaktoren oder Hochrisikostigmata sollte eine Resektion unter Einbeziehung der allgemeinen klinischen Beurteilung (Alter, Komorbiditäten etc.) angestrebt werden. Wenn solche Risikofaktoren nicht identifiziert werden können, sind Verlaufskontrollen in 3–6-monatlichen Abständen ausreichend.

Die Größe der zystischen Läsion wurde lange als Hauptkriterium für eine Therapieentscheidung angesehen und ein Cut-off bei 3 cm für eine Resektion gesetzt (Tab. 4). Allerdings zeigt sich in neueren Studien, dass die Größe allein keinen prädiktiven Faktor für Malignität darstellt und auf der anderen Seite auch in kleineren Läsionen invasive PDAC gefunden werden können [23, 24]. Umgekehrt können auch IPMN > 3 cm Größe ohne sonstige Risikofaktoren sicher verlaufskontrolliert werden [25]. In unserer Klinik werden Seitengang-IPMN > 3 cm Größe ohne Risikofaktoren nicht regelhaft reseziert, sondern die Entscheidung zur Resektion oder Verlaufskontrolle unter Einbeziehung aller genannten Faktoren individuell gestellt.

Welches Resektionsverfahren sollte angestrebt werden?

Hauptgang- und gemischte IPMN haben ein hohes Risiko für invasive Karzinome und sollten daher reseziert werden. Das Ausmaß der Resektion hängt vom Ausmaß der Erkrankung ab.

Die intraoperative Schnellschnittbeurteilung des Resektionsrands und hier v. a. des Hauptgangs hat sich bewährt, um limitierte Resektionen durchzuführen [26, 27]. Der Hintergrund ist, dass die Resektion von niedriggradigen Dysplasien keinen Vorteil bezüglich des Überlebens oder des Auftretens eines Rezidivs hat und metachrone Läsionen ohne Risikofaktoren nur ein geringes Entartungsrisiko aufweisen [28]. Das gilt allerdings nicht bei moderaten bis schweren Dysplasien des Gangepithels, in denen eine Erweiterung der Resektion erfolgen sollte. Ziel ist es jedoch, eine totale Pankreatektomie aufgrund der hohen Morbidität möglichst zu vermeiden. Eine relevante und letztlich offene Frage ist, ob bei jüngeren Patienten mit Hauptgang-IPMN im Pankreaskopf immer eine Pankreatektomie erfolgen sollte oder eine limitierte Resektion bei maximal niedriggradigen Dysplasien am Resektionsrand in der intraoperativen Schnellschnittbeurteilung mit engmaschiger Nachsorge erfolgen kann. Ein derartiges Vorgehen setzt allerdings unbedingt eine große Expertise der beteiligten Disziplinen voraus.

Bei Seitengang-IPMN gelten im Prinzip ähnliche Überlegungen, wobei hier noch häufiger limitierte Resektionsverfahren, z. B. Segmentresektionen oder Enukleationen, angestrebt werden. Generell sollten derartige operative Verfahren in Zentren mit großer Expertise durchgeführt werden. Zum einen bedarf ein differenziertes chirurgisches Vorgehen einer großen Erfahrung und einer intraoperativen Interaktion mit dem Pathologen, zum anderen ist die Komplikationsrate, z. B. für Fisteln, gerade bei kleineren Läsionen und sonst normalem Pankreasparenchym nicht unerheblich.

Haben unifokale und multifokale BD-IPMN eine unterschiedliche Prognose?

Eine interessante Hypothese ist, dass die IPMN möglicherweise einen so genannten „field effect“ des pankreatischen Gangsystems darstellt, d. h. dass die Gangzellen des Pankreas ein generell erhöhtes Risiko für Dysplasien haben. Das würde tatsächlich gut zu dem klinisch häufig beobachteten Auftreten einer multifokalen BD-IPMN passen, welche in der Literatur mit 25–40 % angegeben wird [13]. Molekularpathologisch konnte kürzlich eine neue Mutation im GNAS-Gen beschrieben werden, welche gehäuft in IPMN, aber nicht in den typischen Vorläuferläsionen des PDAC (PanIN) und im PDAC selbst gefunden wird [17].

In bisherigen Studien ergab sich keine Evidenz für Unterschiede im Risiko hinsichtlich der Entwicklung eines PDAC zwischen uni- und multifokaler BD-IPMN und es erscheint einigermaßen sicher, dass sich das Risiko für invasive BD-IPMN bei multifokaler Erkrankung nicht erhöht. In einer retrospektiven italienischen Serie mit 131 Patienten mit multifokaler BD-IPMN und einem mittleren Follow-up von allerdings nur 3,3 Jahren wurden 92 % der Patienten überwacht. Keiner dieser Patienten entwickelte im Überwachungszeitraum ein PDAC [29].

Wie häufig kontrollieren?

Die Entscheidung für eine Überwachungsstrategie vs. Resektion wird individuell unter Berücksichtigung der beschriebenen Risikofaktoren getroffen (Abb. 1). Hierbei ist es auch von Bedeutung, dass Arzt und Patient sich darüber austauschen, dass die Kontrollintervalle und Modalitäten sich grundsätzlich an eine mögliche Dynamik im Zystenwachstum bzw. Stagnation/Stabilität anpassen können. Die aktuellen Konsensusricht-

linien geben hierzu detaillierte Vorgaben [13]. Abhängig von der Zuordnung der Läsion legen wir das Verlaufsintervall für eine Follow-up-Untersuchung fest. So spielen neben den rein morphologischen Kriterien und den Ergebnissen der Analyse der Zystenflüssigkeit (klinische Chemie und Zytologie) auch die Symptomatik, das Alter des Patienten, die Familienanamnese bezüglich eines Pankreaskarzinoms, Komorbiditäten und die Haltung des Patienten eine Rolle. Entscheidend dabei ist sicherlich eine genaue Einschätzung im Rahmen der Erstdiagnose.

Eine erste Verlaufsuntersuchung mit MRCP/CT oder EUS zur Dokumentation einer vorhandenen Dynamik mit möglichem Größenprogress und/oder morphologischen Veränderungen erscheint uns nach 3–6 Monaten sinnvoll. Zystische Läsionen ohne Risikofaktoren werden von uns in den ersten 1–2 Jahren alle 6 Monate kontrolliert. Lassen sich weder ein Größenprogress noch andere morphologischen Veränderungen nachweisen, kann das Kontrollintervall auf 12 Monate erweitert werden. Allerdings bleibt festzuhalten, dass es hierzu keine klare Evidenz gibt und sich ein derartiges Vorgehen erst noch in Langzeitverläufen als sicher herausstellen muss.

■ Relevanz für die Praxis und Fragen

- Aufgrund besserer und häufiger angewendeter bildgebender Verfahren findet sich eine deutliche Zunahme zystischer Pankreasläsionen.
- Die Diagnostik/Differenzialdiagnostik zystischer Pankreasläsionen ist eine interdisziplinäre Herausforderung mit meist multimodalen Untersuchungsverfahren.
- Serös-zystische Neoplasien (SCN) müssen nicht reseziert werden, wohingegen MCN, SPN und Hauptgang-IPMN immer reseziert werden sollten.
- Das Management von Seitengang-IPMN ist differenziert und orientiert sich an der Symptomatik, Größe und dem Vorliegen von Risikofaktoren. Neben symptomatischen und > 3 cm großen IPMN sollte eine Resektion bei raschem Größenprogress, einer Pankreashauptgangserweiterung, Wandknoten und dem Vorliegen von hochgradigen epithelialen Atypien in der Zytologie erfolgen.
- Asymptomatische Seitengang-IPMN ohne Risikofaktoren können verlaufskontrolliert werden, das Management insbesondere ab einer Größe von > 3 cm muss im Einzelfall entschieden werden.

1. Welche Aussage(n) zur Diagnostik von zystischen Pankreasläsionen trifft/treffen zu?

- a) Die Höhe des CEA-Werts im Zystenpunktat lässt Rückschlüsse auf die Invasivität zu.
- b) Die Höhe des CEA-Werts im Zystenpunktat lässt Rückschlüsse auf das Vorliegen einer serösen oder muzinösen Neoplasie zu.
- c) Eine aussagekräftige zytologische Diagnose ist bei zystischen Pankreasläsionen nur selten möglich.
- d) Sollte eine molekulare Analyse der Zystenflüssigkeit in Zukunft technisch möglich und verfügbar sein, könnte die Unterscheidung von serösen und muzinösen Pankreasläsionen anhand einer Mutationsanalyse der Gene GNAS oder KRAS vielversprechend sein.

2. Welche der folgenden Aussagen zur Verlaufskontrolle von zystischen Pankreasläsionen treffen zu?

- Läsionen mit einer Größe < 1 cm sollten zum Ausschluss einer Größenprogredienz mittels MRT/EUS kontrolliert werden.
- Läsionen mit einer Größe zwischen 1 und 3 cm sollten immer operiert werden.
- Zu den Risikofaktoren für IPMN vom Seitengangstyp zählen die Erweiterung des Pankreashauptgangs, Wandknoten und eine Lymphadenopathie.
- Seitengang-IPMN mit Hochrisikozeichen sollten nur operiert werden, wenn die Größe > 3 cm beträgt.

3. Welche der folgenden Aussagen treffen zu?

- In der Diagnostik zystischer Pankreasneoplasien ist die CT der MRT/MRCP unterlegen.
- Serös-zystische Pankreasneoplasien haben bei Größenzunahme ein erhebliches Risiko für die Transformation in ein duktales Pankreaskarzinom.
- Muzinös-zystische Neoplasien sollten immer reseziert werden, da sie eine Vorläuferläsion für ein duktales Pankreaskarzinom darstellen.
- Hauptgang-IPMN haben ein vergleichbar hohes Entartungsrisiko wie Seitengang-IPMN.

Lösung:
siehe Impressum

Interessenkonflikt

Der korrespondierende Autor verneint einen Interessenkonflikt.

Literatur:

- Laffan TA, Horton KM, Klein AP, et al. Prevalence of unsuspected pancreatic cysts on MDCT. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 191: 802–7.
- Zhang XM, Mitchell DG, Dohke M, et al. Pancreatic cysts: depiction on single-shot fast spin-echo MR images. *Radiology* 2002; 223: 547–53.
- Kimura W, Nagai H, Kuroda A, et al. Analysis of small cystic lesions of the pancreas. *Int J Pancreatol* 1995; 18: 197–206.
- Gaujoux S, Brennan MF, Gonen M, et al. Cystic lesions of the pancreas: changes in the presentation and management of 1,424 patients at a single institution over a 15-year time period. *J Am Coll Surg* 2011; 212: 590–603.
- Esposito I, Schlitter AM, Klöppel G. Zystische Pankreastumoren: Klassifikation und malignes Potenzial. *J Gastroenterol Hepatol Erkr* 2011; 9: 30–6.
- Lerch MM, Stier A, Wahnschaffe U, et al. Pancreatic pseudocysts: observation, endoscopic drainage, or resection? *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106: 614–21.
- Malleo G, Bassi C, Rossini R, et al. Growth pattern of serous cystic neoplasms of the pancreas: observational study with long-term magnetic resonance surveillance and recommendations for treatment. *Gut* 2012; 61: 746–51.
- Crippa S, Fernandez-Del Castillo C, Salvia R, et al. Mucin-producing neoplasms of the pancreas: an analysis of distinguishing clinical and epidemiologic characteristics. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 213–9.
- Fernández-del Castillo C, Adsay NV. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Gastroenterology* 2010; 139: 708–13, 713.e1–e2.
- Testini M, Gurrado A, Lissidini G, et al. Management of mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 5682–92.
- Lee CJ, Scheiman J, Anderson MA, et al. Risk of malignancy in resected cystic tumors of the pancreas < or = 3 cm in size: is it safe to observe asymptomatic patients? A multi-institutional report. *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 234–42.

- Itoh T, Hirooka Y, Itoh A, et al. Usefulness of contrast-enhanced transabdominal ultrasonography in the diagnosis of intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 144–52.
- Tanaka M, Fernández-del Castillo C, Adsay V, et al. International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatology* 2012; 12: 183–97.
- van der Waaij LA, van Dullemen HM, Porte RJ. Cyst fluid analysis in the differential diagnosis of pancreatic cystic lesions: a pooled analysis. *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 383–9.
- Pitman MB, Genevay M, Yaeger K, et al. High-grade atypical epithelial cells in pancreatic mucinous cysts are a more accurate predictor of malignancy than "positive" cytology. *Cancer Cytopathol* 2010; 118: 434–40.
- de Jong K, Poley JW, van Hooft JE, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration of pancreatic cystic lesions provides inadequate material for cytology and laboratory analysis: initial results from a prospective study. *Endoscopy* 2011; 43: 585–90.
- Wu J, Matthaei H, Maitra A, et al. Recurrent GNAS mutations define an unexpected pathway for pancreatic cyst development. *Science Transl Med* 2011; 3: 92ra66.
- Uehara H, Nakaizumi A, Ishikawa O, et al. Development of ductal carcinoma of the pancreas during follow-up of branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Gut* 2008; 57: 1561–5.
- Maguchi H, Tanno S, Mizuno N, et al. Natural history of branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: a multicenter study in Japan. *Pancreas* 2011; 40: 364–70.
- Yamaguchi K, Kanemitsu S, Hatori T, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma derived from IPMN and pancreatic ductal

- adenocarcinoma concomitant with IPMN. *Pancreas* 2011; 40: 571–80.
- Kawakubo K, Tada M, Isayama H, et al. Incidence of extrapancreatic malignancies in patients with intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Gut* 2011; 60: 1249–53.
- Kang MJ, Jang JY, Kim SJ, et al. Cyst growth rate predicts malignancy in patients with branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 87–93.
- Walsh RM, Vogt DP, Henderson JM, et al. Management of suspected pancreatic cystic neoplasms based on cyst size. *Surgery* 2008; 144: 677–85.
- Jang JY, Kim SW, Lee SE, et al. Treatment guidelines for branch duct type intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: when can we operate or observe? *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 199–205.
- Tanno S, Nakano Y, Nishikawa T, et al. Natural history of branch duct intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas without mural nodules: long-term follow-up results. *Gut* 2008; 57: 339–43.
- Couvelard A, Sauvanet A, Kianmanesh R, et al. Frozen sectioning of the pancreatic cut surface during resection of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas is useful and reliable: a prospective evaluation. *Ann Surg* 2005; 242: 774–80.
- White R, D'Angelica M, Katabi N, et al. Fate of the remnant pancreas after resection of noninvasive intraductal papillary mucinous neoplasm. *J Am Coll Surg* 2007; 204: 987–95.
- Chari ST, Yadav D, Smyrk TC, et al. Study of recurrence after surgical resection of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Gastroenterology* 2002; 123: 1500–7.
- Salvia R, Partelli S, Crippa S, et al. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas with multifocal involvement of branch ducts. *Am J Surg* 2009; 198: 709–14.

PD Dr. med. Jens T. Siveke

Geboren 1973. 1994–2001 Studium der Humanmedizin an der Universität Hamburg. 1996–1999 Dissertation am Institut für Immunologie des UKE Hamburg. 1999–2000 Stipendiat Biomedical Exchange Program, New England Medical Center, Tufts University, Boston, MA, USA. 2001 Abschluss des Medizinstudiums an der Universität Hamburg und Promotion zum Thema „T-Helferzellen vom Th1/Th2-Typ: Chemokin-induzierte Chemotaxis und Chemokinrezeptor-Expression“. 2003 Approbation, 2009 Facharzt für Innere Medizin und Habilitation zum Thema „Funktionelle Signalwegs-Analyse in Pankreasentwicklung, Regeneration und Karzinogenese mittels genetisch veränderter Mausmodelle“. 2012 Schwerpunktbezeichnung Gastroenterologie. Seit 2012 Scientific Director des Roman Herzog Comprehensive Cancer Center (RHCCC) München.



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)

Leiomyom des Dünndarms als Ursache einer rezidivierenden gastrointestinalen Blutung



W. Schima¹, W. Lechner², A. Klaus²

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

Ein 51-jähriger Patient mit rezidivierenden gastrointestinalen Blutungen wurde zur weiteren Abklärung an die Abteilung zugewiesen. Vier Monate vor der Aufnahme war der Patient wegen einer transfusionspflichtigen, normozytären, normochromen Anämie (Hb 5,2 g/dl) nach einer Diarrhöepisode mit hellroten Blutauflagerungen auf dem Stuhl durchuntersucht worden.

Weder die Gastroskopie noch eine Kolonoskopie brachten einen Hinweis auf eine Blutungsquelle. Der Patient wurde aufgrund einer neuerlichen Blutungsepisode wieder gastroskopiert und kolonoskopiert, wieder mit negativem Resultat. Daraufhin wurde der Patient zu einer Multidetektor-CT-Untersuchung des Dünndarms zugewiesen.

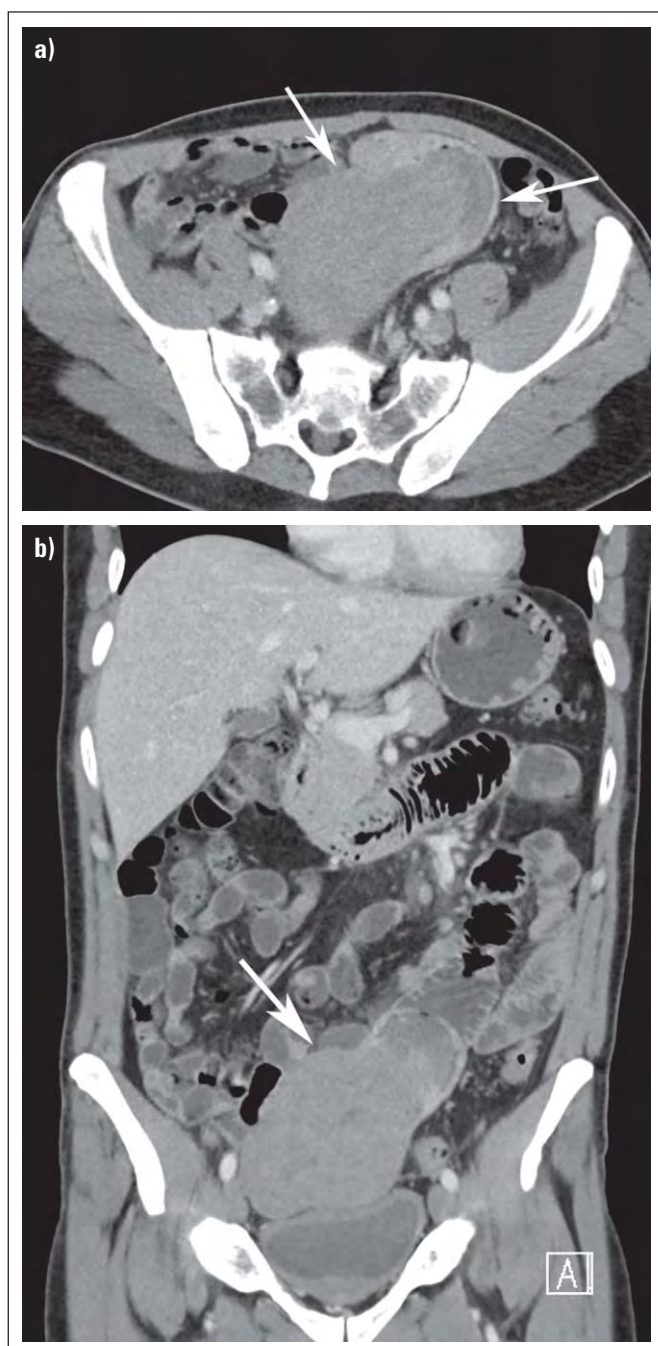


Abbildung 1: Die MDCT in axialer (a) und koronaler (b) Schicht zeigt einen großen, vom Dünndarm ausgehenden Tumor (Pfeile) im Unterbauch. Die proximal davon gelegenen Dünndarmschlingen sind nicht dilatiert.

Die kontrastmittelverstärkte MDCT-Angiographie zeigte einen großen, glatt begrenzten, von der Dünndarmwand ausgehenden Tumor im Unterbauch (Abb. 1). Die 3D-Rekonstruktion zeigte, dass der Tumor sich polypoid ins Lumen vorwölbte (Abb. 2). Trotz der beträchtlichen Größe zeigte sich im CT und auch klinisch kein Hinweis auf eine Darmobstruktion, offenbar aufgrund des vorwiegend extraluminalen Wachstums. Differenzialdiagnostisch wurde aufgrund der Größe und Lokalisation des Tumors in erster Linie an einen gastrointestinalen Stromatumor (GIST) gedacht.

Es wurde daher die Indikation zu Operation gestellt. Der Tumor konnte per medianer Laparotomie unter Resektion eines Ileum-segments entfernt werden. Im OP-Präparat zeigte sich ein 14 cm großer keulenförmiger Tumor, der die gesamte Darmwand durchsetzte, polypoid in das Darmlumen ragte (Abb. 2) und dieses subtotal verschloss. Histologisch fand sich ein Riesenleiomyom mit zentraler Koagulationsnekrose. Der postoperative Verlauf des Patienten war unauffällig. Bemerkenswert ist die Tatsache,



Abbildung 2: Die 3D-Rekonstruktion der MDCT („curved planar reconstruction“) zeigt anschaulich den Tumor (Pfeile), der sich polypoid ins Darmlumen (Stern) vorwölbt.

dass der Patient trotz der subtotalen Stenose weder klinisch noch radiologisch Zeichen eines Dünndarmileus aufwies.

Die entsprechenden Filme finden Sie unter
www.kup.at/kup/pdf/A11852.pdf
 oder mittels Eingabe von A11852 in ein
 Suchfeld auf www.kup.at

Korrespondenzadresse:

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

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.

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 4:

Stivarga 40 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält 40 mg Regorafenib; **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettkern: Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat, Povidon (K25), Hochdisperses Siliciumdioxid, Filmüberzug: Eisen(III)-oxid (E 172), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172), (3-sn-Phosphatidyl)cholin (gewonnen aus Soja), Macrogol (3350), Poly(vinylalkohol), Talkum, Titandioxid (E 171); **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitor; ATCCode: L01XE21; **Anwendungsgebiete:** Stivarga ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom (KRK), die zuvor mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind. Diese Therapien umfassen Fluoropyrimidin-basierte Chemotherapie, eine Anti-VEGF-Therapie und eine Anti-EGFR-Therapie (siehe Abschnitt 5.1). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweise:** Es wird empfohlen, die Leberwerte vor Beginn der Behandlung mit Stivarga zu bestimmen und diese während der ersten 2 Behandlungsmonate engmaschig zu überwachen (mindestens alle 2 Wochen). Danach sollte eine regelmäßige Kontrolle mindestens einmal im Monat und wenn es klinisch angezeigt ist, erfolgen. Bei Patienten mit Gilbert-Meulengracht-Syndrom kann eine leichte, indirekte (unkonjugierte) Hyperbilirubinämie auftreten. Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung wird eine engmaschige Überwachung der allgemeinen Sicherheit empfohlen. Die Anwendung von Stivarga bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh C) wird nicht empfohlen. Ärzten wird empfohlen, vor der Verschreibung von Regorafenib bei Patienten mit KRAS-mutierten Tumoren sorgfältig Nutzen und Risiken abzuwägen. Blutbild und Gerinnungsparameter sollten bei Patienten mit Merkmalen, die eine Blutung begünstigen sowie bei solchen, die mit Antikoagulantien oder anderen gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln, die das Blutungsrisiko erhöhen, behandelt werden, kontrolliert werden. Im Falle einer schweren Blutung, sollte ein endgültiges Absetzen von Stivarga in Erwägung gezogen werden. Patienten mit ischämischen Herzerkrankungen in der Anamnese sollten auf klinische Anzeichen und Symptome einer Myokardischämie überwacht werden. Treten bei Patienten Symptome einer kardialen Ischämie und/oder eines Infarktes auf, wird bis zu deren Abklingen ein Aussetzen von Stivarga empfohlen. Die Entscheidung, die Therapie mit Stivarga wieder aufzunehmen, sollte auf der sorgfältigen Abwägung des potenziellen Nutzens und der Risiken bei jedem einzelnen Patienten beruhen. Stivarga sollte endgültig abgesetzt werden, wenn die Beschwerden nicht abklingen. Tritt Posteriore reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) bei Patienten auf, werden das Absetzen von Stivarga zusammen mit einer Behandlung der Hypertonie und die unterstützende medizinische Behandlung anderer Symptome empfohlen. Das Absetzen von Stivarga wird bei Patienten empfohlen, bei denen eine Darmperforation oder -fistel auftritt. Es wird empfohlen den Blutdruck zu überwachen und eine Hypertonie zu behandeln. In Fällen einer schweren oder anhaltenden Hypertonie trotz angemessener medizinischer Behandlung sollte die Therapie vorübergehend ausgesetzt und/oder die Dosis verringert werden. Im Falle einer hypertensiven Krise sollte die Therapie abgesetzt werden. Bei Patienten, die sich größeren chirurgischen Eingriffen unterziehen müssen, wird ein vorübergehendes Aussetzen von Stivarga als vorbeugende Maßnahme empfohlen. Die Entscheidung, die Therapie mit Stivarga nach einem größeren chirurgischen Eingriff fortzusetzen, sollte auf der medizinischen Beurteilung einer adäquaten Wundheilung basieren. Die Behandlung von Hand-Fuß-Hautreaktionen (HFHR) kann die Anwendung keratolytischer Cremes und Feuchtigkeitscremes zur Linderung der Symptome umfassen. Eine Verringerung der Dosis und/oder ein vorübergehendes Aussetzen oder, in schweren oder anhaltenden Fällen, ein endgültiges Absetzen von Stivarga sollte in Erwägung gezogen werden. Es wird empfohlen, die biochemischen und metabolischen Parameter während der Behandlung zu überwachen und, falls erforderlich, eine Ersatztherapie einzuleiten. Eine Unterbrechung oder eine Verringerung der Dosis oder ein endgültiges Absetzen sollten im Falle einer anhaltenden oder wiederkehrenden signifikanten Abweichung in Betracht gezogen werden. Jede Tagesdosis von 160 mg enthält 2,427 mmol (oder 55,8 mg) Natrium und 1,68 mg (3-sn-Phosphatidyl)cholin (gewonnen aus Soja). **Nebenwirkungen:** *Sehr häufig:* Infektion, Thrombozytopenie, Anämie, Verminderter Appetit und verminderte Nahrungsaufnahme, Kopfschmerzen, Hämorrhagie*, Hypertonie, Dysphonie, Diarrhoe, Stomatitis, Hyperbilirubinämie, HFSR, Exanthem, Asthenie/Müdigkeit, Schmerzen, Fieber, Schleimhautentzündung, Gewichtsverlust; *Häufig:* Leukopenie, Hypothyreose, Hypokaliämie, Hypophosphatämie, Hypokalzämie, Hyponatriämie, Hypomagnesiämie, Hyperurikämie, Tremor, Geschmacksstörungen, Mundtrockenheit, Gastroösophagealer Reflux, Gastroenteritis, Erhöhung der Transaminasen, Trockene Haut, Alopezie, Nagelerkrankung, Exfoliative Dermatitis, Muskuloskelettale Steifigkeit, Proteinurie, Erhöhung der Amylase, Erhöhung der Lipase, Anormale International Normalised Ratio; *Gelegentlich:* Myokardinfarkt, Myokardischämie, Hypertensive Krise, Darmperforation*, Darmfisteln, Schwere Leberschäden*, Erythema multiforme; *Selten:* Keratoakanthom/Plattenepithelkarzinom der Haut, PRES, Stevens-Johnson-Syndrom, Toxische epidermale Nekrolyse; * Fälle mit tödlichem Ausgang wurden berichtet. **Inhaber der Zulassung:** Bayer Pharma AG, 13342 Berlin, Deutschland; **Verschreibungs-/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu 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: August 2013

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmens in Verbindung: Österreich, Bayer Austria Ges.m.b.H., Tel: +43(0)1711 460.

Für Sie gelesen

Zusammengefasst von Dr. H. Baminger

■ PegIFN- α 2a for the Treatment of Chronic Hepatitis B and C: A 10-Year History

Degasperi E, et al. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2013; 11: 459–74.

Chronische Infektionen mit Hepatitis B (HBV) und C (HCV) stellen mit 400 Mio. bzw. 200 Mio. Infizierten weltweit ein großes Problem dar [1]. Diese Patienten verfügen über ein erhöhtes Risiko hinsichtlich der Entwicklung einer Zirrhose, eines hepatozellulären Karzinoms (HCC), einer Leberdekompensation und einer Ösophagusvarizenblutung, was erklärt, weshalb HBV und HCV die häufigsten Ursachen eines leberbedingten Todes bzw. von Lebertransplantationen in entwickelten Ländern sind. Die Krankheitsprogression kann bei beiden Infektionen durch verschiedene antivirale Therapien positiv beeinflusst werden.

Seit der Einführung vor > 30 Jahren stellt Interferon- α die Grundlage der HBV- und HCV-Behandlung dar. Die Pegylierung des IFN- α -Moleküls (PegIFN- α 2a) brachte Verbesserungen sowohl in der Wirksamkeit als auch beim Verabreichungsschema, weshalb PegIFN- α 2a in den vergangenen 10 Jahren sowohl bei HBV als auch bei HCV Teil des Therapiestandards wurde.

Die Standardtherapie bei HCV stützt sich auf die Kombination von PegIFN- α und Ribavirin, wobei Patienten mit HCV-Genotyp I von der zusätzlichen Gabe eines NS3-Proteasehemmers profitieren. Bei HBV-Patienten sind 2 therapeutische Strategien möglich: PegIFN- α für einen vorab festgelegten Zeitraum oder eine lebenslange Verabreichung von Nukleosid-Analoga.

Derzeit gibt es 2 Varianten von PegIFN- α : PegIFN- α 2a und -2b. Beide Arzneimittel haben den gleichen Wirkmechanismus (direkte antivirale Effekte und Stärkung der zellulären Immunität), zeigen aber aufgrund ihrer pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften Unterschiede hinsichtlich ihrer Wirksamkeit und ihres Sicherheitsprofils [2]. Das Ergebnis der synergistischen Effekte ist die Induktion eines „antiviralen Status“ in infizierten Zellen durch die direkte Inhibierung der Virusreplikation und die Steigerung der antiviralen Immunresponse.

Pharmakologie von PegIFN- α 2a

Standard-IFN, welches in den 1980er-Jahren zur Behandlung von HBV und HCV eingeführt wurde, zeigte ein suboptimales pharmakokinetisches Profil aufgrund von schneller Absorption (Peak-Serum-Levels 7–12 Stunden nach Injektion), einer großen Volumenverteilung und einer schnellen renalen Clearance, was in der Folge zu fluktuierenden Serumkonzentrationen führte [3]. Klinisch resultierte dies in einem Anstieg der Nebenwirkungen nach jeder Verabreichung und begleitend dazu in einer abnehmenden Suppression der Virusreplikation bei abnehmenden IFN-Konzentrationen. Die meisten dieser Einschränkungen konnten durch das Anhängen eines pegylierten Polymers (PEG) an das IFN-Molekül umgangen werden, ein Prozess, der die renale Clearance senkt und somit die Halbwertszeit anhebt [4]. Zusätzlich führt der Pegylierungsprozess zu einem so ge-

nannten „Water-cloud“-Effekt, welcher die antigenen und immunogenen Eigenschaften und die native Proteindegradation reduziert, was zu einer verlängerten Halbwertszeit des pharmakologisch aktiven Moleküls führt [5]. Dies erlaubt ein längeres Dosierungsintervall, welches im Fall von PegIFN- α 2a bei 1× wöchentlich liegt. Die pharmakokinetischen Eigenschaften von PegIFN- α 2a sind in Tabelle 1 abgebildet.

Bezüglich der Darstellung von PegIFN- α 2a

- zur Behandlung von Patienten mit chronischer HBV (CHB),
- bei HBeAg-positiven Patienten,
- bei HBeAg-negativen Patienten,
- im Zusammenhang mit der Vorhersage der Response durch biochemische und serologische Marker sowie durch virale und Wirtsfaktoren,
- zur Behandlung von Patienten mit chronischer HCV (CHC)
- und den unerwünschten Ereignissen bei der Behandlung
- sowie dem Outcome von PegIFN-basierten Regimen bei CHB- und CHC-Patienten
- in Kombination mit Ribavirin zur Behandlung von HBV-/HCV-Patienten

sehen Sie bitte die detaillierten Ausführungen im Review.

Wesentliche Aspekte im Zusammenhang mit PegIFN sind:

1. Die Pegylierung des IFN- α -Moleküls hat zu einer substantiellen Verbesserung seines pharmakokinetischen und -dynamischen Profils geführt, woraus eine höhere Behandlungseffizienz resultiert.
2. Bei HBV-Patienten hat PegIFN einen dualen Wirkmechanismus, d. h. immunomodulierend und antiviral, mit einer größeren Effektivität bei der Wiederherstellung der Immunkontrolle hinsichtlich der viralen Replikation.
3. Bei HBV-Patienten führt eine begrenzte Anzahl an Behandlungen mit PegIFN- α 2a zu einer nachhaltigen Suppression der viralen Replikation bei nahezu ¼ der Patienten.
4. Bei HCV-Patienten war die antivirale Therapie von PegIFN- α 2a plus Ribavirin die Standardbehandlung bis 2011 mit vielen Studien bezüglich Dosis- und Behandlungsindividualisierung im Hinblick auf den Wirt und die viralen Charakteristika.

Tabelle 1: Pharmakokinetische Eigenschaften von PegIFN- α 2a.

Parameter	PegIFN- α 2a
Zeit bis zur maximalen Plasma-Substanzkonzentration (h) ¹	80
Absorptionshalbwertszeit (h) ¹	50
Bindung an Interferon	Amidbindung größtenteils an Lysin
Verteilungsvolumen (l) ²	8–12
Systemische Clearance (l/h) ²	0,06–0,10
Eliminationshalbwertszeit (h) ²	65
Antivirale Aktivität (IE/mg) ³	1,4 × 10 ⁷
Residualaktivität (%) ³	7

¹ Nach subkutaner Dosierung. ² Nach intravenöser Dosierung. ³ Gemessen in Madin-Darby-Rindernierenzellen, die mit dem vesikulären Stomatitisvirus infiziert wurden.
PegIFN: Pegyliertes Interferon.

5. Die Entwicklung von Medikamenten, welche direkt auf die HCV-Replikation wirken, verspricht IFN-freie orale Behandlungsmethoden mit dem Ziel der Reduktion von Nebenwirkungen und einer einfacheren Verabreichung.

PegIFN- α 2a wird somit wohl auch in den nächsten Jahren die Basis der HCV-Behandlung bleiben, trotz der Verfügbarkeit von direkt wirkenden antiviralen Verbindungen, von welchen man sich eine Verbesserung der Heilungsrate erwartet.

Literatur:

1. European Association for The Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol 2012; 57: 167–85.

2. Prati GM, Aghemo A, Rumi MG, et al. Hyporesponsiveness to PegIFN α 2B plus ribavirin in patients with hepatitis C-related advanced fibrosis. J Hepatol 2012; 56: 341–7.

3. Caliceti P. Pharmacokinetics of pegylated interferons: what is misleading? Dig Liver Dis 2004; 36 (Suppl 3): S334–S339.

4. Aghemo A, Rumi MG, Colombo M. Pegylated IFN- α 2a and ribavirin in the treatment of hepatitis C. Expert Rev Anti Infect Ther 2009; 7: 925–35.

5. Harris JM, Martin NE, Modi M. Pegylation: a novel process for modifying pharmacokinetics. Clin Pharmacokinet 2001; 40: 539–51.

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 31:

Colidimin 200 mg-Filtabletten. Zusammensetzung: 1 Filtablette 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, – Reise-diarthoe 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-Filtabletten 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.

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 4. Umschlagseite:

Pegasys® 90 bzw. 135 bzw. 180 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze. Pegasys® 135 bzw. 180 Mikrogramm Injektionslösung in einem Fertigpen. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Fertigspritze/jeder Fertigpen mit 0,5 ml Lösung enthält 90 bzw. 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 mit bekannter Wirkung: Benzylalkohol (10 mg/1 ml). **Anwendungsgebiete:** Chronische Hepatitis B: Pegasys ist indiziert zur Behandlung der Hepatitis-B-Envelope-Antigen (HBeAg)-positiven und HBeAg-negativen chronischen Hepatitis B (CHB) 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: Erwachsene Patienten: Pegasys ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer Hepatitis C (CHC), deren Serum Hepatitis-C-Virus-Ribonukleinsäure (HCV-RNA)-positiv ist. Dies schließt Patienten mit kompensierter Zirrhose und/oder mit einer klinisch stabilen HIV-Begleitinfektion ein (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 erwachsenen 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. Pädiatrische Patienten ab 5 Jahren: Pegasys ist in Kombination mit Ribavirin zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 5 Jahren mit bisher noch nicht behandelter chronischer Hepatitis C, die Serum-HCV-RNA-positiv sind, indiziert. Bei der Entscheidung, die Behandlung im Kindesalter zu beginnen, ist es wichtig zu beachten, dass die Kombinationstherapie zu Wachstumsverzögerungen führen kann. Die Reversibilität einer Wachstumshemmung ist ungewiss. Die Entscheidung für oder gegen eine Behandlung sollte von Fall zu Fall getroffen werden (siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“). **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, alfa-Interferone oder einen der sonstigen Bestandteile. – Hepatitis als Autoimmunerkrankung. – Schwere Dysfunktion der Leber oder dekompensierte Leberzirrhose. – 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“). – HIV-HCV-Patienten mit Zirrhose und einem Child-Pugh-Wert ≥ 6 , es sei denn, dies beruht ausschließlich auf einer indirekten Hyperbilirubinämie, die durch Arzneimittel wie Atazanavir und Indinavir verursacht wurde. – Kombination mit Telbivudin (siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“). – 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). – Pädiatrische Patienten mit gegenwärtigen schwerwiegenden psychiatrischen Erkrankungen oder solchen in der Vorgeschichte, insbesondere schwerer Depression, Selbstmordgedanken oder Suizidversuchen. 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, 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:** Immunitätmulanzien, Interferon, 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.**

März 2013

BEI CHRONISCHER HEPATITIS

DAS FUNDAMENT IHRES THERAPIEERFOLGES



PEG-INS1/05.11



Fachkurzinformation siehe Seite 35



PEGASYS[®]

peginterferon alfa-2a (40KD)

WHAT IT TAKES TO SUCCEED

Roche