

Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

Hepatitis-C-Koinfektionen

M. Mandorfer, et al.

Positive Effekte von NSAR auf den Gastrointestinaltrakt

M. Lang, et al.

HPV-induzierte Erkrankungen der Analregion

A. Salat, A. Trost

RUBRIKEN

Aktuelle Bilder

Aktuelles

Pharma-News

Österreichische Gesellschaft
für Gastroenterologie und
Hepatologie

www.oeggh.at

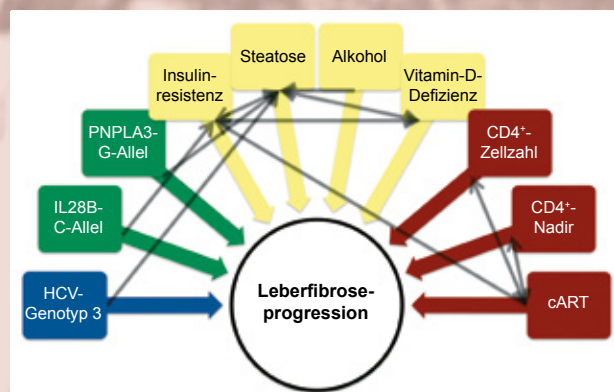


ÖGGH

Österreichische Gesellschaft
für Chirurgische Onkologie

www.aco-asso.at

ACOASSO
Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology



www.kup.at/gastroenterologie

Indexed in EMBASE/Compindex, Geobase
and Scopus

Member of the



MOMENTE

WIE DIESER...



SOVALDI®
seit 1.11.2014
RE1
(dunkelgelbe Box)

**SOVALDI®: Der erste
nukleotidische
Polymerase-Inhibitor**
mit starker Wirksamkeit
und hoher Resistenz-
barriere für alle
Genotypen*

* Fachinformation Sovaldi®; Stand: November 2014

Fachkurzinformation Sovaldi® 400 mg Filmtabletten

Pharmakotherapeutische Gruppe: Direkt wirkendes antivirales Mittel. ATC Code: noch nicht zugewiesen. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Filmtablette enthält 400 mg Sofosbuvir. **Sonstige Bestandteile:** *Tablettenkern:* Mannitol (Ph.Eur.) (E421), Mikrokristalline Cellulose (E460i), Croscarmellose Natrium, Hochdisperses Siliciumdioxid (E551), Magnesiumstearat (E470b). *Filmüberzug:* Poly(vinylalkohol) (E1203), Titandioxid (E171), Macrogol 3350 (E1521), Talkum (E553b), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172). **Anwendungsgebiete:** Sovaldi wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen angewendet. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Inhaber der Zulassung:** Gilead Sciences International Ltd., Cambridge, CB21 6GT, Vereinigtes Königreich. **NR, apothekenpflichtig.** Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, sowie Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

▽Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Jeder Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu Sovaldi ist zu melden an Gilead Sciences GesmbH, Fax-Nr.: +43 (0) 1 260 83 99, E-Mail: AustriaSafetyMailbox@gilead.com, und/oder über das nationale Meldesystem an das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Traisengasse 5, 1200 Wien, Österreich, Fax: +43 (0) 50 555 36207, Website: www.basg.gv.at. Stand der Information: November 2014

Erstellungsdatum: Dezember 2014

SOV/AT/15-02/MI/1042

Inhalt

Editorial	5
M. Peck-Radosavljevic	
Hepatitis-C-Koinfektionen	7
M. Mandorfer, T. Reiberger, M. Peck-Radosavljevic	
Positive Effekte von NSAR auf den Gastrointestinaltrakt	14
M. Lang, J. Karner-Hanusch, C. Gasche	
HPV-induzierte Erkrankungen der Analregion	24
A. Salat, A. Trost	
RUBRIKEN	
Aktuelle Bilder	
Intrapankreatische Nebenzmilz imitiert neuroendokrinen Tumor des Pankreas	28
W. Schima, T. Winkler	
Aktuelles	
Nichtsteroidale Antirheumatika: Wir brauchen sie!	30
W. Graninger	
Pharma-News	32
Impressum	38

Titelbild: Gesicherte und mögliche Risikofaktoren für ein beschleunigtes Fortschreiten der Lebererkrankung bei HIV/HCV-koinfizierten Patienten. Aus: M. Mandorfer, et al. Hepatitis-C-Koinfektionen, S. 8, Abb. 1.

Das neue Gesicht der HCV-THERAPIE



viekirax®

Ombitasvir/ Paritaprevir/
Ritonavir Filmtabletten



exviera®

Dasabuvir
Filmtabletten



Editorial

Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen!

Mit frischem Elan beginnen wir das Jahr 2015 für das *Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen*. Bereits seit letztem Jahr sind die neuen Therapien für die chronische Hepatitis C in aller Munde, welche im Hinblick auf Wirksamkeit und Verträglichkeit wirklich völlig neue Maßstäbe setzen. Praktisch über Nacht wurde eine chronische, schwer behandelbare Erkrankung in eine mit einer einfachen Therapie fast sicher heilbare verwandelt. Gerade jetzt, in Anbetracht von fast vierteljährlicher Markteinführung neuer hochwirksamer Substanzen, erleben wir wieder ein mediales Feuerwerk an (Des-) Information. Eine besonders wichtige Gruppe von behandlungsbedürftigen Patienten stellen die HIV/HCV-Koinfizierten dar, für welche aufgrund der Medikamenteninteraktionen und der damit verbundenen schlechten Verträglichkeit der alten Therapien die neuen IFN-freien Behandlungsmöglichkeiten eine besondere Verbesserung bedeuten. Im Beitrag von Dr. Mandorfer werden diese Entwicklungen besonders schön dargestellt.

Aspirin und seine Abkömmlinge sind schon sehr alte Medikamente und dennoch entdecken wir immer neue und sehr interessante Effekte dieser Medikamentengruppe auf den Gastrointestinaltrakt. Standen früher vor allem die Nebenwirkungen von NSARs im Vordergrund des Interesses, so stehen heute sehr stark die positiven Einflüsse auf entzündliche und maligne Erkrankungen von Magen und Darm im Blickpunkt. Die Mechanismen hinter diesen Effekten werden sehr übersichtlich von Mag. Lang und Koautoren in diesem Heft beleuchtet.

In einem weiteren Beitrag werden HPV-assoziierte Erkrankungen der Analregion von dem Experten schlechthin auf diesem Gebiet äußerst autoritativ dargestellt, sodass hier kaum beantwortbare Fragen offen bleiben.

Ich wünsche Ihnen eine sehr informative Lektüre und verbleibe mit herzlichen Grüßen!

Ihr

A. o. Univ.-Prof. Markus Peck-Radosavljevic



Univ.-Prof. Dr. Markus Peck-Radosavljevic

Herausgeber: Markus Peck-Radosavljevic, Wien

Redaktion:

Arnulf Ferlitsch, Wien
(Associate Editor)

Schriftleitung:

Heinz Hammer, Graz
Johann Hammer, Wien
Hubert Hauser, Graz
Gabriele Moser, Wien
Christian Müller, Wien
Georg Oberhuber, Überlingen

Andreas Püspök, Wien
Walter Reinisch, Wien
Wolfgang Schima, Wien
Florian Schreiber, Graz
Herbert Tilg, Hall

Michael Trauner, Wien
Peter Waldenberger, Linz
Peter Weiss, Wien
Johannes Zacherl, Wien
Christian Zauner, Wien

Wissenschaftlicher Beirat:

G. Berlakovich, Wien
Ch. Datz, Oberndorf
P. Ferenci, Wien
A. Gangl, Wien
M. Gnant, Wien
I. Graziadei, Innsbruck
Th. Grünberger, Wien
M. Gschwantler, Wien

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

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

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

DAKLINZA® (Daclatasvir):
Ihr starker Partner für eine effektive Therapie^{1,2}

NEU
ZUGELASSEN



EIN LANG ERWARTETER ERFOLG IN DER HEPATITIS-C-THERAPIE

Heilung* für nahezu alle Patienten – sogar für diejenigen mit hohem therapeutischen Bedarf:
Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung, **PI****-Versagen oder Genotyp 3^{1,2}

Der hochwirksame NS5A-Inhibitor DAKLINZA® in Kombination mit Sofosbuvir^{1,2}

- Ausschließlich oral einzunehmen¹
- Interferon- und Ribavirin-frei^{***1}
- Pangenotypisches Potential^{#,1,2}

Ihr Erfolg mit DAKLINZA®
in Kombination mit Sofosbuvir:

**Heilung* für nahezu alle
Patienten mit Hepatitis C^{1,2}**

**Pangenotypisches
Potential^{#,1,2}**



**Sehr gute
Verträglichkeit^{1,2}**



**Einfache
Anwendung¹**



* Langzeit-Follow-Up-Studien haben gezeigt, dass nach einer SVR₁₂ in über 99% der Fälle auch eine endgültige Aushelung der HCV-Infektion erreicht wird.^{3,4} ** Proteaseinhibitoren (Boceprevir oder Telaprevir); *** ausgenommen bei Genotyp 3 siehe Fachinformation; # Antivirale Aktivität wurde gezeigt bei Genotyp 1–6 in vitro und bei Genotyp 1–4 in vivo

Referenzen: 1. DAKLINZA® Fachinformation, Stand 2014; 2. Sulkowski MS, Gardner DF, Rodriguez-Torres M, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. N Engl J Med. 2014;370:211–221. 3. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. J Hepatol. 2014;60:392–420. 4. Swain MG, Lai MY, Shiffman ML, et al. A sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin. Gastroenterology. 2010;139:1593–1601.

FACHKURZINFORMATION: Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8. der Fachinformation. **I BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS:** Daklinza 30 mg Filmtabletten, Daklinza 60 mg Filmtabletten **Pharmakotherapeutische Gruppe:** ATC-Code: noch nicht zugewiesen **I QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Jede Filmtablette enthält Daclatasvir Dihydrochlorid entsprechend 30 mg bzw. 60 mg Daclatasvir. **I Sonstige Bestandteile(e) mit bekannter Wirkung:** Jede 30-mg-Filmtablette enthält 58 mg Lactose. **I Jede 60-mg-Filmtablette enthält 116 mg Lactose.** Liste der sonstigen Bestandteile: Tablettenkern: Lactose, Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Siliciumdioxid (E551), Magnesiumstearat, Tabletten-Filmüberzug: Hypromellose, Titandioxid (E171),

Macrogol 400, Indigocarmin Aluminiumsalz (E132), Eisen(II,III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172). **I ANWENDUNGSGEBIET:** Daklinza wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) bei Erwachsenen angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation). **I Zur spezifischen Aktivität gegen die verschiedenen HCV-Genotypen, siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation. I GEGENANZEIGEN:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **I Koadministration mit Arzneimitteln, die starke Induktoren für Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) und P-Glycoprotein-Transporter (P-gp) sind, da dies zu einer geringeren Exposition und Wirksamkeitsverlust von Daklinza führen kann. Solche Wirkstoffe sind unter anderem Phenytoin, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenobarbital, Rifampicin, Rifabutin, Rifapentin, systemisch angewendetes Dexamethason und das pflanzliche Mittel Johanniskraut (Hypericum perforatum).**

PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge UB8 3DH **I Vereinigtes Königreich I Kontakt in Österreich:** Bristol-Myers Squibb GesmbH, Wien, Tel: + 43 1 60 14 30 **I VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **I Stand: 09/2014 I Weitere Angaben zu den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

Hepatitis-C-Koinfektionen

M. Mandorfer^{1,2}, T. Reiberger^{1,2}, M. Peck-Radosavljevic^{1,2}

Kurzfassung: Die Koinfektion mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) und dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) oder dem Hepatitis-B-Virus (HBV) ist mit einer beschleunigten Progression der Lebererkrankung bzw. einem erhöhten Risiko für das Auftreten eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) vergesellschaftet. Eine effektive HCV-Therapie führt sowohl bei der HIV/HCV- als auch der HIV/HBV-Koinfektion zu einer deutlichen Reduktion von Morbidität und Mortalität. Diese wird jedoch durch das Vorliegen der jeweiligen Koinfektion kompliziert.

Diese Übersichtsarbeit gibt einen Einblick in die Epidemiologie und den natürlichen Verlauf der beiden Koinfektionen und zeigt aktuelle Entwicklungen in der antiviralen Therapie auf. Der Schwerpunkt liegt hierbei auf dem Einsatz direkter antiviraler Substanzen („direct-acting antivirals“

[DAAs]) und Interferon- (IFN-) freier Kombinationstherapien. Weiters werden die Interaktionen („drug-drug interactions“ [DDIs]) zwischen den antiviralen Therapien zusammengefasst.

Schlüsselwörter: HCV, Hepatitis-C-Virus, HIV, humanes Immundefizienzvirus, HBV, Hepatitis-B-Virus, antivirale Therapie, DAA, direkt wirksame antivirale Substanz, DDI, Medikamenteninteraktion

Abstract: Hepatitis C Coinfections. Coinfection with the hepatitis C virus (HCV) and either the human immunodeficiency (HIV) or the hepatitis B virus (HBV) is associated with markedly higher liver fibrosis progression rates and an increased risk of developing hepatocellular carcinoma (HCC). Effective antiviral therapy against HCV leads to substantially decreased morbidity and mortality in HIV/HCV- and HBV/HCV-coinfected patients. However, the coinfection complicates the management in these patients.

This review summarizes epidemiology, natural history, and recent developments in the treatment of HIV/HCV and HIV/HBV coinfection. The focus lies on the use of direct-acting antivirals (DAAs) and interferon- (IFN-) free regimens. Moreover, relevant drug-drug interactions (DDIs) between antiviral therapies will be discussed. **J Gastroenterol Hepatol Erkr 2015; 13 (1): 7–12.**

Key words: HCV, hepatitis C virus, HIV, human immunodeficiency virus, HBV, hepatitis B virus, antiviral therapy, DAA, direct-acting antiviral, DDI, drug-drug interaction

■ HIV/HCV-Koinfektion

Epidemiologie

Als Folge der drastischen Verbesserungen auf dem Gebiet der antiretroviralen Therapie („combined antiretroviral therapy“ [cART]) rangieren Lebererkrankungen auf Platz 1–3 der Todesursachen im Gesamtkollektiv der HIV-positiven Patienten [1]. Dies erklärt sich primär durch die hohe Prävalenz von chronischer Hepatitis C (CHC) im Kollektiv der HIV-positiven Patienten, die in Europa und den USA bei etwa 25–30 % liegt [2]. Basierend auf den Daten der österreichischen HIV-Kohortenstudie wird in Österreich eine Prävalenz von etwa 14 % angenommen [3]. In der Subpopulation der HIV/HCV-koinfizierten Patienten dürfte die fortgeschrittene Lebererkrankung mit ihren Komplikationen die häufigste Todesursache darstellen.

Aufgrund einer 18-fachen Zunahme der Inzidenzraten der akuten Hepatitis C (AHC) in der Gruppe der HIV-positiven homosexuellen Männer („men who have sex with men“ [MSM]) [4] ist auch in Österreich eine weitere Zunahme der Prävalenz der CHC bei HIV-positiven Patienten anzunehmen. Niedrigere Raten an spontaner Ausheilung der akuten Hepatitis C [5] und schlechte Erfolgsraten der etablierten Therapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin (PEG-IFN/RBV) bei HIV-positiven Patienten [6] führen zu einer weiteren Aggravierung der Problematik.

Natürlicher Verlauf

Die HIV/HCV-Koinfektion ist mit einem beschleunigten Fortschreiten der Leberfibrose vergesellschaftet [7]. Infolge

dessen ist das Risiko für die Entwicklung einer Zirrhose oder fortgeschrittenen Lebererkrankung im Kollektiv der HIV/HCV-koinfizierten Patienten deutlich höher als bei Patienten mit HCV-Monoinfektion [8]. Der natürliche Verlauf der HCV-Monoinfektion wurde intensiv beforscht [9, 10]. Bei HIV/HCV-koinfizierten Patienten ist die Situation jedoch noch komplexer.

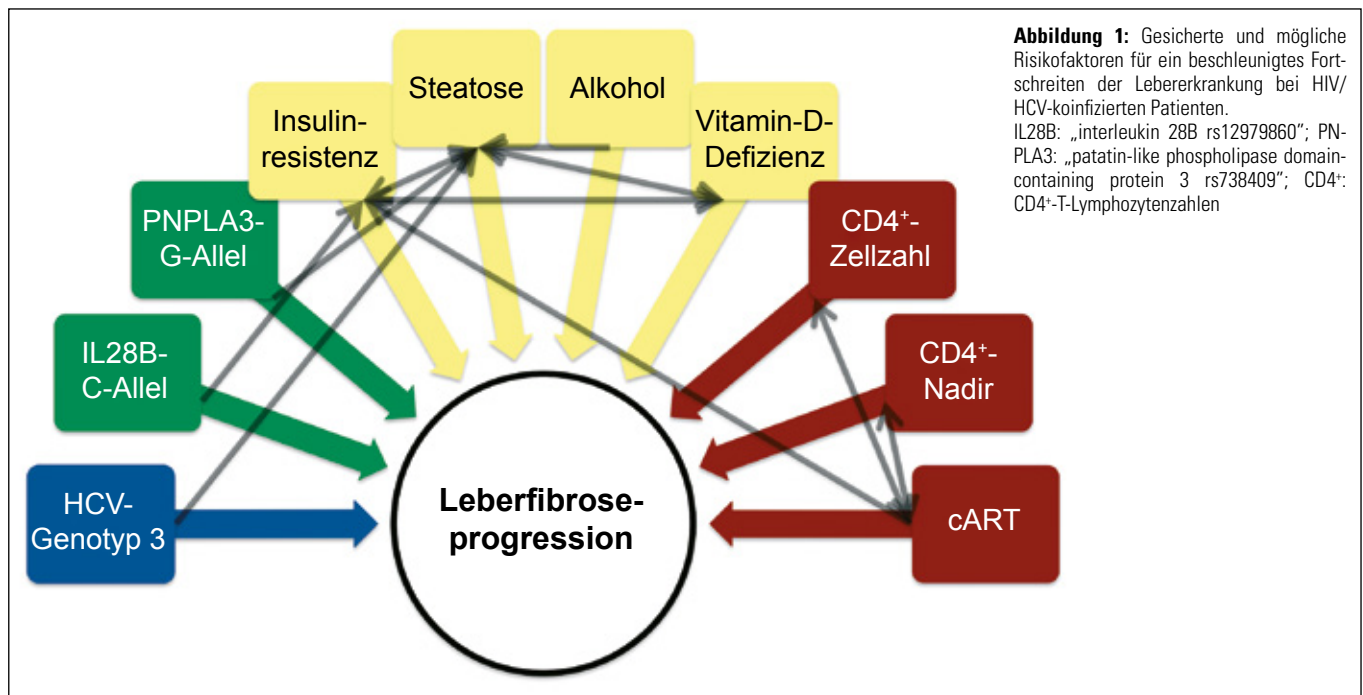
Die Assoziation zwischen niedrigen CD4⁺-T-Lymphozytenzahlen (CD4⁺) bzw. niedrigem CD4⁺-Nadir als Ausdruck eines schlechten Immunstatus und einer erhöhten Leberfibroseprogression ist mehrfach belegt [7, 11]. Im Gegensatz dazu wurde der Einfluss der cART auf die Leberfibroseprogression kontrovers diskutiert [12]. Rezente Arbeiten legen jedoch nahe, dass eine effektive cART auch das Fortschreiten der Leberfibrose verlangsamt [13].

Weiters dürften in Analogie zur HCV-Monoinfektion virale, genetische sowie metabolische Faktoren eine Rolle spielen. So ist HCV-Genotyp 3 nicht nur mit Lebersteatose, sondern auch mit erhöhter Leberfibroseprogression vergesellschaftet [14]. Neben der nichtalkoholischen Fettleber und der Fettleberhepatitis ist das PNPLA3- („patatin-like phospholipase domain-containing protein 3“-) rs738409-G-Allel mit Lebersteatose und Leberfibrose bei Patienten mit HCV-Monoinfektion assoziiert [15–17] und dürfte auch bei Patienten mit HIV/HCV-Koinfektion einen Risikofaktor für eine erhöhte Leberfibroseprogression darstellen [14]. Während der negative Einfluss des Interleukin-28B- (IL28B-) rs12979860-T-Allels auf das Therapieansprechen auf PEG-IFN/RBV und DAAs der ersten Generation gesichert ist, erscheint der positive Einfluss auf das Fortschreiten der Lebererkrankung weniger stark ausgeprägt. Zusätzlich zur Insulinresistenz [18], Lipodystrophie und der damit vergesellschafteten Lebersteatose [19] dürften auch weitere metabolische Faktoren wie Alkoholabusus und Vitamin-D-Mangel eine Rolle spielen [14]. Neben einer Zusammenfassung der angeführten Einflussfaktoren stellt Abbildung 1 auch die zahlreichen Interaktionen zwischen den einzelnen Faktoren dar.

Eingelangt am 24. Jänner 2015; angenommen am 28. Jänner 2015

Aus der ¹Klinischen Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien; der ²Vienna HIV & Liver Study Group

Korrespondenzadresse: Dr. Mattias Mandorfer, Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: mattias.mandorfer@meduniwien.ac.at



Antiretrovirale Therapie bei HIV/HCV

Aufgrund des oben beschriebenen Zusammenhangs zwischen dem Fortschreiten der Lebererkrankung und dem Immunstatus wird von der European AIDS Clinical Society (EACS) auch bei einer CD4⁺-Zahl von 350–500 Zellen/μl die Initiierung einer cART empfohlen [20]. Darüber hinaus kann durch die cART der Abfall der CD4⁺-Zahl unter IFN-basierten Therapien reduziert werden [21]. Ist die Initiierung einer DAA-basierten Therapie geplant, sollte bei der Wahl der cART das jeweilige Interaktionsprofil mit den DAAs berücksichtigt werden. Tabelle 1 gibt eine Übersicht zu den DDIs zwischen in Österreich häufig angewendeten cART-Substanzen und DAAs. Für detaillierte Informationen wird auf die aktuellen EACS-Empfehlungen [20] oder die online verfügbare Datenbank Hepdruginteractions.org [22] verwiesen.

Antivirale Therapie der AHC bei HIV-positiven Patienten

Basierend auf dem „European AIDS Treatment Network“- (NEAT-) Konsensus [23], der auch die Grundlage der entsprechenden EACS-Empfehlungen [20] bildet, wird die Therapieindikation basierend auf den HCV-RNA-Werten zum Zeitpunkt der Diagnose sowie 4 und 12 Wochen nach Diagnosestellung gestellt. Kommt es zu keinem HCV-RNA-Abfall ≥ 2 log IU/ml 4 Wochen nach der Diagnose, sollte umgehend eine antivirale Therapie initiiert werden, da der negative prädiktive Wert dem von nachweisbarer HCV-RNA 12 Wochen nach Diagnosestellung entspricht und eine frühe Therapieinitiierung mit tendenziell besseren Heilungsraten („sustained virologic response“ [SVR]) einhergeht. Bei einem HCV-RNA-Abfall ≥ 2 log IU/ml 4 Wochen nach der Diagnose sollte bis 12 Wochen nach Diagnosestellung abgewartet werden. Bei nachweisbarer HCV-RNA 12 Wochen nach Diagnose ist eine antivirale Therapie indiziert.

Die Therapie mit PEG-IFN/RBV für 24 (im Falle von nicht nachweisbarer HCV-RNA zu Therapiewoche 4) bis 48 Wochen (im Falle von nachweisbarer HCV-RNA zu Therapie-

woche 4) stellt die Standardtherapie der AHC bei HIV-positiven Patienten dar [20, 23]. Trotz des im Vergleich zur HCV-Monoinfektion intensivierten Therapieregimes und der längeren Behandlungsdauer wurden bisher meist unbefriedigende SVR-Raten von nur 60–80 % erzielt [6]. Obwohl in einer kleinen Studie durch 12 Wochen Telaprevir (TRV) in Kombination mit PEG-IFN/RBV [24] vielversprechende SVR-Raten erreicht wurden, wird der breite Einsatz von DAAs in dieser Patientengruppe derzeit nicht empfohlen [20]. Bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf die Standardtherapie kann jedoch eine Therapieintensivierung mit DAAs erwogen werden [20, 25]. Der Einsatz von DAAs der zweiten Generation (DARE-C-II- und SWIFT-Studie: Sofosbuvir [SOF]/RBV; SOL-Studie: SOF/Ledipasvir [LDV]) bei HIV-positiven Patienten mit AHC wird derzeit untersucht [26]. Obwohl diese hocheffektiven und gut tolerierten IFN-freien Kombinationstherapien bereits für die Therapie der CHC zur Verfügung stehen, bleibt abzuwarten, wann diese Therapien bei Patienten mit AHC eingesetzt werden können, da diese Patienten üblicherweise niedrige Leberfibrosestadien aufweisen.

Antivirale Therapie der CHC bei HIV-positiven Patienten

Die Verfügbarkeit der ersten DAAs, TRV und Boceprevir (BOC), hat eine Revolution in der Therapie der chronischen Hepatitis eingeleitet. Diese DAAs der ersten Generation wurden in Kombination mit PEG-IFN/RBV verabreicht, wodurch bei HIV/HCV-Genotyp 1 eine maßgebliche Verbesserung der SVR-Raten erzielt werden konnte [27, 28]. Während im Rahmen der individualisierten PEG-IFN/RBV-Therapie der Großteil der HIV/HCV-Genotyp-1-Patienten 72 Wochen behandelt werden musste, konnte die Therapiedauer bei der Mehrheit der Patienten auf 28 Wochen verkürzt werden [29]. Erkauft wurde diese Effektivitätssteigerung mit einer Verstärkung der PEG-IFN/RBV-induzierten als auch zusätzlichen Nebenwirkungen [27, 28]. Dies scheint insbesondere auf HIV-positive Patienten zuzutreffen, da auch bei Patienten ohne Leberzirrhose schwerwiegende bakterielle Infekte beschrieben wurden

Tabelle 1: Übersicht zu den DDIs zwischen in Österreich häufig angewendeten cART-Substanzen und DAAs.

		Erste Generation DAAs		Zweite Generation DAAs				
		TRV	BOC	SOF	SMV	DCV	SOF/LDV	OBV/PTV/r/DSV
HIV-PIs	ATZ/r	¹				↓ 30 mg ⁴		
	DRV/r					↓ 30 mg ⁴		
	LPV/r					↓ 30 mg ⁴		
NNRTIs	EFV	↑ 1125 mg ²				↑ 90 mg ⁵		
	ETV							
	NVP							
	RPV							
EIs/Is	DTG							
	EVG/c					↓ 30 mg ⁴		
	RAL							
	MVC							
NRTIs	3TC							
	ABC							
	FTC							
	TDF	³					⁶	

Rot: nicht empfohlen oder kontraindiziert; gelb: Dosisanpassung oder intensivierte Überwachung; grün: keine klinisch signifikanten Interaktionen zu erwarten

¹ Überwachung der Bilirubin-Werte.

² Dosiserhöhung TRV auf 1125 mg alle 8 Stunden.

³ Intensivierte Überwachung auf Nierenschädigung aufgrund erhöhter TDF-Spiegel.

⁴ Dosisreduktion DCV auf 30 mg 1× täglich.

⁵ Dosissteigerung DCV auf 90 mg 1× täglich.

⁶ Intensivierte Überwachung auf Nierenschädigung aufgrund erhöhter TDF-Spiegel bei Verabreichung mit EVG/c, EFV und RPV.

DDIs: „drug-drug interactions“; cART: „combined antiretroviral therapy“; DAAs: „direct-acting antivirals“

TRV: Telaprevir; BOC: Boceprevir; SOF: Sofosbuvir; SMV: Simeprevir; DCV: Daclatasvir; LDV: Ledipasvir; OBV/PTV/r/DSV: Ritonavir-boosted Ombitasvir, Paritaprevir und Dasabuvir

NRTIs: Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren; EIs: Entry-Inhibitoren; Is: Integrase-Inhibitoren; NNRTIs: Nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren; PIs: Protease-Inhibitoren

ATZ/r: Ritonavir-boosted-Atazanavir; DRV/r: Ritonavir-boosted-Darunavir; LPV/r: Ritonavir-boosted-Lopinavir; EFV: Efavirenz; ETV: Etravirin; NVP: Nevirapin; RPV: Rilpivirin; DTG: Dolutegravir; EVG/c: Cobicistat-boosted-Elvitegravir; RAL: Raltegravir; MVC: Maraviroc; 3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; FTC: Emtricitabin; TDF: Tenofovir

[29]. Darüber hinaus stellen Medikamenteninteraktionen mit der cART und die komplizierte Einnahme maßgebliche Limitationen des therapeutischen Nutzens dieser DAAs der ersten Generation in der klinischen Praxis dar [30].

Hingegen bestechen DAAs der zweiten Generation durch ein hervorragendes Sicherheitsprofil bei zugleich hoher Effektivität, wodurch bei HIV/HCV-koinfizierten Patienten erstmals die gleiche Therapiedauer wie bei HCV-Monoinfizierten Anwendung finden kann. Folglich sind die von der EACS [20] für die Therapie von HIV/HCV-koinfizierten Patienten empfohlenen Therapieregime weitgehend deckungsgleich mit den aktuellen Empfehlungen der European Association for the Study of the Liver (EASL) [31]. Insbesondere ist hervorzuheben, dass aufgrund der rasanten Weiterentwicklung bei Verfügbarkeit von DAAs der zweiten Generation von einer Therapie mit DAAs der ersten Generation Abstand genommen werden sollte. Darüber hinaus hat die IFN-basierte Therapie aufgrund der damit verbundenen Einschränkungen der Lebensqualität [32] maßgeblich an Stellenwert verloren. Infolge wurde auf eine detaillierte Abhandlung der DAAs der zweiten Generation beinhaltenden IFN-basierten Regime verzichtet.

Studien zu IFN-freien Therapien im Kollektiv der HIV/HCV-koinfizierten Patienten liegen für die Kombination aus Sofosbuvir (SOF) und RBV vor [33]. Bei therapie-naiven HIV/HCV-Genotyp-1-Patienten konnte bei einer Therapiedauer von 24

Wochen eine SVR-Rate von 76 % erzielt werden. Eine Studie bei HCV-monoinfizierten Patienten zeigte jedoch, dass dieses Therapieregime speziell bei Patienten mit fortgeschrittener Leberfibrose eine insuffiziente Effektivität aufweist [34]. Bei HIV/HCV-Genotyp-2-Patienten konnten mit einer Therapiedauer von 12 (therapienaiv) bis 24 Wochen (therapieerfahren) ausgezeichnete Ergebnisse erzielt werden. Im Gegensatz dazu sollte bei Patienten mit HCV-Genotyp 3 generell 24 Wochen therapiert werden [29].

Ende 2014 wurde mit SOF/Ledipasvir (LDV) die erste auf nur einer Tablette täglich basierende Therapie für die CHC zugelassen. In der auf therapie-naive HIV/HCV-Genotyp-1-Patienten ohne Leberzirrhose beschränkten NIAID-ERADICATE-Studie [35] konnte mit nur 12 Wochen Therapiedauer bei 98 % ein SVR erzielt werden. Bei Patienten mit Leberzirrhose sollte eine Therapiedauer von 24 Wochen erwogen werden. Die Kombination aus SOF/LDV ist aufgrund ansprechender Ergebnisse in der HCV-Monoinfektion weiters für die Therapie des HCV-Genotyps 4 (ähnliche Ansprechraten wie HCV-Genotyp 1) und 3 zugelassen. Bei HCV-Genotyp 3 empfiehlt es sich, SOF/LDV unabhängig von dem Vorliegen einer Leberzirrhose gemeinsam mit RBV für 24 Wochen zu verabreichen.

Anfang 2015 steht mit der Kombination aus Ritonavir-boosted-Ombitasvir, Paritaprevir und Dasabuvir (OBV/PTV/r/DSV) eine weitere hocheffektive Therapieoption für Patien-

ten mit HIV/HCV-Genotyp 1 und 4 zur Verfügung. In die entsprechende TURQUOISE-I-Studie [36] wurden auch Patienten mit Vorbehandlung und Leberzirrhose eingeschlossen. Die SVR-Rate mit 12 Wochen Therapiedauer in Kombination mit RBV lag bei 94 %. Aufgrund der Ergebnisse bei HCV-monoinfizierten Patienten entfällt bei HCV-Genotyp 1b ohne Leberzirrhose der Einsatz von RBV, während bei HCV-Genotyp-1a- und -4-Patienten mit Leberzirrhose die Therapiedauer auf 24 Wochen verlängert werden sollte.

Derzeit wurden keine spezifischen Studien zum Einsatz von SOF/Simeprevir (SMV) und SOF/Daclatasvir (DCV) bei HIV-positiven Patienten publiziert. Es ist jedoch davon auszugehen, dass die hervorragenden Ergebnisse in der HCV-Monoinfektion [37, 38] direkt auf HIV-positive Patienten umlegbar sind. Während SOF/SMV nur bei Patienten mit HCV-Genotyp 1 und 4 angewendet werden kann, ist SOF/DCV auch für den HCV-Genotyp 3 zugelassen und stellt bei einer Therapiedauer von 24 Wochen eine Alternative zu SOF/LDV für die Behandlung von Patienten mit Vortherapie oder Leberzirrhose dar. Auch bei Patienten mit HCV-Genotyp 1 oder 4 und einer Leberzirrhose erscheint zumindest im Falle von SOF/DCV eine Therapiedauer von 24 Wochen angezeigt.

Die erfolgreiche Therapie der CHC führt zu einer Verbesserung der Leberfibrose [39] und hat einen positiven Effekt auf die portale Hypertonie sowohl bei Patienten mit kompensierter als auch dekompensierter Leberzirrhose [40, 41], wodurch insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittener Leberfibrose ein Überlebensbenefit erzielt werden kann [42–44]. Weiters kann indirekt eine Reduktion der HCC-Inzidenz erzielt werden [45]. Es ist jedoch hervorzuheben, dass Patienten mit SVR und fortgeschrittener Leberfibrose nicht ausreichend geschützt sind, weshalb die HCC-Surveillance unbedingt fortzuführen ist [31, 46]. Basierend auf einer rezenten Metaanalyse scheint der Effekt einer erfolgreichen Therapie bei HIV/HCV-koinfizierten Patienten noch ausgeprägter als bei HCV-monoinfizierten Patienten zu sein [45]. Während das relative Risiko für HCC oder Tod bei HCV-Monoinfektion bei 0,4 (95%-CI: 0,35–0,46) lag, wurde für die Gruppe der HIV/HCV-Koinfizierten ein relatives Risiko von 0,16 (95%-CI: 0,08–0,29) errechnet. Dies entspricht einer Risikoreduktion von 84 % durch eine erfolgreiche HCV-Therapie in der letztgenannten Gruppe.

In der Ära der IFN-basierten Therapie wurde die Mehrheit der HIV/HCV-koinfizierten Patienten keiner HCV-Therapie zugeführt [47], obwohl durch individualisierte Therapie durchaus adäquate SVR-Raten erzielt werden konnten [48]. Aufgrund des hervorragenden Sicherheitsprofils und der hohen Effektivität IFN-freier Kombinationstherapien sollte jeder Patient mit CHC für eine antivirale Therapie evaluiert werden [31]. Die Priorisierung basiert auf dem Leberfibrosegrad, welcher meist über nichtinvasive Verfahren [49–51] bestimmt wird. Während bei Patienten ohne signifikante Leberfibrose (METAVIR F0/F1) und ohne extrahepatische Manifestation die HCV-Therapie postponiert werden kann, sollte diese bei Patienten mit fortgeschrittener Fibrose bzw. kompensierter Leberzirrhose (METAVIR F3/F4) oder extrahepatischer Manifestation umgehend initiiert werden. Weiters ist METAVIR-F2-Patienten generell eine hohe Priorität zuzumessen, insbesondere im Setting der HIV/HCV-Koinfektion [52], da diese mit einer erhöhten

Leberfibroseprogressionsrate [31] vergesellschaftet ist. Als Folge dessen werden in den aktuellen EACS-Guidelines für HIV/HCV-koinfizierte Patienten METAVIR-F2- und -F3-Patienten zu einer Gruppe zusammengefasst [20]. Dies sollte auch in den Bewilligungsrichtlinien der österreichischen Sozialversicherungsträger für IFN-freie Therapie Berücksichtigung finden.

■ HBV/HCV-Koinfektion

Epidemiologie

Die HBV/HCV-Koinfektion ist primär in jenen Ländern, in denen Hepatitis B endemisch ist [53], von Relevanz. Basierend auf Daten des Österreichischen Hepatitis-B-Registers weist nur etwa 1 % der Patienten mit chronischer Hepatitis B (CHB) eine HCV/HBV-Koinfektion auf [54]. Eine Unterschätzung der tatsächlichen Prävalenz durch die Verwendung von Registerdaten ist jedoch nicht auszuschließen.

Natürlicher Verlauf

Die HBV/HCV-Koinfektion ist mit einem aggressiveren Verlauf als die beiden Monoinfektionen verbunden. Insbesondere scheinen beide Infektionen einen synergistischen Effekt auf das HCC-Risiko auszuüben [55]. Bei Patienten mit HBV/HCV-Koinfektion kann eine Dominanz einer der beiden Erkrankungen vorliegen, wobei es im zeitlichen Verlauf häufig zu Veränderungen des Dominanzmusters kommt [56]. Generell ist bei dieser Patientengruppe ein besonders engmaschiges laborchemisches und virologisches Monitoring zu empfehlen [53, 56].

Antivirale Therapie

Die Mehrheit der Patienten mit HBV/HCV-Koinfektion weist eine Dominanz der CHC auf, da die HBV-DNA bei Patienten mit HBV/HCV-Koinfektion häufig niedrig oder nicht detektierbar ist. Dies beruht vermutlich auf immunmodulatorischen Effekten. Folglich wird bezüglich der Therapie der HBV-Infektion lediglich auf die entsprechenden Guidelines verwiesen [57, 58]. Die Priorität einer HCV-Therapie ist ähnlich zu Patienten mit HCV-Monoinfektion basierend auf dem Leberfibrosegrad zu ermitteln. Patienten mit fortgeschrittener Leberfibrose bzw. kompensierter Leberzirrhose (METAVIR F3/F4) oder extrahepatischer Manifestation kommt die höchste Behandlungspriorität zu [31], während auch Patienten mit METAVIR F2 und HBV/HCV-Koinfektion eine hohe Priorität aufweisen [52].

Die SVR-Raten nach Therapie mit PEG-IFN/RBV lagen in der bisher größten Studie aus Taiwan bei 72 % für den HCV-Genotyp 1 und bei 83 % für den HCV-Genotyp 2/3 [59]. Ähnlich gute Ergebnisse wurden in einer kleinen europäischen Studie beobachtet [60]. Eine rezent publizierte und auf der taiwanesischen Kohorte basierende Langzeit-Follow-up-Studie zeigte jedoch, dass nach PEG-IFN/RBV-Therapie und initialem SVR bei 2,3 % ein später Relapse auftritt. Ein Verlust des HBsAg wurde bei 33 % (48 Wochen PEG-IFN/RBV bei HCV-Genotyp 1) bzw. 24 % (24 Wochen PEG-IFN/RBV bei HCV-Genotyp 2/3) erzielt. Durch die Therapie mit PEG-IFN/RBV kann das im Kollektiv der HBV/HCV-koinfizierten Patienten stark erhöhte Risiko für HCC gesenkt werden [61]. Weiters ist der Benefit in Hinblick auf die hepatische Mortalität und Gesamtmortalität erwiesen.

Bezüglich der DAA-basierten und IFN-freien Therapie der HBV/HCV-Koinfektion liegen bisher noch keine Ergebnisse vor. Eine DDI zwischen Nukleosidanaloga (NAs) und DAAs ist lediglich zwischen Tenofovir und TRV bzw. SOF/LDV zu beachten, wobei die klinische Relevanz dieser Interaktion fraglich ist. Aufgrund der kurzen Therapiedauer moderner DAA-basierter Therapien und des fehlenden immunmodulatorischen Effektes IFN-freier Therapien ist von keinen relevanten Raten an HBsAg-Verlust auszugehen. Insbesondere sollte beachtet werden, dass bei Patienten unter oder nach PEG-IFN/RBV-Therapie häufig Reaktivierungen der CHB beobachtet wurden. Ein engmaschiges Monitoring ist folglich notwendig, um gegebenenfalls frühzeitig eine Therapie mit einem NA initiieren zu können [58].

■ Relevanz für die Praxis und Fragen

- Die HIV/HCV- und HBV/HCV-Koinfektion sind mit einer beschleunigten Progression der Lebererkrankung bzw. einem erhöhten Risiko für das Auftreten eines HCC vergesellschaftet.
- Eine effektive HCV-Therapie führt bei beiden Koinfektionen zu einer deutlichen Reduktion von Morbidität und Mortalität.
- Bei Patienten mit HIV/HCV-Koinfektion ist neben viralen (HCV-Genotyp 3), genetischen (IL28B und PNPLA3) und metabolischen Faktoren (Insulinresistenz, Steatose, Alkohol und Vitamin-D-Defizienz) auch ein schlechter Immunstatus (niedrige CD4⁺-Zellzahl und niedriger CD4⁺-Nadir) mit einer erhöhten Leberfibroseprogression vergesellschaftet.
- Da rezente Arbeiten zeigen, dass eine effektive cART das Fortschreiten der Lebererkrankung verlangsamt, sollte auch bei einer CD4⁺-Zellzahl von 350–500 Zellen/ μ l eine cART initiiert werden. Ist die Initiierung einer DAA-basierten Therapie geplant, sollte bei der Wahl der cART das jeweilige Interaktionsprofil mit den DAAs berücksichtigt werden.
- Die Indikation zur Therapie der AHC bei HIV-positiven Patienten (PEG-IFN/RBV für 24 oder 48 Wochen) wird basierend auf den HCV-RNA-Werten zum Zeitpunkt der Diagnose sowie 4 und 12 Wochen nach Diagnosestellung gestellt. Der Einsatz von DAAs der zweiten Generation wird derzeit untersucht.
- Während bei HIV-positiven Patienten mit CHC ohne signifikante Leberfibrose (METAVIR F0/F1) und ohne extrahepatische Manifestation die HCV-Therapie postponiert werden kann, sollte diese bei allen anderen HIV/HCV-koinfizierten Patienten umgehend initiiert werden.
- Die Empfehlungen zur IFN-freien Therapie entsprechen denen zur HCV-Monoinfektion, wobei DDIs mit DAAs berücksichtigt werden müssen.
- Die Mehrheit der Patienten mit HBV/HCV-Koinfektion weist eine Dominanz der CHC auf, da die HBV-DNA bei Patienten mit HBV/HCV-Koinfektion häufig niedrig oder nicht detektierbar ist.
- Auch im Setting der HBV/HCV-Koinfektion ist bereits Patienten mit signifikanter Leberfibrose (ab METAVIR F2) eine hohe Behandlungspriorität zuzumessen.

1. Welche Aussage zur Progression der Lebererkrankung bzw. dem Effekt einer erfolgreichen HCV-Therapie trifft bei HIV/HCV-Koinfizierten zu?

- a) Aufgrund der HIV-induzierten Immunsuppression weisen diese Patienten eine verlangsamte Leberfibroseprogression auf.
- b) Eine effektive HCV-Therapie führt zu einer deutlichen Reduktion von Morbidität und Mortalität.
- c) Eine cART sollte aufgrund der Hepatotoxizität der antiretroviralen Medikamente möglichst spät initiiert werden.
- d) HCV-Genotyp 3 ist mit einer niedrigeren Leberfibroseprogressionsrate vergesellschaftet.

2. Welche Aussage in Bezug auf die Indikation zur Therapie der CHC trifft bei HIV-positiven Patienten zu?

- a) Patienten mit Leberzirrhose profitieren generell nicht von einer HCV-Therapie, da bereits ein irreversibler Leberschaden eingetreten ist.
- b) Bei Patienten ohne signifikante Leberfibrose (METAVIR F0/F1) und ohne extrahepatische Manifestation kann die HCV-Therapie postponiert werden.
- c) Bei Patienten ohne fortgeschrittene Leberfibrose (METAVIR F0/F1/F2) und ohne extrahepatische Manifestation sollte die HCV-Therapie postponiert werden.
- d) Die HIV-Koinfektion hat keinen Einfluss auf die Indikationsstellung zur HCV-Therapie.

3. Welche Aussage zu DDIs zwischen cART und DAAs trifft zu?

- a) Die Dosis von DCV sollte bei der Verwendung von Ritonavir-boosted-HIV-PIs halbiert werden.
- b) DAAs der zweiten Generation weisen keine relevanten Medikamenteninteraktionen mit der cART auf.
- c) SMV und OBV/PTV/r/DSV können mit HIV-PIs verwendet werden.
- d) Die Dosis von DCV sollte bei der Verwendung von EFV halbiert werden.

Lösung siehe Impressum

■ Interessenkonflikt

M.M. erhielt Honorare für Beratungstätigkeiten von Janssen, Honorare für Vorträge von Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Janssen und Roche sowie Reiseunterstützung von AbbVie, MSD und Roche.

T.R. erhielt Honorare für Vorträge von Roche sowie Reiseunterstützung von Gilead, MSD und Roche.

M.P. erhielt Forschungsunterstützung von Gilead, MSD und Roche, Honorare für Beratungstätigkeiten von AbbVie, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Janssen und MSD sowie Zahlungen für Vorträge von AbbVie, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Janssen, MSD und Roche.

Literatur:

1. Puoti M, Moiola MC, Travi G, et al. The burden of liver disease in human immunodeficiency virus-infected patients. *Semin Liver Dis* 2012; 32: 103–113.
2. Alter MJ. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection. *J Hepatol* 2006; 44 (Suppl 1): S6–S9.
3. Gogl S, Hillisch V, Jöchl M, et al. 20th Report of the Austrian HIV Cohort Study. STUDIA Universitätsverlag, Innsbruck, 2011.
4. Wandeler G, Gsponer T, Bregenzer A, et al. Hepatitis C virus infections in the Swiss HIV Cohort Study: a rapidly evolving epidemic. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 1408–16.
5. Thomson EC, Fleming VM, Main J, et al. Predicting spontaneous clearance of acute hepatitis C virus in a large cohort of HIV-1-infected men. *Gut* 2011; 60: 837–45.
6. Dorward J, Garrett N, Scott D, et al. Successful treatment of acute hepatitis C virus in HIV positive patients using the European AIDS Treatment Network guidelines for treatment duration. *J Clin Virol* 2011; 52: 367–9.
7. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfected patients. The Multivir Group. *Hepatology* 1999; 30: 1054–8.
8. Graham CS, Baden LR, Yu E, et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 562–9.
9. Ferenci P, Ferenci S, Datz C, et al. Morbidity and mortality in paid Austrian plasma donors infected with hepatitis C at plasma donation in the 1970s. *J Hepatol* 2007; 47: 31–6.
10. Massard J, Ratziu V, Thabut D, et al. Natural history and predictors of disease severity in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2006; 44 (Suppl 1): S19–S24.
11. Reiberger T, Ferlitsch A, Sieghart W, et al. HIV-HCV co-infected patients with low CD4+ cell nadirs are at risk for faster fibrosis progression and portal hypertension. *J Viral Hepat* 2010; 17: 400–9.
12. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, et al. Natural history of hepatitis C virus infection in HIV-infected individuals and the impact of HIV in the era of highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis. *AIDS* 2008; 22: 1979–91.
13. Macias J, Berenguer J, Japon MA, et al. Fast fibrosis progression between repeated liver biopsies in patients coinfected with human immunodeficiency virus/hepatitis C virus. *Hepatology* 2009; 50: 1056–63.
14. Mandorfer M, Payer BA, Schwabl P, et al. Revisiting liver disease progression in HIV/HCV-coinfected patients: the influence of vitamin D, insulin resistance, immune status, IL28B and PNPLA3. *Liver Int* 2015; 35: 876–85.
15. Stättermayer AF, Rutter K, Beinhardt S, et al. Role of FDF1 polymorphism for fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Liver Int* 2013 [Epub ahead of print].
16. Valenti L, Rumi M, Galmozzi E, et al. Patatin-like phospholipase domain-containing 3 I148M polymorphism, steatosis, and liver damage in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2011; 53: 791–9.
17. Trepo E, Pradat P, Potthoff A, et al. Impact of patatin-like phospholipase-3 (rs738409 C>G) polymorphism on fibrosis progression and steatosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2011; 54: 60–9.
18. Hull MW, Rollet K, Moodie EE, et al. Insulin resistance is associated with progression to hepatic fibrosis in a cohort of HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *AIDS* 2012; 26: 1789–94.
19. Marks KM, Petrovic LM, Talal AH, et al. Histological findings and clinical characteristics associated with hepatic steatosis in patients coinfected with HIV and hepatitis C virus. *J Infect Dis* 2005; 192: 1943–9.
20. European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines Version 7.1. European AIDS Clinical Society (EACS). http://www.eacsociety.org/files/guidelines_english_71_141204.pdf. [zuletzt gesehen 01/2015]
21. Reiberger T, Payer BA, Kosi L, et al. Concomitant highly active antiretroviral therapy leads to smaller decline and faster recovery of CD4+ cell counts during and after pegylated interferon plus ribavirin therapy in HIV-hepatitis C virus coinfecting patients. *J Infect Dis* 2011; 203: 1802–6.
22. <http://www.hep-druginteractions.org> [zuletzt gesehen 01/2015]
23. European AIDS Treatment Network (NEAT) Acute Hepatitis C Infection Consensus Panel. Acute hepatitis C in HIV-infected individuals: recommendations from the European AIDS Treatment Network (NEAT) consensus conference. *AIDS* 2011; 25: 399–409.
24. Fierer DS, Dieterich DT, Mullen MP, et al. Telaprevir in the treatment of acute hepatitis C virus infection in HIV-infected men. *Clin Infect Dis* 2014; 58: 873–9.
25. Mandorfer M, Steiner S, Schwabl P, et al. Add-on of boceprevir in HIV-positive patients with genotype 1 acute hepatitis C at high risk for treatment failure. *Hepatology* 2014; 60 (Suppl 1): 896A.
26. Boesecke C, Rockstroh JK. How will we manage acute HCV in men having sex with men in the era of all oral therapy? *J Viral Hepat* 2015; 22: 2–7.
27. Sulkowski MS, Sherman KE, Dieterich DT, et al. Combination therapy with telaprevir for chronic hepatitis C virus genotype 1 infection in patients with HIV: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2013; 159: 86–96.
28. Sulkowski M, Pol S, Mallolas J, et al. Boceprevir versus placebo with pegylated interferon alfa-2b and ribavirin for treatment of hepatitis C virus genotype 1 in patients with HIV: a randomised, double-blind, controlled phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 597–605.
29. Mandorfer M, Steiner S, Schwabl P, et al. Response-guided boceprevir-based triple therapy in HIV/HCV-coinfected patients: The HIVCOBOC-RGT Study. *J Infect Dis* 2015; 211: 729–35.
30. Mandorfer M, Payer BA, Niederecker A, et al. Therapeutic potential of and treatment with boceprevir/telaprevir-based triple-therapy in HIV/chronic hepatitis C co-infected patients in a real-world setting. *AIDS Patient Care STDS* 2014; 28: 221–7.
31. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2014. *J Hepatol* 2014; 61: 373–95.
32. Mandorfer M, Payer BA, Scheiner B, et al. Health-related quality of life and severity of fatigue in HIV/HCV co-infected patients before, during, and after antiviral therapy with pegylated interferon plus ribavirin. *Liver Int* 2014; 34: 69–77.
33. Sulkowski MS, Naggie S, Lalezari J, et al. Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C in patients with HIV coinfection. *JAMA* 2014; 312: 353–61.
34. Osinusi A, Meissner EG, Lee YJ, et al. Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C genotype 1 in patients with unfavorable treatment characteristics: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310: 804–11.
35. Townsend KS, Osinusi A, Nelson AK, et al. High efficacy of sofosbuvir/ledipasvir for the treatment of HCV genotype 1 in patients coinfected with HIV on or off antiretroviral therapy: results from the NIAID ERADICATE trial. *Hepatology* 2014; 60 (Suppl 1): 240A.
36. Wyles DL, Sulkowski MS, Eron JJ, et al. TURQUOISE-I: 94 % SVR12 in HCV/HIV-1 co-infected patients treated with ABT-450/r/ombitasvir, dasabuvir and ribavirin. *Hepatology* 2014; 60 (Suppl 1): 1136A.
37. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2014; 370: 211–21.
38. Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naïve patients: the COSMOS randomised study. *Lancet* 2014; 384: 1756–65.
39. Everson GT, Balart L, Lee SS, et al. Histological benefits of virological response to peginterferon alfa-2a monotherapy in patients with hepatitis C and advanced fibrosis or compensated cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 542–51.
40. Roberts S, Gordon A, McLean C, et al. Effect of sustained viral response on hepatic venous pressure gradient in hepatitis C-related cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 932–7.
41. Rincon D, Ripoll C, Lo Iacono O, et al. Antiviral therapy decreases hepatic venous pressure gradient in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2269–74.
42. van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 2012; 308: 2584–93.
43. Berenguer J, Alvarez-Pellicer J, Martin PM, et al. Sustained virological response to interferon plus ribavirin reduces liver-related complications and mortality in patients coinfected with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. *Hepatology* 2009; 50: 407–13.
44. Berenguer J, Rodriguez E, Miralles P, et al. Sustained virological response to interferon plus ribavirin reduces non-liver-related mortality in patients coinfected with HIV and hepatitis C virus. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 728–36.
45. Hill AM, Saleem J, Heath KA, et al. Effects of sustained virological response (SVR) on the risk of liver transplant, hepatocellular carcinoma, death and re-infection: meta-analysis of 129 studies in 23,309 patients with hepatitis C infection. *Hepatology* 2014; 60 (Suppl 1): 218A–219A.
46. Merchante N, Merino E, Rodriguez-Arondo F, et al. HIV/hepatitis C virus-coinfected patients who achieved sustained virological response are still at risk of developing hepatocellular carcinoma. *AIDS* 2014; 28: 41–7.
47. Reiberger T, Obermeier M, Payer BA, et al. Considerable under-treatment of chronic HCV infection in HIV patients despite acceptable sustained virological response rates in a real-life setting. *Antivir Ther* 2011; 16: 815–24.
48. Mandorfer M, Neukam K, Reiberger T, et al. The impact of interleukin 28B rs12979860 single nucleotide polymorphism and liver fibrosis stage on response-guided therapy in HIV/HCV-coinfected patients. *AIDS* 2013; 27: 2707–14.
49. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 2006; 43: 1317–25.
50. Loko MA, Castera L, Dabis F, et al. Validation and comparison of simple noninvasive indexes for predicting liver fibrosis in HIV-HCV-coinfected patients: ANRS C03 Aquitaine cohort. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1973–80.
51. de Ledinghen V, Douvin C, Kettaneh A, et al. Diagnosis of hepatic fibrosis and cirrhosis by transient elastography in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 41: 175–9.
52. Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. <http://www.hcv-guidelines.org/full-report-view> [zuletzt gesehen 01/2015].
53. Liu CJ. Treatment of patients with dual hepatitis C virus and hepatitis B virus infection: resolved and unresolved issues. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 26–30.
54. Mandorfer M. P1293 epidemiology of chronic hepatitis B in Austria. *J Hepatol* 2014; 60 (Suppl 1): S521.
55. Shi J, Zhu L, Liu S, et al. A meta-analysis of case-control studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma in China. *Br J Cancer* 2005; 92: 607–12.
56. Raimondo G, Brunetto MR, Pontisso P, et al. Longitudinal evaluation reveals a complex spectrum of virological profiles in hepatitis B virus/hepatitis C virus-coinfected patients. *Hepatology* 2006; 43: 100–7.
57. Peck-Radosavljevic M, Deutsch J, Ferenci P, et al. [4. Austrian consensus-statement for diagnosis and therapy of hepatitis B 2009]. *Wien Klin Wochenschr* 2010; 122: 280–302.
58. 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.
59. Liu CJ, Chuang WL, Lee CM, et al. Peg-interferon alfa-2a plus ribavirin for the treatment of dual chronic infection with hepatitis B and C viruses. *Gastroenterology* 2009; 136: 496–504.
60. Potthoff A, Wedemeyer H, Boecher WO, et al. The HEP-NET B/C co-infection trial: a prospective multicenter study to investigate the efficacy of pegylated interferon- α 2b and ribavirin in patients with HBV/HCV co-infection. *J Hepatol* 2008; 49: 688–94.
61. Liu CJ, Chu YT, Shau WY, et al. Treatment of patients with dual hepatitis C and B by peginterferon alpha and ribavirin reduced risk of hepatocellular carcinoma and mortality. *Gut* 2014; 63: 506–14.

Dr. Mattias Mandorfer

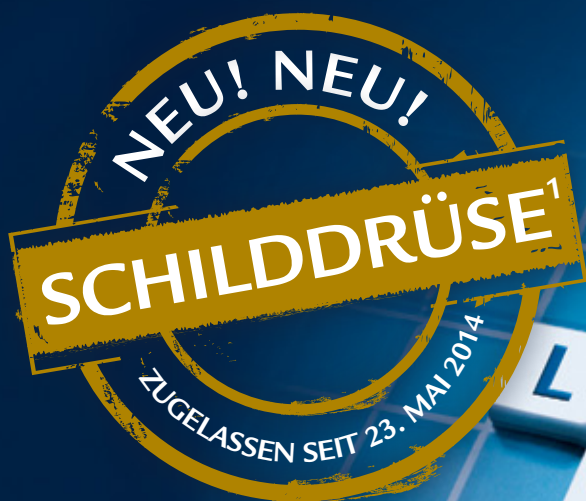
Als Mitglied der Vienna HIV & Liver Study Group (Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien) war Dr. Mandorfer Vortragender auf nationalen und internationalen Kongressen und hat zahlreiche Originalarbeiten zur HIV/HCV-Koinfektion verfasst. Einen weiteren Schwerpunkt seiner klinischen und wissenschaftlichen Tätigkeit als Teil des Vienna Hepatic Hemodynamic Lab stellt die Leberzirrhose mit ihren Komplikationen dar. Dr. Mandorfer wurde mit dem National Scholar Award und dem Oral Free Paper Prize der UEGW sowie dem Wewalka-Preis der ÖGGH und dem Skoda-Preis der ÖGIM ausgezeichnet.





Science For A Better Life

Evidenz. Erfahrung. Effektivität.



Fachkurzinformation siehe Seite 38

L-AT-02.2015.1.1651

 **Nexavar®**
Sorafenib Filmtabletten

1) Behandlung von Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, differenziertem (papillär/follikulär/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom, welches gegenüber radioaktivem Jod refraktär ist.

Positive Effekte von NSAR auf den Gastrointestinaltrakt*

M. Lang¹, J. Karner-Hanusch², C. Gasche¹

Kurzfassung: Ein protektiver Effekt von nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) auf die Tumorentstehung im Kolon wird in diversen präklinischen, epidemiologischen und auch randomisierten Arbeiten postuliert. Der Hauptwirkungsmechanismus von NSAR wird der Hemmung der Prostaglandinsynthese über die Cyclooxygenasen (COX) zugeschrieben. Es existieren aber auch COX-unabhängige Mechanismen. Hier wollen wir einen Überblick über die Studienlage mit Aspirin, Sulindac und COX-2-Hemmern im Hinblick auf die Entstehung von Adenomen und Kolorektalkarzinomen geben. Die Wirkung dieser Substanzen ist besonders für Patienten mit familiärer Disposition relevant, aber auch für Patienten, die NSAR oder Aspirin aufgrund anderer Indikationen einnehmen. Es bestehen Abhängigkeiten von Dosis und Zeit sowie Interaktionen mit speziellen Mutationen (BRAF, PI3K) und der zellulären COX-

2-Expression. Beim Lynch-Syndrom ist die Wirksamkeit von Aspirin letztlich nicht sicher und eine multinationale klinische Studie mit 5-Aminosalizylsäure (Mesalazin) wurde vom europäischen TRANSCAN-Programm gefördert.

Schlüsselwörter: NSAR, Kolorektalkarzinom, Adenomprävention, Chemoprävention, Aspirin, Sulindac, COX-2-Hemmer, FAP, Lynch-Syndrom

Abstract: Positive Effects of NSAIDs on the Gastrointestinal Tract. Data from preclinical, epidemiological, and randomized studies suggest a protective effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) on colorectal cancer. The main mechanism of NSAIDs is the inhibition of cyclooxygenases (COX) and subsequent prostaglandin synthesis. Also, COX-independent

mechanisms are reported. Here we give an overview about adenoma development and colorectal carcinogenesis on aspirin, sulindac, and COX-2 inhibitors. The effect of these drugs is of importance for patients with familial cancer syndromes and for patients who take NSAIDs or aspirin for other indications. Correlations between dose, duration, as well as specific mutations (BRAF, PI3K), cellular COX-2 expression, and NSAIDs are discussed. With respect to Lynch syndrome the effectiveness of aspirin is controversial and a multinational clinical study testing 5-aminosalicylic acid (mesalazine) was recently funded by the European TRANSCAN programme. **J Gastroenterol Hepatol Erkr 2015; 13 (1): 14–23.**

Key words: NSAID, colorectal cancer, adenoma prevention, chemoprevention, aspirin, sulindac, COX-2 inhibitors, FAP, Lynch syndrome

Liste der verwendeten Abkürzungen

APC-Gen	Adenomatöse-Polyposis-coli-Gen	MLH1	MutL homolog 1
bid.	zweimal täglich	MMR	Mismatch repair
BRAF	v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1	MSH2	MutS homolog 2
CHRPE	Congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium	MSH6	MutS homolog 6
COX-2	Cyclooxygenase-2	NFκB	Nuclear factor κB
DNS	Desoxyribonukleinsäure	OR	Odds-Ratio
FAP	Familiäre adenomatöse Polyposis	PIK3CA	Phosphatidylinositol 3-kinase, catalytic subunit alpha
HLA	Humanes Leukozytenantigen	PMS2	Postmeiotic segregation increased 2
HR	Hazard-Ratio	RR	Relatives Risiko
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika	wt	Wildtyp

■ Einleitung

Die Verwendung von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) als entzündungshemmende Schmerzmittel wurde schon 400 v. Chr. von Hippokrates beschrieben. Salicin, die wirksame Substanz aus einem Weidenrindenextrakt, wurde erst im späten 17. Jahrhundert identifiziert. 1899 führte Bayer Acetylsalicylsäure (Aspirin) am Markt ein [1]. Bis in die 1970er-Jahre dauerte es, die Hemmung der Prostaglandinsynthese durch NSAR aufzudecken [2].

* Dieses Manuskript wurde durch eine Forschungsförderung des Bundesministeriums für Wirtschaft, Familie und Jugend und der Nationalstiftung für Forschung, Technologie und Entwicklung finanziell unterstützt.

Eingelangt am 18. Juli 2014; angenommen am 28. November 2014

Aus dem ¹Christian Doppler Labor für Molekulare Karzinom Chemoprävention, Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien; ²der Klinischen Abteilung für Allgemeinchirurgie, Universitätsklinik für Chirurgie, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Dr. Christoph Gasche, Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: christoph.gasche@meduniwien.ac.at

Der Hauptwirkungsmechanismus von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) ist die Inhibition der Cyclooxygenasen (COX). Dabei kann man zwischen 2 Substanzklassen unterscheiden:

- Nichtselektive COX-Inhibitoren, die sowohl COX-1 als auch COX-2 hemmen (Aspirin, Piroxicam, Sulindac)
- Selektive COX-2-Inhibitoren wie Celecoxib

Weitere Signaltransduktionskaskaden, die unabhängig von der COX-Inhibition beeinflusst werden, sind die Inaktivierung des NFκB-Signalwegs, die Inhibition des β-Catenin-Signalwegs [3], die Induktion der endoplasmatischen Retikulum-Stressantwort und die Aktivierung der Apoptose [4].

■ Acetylsalicylsäure – Aspirin

Aspirin ist eines der weitverbreitetsten Medikamente zur Schmerzlinderung, Hemmung von entzündlichen Prozessen und zur Prophylaxe und Behandlung von ischämischen Schäden. Daten von präklinischen, epidemiologischen und randomisierten Studien weisen auf eine antitumorigene Wirkung

von Aspirin hin. Trotzdem gibt es keine Empfehlung der Food and Drug Administration (FDA) oder der European Medicines Agency (EMA), Aspirin prophylaktisch zur Prävention von Darmkrebs einzusetzen. Dies beruht vor allem auf der erhöhten Gefahr von gastrointestinalen Blutungen und hämorrhagischen Schlaganfällen [5].

Aspirin und Prävention von Darmkrebs

Randomisierte Studien, die ursprünglich den Effekt von Aspirin zur Verhinderung von kardiovaskulären Ereignissen feststellen sollten, wurden herangezogen, um die Wirkung von Aspirin auf die Entwicklung von Tumoren und Metastasen zu evaluieren. Die Women's Health Study, die den Effekt von niedrig dosiertem Aspirin (100 mg jeden 2. Tag) untersuchte, fand keinen Unterschied im Auftreten von Karzinomen oder in der Überlebensrate im Vergleich zu Placebo (relatives Risiko [RR]: 0,97 nach einer durchschnittlichen Behandlungszeit von 10 Jahren; Tab. 1) [6].

Eine Metaanalyse von 5 großen britischen randomisierten Studien mit über 17.000 Studienteilnehmern evaluierte den Effekt von täglicher Aspirineinnahme > 75 mg nach durchschnittlich 6,5 Jahren [7]. Aspirin verringerte das Risiko, an Tumoren mit Metastasen (Risikoquotient/Hazard-Ratio [HR]: 0,64) oder an Adenokarzinomen (HR: 0,54) zu erkranken. Das Risiko, Adenokarzinome mit Metastasen zu entwickeln, war vor allem bei Kolorektalkarzinomen stark gesunken (HR: 0,26). Aspirin reduzierte die Anzahl der Todesfälle aufgrund eines Adenokarzinoms des Kolons vor allem bei Patienten, die bei Studieneinschluss keine Metastasen aufwiesen (HR: 0,50), aber ohne positiven Effekt auf andere tödliche Tumoren. Die Überlebensrate nach einem diagnostizierten Adenokarzinom war in der niedrig dosierten Aspirin-Gruppe (< 300 mg/Tag) höher als in der hoch dosierten Gruppe (> 300 mg/Tag), mit der Einschränkung, dass die Studien mit den hohen Dosen auch zeitlich früher durchgeführt wurden. In beiden Gruppen war jedoch die Überlebensrate höher als in der Kontrollgruppe. Die Studienautoren verweisen auf einen Rückgang von hämatogenen Metastasen bei Aspirineinnahme und spekulieren, dass dies einer der Gründe für die Reduktion der krebssassoziierten Todesfälle ist. (Daten von Tierversuchen weisen darauf hin, dass Thrombozyten bei hämatogenen Metastasen eine wichtige Rolle spielen [8–11]. Thrombozytose ist eine bekannte Komplikation bei Krebs und normalerweise ein Indikator für eine schlechte Prognose [10, 11].)

Eine Untersuchung der Überlebensrate nach der Diagnose eines Kolorektalkarzinoms und der Expression von HLA-Klasse-I-Antigenen von Tumoren unter Aspirineinnahme zeigte, entgegen der ursprünglichen Hypothese, dass Patienten mit exprimierenden HLA-Klasse-I-Antigenen in Tumoren eine erhöhte Überlebensrate aufweisen, wenn sie Aspirin nahmen (RR: 0,53; 95%-CI: 0,38–0,74; $p < 0,001$) [12]. Hingegen war Aspirin bei Patienten, deren Tumoren die HLA-Klasse-I-Antigen-Expression verloren haben, nicht wirksam (RR: 1,03; 95%-CI: 0,66–1,61; $p = 0,91$). Die daraus entstehende Hypothese der Studienautoren ist folgende: Die Interaktion von zirkulierenden Tumorzellen mit Thrombozyten, folgender Sekretion von TGF- β sowie Aktivierung von NF κ B und schließlich eine epitheliale-mesenchymale Transition ist möglicherweise abhängig von der HLA-Antigen-Expression in Tumoren. As-

pirin verhindert diese Thrombozyten-Tumor-Zellkommunikation und die daraus folgende epitheliale-mesenchymale Transition und die Entstehung von Metastasen.

Neben mehreren randomisierten Studien (Tab. 1) existiert auch eine Vielzahl an epidemiologischen Studien (Tab. 2), die ähnliche Effekte von Aspirin beschreiben. Schon im Jahr 1991 wurde eine Fall-Kontroll-Studie veröffentlicht, die den Effekt regelmäßiger Aspirineinnahme (> 16 Tabletten [Tbl]/Monat) auf das Auftreten eines Kolorektalkarzinoms mit Todesfall untersuchte. Bei Aspirineinnahme ergab sich eine Risikoreduktion auf 0,6 [13]. Die Male Health Professionals Study berichtete ähnliche Resultate: Das Risiko, an einem Kolorektalkarzinom zu erkranken, sank auf 0,68 (RR); das Risiko, an fortgeschrittenem oder fatalem Kolorektalkarzinom zu erkranken, sank auf 0,51 (RR) bei regelmäßiger Aspirineinnahme (≥ 2 Tbl/Woche) [14]. 14 Jahre später wurde dieselbe Kohorte herangezogen, ein dosisabhängiger Effekt von Aspirin war zu beobachten: Bei regelmäßiger Einnahme (≥ 2 Tbl/Woche) sank das Risiko für ein Kolorektalkarzinom auf 0,79 (RR); bei höherer Aspirindosis (> 14 Tbl/Woche) sank es auf 0,3 (RR). Eine signifikante Risikoreduktion war erst bei einer Anwendung von mindestens 6–10 Jahren gegeben. Der positive Effekt verlor sich innerhalb von 4 Jahren nach Absetzen von Aspirin [15].

Die Nurses-Health-Study-Kohorte wurde verwendet, um Rückschlüsse auf die Rate kolorektaler Karzinome von 1984–1992 zu ziehen. Das Risiko, ein Kolorektalkarzinom zu entwickeln, sank erst nach 20-jähriger regelmäßiger Anwendung (≥ 2 Tbl/Woche; RR: 0,56) signifikant [16]. Eine Analyse der gleichen Kohorte 10 Jahre später zeigte ähnliche Ergebnisse: Der protektive Effekt stellte sich erst nach > 10-jähriger Aspirineinnahme ein (RR: 0,77) [17]. In der gleichen Kohorte wurde auch die Adenominzidenz untersucht: Es fand sich eine inverse Korrelation zwischen Aspirindosis und Adenominzidenz mit der höchsten Risikoreduktion bei Einnahme von > 14 Tbl/Woche (RR: 0,49). Der Zeitfaktor spielte keine Rolle [18]. Der Effekt war in allen Studien dosisabhängig.

Eine Studie, die beide Kohorten vereinte, um den Effekt von Aspirin auf die Überlebensrate bei Darmkrebspatienten zu untersuchen, stellte fest, dass die Einnahme von Aspirin nach Diagnose die Anzahl der Darmkrebs-assoziierten Todesfälle senkt (HR: 0,71) [19]. Der Effekt war stärker, wenn der Primärtumor eine hohe Expression von COX-2 aufwies (HR: 0,39; 95%-CI: 0,20–0,76). Bei schwacher oder nicht vorhandener COX-2-Expression war kein protektiver Effekt von Aspirin zu beobachten. Diese Assoziation zwischen COX-2-Expression und Aspirinwirkung konnte in einer anderen Studie aus den Niederlanden nicht gezeigt werden [12].

In den vorher erwähnten Kohorten wurde auch der Mutationsstatus der Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3K) erhoben [20]. Mutationen in der katalytischen Untereinheit (PIK3CA) finden sich bei etwa 15–20 % aller kolorektalen Karzinome [21]. War PIK3CA mutiert, stieg die Überlebensrate bei Aspirineinnahme (HR für tumorassoziierten Todesfall: 0,18; 95%-CI: 0,06–0,61; $p < 0,001$). Keine solche Assoziation wurde bei wt-PIK3CA gefunden [20]. In der niederländischen Studie zeigte sich keine positive Assoziation zwischen PIK3CA-Mu-

Tabelle 1: Randomisierte, placebokontrollierte Studien bzw. Metaanalysen zur Prävention von Kolorektalkarzinomen mit Aspirin oder Celecoxib

Studie, Trivialname [Ref.]	Jahr	Dosis (Zeitdauer)	Ergebnis (95%-CI)	Primärer Endpunkt
Cook et al. Women's Health Study [6]	2005	100 mg Aspirin jeden 2. Tag (10,1 Jahre)	RR: 0,97 (0,77–1,24) p = 0,83	KRK
Rothwell et al. (Metaanalyse von 5 Studien) [7]	2012	> 75 mg Aspirin (6,5 Jahre)	HR: 0,64 (0,48–0,84) p = 0,001 HR: 0,54 (0,38–0,77) p = 0,0007 HR: 0,26 (0,11–0,57) p = 0,0008	Tumor mit Metastasen Adenokarzinom allgemein (inkl. KRK) KRK mit Metastasen
Algra et al. (Metaanalyse von 6 Studien) [25]	2012	> 75 mg Aspirin (20 Jahre)	OR: 0,58 (0,44–0,78) p < 0,0002	KRK mit Todesfolge
Benamouzig et al. APACC [26]	2003	160/300 mg Aspirin (1 Jahr)	RR: 0,73 (0,52–1,04) p = 0,08	A
Benamouzig et al. APACC [27]	2012	160/300 mg Aspirin (4 Jahre)	RR: 0,95 (0,75–1,21) N.S.	A
Baron et al. AFPPS [28]	2003	81 mg Aspirin (> 1 Jahr) 325 mg Aspirin (>1 Jahr)	RR: 0,81 (0,69–0,96) RR: 0,96 (0,81–1,13)	p = 0,04 A A
Grau et al. AFPPS [29]	2009	81 mg Aspirin (3 Jahre) ~ 4 Jahre Nachbeobachtung	RR: 0,62 (0,39–0,98) p < 0,03	
Logan et al. ukCAP [30]	2008	300 mg Aspirin (3 Jahre)	RR: 0,79 (0,63–0,99) p = 0,043	A
Sandler et al. CAPS [31]	2003	325 mg Aspirin (~ 1 Jahr)	RR: 0,65 (0,46–0,91) p = 0,004	A (bei früherem KRK)
Burn et al. CAPP2 [35]	2008	600 mg Aspirin (~ 2 ¼ Jahre)	RR: 1,0 (0,7–1,4) N.S.	A oder KRK bei Lynch-Syndrom- Patienten
Burn et al. CAPP2 [36]	2011	600 mg Aspirin (~ 2 Jahre) ~ 4,5 Jahre Nachbeobachtung	HR: 0,41 (0,19–0,86) p = 0,02	KRK bei Lynch-Syndrom- Patienten
Burn et al. CAPP1 [43]	2011	600 mg Aspirin (~1,5 Jahre)	RR: 0,77 (0,54–1,10) p = 0,16	Polypenanzahl bei FAP-Patienten
Arber et al. PreSAP [60]	2006	400 mg Celecoxib (3 Jahre)	RR: 0,64 (0,56–0,75) p < 0,001	A
Arber et al. PreSAP [61]	2011	400 mg Celecoxib (3 Jahre) 2 Jahre Nachbeobachtung	RR: 0,75 (0,65–0,86) p < 0,001	A
Bertagnolli et al. APC [62]	2006	400 mg Celecoxib (3,1 Jahre)	RR: 0,67 (0,59–0,77) p < 0,001	A
		800 mg Celecoxib (3,1 Jahre)	RR: 0,55 (0,48–0,64) p < 0,001	A
Bertagnolli et al. APC [63]	2009	400 mg Celecoxib (3,1 Jahre) 2 Jahre Nachbeobachtung	RR: 0,71 (0,62–0,80) p < 0,0001	A
		800 mg Celecoxib (3,1 Jahre) 2 Jahre Nachbeobachtung	RR: 0,62 (0,54–0,71) p < 0,0001	A

AFPPS: „Aspirin/Folate Polyp Prevention Study“; APACC: „Association pour la Prévention par l'Aspirine du Cancer Colorectal“; APC: „Adenoma Prevention with Celecoxib“; CAPP1: „Concerted Action Polyposis Prevention 1“; CAPP2: „Colorectal Adenoma/Carcinoma Prevention Programme 2“; CAPS: „Colorectal Adenoma Prevention Study“; PreSAP: „Prevention of Colorectal Sporadic Adenomatous Polyps“; ukCAP: „United Kingdom Colorectal Adenoma Prevention“; A: Adenom; FAP: familiäre adenomatöse Polyposis; HR: Hazard-Ratio/Risikoquotient; KRK: Kolorektalkarzinom; N.S.: nicht signifikant; OR: Odds-Ratio; RR: relatives Risiko

Tabelle 2: Fall-Kontroll-Studien und Metaanalysen zur Prävention von Kolorektalkarzinomen mit Aspirin

Studie, Trivialname [Ref.]	Jahr	Aspirin (Zeit)	Ergebnisse (95%-CI)	Endpunkt
Thun et al. [13]	1991	> 16 Tbl/Monat	RR: 0,6 (0,4–0,9) p < 0,01	KRK mit Todesfolge
Giovannucci et al. Male Health Professionals [14]	1994	≥ 2 Tbl/Woche	RR: 0,68 (0,52–0,92) p = 0,008	KRK
			RR: 0,51 (0,32–0,84) p = 0,007	Fortgeschrittenes KRK oder KRK mit Todesfolge
Chan et al. Male Health Professionals follow-up [15]	2008	≥ 2 Tbl/Woche (6–10 Jahre)	RR: 0,79 (0,69–0,90) P _{trend} = 0,008*	KRK
		325 mg > 14 Tbl/Woche	RR: 0,3 (0,11–0,81) P _{trend} = 0,004*	KRK
Giovannucci et al. Nurses' Health Study [16]	1995	≥ 2 Tbl/Woche (20 Jahre)	RR: 0,56 (0,36–0,90) P _{trend} = 0,008*	KRK
Chan et al. Nurses' Health Study Follow-Up [17]	2005	325 mg ≥ 2 Tbl/Woche (10 Jahre)	RR: 0,77 (0,67–0,88) P _{trend} < 0,001*	KRK
Chan et al. Nurses' Health Study Follow-Up [18]	2004	> 14 Tbl/Woche	RR: 0,49 (0,36–0,65) P _{trend} < 0,001*	A
Chan et al. Male Health Professionals + Nurses' Health Study [19]	2009	325 mg ≥ 2x/Woche Aspirineinnahme nach KRK-Diagnose	HR: 0,71 (0,53–0,95) log-rank p = 0,02	KRK mit Todesfolge
Din et al. SOCCS-Studie [23]	2010	75 mg > 4x/Woche	OR: 0,78 (0,65–0,92) p < 0,004	KRK
Ye et al. (Metaanalyse von 12 Studien) [24]	2013	75 mg/Tag	RR: 0,90 (0,86–0,94)	KRK
		325 mg/Tag	RR: 0,80 (0,74–0,88)	
		650 mg/Tag	RR: 0,74 (0,65–0,83)	
Algra et al. (Metaanalyse von 17 Studien) [25]	2012	Maximale Dosis in jeder Studie (20 Jahre)	OR: 0,62 (0,58–0,67) p < 0,0001	KRK

SOCCS: „Study of Colorectal Cancer in Scotland“; A: Adenom; HR: Hazard-Ratio/Risikoquotient; KRK: Kolorektalkarzinom; OR: Odds-Ratio; RR: relatives Risiko; Tbl: Tabletten

* P_{trend} = in den p-Wert fließt auch RR bei geringerer/kürzerer Einnahme ein

tation und Überlebensrate. Hingegen schien wt-PIK3CA bei Anwendern von Aspirin protektiv zu sein (RR: 0,55; 95%-CI: 0,40–0,75; p < 0,001) [12].

Eine Studie, die den Zusammenhang zwischen BRAF-Mutation und Aspirinwirkung auf kolorektale Tumoren erforschte, nahm auch die Nurses' Health Study und die Health Professionals Study als Grundlage [22]. Bei regulärer Aspirineinnahme sank das Risiko, an BRAF-wt-Tumoren zu erkranken. Kein Einfluss wurde auf BRAF-mutierte Tumoren gefunden. Die Autoren schließen daraus, dass BRAF-mutierte Tumoren schlechter auf Aspirin ansprechen.

Die schottische Kohortenstudie SOCCS („Study of Colorectal Cancer in Scotland“) war die erste, die von einem protektiven Effekt von niedrig dosiertem Aspirin auf das Darmkrebsrisiko berichtete [23]. 75 mg Aspirin (> 4x/Woche) reduzierten das Krebsrisiko (Odds-Ratio [OR]: 0,78). Die geringe Dosis erzielte keine Wirkung auf die Überlebensrate.

In einer Metaanalyse von 12 Kohortenstudien mit 18.750 Teilnehmern wurde der Zusammenhang zwischen Dosis, Behand-

lungsdauer und Risiko für kolorektale Karzinome bei Aspirineinnahme untersucht [24]. Das Risiko, an Darmkrebs zu erkranken, reduzierte sich, wobei eine höhere Dosis einen stärkeren Effekt aufwies (75 mg, RR: 0,90; 325 mg, RR: 0,80; 650 mg, RR: 0,74). Eine tägliche Einnahme reduzierte das Risiko um 18 %, wobei eine häufigere Einnahme das Risiko nicht weiter senkte. Eine langjährige Einnahme zeigte sich ebenso protektiv (10 Jahre, RR: 0,82).

Eine Publikation aus dem Jahr 2012 verglich den Langzeiteffekt von Aspirin auf die Krebsinzidenz und die Entstehung von Metastasen in Beobachtungsstudien und in randomisierten Interventionsstudien [25]. Interessanterweise wurden ähnliche Resultate gefunden. Die Ergebnisse von 17 Fall-Kontroll-Studien ergaben eine Reduktion des Risikos, ein Kolorektalkarzinom zu entwickeln, bei regulärer Aspirineinnahme von 0,62 (OR), verglichen zu Daten aus 6 randomisierten Studien von 0,58 (OR), an einem Kolorektalkarzinom zu sterben. Bei metastasierenden kolorektalen Tumoren war ein ähnlicher Effekt in beiden Studienpopulationen zu beobachten. Zusammenfassend kann man mit hoher Wahrscheinlichkeit annehmen, dass eine protektive Wirkung von Aspirin bei Langzeit-

Tabelle 3: Extraintestinale Tumoren bei Lynch-Syndrom

Tumorlokalisation	Prävalenz [%]
Endometrium ²	20–60
Ovarien ¹	6–13
Nieren und Urothel ¹	2–9
Magen ¹	1–7
Dünndarm ¹	2–5
Gehirn ¹	3
Pankreas ¹	< 2
Gallengänge ¹	< 2
*Prostata ¹	4–30
*Brust ¹	5–14

¹[32]; ²[74]
 * Allgemein sehr häufig in der Population

Tabelle 4:

[Link zur Originaltabelle](#) ➔

Tabelle 5:

[Link zur Originaltabelle](#) ➔

einnahme auf die Entstehung und Metastasierung von Kolorektalkarzinomen gegeben ist.

Aspirin und Prävention von kolorektalen Adenomen

Patienten nach endoskopischer Polypektomie erhielten täglich entweder 160 bzw. 300 mg Aspirin oder Placebo für 4 Jahre (APACC- [„Association pour la Prévention par l’Aspirine du

Cancer Colorectal“-] Studie). Mittels Koloskopie nach einem Jahr wurde festgestellt, dass Aspirin das Risiko, ein neuerliches Adenom zu bekommen, im Vergleich zu Placebo senkte (RR: 0,73), wobei der Effekt auf größere Adenome stärker war (Tab. 1) [26]. Dieser Unterschied war mit 41 % Adenomdetektionsrate in der Placebogruppe und mit 40 % im Aspirinarm nach 4 Jahren nicht mehr vorhanden [27]. In der Aspirin/Folate Polyp Prevention Study (AFPPS) wurde der Effekt von 81 oder 325 mg Aspirin oder Placebo für 3 Jahre untersucht. Eine Nachfolgekoloskopie wurde nach mindestens einem Jahr durchgeführt. In der Placebogruppe bekamen 47 % der Patienten ein oder mehr Adenome verglichen zu 38 % (RR: 0,81) und 45 % (RR: 0,96) in der niedrig bzw. hoch dosierten Aspiringruppe, wobei auch hier wieder der Effekt auf fortgeschrittene Adenome größer war [28]. Eine Folgestudie 4 Jahre nach Ende der Studienbehandlungszeit zeigte einen nachhaltigen Effekt der niedrigen Aspirindosis (RR: 0,62) [29].

Eine ähnliche Studie, die Aspirin (300 mg/Tag) und Folsäure (0,5 mg/Tag) zur sekundären Prävention untersuchte, war die ukCAP-Studie [30]. Mittels Koloskopie nach 3 Jahren wurde bei 23 % der Patienten in der Aspiringruppe ein Adenom festgestellt, ebenso bei 29 % in der Placebogruppe (RR: 0,79) mit wiederum größerem Effekt auf fortgeschrittene Adenome. Folsäure zeigte keinen protektiven Effekt. Der Effekt von 325 mg Aspirin/Tag bei Patienten mit früherem Kolorektalkarzinom wurde in der Colorectal Adenoma Prevention Study (CAPS) untersucht. Aspirin zeigte eine positive Wirkung mit 17 % Adenomdetektionsrate verglichen zu 27 % in der Placebogruppe laut Koloskopie nach ~ 1 Jahr (RR: 0,65). Die durchschnittliche Anzahl an Adenomen im Aspirinarm war signifikant geringer, der Zeitraum bis zur Detektion des Adenoms signifikant länger [31]. Zusammenfassend zeigen diese Studien eine kurzfristige protektive Wirkung von Aspirin auf das Wiederauftreten eines Adenoms und vor allem auf die Größenreduktion der Adenome, wobei niedrigere Konzentrationen eine höhere Effektivität zeigen. Bei längerer Studiendauer sind die Ergebnisse hingegen kontrovers.

Aspirin und Lynch-Syndrom

Das Lynch-Syndrom, früher bekannt als hereditäres nichtpolyposes kolorektales Karzinom („hereditary non-polyposis colorectal cancer“ [HNPCC]), ist durch eine Keimbahnmutation eines der DNS-Reparaturgene („mismatch repair genes“ [MMR]: MSH2, MLH1, MSH6, PMS2) gekennzeichnet. Das Fehlen von Reparaturmechanismen führt vor allem in kurzen repetitiven DNA-Sequenzen, so genannten Mikrosatelliten, zu Mutationen und schlussendlich zur Tumorentstehung. 2–3 % aller kolorektalen Tumoren sind auf das Lynch-Syndrom zurückzuführen, wobei die Identifikation der Mutationsträger aufgrund des nicht eindeutigen Phänotyps erschwert ist [32, 33]. Die Wahrscheinlichkeit, als Mutationsträger ein Kolorektalkarzinom zu entwickeln, liegt bei 80 %. Die Krankheit ist durch eine teils frühe Entwicklung von oft synchron bzw. metachron entstehenden Tumoren charakterisiert. Besonders flache, rechtskolonische Läsionen oder niedrig differenzierte muzinöse Polypen sind typisch. Extrakolonisch sind das Endometrium und der Urogenitaltrakt weitere Tumorprädispositionsstellen (Tab. 3) [34]. Zur Identifizierung von potenziellen Lynch-Syndrom-Mutationsträgern wurden die revidierten Bethesda-Kriterien (Tab. 4), zur Identifizierung von Lynch-

weitere klinische Studien zeigten ähnliche Resultate: Eine placebokontrollierte Studie mit 22 FAP-Patienten zeigte sowohl eine Reduktion der Polypenanzahl (44 %) als auch des Polypendurchmessers (35 %) bei einer Einnahme von 150 mg Sulindac 2× täglich für 9 Monate. Drei Monate nach der Behandlung waren zwar einige Polypen wieder gewachsen, aber weniger als zu Studienbeginn [46]. Eine ähnliche Studie mit kolektomierten FAP-Patienten zeigte eine Polypenreduktion im Rektum und einen Trend im Duodenum [47]. Eine weitere Studie beobachtete eine Polypenregression im Rektum nach einer Zeitspanne von nur 60 Tagen mit 200 mg Sulindac/Tag [48]. Ebenso führte eine niedrig dosierte, lokale Applikation von Sulindac zum kompletten Verschwinden aller rektalen Polypen bei 13 von 15 Patienten [49, 50]. Das primäre Entstehen von Kolonadenomen bei 41 Kindern mit FAP konnte durch Sulindac nicht verhindert werden [51].

Weniger gut untersucht sind die Langzeiteffekte bei Einnahme von Sulindac. Ein signifikanter Rückgang der Polypenanzahl bei FAP-Patienten konnte sowohl nach 12 Monaten als auch nach durchschnittlich 5 Jahren beobachtet werden [52]. Eine retrospektive Langzeitstudie bei Patienten mit ileorektaler Anastomose zeigte nach 6 Monaten einen signifikanten Effekt, der nach 4 Jahren nicht mehr vorhanden war [53]. In diesem Zusammenhang sei erwähnt, dass die Langzeit-Compliance in der Chemoprävention ein generelles Problem darstellt, besonders wenn es sich um nebenwirkungsreiche Substanzen handelt.

Mittels Chromoendoskopie konnte ein Rückgang der gestielten Polypen bei der Behandlung mit Sulindac beobachtet werden. Diese morphologischen Veränderungen von gestielten zu flachen Läsionen wurden auch von anderen beschrieben [53, 54]. Solche flachen Läsionen könnten sich zu einem Kolorektalkarzinom entwickeln, wenn sie nicht detektiert werden. Langzeitstudien, die die Entstehung von Kolorektalkarzinomen bei FAP-Patienten untersuchen, sind derzeit nicht vorhanden. Sulindac ist in vielen Ländern, so auch Österreich, nicht zugelassen und deswegen von untergeordneter klinischer Bedeutung.

■ Selektive COX-2-Hemmer – Celecoxib

Im Vergleich zu Sulindac, Aspirin oder anderen NSAR haben spezifische COX-2-Inhibitoren weniger gastrointestinale Nebenwirkungen. In einer randomisierten, placebokontrollierten Studie wurde der Effekt von 100 oder 400 mg Celecoxib/bid. für 6 Monate bei 77 FAP-Patienten untersucht. Der Effekt von Celecoxib war dosisabhängig, wobei nur mit der hohen Dosis eine signifikante Reduktion der durchschnittlichen Polypenanzahl und Tumorlast erreicht werden konnte [55]. Eine ähnliche Studie zeigte einen Rückgang der Polypen im Duodenum bei einer Einnahme von 400 mg Celecoxib/bid. für 6 Monate [56]. Insgesamt sind die Chemopräventionsstudien mit Celecoxib bei FAP und Duodenaladenomatose jedoch enttäuschend. Weitere Studien mit höheren Dosen von COX-2-Inhibitoren sind aber durch die potenzielle Gefahr der kardiovaskulären Toxizität limitiert.

Eine Dosis-Eskalations-Studie bei 18 Kindern mit FAP fand eine dosisabhängige Reduktion der kolorektalen Adenome

nach 3 Monaten, wobei wiederum nur die hohe Dosis (16 mg/kg/Tag) eine signifikante Reduktion der Tumoren von 44 % bewirkte [57]. Wenn dies auch vielversprechend scheint, so sind weitere Studien erforderlich, um die Sicherheit einer langfristigen Anwendung von COX-2-Hemmern bei Kindern zu gewährleisten und eine prophylaktische Proktokolektomie hinauszuzögern. Eine Behandlung von FAP-Patienten mit 150–200 mg Tiracoxib, einem spezifischen COX-2-Inhibitor, zeigte keinen Effekt – ein Hinweis darauf, dass die Dosis einen entscheidenden Faktor darstellt [58].

Es gibt nur wenige Studien, die den Effekt einer Kombinationstherapie bei Patienten mit vererbten Krebsformen untersuchten. Neben den schon erwähnten CAPP-Studien gab es eine weitere Studie, die die Wirkung von 400 mg Celecoxib 2× täglich (+ Placebo) oder eine Kombination von Celecoxib mit 1000–2000 mg Ursodeoxycholsäure für 6 Monate auf die duodenale Polypendichte untersuchte. Celecoxib, wie schon mehrfach gezeigt, reduzierte die Polypendichte signifikant; die Kombinationstherapie erhöhte die Dichte [59].

Die Chemoprävention von Adenomen bei FAP ist möglich. Es gibt aber derzeit keine generelle Empfehlung aufgrund des hohen Potenzials an Nebenwirkungen, besonders jene kardiovaskulärer Natur. Unklar ist auch der optimale Zeitpunkt des Therapiebeginns, ebenso Dosierung und Dauer der Medikation mit Celecoxib. Durch den Mangel an klinischen Studien ist auch die Wirkung auf die Krebsprävention nicht eindeutig geklärt. Die Chemoprävention kann die operative Therapie bei FAP derzeit nicht ersetzen und auch die kolonoskopisch-gastroskopische Überwachung nicht patientenfreundlicher (längere Intervalle) gestalten. Eine komplementäre Chemoprävention mit Celecoxib bei attenuierter FAP (Patienten mit abgeschwächtem Phänotyp, alternativen Mutationen und geringerem Krebsrisiko) wird nicht selten durchgeführt. Bei gutem Ansprechen kann in manchen Fällen eine Proktokolektomie vermieden werden.

COX-2-Hemmer wurden nicht nur zur Prävention bei FAP-Patienten, sondern auch zur Prävention von neuerlich auftretenden sporadischen Adenomen in 3 großen randomisierten Studien untersucht (Tab. 1). In der PreSAP- („Prevention of Colorectal Sporadic Adenomatous Polyps“) Studie wurde die Behandlung mit 400 mg/Tag Celecoxib bei polypektomierten Patienten getestet [60]. Die kumulative Adenomdetektionsrate nach 3 Jahren belief sich auf 34 % bei der behandelten Gruppe verglichen zu 49 % im Placeboarm (RR: 0,64). Ebenso war die Anzahl der fortgeschrittenen Adenome signifikant erniedrigt. In einer Folgeanalyse 2 Jahre nach dem Absetzen von Celecoxib zeigte sich immer noch eine positive Wirkung auf die Adenomrate mit 51 % bei der behandelten Gruppe verglichen zu 58 % bei Placebo ($p < 0,001$) [61]. Wenn man aber nur die Daten des 5. Jahres betrachtet, zeigt sich ein signifikanter Anstieg an (fortgeschrittenen) Adenomen bei Celecoxib (27 %) im Vergleich zu Placebo (16 %; $p < 0,0001$). Die Autoren spekulieren, dass die Beendigung der COX-2-Hemmung nach der Medikamentenabsetzung eine der Ursachen sein könnte. Außerdem traten mehr kardiologische und vaskuläre Vorfälle sowie Nierenerkrankungen bei der Celecoxibgruppe in der 5-Jahres-Analyse auf. Die APC- („Adenoma Prevention with Celecoxib“) Studie untersuchte

den Effekt von 200 bzw. 400 mg Celecoxib/bid. Die erste Veröffentlichung der Studie zeigte einen protektiven Effekt für beide Konzentrationen mit 61 % Adenomrate in der Placebogruppe, 43 % in der niedrig dosierten Gruppe und 38 % in der hoch dosierten Gruppe ($p < 0,001$) [62]. Die geplante Medikationsdauer von 5 Jahren wurde frühzeitig beendet, da das Risiko für Herz- oder Gefäßkomplikationen zu hoch war, und resultierte in einer durchschnittlichen Behandlungszeit von 3,1 Jahren. Die kumulative Adenominzidenz nach 5 Jahren betrug bei der Placebogruppe 68 % und konnte mit Celecoxib auf 59 % bzw. 60 % gesenkt werden ($p < 0,001$) [63]. In einer weiteren Studie, die das Wiederauftreten von Adenomen bei Kombinationstherapie von Celecoxib und Selenium untersuchte, wurde der Celecoxibarm frühzeitig abgebrochen [64]. Zur gleichen Zeit (2004) wurde Rofecoxib, ebenso ein selektiver COX-Inhibitor, aufgrund schwerer kardiovaskulärer Nebenwirkungen vom Markt genommen [65].

Die Verwendung von 400 mg Celecoxib/bid. zur Behandlung von refraktären, metastasierenden gastrointestinalen Tumoren in Kombination mit 250 mg/Tag Gefitinib, einem EGFR- („epidermal growth factor receptor“-) Tyrosinkinaseinhibitor, wurde in einer Open-label-Studie auf Verträglichkeit und Medikamentensicherheit getestet [66]. Zwölf Patienten hatten ein stabiles Krankheitsbild, 18 Patienten eine fortschreitende Erkrankung. Aufgrund von Nebenwirkungen gab es hierbei keine Todesfälle, aber bei 5 Patienten wurde eine Dosisreduktion von Celecoxib durchgeführt. Zusammenfassend ist zu erwähnen, dass Celecoxib zur Therapie von polypektomierten Patienten nicht empfohlen wird.

■ Schlussfolgerungen

In den letzten 4 Jahrzehnten wurden zahlreiche randomisierte Studien und Fall-Kontroll-Studien durchgeführt, die die Wirkung von Aspirin auf die Kolonkarzinogenese untersuchten. Aspirin scheint einen Effekt bei sporadischen Tumoren zu haben, eindeutige Schlüsse bei familiären Formen des Kolonkarzinoms sind aber nicht möglich. Verschiedene Faktoren können für die Diskrepanz in den Ergebnissen verantwortlich sein: unterschiedliche Studiendesigns und Patientenselektionen in randomisierten Studien vs. Beobachtungsstudien, Abweichungen bei der Einhaltung der Studienmedikation, geschlechtsspezifische Unterschiede, unterschiedliche Dosierungen, Behandlungszeiten und Beobachtungszeiträume.

Ein gutes Beispiel dafür, dass der Beobachtungszeitraum eine wichtige Rolle spielt, ist die CAPP2-Studie, in der Aspirin erst in der Nachfolgeanalyse einen protektiven Effekt auf das Kolorektalkarzinomrisiko bei Lynch-Syndrom-Patienten zeigte [35, 67]. In zukünftigen Studien sollten Nachfolgeanalysen in das Protokoll miteinbezogen werden, um mehr Daten zu Langzeiteffekten zu erhalten. Ein weiterer Faktor ist die Heterogenität der Patientenpopulation. Tumoren mit Mutationen in BRAF [22] und PI3KCA [12, 20] können auf Aspirin unterschiedlich ansprechen. Molekularbiologische Analysen (Mutations- und Methylierungsstatus einzelner tumorassoziierter Gene) können substanziell zum Verständnis der Tumorgenese und folglich der Wirkungsmechanismen einzelner Medikamente beitragen und Hinweise dazu liefern, wieso manche Patienten besser ansprechen als andere, um den Weg zur personalisierten Therapie

zu ebnen. Eine prospektive Studie des National Cancer Centres in Singapur rekrutiert derzeit Patienten mit Duke-B- und -C-Kolonkarzinomen für eine adjuvante Aspirintherapie und will unter anderem den PIK3CA-Status erheben sowie Rückschlüsse auf die Überlebensrate ziehen (ASCOLT [68]). Eine weitere Studie mit lymphknotenpositiven Kolonkarzinompatienten und adjuvanter Therapie mit Celecoxib (zu FOLFOX) hat dasselbe Ziel (CALGB_80702 [69]).

Bei der Behandlung mit NSAR muss der Nutzen gegen die Risiken für den einzelnen Patienten abgewogen werden. Zum jetzigen Standpunkt wird nicht empfohlen, Aspirin oder andere NSAR als präventives Medikament in breiter Masse einzusetzen, obwohl eine Diskussion darüber für Hochrisikopatienten wie Personen mit fortgeschrittenen Adenomen besteht. Für die Aspirindosis, die den besten protektiven Effekt erzielt, gibt es derzeit noch keine klare Richtlinie, ebenso nicht für die Einnahmedauer. Hingegen sind Experten einer Meinung, dass die derzeitigen Therapiemöglichkeiten die Koloskopie nicht ersetzen können [28, 30, 31]. Das Risiko schwerer (gastrointestinaler) Blutungen und Hirnblutungen ist schlicht zu hoch [5, 70]. Generell sollten NSAR nicht für Patienten mit vorangegangenen hämorrhagischem Schlaganfall als Langzeittherapie eingesetzt werden. Inwieweit Mesalazin, Kombinationstherapien oder neue COX-2-Hemmer ein besseres Nutzen-Risiko-Profil aufweisen, wird sich in zukünftigen Studien herausstellen.

■ Interessenkonflikt

CG hat eine Forschungskooperation mit Shire Pharmaceuticals und eine Forschungsunterstützung sowie Vortrags- und Beratungshonorare von Ferring, Giuliani, Tillotts und Dr. Falk Pharma erhalten.

ML: Kein Interessenkonflikt.

JKH: Kein Interessenkonflikt.

■ Relevanz für die Praxis und Fragen

In Österreich gibt es etwa 2000–8000 Träger einer Lynch-Syndrom-Mutation. Eine landesweite Untersuchung aller neuen Kolorektalkarzinome auf Mikrosatelliteninstabilität und der immunhistochemische Nachweis von Mismatch-Repair-Genen durch die jeweiligen Pathologen sollten die Identifikation dieser Genträger und der betroffenen Familien ermöglichen.

Zurzeit existiert keine weitreichende Empfehlung, NSAR als Präventionstherapie für das sporadische kolorektale Adenom oder Karzinom bei FAP- oder Lynch-Syndrom-assoziierten Tumoren zu verwenden.

Für FAP-Patienten wurde Celecoxib 1999 als adjuvante Therapie durch die FDA zugelassen, in Europa 2001 durch die EMA. 2011 wurde die Indikation von Pfizer aufgrund fehlender Postmarketing-Daten zurückgezogen. Bei attenuierter FAP kann Celecoxib die Proktokolektomie hinauszögern und manchmal sogar verhindern.

1. Welche der vererbaren Formen von Darmkrebs ist häufiger?
 - a) Lynch-Syndrom
 - b) Familiäre adenomatöse Polyposis
 - c) Beide sind gleich häufig
2. Welche(r) der unten genannten Patienten ist/sind potentielle(r) Lynch-Syndrom-Mutationsträger?
 - a) Patientin mit Kolorektalkarzinom im 43. Lebensjahr
 - b) Patientin mit Endometriumkarzinom im 56. Lebensjahr, die einen Bruder mit Kolorektalkarzinom im 49. Lebensjahr hat.
 - c) Patient mit Kolorektalkarzinom im 68. Lebensjahr, wobei sowohl die Mutter als auch der Bruder der Mutter jeweils an einem Endometrium- bzw. Kolorektalkarzinom nach dem 60. Lebensjahr verstorben waren.
 - d) Alle genannten Patienten
 - e) Keiner der genannten Patienten
3. Wie wird ein Verdacht auf Lynch-Syndrom verifiziert?
 - a) Histologisch anhand typischer Tumormorphologie
 - b) DNA-Sequenzierung von Mismatch-Repair-Genen aus EDTA-Blut
 - c) Immunhistochemische Färbung des Tumors auf Mismatch-Repair-Proteine
 - d) Genetische Analyse des Tumors auf Mikrosatelliteninstabilität
 - e) Kombination von b), c) und d)
 - f) Kombination von a) und c)

Lösung siehe Impressum

Literatur:

1. Rao P, Knaus EE. Evolution of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): cyclooxygenase (COX) inhibition and beyond. *J Pharm Sci* 2008; 11: 81s–110s.
2. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol* 1971; 231: 232–5.
3. Stolfi C, De Simone V, Pallone F, et al. Mechanisms of action of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and mesalazine in the chemoprevention of colorectal cancer. *Int J Mol Sci* 2013; 14: 17972–85.
4. Jana NR. NSAIDs and apoptosis. *Cell Mol Life Sci* 2008; 65: 1295–301.
5. Sutcliffe P, Connock M, Gurung T, et al. Aspirin in primary prevention of cardiovascular disease and cancer: a systematic review of the balance of evidence from reviews of randomized trials. *PLoS One* 2013; 8: e81970.
6. Cook NR, Lee IM, Gaziano JM, et al. Low-dose aspirin in the primary prevention of cancer: the Women's Health Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294: 47–55.
7. Rothwell PM, Wilson M, Price JF, et al. Effect of daily aspirin on risk of cancer metastasis: a study of incident cancers during randomised controlled trials. *Lancet* 2012; 379: 1591–601.
8. Gasic GJ, Gasic TB, Stewart CC. Antimetastatic effects associated with platelet reduction. *Proc Natl Acad Sci USA* 1968; 61: 46–52.
9. Gasic GJ, Gasic TB, Galanti N, et al. Platelet-tumor-cell interactions in mice. The role of platelets in the spread of malignant disease. *Int J Cancer* 1973; 11: 704–18.
10. Bambace NM, Holmes CE. The platelet contribution to cancer progression. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 237–49.
11. Gay LJ, Felding-Habermann B. Contribution of platelets to tumour metastasis. *Nat Rev Cancer* 2011; 11: 123–34.
12. Reimers MS, Bastiaannet E, Langley RE, et al. Expression of HLA class I antigen, aspirin use, and survival after a diagnosis of colon cancer. *JAMA Intern Med* 2014; 174: 732–9.
13. Thun MJ, Namboodiri MM, Heath CW Jr. Aspirin use and reduced risk of fatal colon cancer. *N Engl J Med* 1991; 325: 1593–6.
14. Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, et al. Aspirin use and the risk for colorectal cancer and adenoma in male health professionals. *Ann Intern Med* 1994; 121: 241–6.
15. Chan AT, Giovannucci EL, Meyerhardt JA, et al. Aspirin dose and duration of use and risk of colorectal cancer in men. *Gastroenterology* 2008; 134: 21–8.
16. Giovannucci E, Egan KM, Hunter DJ, et al. Aspirin and the risk of colorectal cancer in women. *N Engl J Med* 1995; 333: 609–14.
17. Chan AT, Giovannucci EL, Meyerhardt JA, et al. Long-term use of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of colorectal cancer. *JAMA* 2005; 294: 914–23.
18. Chan AT, Giovannucci EL, Schernhammer ES, et al. A prospective study of aspirin use and the risk for colorectal adenoma. *Ann Intern Med* 2004; 140: 157–66.
19. Chan AT, Ogino S, Fuchs CS. Aspirin use and survival after diagnosis of colorectal cancer. *JAMA* 2009; 302: 649–58.
20. Liao X, Lochhead P, Nishihara R, et al. Aspirin use, tumor PIK3CA mutation, and colorectal-cancer survival. *New Engl J Med* 2012; 367: 1596–606.
21. Barault L, Veyrie N, Jooste V, et al. Mutations in the RAS-MAPK, PI(3)K (phosphatidylinositol-3-OH kinase) signaling network correlate with poor survival in a population-based series of colon cancers. *Int J Cancer* 2008; 122: 2255–9.
22. Nishihara R, Lochhead P, Kuchiba A, et al. Aspirin use and risk of colorectal cancer according to BRAF mutation status. *JAMA* 2013; 309: 2563–71.
23. Din FV, Theodoratou E, Farrington SM, et al. Effect of aspirin and NSAIDs on risk and survival from colorectal cancer. *Gut* 2010; 59: 1670–9.
24. Ye X, Fu J, Yang Y, et al. Dose-risk and duration-risk relationships between aspirin and colorectal cancer: a meta-analysis of published cohort studies. *PLoS One* 2013; 8: e57578.
25. Algra AM, Rothwell PM. Effects of regular aspirin on long-term cancer incidence and metastasis: a systematic comparison of evidence from observational studies versus randomised trials. *Lancet Oncol* 2012; 13: 518–27.
26. Benamouzig R, Deyra J, Martin A, et al. Daily soluble aspirin and prevention of colorectal adenoma recurrence: one-year results of the APACC trial. *Gastroenterology* 2003; 125: 328–36.
27. Benamouzig R, Uzzan B, Deyra J, et al. Prevention by daily soluble aspirin of colorectal adenoma recurrence: 4-year results of the APACC randomised trial. *Gut* 2012; 61: 255–61.
28. Baron JA, Cole BF, Sandler RS, et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas. *N Engl J Med* 2003; 348: 891–9.
29. Grau MV, Sandler RS, McKeown-Eyssen G, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use after 3 years of aspirin use and colorectal adenoma risk: observational follow-up of a randomized study. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 267–76.
30. Logan RF, Grainge MJ, Shepherd VC, et al. Aspirin and folic acid for the prevention of recurrent colorectal adenomas. *Gastroenterology* 2008; 134: 29–38.
31. Sandler RS, Halabi S, Baron JA, et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas in patients with previous colorectal cancer. *New Engl J Med* 2003; 348: 883–90.
32. Vasen HF, Blanco I, Aktan-Collan K, et al. Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. *Gut* 2013; 62: 812–23.
33. Mecklin JP. Frequency of hereditary colorectal carcinoma. *Gastroenterology* 1987; 93: 1021–5.
34. Lynch HT, Lanspa S, Smyrk T, et al. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndromes I & II). Genetics, pathology, natural history, and cancer control. Part I. *Cancer Genet Cytogenet* 1991; 53: 143–60.
35. Burn J, Bishop DT, Mecklin JP, et al. Effect of aspirin or resistant starch on colorectal neoplasia in the Lynch syndrome. *New Engl J Med* 2008; 359: 2567–78.
36. Burn J, Gerdes AM, Macrae F, et al. Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. *Lancet* 2011; 378: 2081–7.
37. Velayos FS, Terdiman JP, Walsh JM. Effect of 5-aminosalicylate use on colorectal cancer and dysplasia risk: a systematic review and metaanalysis of observational studies. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1345–53.
38. Gasche C, Goel A, Natarajan L, et al. Mesalazine improves replication fidelity in cultured colorectal cells. *Cancer Res* 2005; 65: 3993–7.
39. Kortüm B, Campregher C, Lang M, et al. Mesalazine and thymoquinone attenuate intestinal tumour development in Msh2loxP/loxP Villin-Cre mice. *Gut* 2014 [Epub ahead of print].
40. Gasche C, Möslin G, Vasen HF, et al. Mesalazine: Mesalazine for Colorectal Cancer Prevention Program in Lynch syndrome. http://www.transcanp7.eu/transcan/file.php/1/Calls/JTC-2012/Selected_projects/CANCER12-MesaCapp.pdf [gesehen 01/2015].
41. Groen EJ, Roos A, Muntinghe FL, et al. Extra-intestinal manifestations of familial adenomatous polyposis. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 2439–50.
42. Half E, Bercovich D, Rozen P. Familial adenomatous polyposis. *Orphanet J Rare Dis* 2009; 4: 22.
43. Burn J, Bishop DT, Chapman PD, et al. A randomized placebo-controlled prevention trial of aspirin and/or resistant starch in young people with familial adenomatous polyposis. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011; 4: 655–65.
44. Ishikawa H, Wakabayashi K, Suzuki S, et al. Preventive effects of low-dose aspirin on colorectal adenoma growth in patients with familial adenomatous polyposis: double-blind, randomized clinical trial. *Cancer Med* 2013; 2: 50–6.
45. Labayle D, Fischer D, Viel P, et al. Sulindac causes regression of rectal polyps in familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology* 1991; 101: 635–9.
46. Giardiello FM, Hamilton SR, Krush AJ, et al. Treatment of colonic and rectal adenomas with sulindac in familial adenomatous polyposis. *New Engl J Med* 1993; 328: 1313–6.
47. Nugent KP, Farmer KC, Spigelman AD, et al. Randomized controlled trial of the effect of sulindac on duodenal and rectal polyposis and cell proliferation in patients with familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 1993; 80: 1618–9.
48. Spagnesi MT, Tonelli F, Dolara P, et al. Rectal proliferation and polyp occurrence in patients with familial adenomatous polyposis after sulindac treatment. *Gastroenterology* 1994; 106: 362–6.
49. Winde G, Gumbinger HG, Osswald H, et al. The NSAID sulindac reverses rectal adenomas in colectomized patients with familial adenomatous polyposis: clinical results of a dose-finding study on rectal sulindac administration. *Int J Colorectal Dis* 1993; 8: 13–7.
50. Winde G, Schmid KW, Schlegel W, et al. Complete reversion and prevention of rectal adenomas in colectomized patients with familial adenomatous polyposis by rectal low-dose sulindac maintenance treatment. Advantages of a low-dose nonsteroidal anti-inflammatory drug regimen in reversing adenomas exceeding 33 months. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 813–30.
51. Giardiello FM, Yang VW, Hyland LM, et al. Primary chemoprevention of familial adenomatous polyposis with sulindac. *New Engl J Med* 2002; 346: 1054–9.
52. Cruz-Correa M, Hyland LM, Romans KE, et al. Long-term treatment with sulindac in familial adenomatous polyposis: a prospective cohort study. *Gastroenterology* 2002; 122: 641–5.

53. Tonelli F, Valanzano R, Messerini L, et al. Long-term treatment with sulindac in familial adenomatous polyposis: is there an actual efficacy in prevention of rectal cancer? J Surg Oncol 2000; 74: 15–20.

54. Lynch HT, Thorson AG, Smyrk T. Rectal cancer after prolonged sulindac chemoprevention. A case report. Cancer 1995; 75: 936–8.

55. Steinbach G, Lynch PM, Phillips RK, et al. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. New Engl J Med 2000; 342: 1946–52.

56. Phillips RK, Wallace MH, Lynch PM, et al. A randomised, double blind, placebo controlled study of celecoxib, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, on duodenal polyposis in familial adenomatous polyposis. Gut 2002; 50: 857–60.

57. Lynch PM, Ayers GD, Hawk E, et al. The safety and efficacy of celecoxib in children with familial adenomatous polyposis. Am J Gastroenterol 2010; 105: 1437–43.

58. Iwama T, Akasu T, Utsunomiya J, et al. Does a selective cyclooxygenase-2 inhibitor (tiracoxib) induce clinically sufficient suppression of adenomas in patients with familial adenomatous polyposis? A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. Int J Clin Oncol 2006; 11: 133–9.

59. van Heumen BW, Roelofs HM, Vink-Borger ME, et al. Ursodeoxycholic acid counteracts celecoxib in reduction of duodenal polyps in patients with familial adenomatous polyposis: a multicentre, randomized controlled trial. Orphanet J Rare Dis 2013; 8: 118.

60. Arber N, Eagle CJ, Spicak J, et al. Celecoxib for the prevention of colorectal adenomatous polyps. New Engl J Med 2006; 355: 885–95.

61. Arber N, Spicak J, Racz I, et al. Five-year analysis of the prevention of colorectal sporadic adenomatous polyps trial. Am J Gastroenterol 2011; 106: 1135–46.

62. Bertagnolli MM, Eagle CJ, Zauber AG, et al. Celecoxib for the prevention of sporadic colorectal adenomas. New Engl J Med 2006; 355: 873–84.

63. Bertagnolli MM, Eagle CJ, Zauber AG, et al. Five-year efficacy and safety analysis of the Adenoma Prevention with Celecoxib Trial. Cancer Prev Res 2009; 2: 310–21.

64. Thompson P, Roe DJ, Fales L, et al. Design and baseline characteristics of participants in

a phase III randomized trial of celecoxib and selenium for colorectal adenoma prevention. Cancer Prev Res 2012; 5: 1381–93.

65. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. New Engl J Med 2005; 352: 1092–102.

66. Yamaguchi NH, Mayer IA, Malzyner A, et al. Gefitinib and celecoxib in advanced metastatic gastrointestinal tumors: a pilot feasibility study. J Gastrointest Oncol 2014; 5: 57–66.

67. Mathers JC, Movahedi M, Macrae F, et al. Long-term effect of resistant starch on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. Lancet Oncol 2012; 13: 1242–9.

68. Kuang JCW. Aspirin for Dukes C and high risk Dukes B colorectal cancers (ASCOT). <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00565708> (2007–ongoing). [gesehen 01/2015].

69. Bertagnolli MM. Oxaliplatin, leucovorin calcium, and fluorouracil with or without celecoxib in treating patients with stage III colon cancer previously treated with surgery. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01150045> (2010–ongoing). [gesehen 01/2015].

70. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2011; 42: 517–84.

71. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. J Natl Cancer Inst 2004; 96: 261–8.

72. Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, et al. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. Gastroenterology 1999; 116: 1453–6.

73. Bisgaard ML, Bulow S. Familial adenomatous polyposis (FAP): genotype correlation to FAP phenotype with osteomas and sebaceous cysts. Am J Med Genet A 2006; 140: 200–4.

74. Anaya DA, Chang GJ, Rodriguez-Bigas MA. Extracolonic manifestations of hereditary colorectal cancer syndromes. Clin Colon Rectal Surg 2008; 21: 263–72.

 **HUMIRA**[®]
adalimumab
destination you™

Nun kann ich mich wieder voll und ganz meiner Familie widmen.*

Dadurch werden wichtige Momente nicht mehr zunichte gemacht.^{2,3,*}

Ich muss nicht mehr ständig auf die Toilette verschwinden.¹



ATHUG 140664a-151214



Mag. Michaela Lang

2001–2008 Studium der Genetik und Mikrobiologie an der Universität Wien, 2006–2008 Diplomarbeit am Novartis Institute for Bio-Medical Research. Seit 2008 PhD-Studentin im Christian Doppler Labor für Molekulare Karzinom Chemoprävention an der Medizinischen Universität Wien.

HUMIRA[®] – Ein vertrauter Weg bei Colitis Ulcerosa

Referenzen:

1 Sandborn WJ et al. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17(S2):S4 2 Rubin DT et al. *Dig Dis Sci* 2010; 55:1044–52 3 Sandborn WJ et al. *Gastroenterology* 2011; 140(S):S-263. *Der Therapieerfolg kann individuell variieren.

Fachkurzinformation auf Seite 37.

HPV-induzierte Erkrankungen der Analregion

A. Salat^{1,2}, A. Trost¹

Kurzfassung: Anale HPV-Infektionen sind abhängig von der Anzahl der Sexualpartner. Sie verlaufen in den meisten Fällen mit geringen Symptomen oder auch asymptomatisch und werden vom Immunsystem wieder entfernt. Infektionen sind zumeist durch Niedrigrisiko-HPV verursacht. Kommt es zu einer Infizierung, zählen Feigwarzen (Condylomata acuminata) zu den am häufigsten übertragenen Krankheiten. Histologisch betrachtet können auch Dysplasien, die als anale intraepitheliale Neoplasien (AIN) 3-gradig beschrieben werden, in diesen Veränderungen auftreten. Noch häufiger ist dies bei Hochrisiko-HPV der Fall, wobei es auch über höhergradige AIN zu einem Fortschreiten bis zum invasiven Plattenepithelkarzinom (Analkarzinom) kommen kann. Die Therapieoptionen beinhalten destruktive, keratinolytische und immunmodulatorische Ansätze. Gegen das Virus selbst ist noch keine Therapie verfügbar. Die Behandlung des Analkarzinoms unterscheidet sich in Abhängigkeit von der Lage zum Analkanal. Analrandkarzinome können mit entsprechendem Abstand bis zu Größe T3 (bis 10 cm) exzidiert werden und sind (mit Ausnahme einer Exzisionsbiopsie bei T1 < 2 cm) eine Domäne der kombinierten Chemoradiatio. Damit ist

ein Schließmuskelerhalt in etwa 70 % der Fälle möglich. Die Rektumentfernung mit definitiver Kolostomie bleibt als *ultima ratio* der Situation nichtkurativer Chemoradiatio vorbehalten. Eine spezielle Entität ist der durch Niedrigrisiko-HPV verursachte Buschke-Löwenstein-Tumor – ein verruköses intradermales Karzinom, das zwar lokal destruierend verläuft, jedoch praktisch nie metastasiert.

Schlüsselwörter: Feigwarzen, Kondylome, humanes Papillomavirus, anale intraepitheliale Neoplasie, Analkarzinom

Abstract: HPV-Associated Disease of the Anal Region. Anal HPV infections depend mainly on the number of sexual partners, are less symptomatic or asymptomatic in most cases, and can be spontaneously cleared by the immune system. Most infections are caused by low-risk HPV types. In case of HPV-related disease, anogenital warts are most prevalent. Histologic disturbances like dysplasia may occur in anogenital warts or without warts and are stratified in 3 degrees of anal intraepithelial neoplasia (AIN). An increased frequency of AIN can be observed

in infections involving high-risk HPV types, potentially progressing to high-grade AIN and invasive squamous cell cancer (anal cancer). Therapeutic options include destructive, keratinolytic, and immune system modifier. At present, antiviral treatment is not available. Treatment of anal cancer depends on the localization. Cancer of the anal verge may be treated by local excision up to T3 (up to 10 cm in diameter), anal canal is primarily treated by combined-modality chemoradiation. However, in case of small, highly differentiated cancer (T1, G3), excisional biopsy may be appropriate. Abdomino-perineal rectumexstirpation and definitive colostomy is the salvage procedure for non-curative chemoradiation. Sphincter preservation is achieved in about 70 % of cases. A special tumor entity is the so called Buschke-Lowenstein tumor, an verrucous intradermal carcinoma which shows destructive growth. However, there are only single reports of metastasis. **J Gastroenterol Hepatol Erkr 2015; 13 (1): 24–7.**

Key words: anogenital warts, condyloma, human papilloma virus, anal cancer, anal intraepithelial neoplasia

■ Hintergrund

Die in den letzten Jahren in der österreichischen Öffentlichkeit und den verschiedenen Medien kontrovers diskutierte Impfung gegen das humane Papillomavirus (HPV) erhöhte nicht nur die Informationsbegierde der Kollegenschaft, sondern auch die der Patienten. Durch stetigen Druck dieser beiden Gruppen auf die Gesundheitspolitik ist es nun – entsprechend einer Ankündigung des Gesundheitsministers – gelungen, dass die Kosten der HPV-Impfung ab 2014 für die ausgewiesene Zielgruppe von den Sozialversicherungsträgern übernommen werden. Die Arbeitsgruppe Coloproktologie (ACP) der Österreichischen Gesellschaft für Chirurgie hat bereits 2008 mit dem Konsensusbericht „Anale HPV-Infektion“ eine Übersicht erarbeitet. Der vorliegende Artikel bezieht sich darauf und präsentiert eine Übersicht über Erkrankungen der Analregion, die durch HPV ausgelöst werden. Damit wird allerdings nur eine Lokalisation abgedeckt. In noch größerem Umfang sind die Gynäkologie und Dermatologie, zunehmend auch die HNO, auf die hier jedoch nicht eingegangen wird, davon betroffen.

■ Grundlegendes

Die Infektion mit dem humanen Papillomavirus (HPV) zählt weltweit zu den häufigsten Infektionserkrankungen und kann von banalen Veränderungen wie Warzen bis zum Plattenepi-

thelkarzinom verschiedenster Lokalisationen eine Vielfalt an klinischen Bildern verursachen. Die Behandlung dieser Erkrankungen verursacht dadurch enorme Kosten. Es werden unter den vielen beschriebenen HPV-Typen solche, die nur die Haut (z. B. Hände, Füße) betreffen, von jenen, die den Schleimhautübergang (mukosale Typen) infizieren, unterschieden. Weiters ist eine Unterteilung in Niedrig- und Hochrisiko-HPV möglich (abhängig vom krebserzeugenden Potenzial der jeweiligen HPV-Typen). Die Übertragung erfolgt in den überwiegenden Fällen im Rahmen sexueller Kontakte, wobei diese durch Finger mindestens so effektiv wie durch Verkehr erfolgt. Die Verwendung von Kondomen kann die Infektionswahrscheinlichkeit zwar reduzieren, bietet jedoch keinen 100%igen Schutz. Auch in makroskopisch unauffälliger Haut kann eine für eine Übertragung ausreichende Viruslast präsent sein, wodurch sich die mit etwa 75 % hohe Durchseuchungsrate im Verlauf des Lebens erklärt.

Im Analbereich sind praktisch nur die mukosalen Typen relevant und es können (abhängig vom onkogenen Potenzial) Niedrig- und Hochrisiko-HPV-Typen unterschieden werden. Die Wahrscheinlichkeit, mit dem hochkontagiösen HPV in Kontakt zu kommen, hängt einerseits von der Anzahl der Sexualpartner und andererseits von deren HPV-Status ab. Somit sind promiske Menschen (z. B. MSM [= Männer, die Sex mit Männern haben], Prostituierte) häufiger betroffen. Ob die HPV-Infektion dann eventuell entfernt werden kann oder persistiert, entscheidet sich am Immunsystem, weshalb sich immunsupprimierte Menschen (z. B. HIV-Infizierte, Organtransplantierte) häufiger mit persistierenden Infektionen präsentieren. Neben dem in den letzten Jahrzehnten geänderten Sexualverhalten erklärt auch der Anstieg der Patienten „at risk“ den

Eingelangt am 17. September 2013; angenommen nach Revision am 8. Oktober 2014
Aus der ¹COC-Chirurgie (A-1170 Wien, Bergsteiggasse 56); der ²Arbeitsgruppe Coloproktologie (ACP) der Österreichischen Gesellschaft für Chirurgie

Korrespondenzadresse: Ao. Univ.-Prof. Dr. Andreas Salat, Klinische Abteilung für Allgemeinchirurgie, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: andreas.salat@meduniwien.ac.at

deutlichen Anstieg HPV-assoziiierter Erkrankungen in verschiedenen Lokalisationen.

Rauchen stellt wie auch beim „verwandten“ Zervixkarzinom einen zusätzlichen unabhängigen Risikofaktor dar. Dadurch erhöhen die Koinzidenz von HIV-Erkrankungen, MSM und das Rauchen das Risiko für das Auftreten präkanzeröser oder maligner Veränderungen enorm (Inzidenz bis zu 120:100.000 pro Jahr). Neben der therapeutischen Immunsuppression können mit diesen Faktoren auch die potenziell durch ein Analkarzinom-Screening vorsorgbaren Patientengruppen beschrieben werden. Auch andere Patientengruppen, wie z. B. Frauen und deren Partner, die an einer gynäkologischen HPV-assoziierten Neoplasie erkrankt sind, tragen ein erhöhtes Risiko, an einer AIN zu erkranken.

Klinische Bilder

Feigwarzen

Feigwarzen (*Condylomata acuminata*) im Analbereich können sowohl perianal (Abb. 1) als auch intraanal auftreten, wobei der rezeptive Analverkehr den intraanal Befall begünstigt. Es handelt sich dabei um einzelne Warzen, die straßen- und rasenförmige Ausdehnungen einnehmen können. Neben Juckreiz und Blut am Papier zählt das nässende Ekzem mit entsprechendem Fötor zu den unangenehmen Symptomen. Am häufigsten tritt dieses Bild bei jungen Erwachsenen bis zum 30. Lebensjahr auf. Auf die Partnerinformation und -diagnostik sollte geachtet werden; bei Frauen inkludiert dies vor allem die Gebärmutterhalsdiagnostik. Auf eine makroskopische Beurteilung des Analkanals sollte nicht verzichtet werden. Eine HPV-Typisierung kann die Angst vor einer Karzinomentstehung relativieren.

Die Therapie stützt sich einerseits auf destruktive Maßnahmen wie Abtragung durch Laser, Kaustik oder Scherenexzision in Allgemeinnarkose oder unter lokoregionaler Schmerzausschaltung, andererseits auf eine Anregung des Immunsystems. Dazu steht der Immunmodulator Imiquimod (*Aldara®*-5%-Creme), der über eine vermehrte Ausschüttung von Zytokinen die natürliche Abwehrreaktion unterstützt, zur Verfügung. Alternativ kann auch mit wahrscheinlich ähnlicher Effektivität eine topische Therapie mit Polyphenol E (*Veregen®*-10%-Salbe) angewendet werden. Bei beiden Therapien erfolgt die Anwendung im Analkanal „off-label“, allerdings zeigen vor allem die *Aldara®*-Analtampons eine durchaus gute Effektivität bei großer Sicherheit. Die Rezidivraten dürften nach erfolgreicher konservativer Therapie mit etwa 10–20 % deutlich

niedriger sein als nach operativen Abtragungen (bis zu 60 % Rezidive nach 6 Monaten). In seltenen, speziellen Fällen kommen auch noch Podophyllotoxin-Lösung (*Condylox®*-0,5%-Lösung) oder Cidofovir-Gel zur Anwendung.

Anale intraepitheliale Neoplasien (AIN)

AIN können sowohl innerhalb von Warzen als auch ohne typische Warzenbildung (Abb. 2) auftreten, wobei das klinische Bild dann einer plaqueartigen Verdickung (oftmals im Bereich von Marissen oder der Linea dentata des Analkanals) entspricht. Die Veränderungen zeigen je nach Pigmentierungstyp der Haut eine zwischen weißlich und rötlich-braun liegende Farbe. Besonders höhergradige AIN ohne Warzenbildung neigen neben der tastbaren Verdickung des Anoderms zu Symptomen wie Blutungen und Juckreiz. Trotz des eigentlich typischen Bildes werden gerade höhergradige AIN oftmals erst vom Pathologen im Rahmen von Marissenabtragungen oder Hämorrhoidenoperationen als Zufallsbefund diagnostiziert. Bei unklaren Befunden bzw. beim Screening in Risikokollektiven zeigt die hochauflösende Anoskopie mit 3%iger Essigsäure und Lugolscher Lösung (eine Adaptierung der Kolposkopie für den Analbereich) gegenüber dem unbewaffneten Auge klare Vorteile in Diagnostik und Therapie. In ähnlicher Weise wird die anale Zytologie verwendet, wobei hier in zunehmendem Maße das Bethesda-System zur Anwendung kommt. Limitiert ist diese Diagnostik, ähnlich wie im gynäkologischen Bereich, durch eine geringe Spezifität und Sensitivität.



Abbildung 2: Resektionsgrenzen einer perianalen intraepithelialen Neoplasie (Grad III) © Salat



Abbildung 1: Perianaler konfluierender Feigwarzenbefall © Salat



Abbildung 3: Plattenepithelkarzinom des Analkanals (T3, G1, N0, M0) © Salat

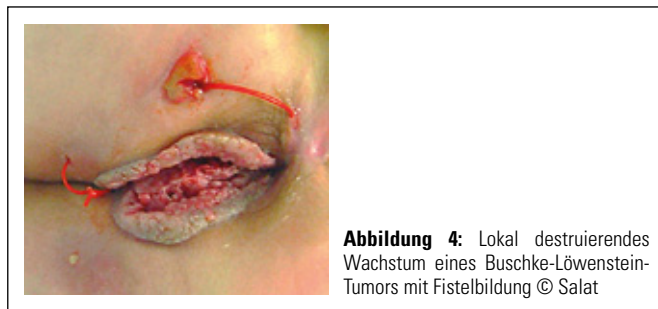


Abbildung 4: Lokal destruirendes Wachstum eines Buschke-Löwenstein-Tumors mit Fistelbildung © Salat

Obwohl das Therapiekonzept bei geringgradigen AIN mit der Behandlung von Feigwarzen praktisch ident ist, wird bei höhergradigen AIN oder *In-situ*-Karzinomen aufgrund der Sorge der Progression das operative Vorgehen mit Schnittranddiagnostik bevorzugt. Die hochauflösende Anoskopie kann hierbei gute Dienste in der Festlegung der Resektionsgrenzen leisten. Hochgradige AIN oder *In-situ*-Karzinome stellen in jedem Fall eine Zentrumserkrankung dar.

Analkarzinom

Das Analkarzinom ist histologisch betrachtet in überwiegender Anzahl (rund 85 %) ein Plattenepithelkarzinom (Abb. 3) und entwickelt sich meist relativ langsam aus höhergradigen AIN. Seitens der Symptomatik wird dieses Karzinom von Patienten oft als Hämorrhoidenbeschwerden wahrgenommen. Dies und das immer noch vorhandene Tabuthema Analbereich führen dazu, dass sehr viele Karzinome erst mit Verzögerung zur korrekten Diagnose kommen. Makroskopisch zeigt sich meist ein schüsselförmig exulzierter Tumor oder eine exulziierte, polypoide Struktur. Die Verschieblichkeit gegenüber dem Sphinkter lässt eine eventuelle Invasivität beurteilen. Lymphknotenvergrößerungen im Bereich der Leiste sind (mit Ausnahme bei HIV-Patienten) als suspekt zu werten. Die Bildgebung stützt sich zur Beurteilung des mesorektalen und iliakalen Lymphknotenbefalls auf die Beckenboden-MR. Zur Beurteilung der Fernmetastasierung hat sich die FDG-PET-CT als derzeit optimale Technik erwiesen, zumal dadurch das Therapieansprechen besser beurteilbar wird. Die anale Endosonographie erwies sich als sehr untersucherabhängig und hat dadurch keine weite Verbreitung gefunden. Seitens der Tumormarker haben sich CYFRA und SCC als spezifisch für das Plattenepithelkarzinom des Anus erwiesen.

Die Diagnose sollte durch eine Probeentnahme, die meist in Lokalanästhesie als Zangenbiopsie oder Hautstanze problemlos durchführbar ist, gesichert werden. Im Analkanal kann sich bei kleinen Karzinomen eine Exzisionsbiopsie auch als kurativ erweisen, da die Wahrscheinlichkeit eines Lymphknotenbefalls bei einem kleinen hochdifferenzierten Karzinom ohne Lymph- oder Blutgefäßinvasion (also T1, G1, L0, V0, R0) mit etwa 6 % sehr gering ist. Alle Patienten sollten in einem interdisziplinären Tumorboard mit Beteiligung von zumindest Chirurgie, Dermatologie, Gynäkologie, Radiologie, Radiotherapie und Onkologie besprochen werden. Aufgrund des eher seltenen Auftretens des Analkarzinoms (etwa 120 neue Fälle pro Jahr in Österreich) empfiehlt sich zur Qualitätssicherung eine Kooperation mit in dieser Tumorentität erfahrenen Tumorboards.

Die Therapie basiert auf kombinierter Chemoradiatio mit 5-FU sowie Mitomycin C und konkomitanter Strahlentherapie

(60 Gy Gesamtdosis) auf den Tumor und das Lymphabflussgebiet im 2-zyklischen Verlauf über insgesamt etwa 6 Wochen. In speziellen Situationen kann auch eine Brachytherapie zur Schonung tumornaher Strukturen eingesetzt werden. Als Kriterium für den Therapieerfolg hat sich gezeigt, inwieweit das Schema wie geplant durchgeführt werden kann bzw. ob eine Unterbrechung (eventuell zur Stomaanlage) notwendig wird. Durch dieses Protokoll ist ein Schließmuskelerhalt in etwa 70 % der Fälle zu erzielen. Das Gesamtüberleben beträgt knapp > 50 % nach 5 Jahren. Die Bandbreite dieser Ergebnisse liegt bei > 90 % für T1, G1, N0, M0 und bei 0 % für T1–4, G3, N0–3 und M1. Die zusätzliche Gabe von Platinen hat sich als nicht überlegen erwiesen. Zur Inklusion einer „targeted therapy“ mit Antikörpern gegen VEGF oder EGFR liegen noch keine exakten Daten vor.

Buschke-Löwenstein-Tumor

Der Buschke-Löwenstein-Tumor (Abb. 4) stellt eine seltene, eigene Tumorentität dar und ist histologisch betrachtet ein verruköses intradermales Karzinom, das durch Niedrigrisiko-HPV (meist Typ 6) verursacht wird. Die Spezialität liegt darin, dass dieses Karzinom zwar destruktiv wächst, jedoch bis auf einzelne publizierte Fälle keine Metastasen bildet. Die radikale chirurgische Resektion (bis zur abdominoperinealen Rektumexstirpation mit definitiver Kolostomie und eventueller plastischer Deckung) stellt hier die Therapie der Wahl dar, da im Zusammenhang mit einer Radiotherapie das Auftreten einer Invasion mit potenziell nachfolgender Metastasierung diskutiert wird.

■ Screening

Für manche Risikokollektive (MSM, HIV-positive Menschen, therapeutisch Immunsupprimierte) sind Screeningprogramme etabliert, gefordert oder in Diskussion. Das Screening basiert auf der analen Zytologie und nur in speziellen Risikogruppen auf einer HPV-Typisierung, wobei eine HPV-Infektion eine *conditio sine qua non* darstellt. Zudem ist das Virus sehr weit verbreitet, sodass der Wert der HPV-Typisierung ohne klinischen Befund fraglich ist. Eine makroskopische Beurteilung des Analkanals sollte auch mit/ohne hochauflösende Anoskopie erfolgen. Ein auffälliger Befund sollte histologisch abgeklärt werden. Vor allem für HIV-positive MSM wurde ein solches Programm als kosteneffektiv berechnet. Limitiert sind diese Ansätze allerdings oftmals durch die nicht ausreichende Erfahrung der lokalen Proktologen mit den Untersuchungstechniken und der Ergebnisinterpretation.

■ Prävention

Als optimales Kollektiv für die Prävention der HPV-Infektion werden Kinder zwischen dem 9. und 12. Lebensjahr angesehen, wobei die Diskussion, ob allein Mädchen oder auch Buben geimpft werden sollten, noch offen ist. Zur Verfügung stehen 2 prophylaktische HPV-Impfstoffe, die sich neben der Anzahl der inkludierten HPV-Typen auch durch das verwendete Adjuvans unterscheiden: So inkludiert Gardasil® 4 HPV-Stämme (Niedrigrisiko-HPV: Typ 6 und 11; Hochrisiko-HPV: Typ 16 und 18), während Cervarix® nur Hochrisiko-HPV-Typen abdeckt. Beide Impfstoffe haben sich in der Verhinderung von analen intraepithelialen Neoplasien, die durch HPV-

16 oder -18 verursacht werden, als hocheffektiv gezeigt. Ob dadurch auch die Inzidenz des Analkarzinoms zurückgeht, ist derzeit nicht belegt, jedoch zu vermuten.

In Australien, einem Land, in dem die Impfung (Gardasil®) junger Mädchen bereits seit Jahren kostenlos angeboten wird und eine Durchimpfungsrate von > 70 % erzielt wurde, ließ sich auch der Herdeneffekt nachweisen. Dies bedeutet, dass im zeitlichen Verlauf jenes Kollektivs, das nicht geimpft wurde (junge Männer), das Auftreten von Feigwarzen deutlich niedriger war als bei historischen Vergleichen und gegenüber dem Kollektiv Nichtgeimpfter, die nicht auf den Schutzeffekt des Gegengeschlechts bauen können (MSM).

■ Relevanz für die Praxis und Fragen

- Die anale HPV-Infektion ist häufig und führt generell nur selten zu malignen Veränderungen. Zum Ausschluss präkanzeröser oder maligner Veränderungen sollten alle Resektate im Analbereich histologisch begutachtet werden.
- Die Behandlung von Feigwarzen im Analbereich kann sehr schmerzhaft und langwierig sein. Sie beinhaltet sowohl operative Eingriffe als auch konservative Optionen.
- In Risikogruppen zeigen sich eine hohe Rate und ein dramatischer Anstieg präkanzeröser und maligner Veränderungen. Ein Screening der Risikokollektive ist möglich und wird in manchen Settings auch als kosteneffektiv angesehen.
- Die hochauflösende Anoskopie stellt eine Hilfe in Diagnostik und Therapie höhergradiger AIN, die ihrerseits als Zentrumserkrankung geführt werden sollten, dar.
- Die Behandlungsaussicht bei Analkarzinom basiert auf einer kombinierten Chemoradiatio und ist für eine lokal begrenzte Erkrankung sehr gut, bei Fernmetastasen infaust.

1. Die Behandlung des Plattenepithelkarzinoms des Analkanals ist eine Domäne der ...

- a) Chirurgie
- b) Radiotherapie
- c) Onkologie
- d) Dermatologie

2. Keine Rolle in der Behandlung von Feigwarzen spielt ...

- a) Imiquimod (Aldara®-5-%-Creme)
- b) Polyphenol E (Veregen®-10-%-Salbe)
- c) Podophyllotoxin (Condylox®-0,5-%-Lösung)
- d) Teebaumöl (Oleum caprificis)

3. Eine höhergradige AIN ...

- a) stellt eine Präkanzerose dar.
- b) wird durch die HPV-Impfung behandelt.
- c) ist mit Hochrisiko-HPV-Typen assoziiert.
- d) kann durch die hochauflösende Anoskopie entdeckt werden.

4. Eine HPV-Infektion ...

- a) kann durch die Anwendung von Kondomen verhindert werden.
- b) betrifft nur das Risikokollektiv von MSM und Immunsupprimierten.
- c) betrifft lebenslang etwa 75 % der Bevölkerung.
- d) verursacht ausschließlich banale genitale und perianale Warzen.

Lösung siehe Impressum

■ Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur beim Verfasser

Ao. Univ.-Prof. Dr. Andreas Salat

Studium der Humanmedizin an der Universität Wien von 1982–1989, Promotion zum Doktor der gesamten Heilkunde am 20. Oktober 1989, Habilitation und Verleihung der *venia docendi* am 14. November 2003, Ernennung zum A.o. Universitätsprofessor mit 1. März 2004.

Gründer und Leiter der Studienzentrens der ÖGC seit Juni 2005. Oberarzt an der Universitätsklinik für Chirurgie der Medizinischen Universität Wien, niedergelassen in A-1170 Wien, Bergsteiggasse 56. Sekretär der AG Coloproktologie (ACP) der Österreichischen Gesellschaft für Chirurgie (ÖGC) seit Juni 2006, ab Juni 2008 stellvertretender Vorsitzender, Juni 2011–Juni 2014 Vorsitzender, seit Juni 2014 Ausbildungsreferent. Generalsekretär des Berufsverbandes österreichischer Chirurgen (BÖC) seit November 2008 und damit auch Präsidiumsmitglied.



Aktuelle Bilder: Intrapankreatische Nebenmilz imitiert neuroendokrinen Tumor des Pankreas

W. Schima¹, T. Winkler²

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

Ein 67-jähriger Patient wurde mit Verdacht auf Kolonkarzinom stationär aufgenommen. Die präoperative Histologie ergab ein mäßig differenziertes tubulo-glanduläres Adenokarzinom des C. sigmoideum. Die zum Staging durchgeführte Multidetektor-CT von Thorax und Abdomen zeigte einen nicht wandüberschreitenden Tumor im C. sigmoideum (Abb. 1a). Dabei fiel aber auch eine von der Pankreascauda ausgehende, ovaläre, hypervaskularisierte Raumforderung von 2,5 cm DM auf (Abb. 1b).

Differenzialdiagnostisch ist bei Vorliegen einer hypervaskularisierten Raumforderung im Pankreas primär an einen neuroendokrinen Tumor (NET) zu denken. Eine Metastase eines Kolonkarzinoms ist wenig wahrscheinlich, da dieses sehr sel-

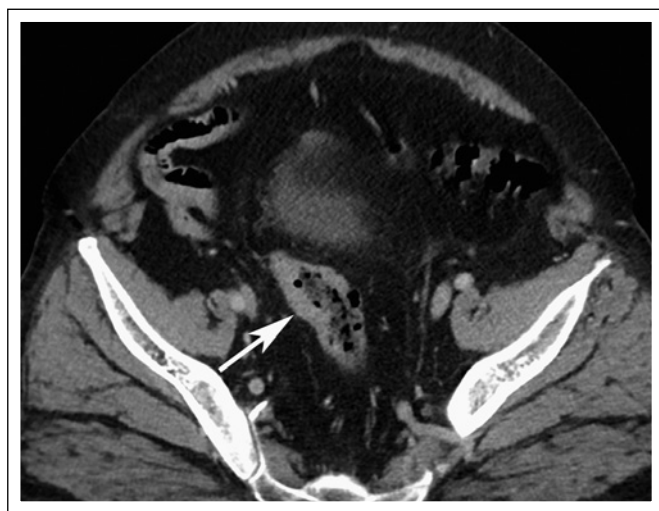


Abbildung 1a: Die axiale KM-verstärkte MDCT zum Staging zeigt eine Wandverdickung des C. sigmoideum, dem bekannten Adenokarzinom entsprechend (Pfeil).



Abbildung 1b: Im Oberbauch fällt eine von der Pankreascauda ausgehende, hypervaskularisierte Raumforderung auf (Pfeil).

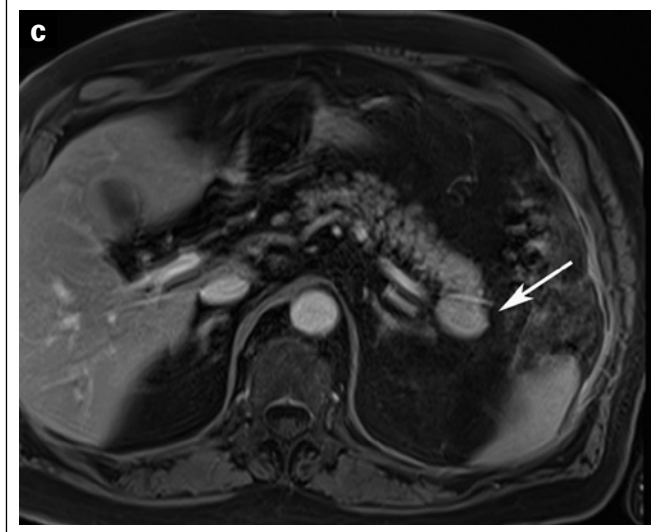
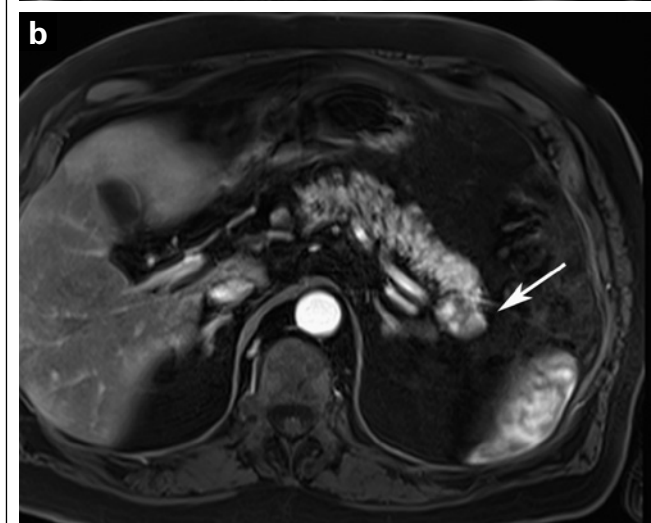
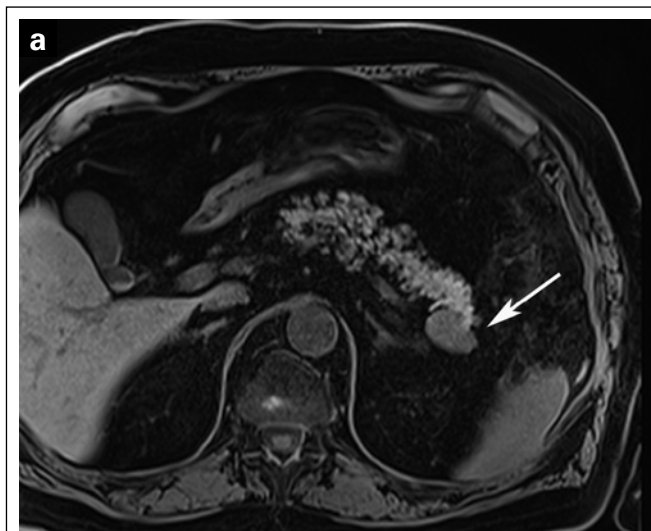


Abbildung 2: Die MRT nativ und nach Kontrastmittel zeigt ein Anfärbeverhalten der Läsion (Pfeil) wie das der Milz (lateral davon gelegen).

ten und nur in fortgeschrittenen Stadien in das Pankreas metastasiert. Der Patient wurde zur weiteren Abklärung zu einer Kontrastmittel-verstärkten MRT zugewiesen. Die Raumforderung zeigt in der MRT ein Kontrastmittel-Aufnahmeverhalten, das dem der Milz glich (Abb. 2a–c).

Prinzipiell sind intrapankreatische Nebenmilzen in Autopsieserien nicht selten anzutreffen. Diagnostisch können sie Probleme bereiten, wenn sie bei Patienten zufällig entdeckt werden, da sie so wie NET hypervaskularisiert sind und diese imitieren können. Der Patient wurde zu einer endosonographisch gezielten Biopsie zugewiesen (Abb. 3). Dabei bestätigte sich der Befund einer Nebenmilz, da im Biopsat ein Retikuloendothelien- und Lymphozyten-reiches Stroma gefunden wurde.

Die Diagnose einer intrapankreatischen Nebenmilz mittels Bildgebung ist schwierig, da die Somatostatin-Rezeptor-PET/CT (^{68}Ga -DOTA-TOC-PET/CT), welche die Methode der Wahl zum Nachweis von NET ist, auch bei Nebenmilzen eine Speicherung zeigt, was zu falsch-positiven Ergebnissen führt. Die früher durchgeführte Erythrozyten-Szintigraphie (mit typischer Speicherung in Milz und Nebenmilz) sowie ein Milzspezifisches MR-Kontrastmittel stehen mittlerweile nicht mehr zur Verfügung. Allerdings sollte man bei hypervaskularisierten Raumforderungen in der Pankreascauda differenzialdiagnostisch neben einem NET auch an eine Nebenmilz denken, um diesen Patienten durch eine endosonographisch gezielte Biopsie eine unnötige Pankreasresektion zu ersparen.

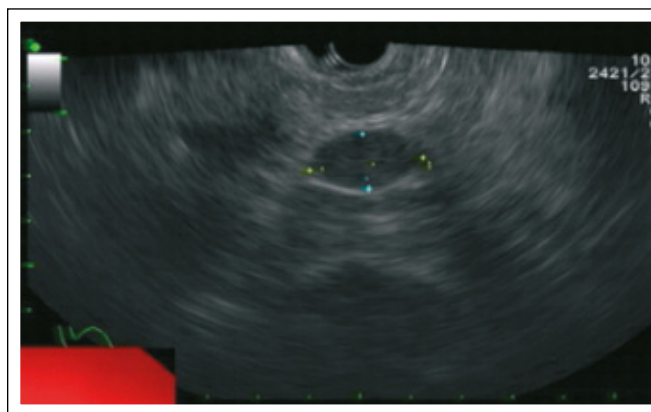


Abbildung 3: Die Endosonographie zeigt gut abgrenzbar die ovale Raumforderung in der Pankreascauda.

Korrespondenzadresse:

Prim. Univ.-Prof. Dr. 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

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 31

VIREAD® 245 mg Filmtabletten Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung; Nukleosid- und Nukleotid-Reverse-Transkriptase-Hemmer, ATC Code: J05AF07. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Filmtablette enthält 245 mg Tenofoviridisoproxil (als Fumarat). **Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:** Jede Tablette enthält 164 mg Lactose (als Monohydrat). **Sonstige Bestandteile:** Tablettenkern: Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (E572), Mikrokristalline Cellulose (E460), Stärke, vorverkleistert Tablettenfilm: Triacetin (E1518), Hypromellose (E464), Indigocarmin-Aluminiumsalz (E132), Lactose-Monohydrat, Titandioxid (E171). **Anwendungsgebiete:** – *HIV 1 Infektion:* Viread 245 mg Filmtabletten werden in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung HIV 1 infizierter Erwachsener angewendet. Bei Erwachsenen basiert der Beleg des klinischen Nutzens von Viread zur Behandlung einer HIV 1 Infektion auf Ergebnissen einer Studie bei nicht vorbehandelten Patienten, einschließlich Patienten mit einer hohen Viruslast (> 100.000 Kopien/ml), und Studien bei antiretroviral vorbehandelten Patienten mit frühem virologischem Versagen (< 10.000 Kopien/ml, bei den meisten Patienten < 5.000 Kopien/ml). Viread wurde von den vorbehandelten Patienten dabei zusätzlich zu einer stabilen antiretroviralen Kombinationstherapie (hauptsächlich Dreifach-Kombination) eingenommen. Viread 245 mg Filmtabletten werden auch zur Behandlung HIV 1 infizierter Jugendlicher im Alter von 12 bis < 18 Jahren angewendet, bei denen der Einsatz von First-Line-Arzneimitteln aufgrund einer Resistenz gegenüber NRTI oder aufgrund von Unverträglichkeiten ausgeschlossen ist. Die Entscheidung für Viread zur Behandlung von antiretroviral vorbehandelten Patienten mit HIV 1 Infektion sollte auf viralen Resistenztests und/oder der Behandlungshistorie der einzelnen Patienten basieren. – *Hepatitis B Infektion:* Viread 245 mg Filmtabletten werden angewendet für die Behandlung chronischer Hepatitis B bei Erwachsenen mit: – kompensierter Lebererkrankung mit nachgewiesener aktiver viraler Replikation, dauerhaft erhöhten Alaninaminotransferase- (ALT) Werten im Serum und histologischem Nachweis einer aktiven Entzündung und/oder Fibrose; – nachgewiesenem Lamivudin-resistenten Hepatitis-B-Virus; – dekompensierter Lebererkrankung. Viread 245 mg Filmtabletten werden angewendet für die Behandlung chronischer Hepatitis B bei Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit: – kompensierter Lebererkrankung und nachgewiesener immunaktiver Erkrankung, d.h. aktiver viraler Replikation, dauerhaft erhöhten Serum-ALT-Werten und histologischem Nachweis einer aktiven Entzündung und/oder Fibrose. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Inhaber der Zulassung:** Gilead Sciences International Limited, Cambridge, CB21 6GT, Vereinigtes Königreich. NR, apothekenpflichtig.

Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, sowie Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.
 Stand der Information: Juli 2014

Aktuelles: Nichtsteroidale Antirheumatika: Wir brauchen sie!*

W. Graninger

Aus der Klinischen Abteilung für Rheumatologie und Immunologie, Universitätsklinik für Innere Medizin,
Medizinische Universität Graz

Abertausende von Schmerzpatienten sind lebendige Zeugen für die Notwendigkeit von Analgetika. Insbesondere im Bereich der chronischen Schmerzkrankheiten des Muskuloskelettsystems („vulgo Rheuma“), aber auch bei akuten Erkrankungen wie bei der Gichtarthritis, im postoperativen Bereich [1], bei Tumorschmerzen und in der Migränebehandlung und selbst nach akuten Überlastungen und Traumata ist der Wert der entzündungshemmenden Schmerzmittel evident. Wo immer die Entzündungsmechanismen wesentlich am Schmerz beteiligt sind, sind die Hemmer der Cyclooxygenase, also die traditionellen nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR; „non-steroidal anti-inflammatory drugs“ [NSAID]), ein Segen: Sie sind dort den reinen, meist zentral wirkenden Analgetika (vom Typ des Paracetamol) deutlich überlegen [2].

■ Wie gut sind nichtsteroidale Antirheumatika wirklich?

Eine 2009 in Deutschland, Spanien und dem Vereinigten Königreich durchgeführte Umfrage ergab, dass 51 % der Patienten mit schmerzhafter Arthrose unzufrieden mit dem Effekt der Rheumaschmerzmittel waren, es wurden Ärzte und Patienten befragt und die Lebensqualität mitberücksichtigt [3].

Es entspricht der klinischen Erfahrung, dass es Patienten gibt, die trotz der korrekten Indikation auf ein gegebenes Schmerzmittel nicht ansprechen (Non-Responder), dies ist aber nicht vorhersagbar und erfordert die Selektion geeigneter Pharmaka im Sinne einer personalisierten Medizin. Die Auswahl ist groß und reicht von Celecoxib über Diclofenac, Etoricoxib, Ibuprofen, Ketoprofen, Lornoxicam und Naproxen bis zu vielen anderen Präparaten auf einer langen Liste von Handelsnamen.

Eine lange gepflegte Frage war, ob es vernünftiger sei, ständig die entzündungshemmenden Schmerzmittel einzunehmen, oder ob man diese nur bei Bedarf nehmen soll. Eine systematische Literaturanalyse [4] konnte diese Frage nicht beantworten, obwohl sie auf 1410 Publikationen basierte. Nur bei der ankylosierenden Spondylitis gibt es vorsichtige Hinweise darauf, dass die ständige Einnahme gegen das knöcherne Fortschreiten günstig sein könnte. Eine nachhaltig heilende Wirkung haben die Schmerzmittel nicht. Wenn keine Schmerzen bestehen, sind NSAR abzusetzen – dies gebietet die Vernunft

und das Nebenwirkungsrisiko. Die Indikation Krebsprophylaxe für NSAR und deren Unterfamilie Coxibe ist nicht klinisch zugelassen oder vertretbar.

Bei wenigen Erscheinungen ist der gute Effekt von nichtsteroidalen Antirheumatika so augenscheinlich wie bei der akuten Gichtarthritis, er wird hier nur durch intraartikuläre Glukokortikoide konkurrenziert. Ob in der Zukunft sehr teure direkte Interleukin-1-Antagonisten eine klinische Rolle in der breiten Anwender-Realität spielen werden, sei dahingestellt [5].

Der größte Anteil der Patienten mit Schmerzen im Bewegungsapparat ist alt; auch hier sind die NSAR oft notwendig, um die Mobilität und die Lebensqualität zu erhalten. Sie sind natürlich mit Vorsicht einzusetzen, da die therapeutische Breite gering und die Nebenwirkungsgefahr groß ist [6]. Die parenterale Gabe von NSAR ist sehr selten indiziert und dürfte oft psychologische Intentionen haben. Für die Kniearthrose analysiert ein Cochrane Review [7] eine 50%ige Schmerzreduktion nach 8 Wochen bei einem von 6 Rheumasalbenkonsumenten.

Für den niedergelassenen Allgemeinmediziner gibt es unterschiedliche Empfehlungen, wie mit den nichtsteroidalen antiinflammatorischen Substanzen zur Behandlung des Rheumaschmerzes umzugehen ist [8]. Dort wird beschrieben, dass diese Substanzen effektiv sind, dass traditionelle NSAR gleich effektiv wie die etwas jüngeren COX-2-selektiven Substanzen sind, und es wird auf die Risiken bzw. die Risikoverminderung hingewiesen.

Zusammenfassend ist die Notwendigkeit für Analgetika und entzündungshemmende nichtsteroidale Antirheumatika ebenso klar wie ihre Wirksamkeit. Dass damit in der Langzeitanwendung nur jeder zweite Arthrosepatient zufrieden und schmerzfrei wird, ist interessant, ebenso die Unvorhersehbarkeit des Erfolges. Solange man an Herz, Niere und Magen gesund ist, spricht nichts dagegen, die Erlösung vom Schmerz durch NSAR anzustreben. Kausale Therapien (wie z. B. eine Zahnextraktion, eine Gelenksendoprothese oder ein Immunsuppressivum) können durch NSAR nicht ersetzt werden, stets sollte man auch die nichtmedikamentösen Schmerzstrategien vor Augen haben. Falls keine entzündliche Komponente in der Schmerzentstehung zu vermuten ist und wenn Opioide (noch) nicht indiziert sind, darf man die nicht über die Prostaglandinsynthese wirkenden Analgetika, wie das milde Paracetamol und das altbewährte Metamizol, als Alternativen nicht außer Acht lassen.

*Extended Abstract zum Vortrag im Rahmen der 44. Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Innere Medizin am 26. September 2013 in Salzburg.

Literatur:

1. Derry S, Moore RA. Single dose oral celecoxib for acute postoperative pain in adults. Cochrane Database Syst Rev 2012; 3: CD004233.
2. Battisti WP, Katz NP, Weaver AL, et al. Pain management in osteoarthritis: a focus on onset of efficacy – a comparison of rofecoxib, celecoxib, acetaminophen, and nabumetone across four clinical trials. J Pain 2004; 5: 511–20.
3. Taylor S, Everett S, Watson D, et al. A measure of treatment response: patients satisfaction with NSAIDs. Open Access Rheumatol Res Rev 2013; 5: 69–76.
4. Adams K, Bombardier C, van der Heijde D. Safety and efficacy of on-demand versus continuous use of nonsteroidal antiinflammatory drugs in patients with inflammatory arthritis:

a systematic literature review. J Rheumatol Suppl 2012; 90: 56–8.

5. Cronstein BN, Sunkureddi P. Mechanistic aspects of inflammation and clinical management of inflammation in acute gouty arthritis. J Clin Rheumatol 2013; 19: 19–29.
6. Abdullah A, Omar AN, Mulcahy R. Perception of polypharmacy among hospital doctors. Age Ageing 2013; 42 (Suppl 3): iii1–iii11.
7. Derry S, Moore RA, Rabbie R. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. Cochrane Database Syst Rev 2012; 9: CD007400.
8. Adebajo A. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain and immobility-associated osteoarthritis: consensus guidance for primary care. BMC Fam Pract 2012; 13: 23.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. med. Winfried Graninger
Klinische Abteilung für Rheumatologie und Immunologie
Universitätsklinik für Innere Medizin
Medizinische Universität Graz
A-8036 Graz
Auenbruggerplatz 15
E-Mail: winfried.graninger@medunigraz.at

viread
Tenofovirdisoproxil (als Fumarat) 245mg



Meine Leber sagt leben.
Meine Leber sagt VIREAD.

99,3%

HBV-DNA-Suppression^{1,2}

96,0%

Regression oder Stillstand der Leberfibrose⁴

74,0%

Reversion der Leberzirrhose⁴

Referenzen: 1. EASL Clinical Practice Guidelines. J Hepatol 2012; 57:167-185. 2. Marcellin P et al., AASLD 2013; Poster #926. 3. Kitninos K et al., Hepatology 2013; 59(2):434-442. 4. Marcellin P et al., Lancet 2013 Feb 9; 381(9865):468-75 * HBV-DNA <400 Kopien/ml nach 6 Jahren

1. Es wird empfohlen, die Kreatinin-Clearance bei allen Patienten vor Beginn der Therapie mit VIREAD zu berechnen. 2. Die Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance und Serumphosphat) sollte bei Patienten ohne Risikofaktoren für eine Nierenfunktionsstörung nach 2 bis 4 Behandlungswochen, anschließend nach 3 Monaten und im weiteren Therapieverlauf alle 3 bis 6 Monate überwacht werden. Bei Patienten mit einem Risiko für eine Nierenfunktionsstörung ist eine häufigere Überwachung der Nierenfunktion erforderlich. 3. Wenn die Kreatinin-Clearance auf < 50 ml/min oder der Serumphosphatspiegel auf < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l) gesunken ist, sollte eine Unterbrechung der Therapie mit Tenofovirdisoproxilfumarat erwogen werden. Für den Fall, dass die Nierenfunktion kontinuierlich abnimmt, ohne dass ein anderer erkennbarer Grund vorliegt, sollte ebenfalls eine Unterbrechung der Therapie mit Tenofovir Disoproxil Fumarat erwogen werden. 4. VIREAD sollte bei erwachsenen Patienten mit Nierenfunktionsstörung nur dann eingesetzt werden, wenn der potentielle Nutzen der Behandlung gegenüber dem potentiellen Risiko überwiegt. Bei erwachsenen Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 30-49 ml/min ist die Anpassung der täglichen Dosis durch Verwendung von VIREAD 33 mg/g Granulat empfohlen. Alternativ kann eine Anpassung der Dosierungsintervalle von VIREAD 245 mg Filmtabletten gemäß Fachinformation vorgenommen werden. Für erwachsene Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min und Patienten unter Hämodialyse wird eine Dosisanpassung unter Verwendung von VIREAD 33 mg/g Granulat empfohlen. Für Patienten, für die das Granulat nicht geeignet ist und die keine andere Therapieoption haben, können verlängerte Dosierungsintervalle von VIREAD 245 mg Filmtabletten gewählt werden. 5. VIREAD sollte aufgrund eines erhöhten Risikos renaler Nebenwirkungen nicht gleichzeitig mit Adefovir Dipivoxil oder gleichzeitig/kurz nach nephrotoxischen Arzneimitteln angewendet werden. Ref: Viread 245 mg, 204 mg, 163 mg, 123 mg Filmtabletten und 33 mg/g Granulat SmPC (Aug 2014)

Erstellungsdatum: Februar 2015
Fachkurzinformation: siehe Seite 29

VIR/AT/15-02/MI/1031

Neue Daten zu Humira® bei der mittelschweren bis schweren aktiven UC – Erhaltungstherapie über 4 Jahre

Eine aktuelle Publikation von Colombel et al. im *American Journal of Gastroenterology* vom November 2014 berichtet über neue Langzeitdaten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Adalimumab bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa [1]. Es werden Daten aus bis zu 4 Jahren für mit Adalimumab behandelte Patienten aus den Studien ULTRA 1 und 2 sowie der offenen Fortsetzungsstudie ULTRA 3 vorgestellt.

ULTRA-3-Ergebnisse

Insgesamt wurden 600 von den 1094 in die Studien ULTRA 1 und 2 aufgenommenen Patienten in die Behandlungsgruppen mit Adalimumab randomisiert und in die Intent-to-Treat- (ITT-) Analysen der Studien einbezogen. Davon wendeten 199 Patienten nach 4 Jahren der Nachbeobachtung noch Ada-

limumab an. In Woche 208 lagen die Remission gemäß partiellem Mayo-Score bei 24,7 %, die Remission gemäß IBDQ-Score bei 26,3 %, die Mukosaheilung bei 27,7 % (NRI) und das Absetzen der Kortikosteroide bei 59,2 % („as observed“). Colombel et al. zeigen die Aufrechterhaltung von Remission und Mukosaheilung unter langfristiger Adalimumab-Therapie über bis zu 4 Jahre. So zeigen die Autoren, dass die auf dem partiellen Mayo-Score basierende klinische Remission der Patienten (n = 242), die bei Eintritt in ULTRA 3 bereits in Remission waren, auch bei etwa 4 von 5 Patienten über 3 Jahre aufrechterhalten werden konnte. Eine LOCF-Analyse zeigte Werte zwischen 86,4 % (Woche 8) und 78,1 % (Woche 144) zu allen Messzeitpunkten bis Woche 156. Die Mukosaheilung wurde nach den Studien ULTRA 1 oder 2 bis zum 3. Jahr der ULTRA-3-Studie von 59,9 % der Patienten aufrechterhalten (NRI). Von den Patienten, die in der ULTRA-3-Studie nachbeobachtet wurden (588/1094), wendeten insgesamt 360 Patienten 3 Jahre später noch Ada-

limumab an. Die Raten unerwünschter Ereignisse blieben über diesen Zeitraum stabil. Colombel et al. leiten aus den ULTRA-3-Studienergebnissen folgende neue Erkenntnisse zur Langzeitbehandlung mit Humira® über 4 Jahre in der UC ab:

- Erhaltung der Remission und der mukosalen Heilungsraten
- Geringe Kolektomie- und Hospitalisierungsraten
- Verbesserte Lebensqualität

Literatur:

1. Colombel JF, Sandborn WJ, Gosh S, et al. Four-year maintenance treatment with adalimumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: data from ULTRA 1, 2, and 3. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 1771–80.

Weitere Informationen:

AbbVie GmbH

Dr. med. Nadja Walder

Medical Manager

A-1230 Wien

Lemböckgasse 61, 3. OG

Tel.: 01 / 205 89 359

E-Mail: nadja.walder@abbvie.com

ATHUG150059a-27012015

Engagement in der Hepatitis-C-Forschung: AbbVie präsentierte Daten aus seinem klinischen Studienprogramm im Rahmen von The Liver Meeting® der AASLD in Boston

Die 25 Abstracts umfassten Ergebnisse von:

- dem in der klinischen Prüfung befindlichen Therapieregime von AbbVie zur Behandlung von Lebertransplantationspatienten mit wiederkehrender chronischer Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) vom Genotyp 1 (GT1) und HCV-GT1-Patienten mit einer Koinfektion des humanen Immunschwäche-Virus („human immunodeficiency virus“ [HIV]) vom Typ 1,
- der Untersuchung des in der klinischen Prüfung befindlichen Therapieregimes von AbbVie, bestehend aus einer Kombination von 2 direkt antiviral wirksamen Substanzen („direct-acting antivirals“ [DAAs]) mit oder ohne Ribavirin (RBV) bei Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 4,
- Studien mit weiteren AbbVie-Wirkstoffen aus der Pipeline (ABT-493 und ABT-530) bei Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1.

North Chicago, Illinois, USA (1. Oktober 2014) – AbbVie (NYSE: ABBV) stellte im Rahmen von The Liver Meeting® Daten aus den laufenden Phase-I bis Phase-III-Studienprogrammen zur Therapie der chronischen Hepatitis C vor. Das Jahrestreffen der American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) fand vom 7. bis 11. November 2014 in Boston statt.

Die vorgestellten Abstracts umfassten Ergebnisse aus dem in der klinischen Prüfung befindlichen Therapieregime von AbbVie. Das Regime kombiniert 3 direkt antiviral wirksame Substanzen (ABT-450/Ritonavir, Ombitasvir und Dasabuvir) mit und ohne Ribavirin (RBV) bei Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom GT1. Zu diesen Abstracts zählten eine Pha-

se-II/III-Studie mit Patienten, die mit HIV vom Typ 1 (HIV-1) koinfiziert sind (TURQUOISE-I), sowie eine Phase-II-Studie mit Lebertransplantationspatienten ohne Zirrhose (CORAL-I).

Darüber hinaus wurden Phase-II-Daten einer klinischen Studie zur Untersuchung von ABT-450/Ritonavir und Ombitasvir mit und ohne RBV bei Patienten vom Genotyp 4 vorgestellt (PEARL-I). AbbVie präsentierte außerdem Daten von 2 weiteren HCV-Wirkstoffen aus seiner Pipeline (ABT-493 und ABT-530).

Die wichtigsten Daten von AbbVie zu Hepatitis C beim Jahrestreffen der AASLD 2014

TURQUOISE-I: SVR₁₂ data in HCV/HIV-1 Co-Infected Patients Treated with ABT-450/r/Ombitasvir and Dasabuvir and Ribavirin

Poster # 1939, 11. November 2014, 8:00–12:00 Uhr (EST), Poster Hall

Diese Studie untersucht die Behandlung mit ABT-450/Ritonavir, Ombitasvir und Dasabuvir plus RBV bei nicht vorbehandelten sowie mit Peginterferon/RBV vorbehandelten Erwachsenen, die mit HCV vom Genotyp 1 und HIV-1 koinfiziert sind, sowohl mit als auch ohne Zirrhose (Child-Pugh A).

Sustained Virologic Response Rates in Liver Transplant Recipients with Recurrent HCV Genotype 1 Infection Receiving ABT-450/r/Ombitasvir + Dasabuvir Plus Ribavirin

Vortrag im Rahmen der Hepatitis Plenary Session, 11. November 2014, 9:15–9:30 Uhr (EST)

Diese laufende Phase-II-Studie untersucht die Sicherheit und Wirksamkeit von ABT-450/Ritonavir, Ombitasvir und Dasabuvir plus RBV bei Patienten mit wiederkehrender HCV-Infektion vom Genotyp 1, die seit einer Lebertransplantation nicht zirrhotisch und nicht vorbehandelt sind.

Interferon-Free Regimens of Ombitasvir and ABT-450/r with or without Ribavirin in Patients with HCV Genotype 4 Infection: PEARL-I Study Results

Poster # 1928, 11. November 2014, 8:00–12:00 Uhr (EST), Poster Hall

Die Studie PEARL-I untersucht die Sicherheit und Wirksamkeit des rein oralen Therapieregimes mit ABT-450/Ritonavir und Ombitasvir mit oder ohne RBV

bei nicht vorbehandelten HCV-Patienten sowie mit Peginterferon/RBV vorbehandelten, nicht zirrhotischen HCV-Patienten vom Genotyp 1b und Genotyp 4.

Weitere Highlights von AbbVie zu Hepatitis C beim Jahrestreffen der AASLD 2014

Antiviral Activity of ABT-493 and ABT-530 with 3-Day Monotherapy in Patients with and without Compensated Cirrhosis with Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1 Infection

Poster # 1956, 11. November 2014, 8:00–12:00 Uhr (EST), Poster Hall

Diese Studie untersucht die antivirale Aktivität, Sicherheit und Verträglichkeit von ABT-493 und ABT-530, verabreicht als Monotherapie über 3 Tage bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1 mit und ohne kompensierte Zirrhose.

Pharmacokinetics and Safety of Pan-Genotypic, Direct Acting Protease Inhibitor, ABT-493, and NS5A Inhibitor, ABT-530, Following 3-Day Monotherapy in HCV Genotype-1 Infected Subjects with or without Compensated Cirrhosis

Poster # 1986, 11. November 2014, 8:00–12:00 Uhr (EST), Poster Hall

Diese Studie erforscht die Sicherheit, Pharmakokinetik und antivirale Aktivität von ABT-493 und ABT-530, verabreicht als Monotherapie über 3 Tage bei HCV-Patienten vom Genotyp 1 mit und ohne kompensierte Zirrhose.

Die vollständige Liste der Abstracts im Rahmen von The Liver Meeting® finden Sie unter www.aasld.org

Über das HCV-Entwicklungsprogramm von AbbVie

Das klinische Entwicklungsprogramm von AbbVie zu HCV ist darauf ausgerichtet, durch die Erforschung eines interferonfreien, rein oralen Therapieregimes mit und ohne Ribavirin wissenschaftliche Kenntnisse und die klinische Versorgung auszubauen. Das Programm hat das Ziel, bei so vielen Patienten wie möglich hohe anhaltende virologische Ansprechraten (SVR-Raten) zu erreichen. Das multinationale Phase-III-Programm von AbbVie zur Untersuchung des Therapieregimes mit 3 direkt antiviral wirksamen Substanzen umfasst mehr als 2300 Patienten in über 25 Ländern. Das Programm

ist darauf ausgerichtet, Möglichkeiten zur Steigerung von Ansprechraten in einem breiten Spektrum von GT1-Patienten zu identifizieren. Dies schließt Patienten mit kompensierter Zirrhose, Lebertransplantationspatienten und Patienten, die mit HIV vom Typ 1 koinfiziert sind, ein. Im Rahmen des Entwicklungsprogramms von AbbVie wird zudem ein rein orales Therapieregime, bestehend aus 2 direkt antiviral wirksamen Substanzen bei mehreren HCV-Genotypen, untersucht.

Die Pipeline von AbbVie mit mehreren direkt antiviral wirksamen Substanzen zur Behandlung von Hepatitis C hat das Ziel, interferonfreie Therapieoptionen, die auf verschiedene HCV-Genotypen ausgerichtet sind, zu untersuchen.

ABT-450 wurde im Zuge der bestehenden Zusammenarbeit zwischen AbbVie und Enanta Pharmaceuticals (NASDAQ: ENTA) zu HCV-Proteaseinhibitoren und Therapieregimen mit Proteaseinhibitoren entdeckt. ABT-450 wird von AbbVie zur Verwendung in Kombination mit anderen AbbVie-Prüfpräparaten zur HCV-Therapie entwickelt.

Über AbbVie

AbbVie ist ein globales, forschendes BioPharma-Unternehmen, das 2013 aus der Aufteilung von Abbott Laboratories entstanden ist. Ziel von AbbVie ist es, mit seiner Expertise, seinem einzigartigen Innovationsansatz und seinen engagierten Mitarbeitern innovative Therapien für einige der komplexesten und schwerwiegendsten Krankhei-

ten der Welt zu entwickeln und bereitzustellen. AbbVie beschäftigt weltweit etwa 25.000 Mitarbeiter und vertreibt seine Medikamente in über 170 Ländern. Weitere Informationen zum Unternehmen und seinen Mitarbeitern sowie zum Portfolio und Engagement finden Sie unter www.abbvie.com. Folgen Sie @abbvie auf Twitter oder besuchen Sie unsere Karriereseite auf Facebook oder LinkedIn.

Weitere Informationen:

AbbVie GmbH

Mag. Judith Kunczler

External Affairs Director

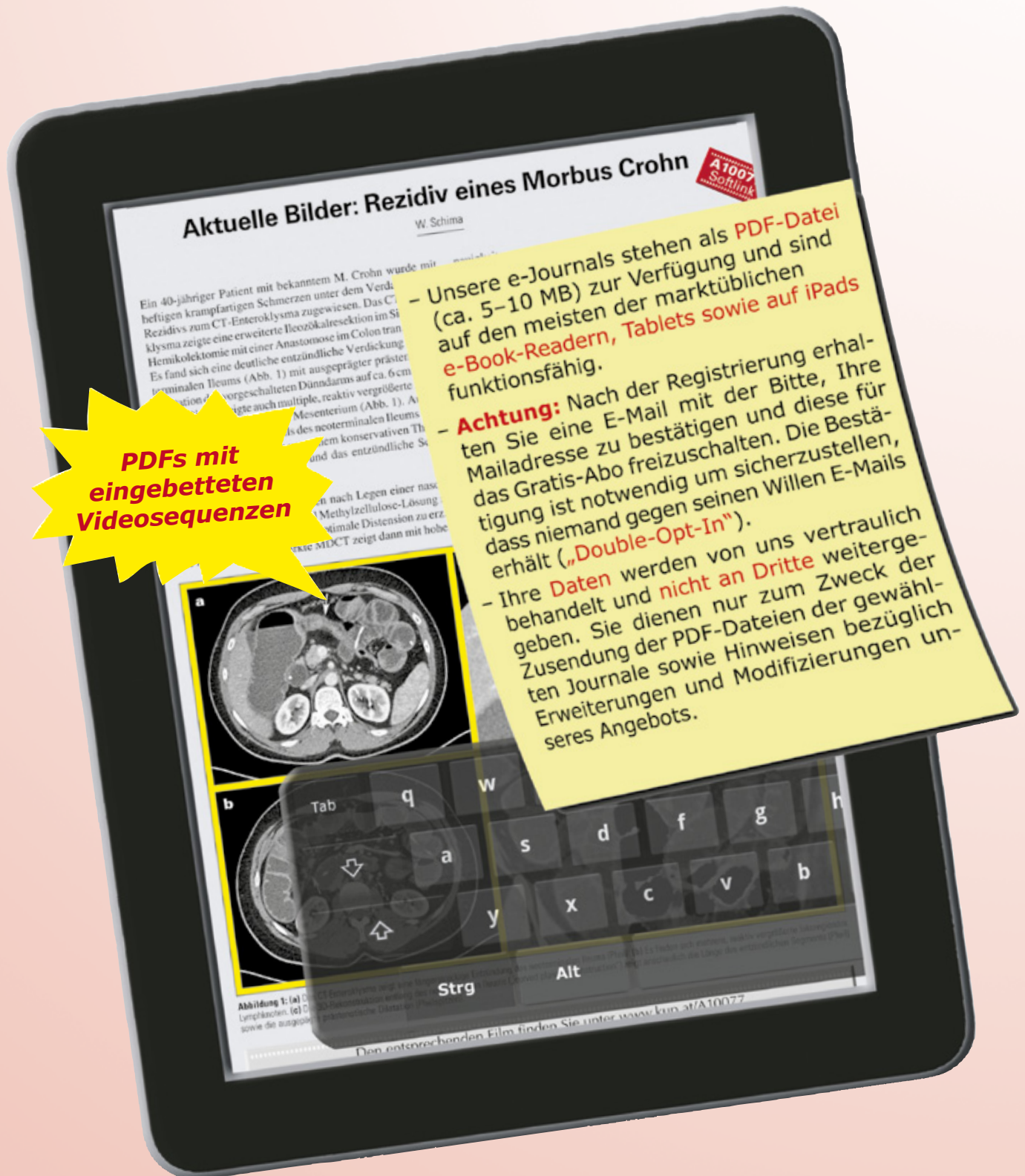
Tel.: 0664 60 589 340

E-Mail: judith.kunczler@abbvie.com

www.abbvie.at

Das e-JOURNAL

Beziehen Sie auch ein papierloses Abonnement –
gratis und unverbindlich!



Bestellen Sie Ihr kostenloses Online-Abo unter

www.kup.at/gratis-abo

Bezeichnung des Arzneimittels Remicade 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: Jede Durchstechflasche enthält 100 mg Infliximab. Infliximab ist ein chimärer, human-muriner monoklonaler IgG1-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie in murinen Hybridomzellen hergestellt wird. Nach Rekonstitution enthält jeder ml 10 mg Infliximab. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Sacrose, Polysorbat 80, Natriumdihydrogenphosphat, Dinatriumhydrogenphosphat. **Anwendungsgebiete:** Rheumatoide Arthritis Remicade ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur: Reduktion der Symptomatik und Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit bei: – erwachsenen Patienten mit aktiver Erkrankung, die nur unzureichend auf krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs), einschließlich Methotrexat, angesprochen haben. – Methotrexat-naive, erwachsene Patienten oder erwachsene Patienten, die nicht mit anderen DMARDs vorbehandelt wurden, mit schwergradiger, aktiver und fortschreitender Erkrankung. Bei diesen Patienten wurde anhand von radiologischen Untersuchungen eine Reduktion der Progressionsrate der Gelenkschäden nachgewiesen. Morbus Crohn bei Erwachsenen Remicade ist indiziert zur: – Behandlung eines mäßig- bis schwergradig aktiven Morbus Crohn bei erwachsenen Patienten, die trotz eines vollständigen und adäquaten Therapiezyklus mit einem Kortikosteroid und/oder einem Immunsuppressivum nicht angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikationen für solche Therapien haben. – Behandlung von aktivem Morbus Crohn mit Fistelbildung bei erwachsenen Patienten, die trotz eines vollständigen und adäquaten Therapiezyklus mit einer konventionellen Behandlung (einschließlich Antibiotika, Drainage und immunsuppressiver Therapie) nicht angesprochen haben. Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen Remicade ist indiziert zur Behandlung eines schwergradigen, aktiven Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren, die nicht auf eine konventionelle Therapie einschließlich einem Kortikosteroid, einem Immunmodulator und einer primären Ernährungstherapie angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikationen für solche Therapien haben. Remicade wurde nur in Kombination mit einer konventionellen immunsuppressiven Therapie untersucht. Colitis ulcerosa Remicade ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Kortikosteroide und 6-Mercaptopurin (6-MP) oder Azathioprin (AZA), unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für solche Therapien haben. Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen Remicade ist indiziert zur Behandlung der schweren aktiven Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren, die auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Kortikosteroide und 6-MP oder AZA, unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für solche Therapien haben. Ankylosierende Spondylitis Remicade ist indiziert zur Behandlung der schwerwiegenden, aktiven ankylosierenden Spondylitis bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben. Psoriasis-Arthritis Remicade ist indiziert zur Behandlung der aktiven und fortschreitenden Psoriasis-Arthritis bei erwachsenen Patienten, wenn deren Ansprechen auf eine vorhergehende krankheitsmodifizierende, antirheumatische Arzneimitteltherapie (DMARD-Therapie) unzureichend gewesen ist. Remicade sollte verabreicht werden – in Kombination mit Methotrexat – oder als Monotherapie bei Patienten, die eine Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat zeigen oder bei denen Methotrexat kontraindiziert ist. Remicade verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis und reduziert die Progressionsrate peripherer Gelenkschäden, wie radiologisch bei Patienten mit polyartikulärem symmetrischem Subtyp der Krankheit belegt wurde. Psoriasis Remicade ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Psoriasis vom Plaque-Typ bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA, nicht angesprochen haben, bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird. **Gegenanzeigen:** Patienten, bei denen aus der Anamnese eine Überempfindlichkeit gegenüber Infliximab, gegenüber anderen murinen Proteinen oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile bekannt ist. Patienten mit Tuberkulose oder anderen schweren Infektionen wie Sepsis, Abszessen und opportunistischen Infektionen. Patienten mit mäßiggradiger oder schwerer Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse III/IV). **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit:** Frauen im gebärfähigen Alter Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine adäquate Empfängnisverhütung anwenden und diese über mindestens 6 Monate nach der letzten Remicade-Behandlung fortführen. Schwangerschaft Die recht geringe Anzahl (ungefähr 450) an prospektiv erfassten, Infliximab-exponierten Schwangerschaften mit bekanntem Ausgang, einschließlich einer begrenzten Anzahl (ungefähr 230), die im ersten Trimester exponiert war, zeigte keine unerwarteten Auswirkungen auf den Ausgang der Schwangerschaften. Wegen der TNF α -Hemmung könnte durch die Anwendung von Infliximab während der Schwangerschaft die normale Immunantwort des Neugeborenen beeinflusst werden. Eine Studie zur Entwicklungstoxizität, die an Mäusen mit einem analogen Antikörper durchgeführt wurde, der die funktionelle Aktivität des murinen TNF α selektiv hemmt, lieferte keinen Hinweis auf eine maternale Toxizität, eine Embryotoxizität oder eine Teratogenität. Die verfügbare klinische Erfahrung ist zu begrenzt, um ein Risiko auszuschließen. Eine Verabreichung von Infliximab während der Schwangerschaft wird deshalb nicht empfohlen. Infliximab ist plazentagängig und wurde bis zu 6 Monate im Serum von Säuglingen nachgewiesen, deren Mütter während der Schwangerschaft mit Infliximab behandelt wurden. Somit könnten diese Säuglinge ein erhöhtes Infektionsrisiko haben. Eine Verabreichung von Lebendimpfstoffen an Säuglinge, die in utero Infliximab ausgesetzt waren, ist für 6 Monate nach der letzten während der Schwangerschaft erfolgten Infliximab-Infusion nicht zu empfehlen. Stillzeit Es ist unbekannt, ob Infliximab in die Muttermilch übergeht oder nach der Aufnahme systemisch resorbiert wird. Da Humanimmunglobuline in die Muttermilch übergehen, dürfen Frauen nach der Remicade-Behandlung mindestens 6 Monate lang nicht stillen. Fertilität Es gibt nur ungenügende präklinische Daten, um Rückschlüsse auf die Auswirkungen von Infliximab auf die Fertilität und die Fortpflanzungsfähigkeit zu ziehen. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Tumornekrosefaktor-alpha(TNF α)-Inhibitoren, ATC-Code: L04AB02. **Inhaber der Zulassung:** Janssen Biologics B.V., Einsteinweg 101, 2333 CB Leiden, Niederlande **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand der Information:** Juli 2014

Weitere Angaben zu Dosierung und Art der Anwendung, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, Nebenwirkungen, Überdosierung, Pharmakologische Eigenschaften und Pharmazeutische Angaben sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: Humira 40 mg Injektionslösung im vorgefüllten Pen (Injektor, vorgefüllt/FertigPEN) **ZUSAMMENSETZUNG:** Jede Einzeldosis mit 0,8 ml des vorgefüllten Pens enthält 40 mg Adalimumab. Adalimumab ist ein rekombinanter humaner monoklonaler Antikörper, der in Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters exprimiert wird. **ANWENDUNGSGEBIETE:** Rheumatoide Arthritis: Humira ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur Behandlung der mäßigen bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die nur unzureichend auf krankheitsmodifizierende Antirheumatika einschließlich Methotrexat angesprochen haben. Behandlung der schweren, aktiven und progressiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit Methotrexat behandelt worden sind. Humira kann im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat, oder wenn die weitere Behandlung mit Methotrexat nicht sinnvoll ist, als Monotherapie angewendet werden. Humira reduziert in Kombination mit Methotrexat das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Gelenkschädigungen und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit. Juvenile idiopathische Arthritis: Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis: Humira ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis bei Patienten 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 Patienten, die jünger als 2 Jahre sind, wurde Humira nicht untersucht. Enthesitis-assoziierte Arthritis: Humira ist zur Behandlung der aktiven Enthesitis-assoziierten Arthritis bei Patienten indiziert, die 6 Jahre und älter sind und die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben. 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 nicht-steroidale 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, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke **NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS:** AbbVie Ltd, Maidenhead, SL6 4XE, Vereinigtes Königreich **VERTRETUNG DES ZULASSUNGSINHABERS IN ÖSTERREICH:** AbbVie GmbH, 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:** 09/2014

BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: Exviera 250 mg Filmtabletten **ZUSAMMENSETZUNG:** Jede Filmtablette enthält 250 mg Dasabuvir (als Natrium-Monohydrat). Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 44,94 mg Lactose (als Monohydrat). **ANWENDUNGSGEBIETE:** Exviera wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation). Zur spezifischen Aktivität gegen die verschiedenen Genotypen des Hepatitis-C-Virus (HCV) siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation. **GEGENANZEIGEN:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Anwendung ethinylestradiolhaltiger Arzneimittel wie etwa die in den meisten oralen Kombinationskontrazeptiva oder kontrazeptiven vaginalen Ringen enthaltenen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Exviera mit Arzneimitteln, die starke oder moderate Enzyminduktoren sind, ist zu erwarten, dass die Dasabuvir-Plasmakonzentrationen sinken und seine therapeutische Wirkung reduziert ist. Beispiele kontraindizierter Induktoren sind Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Efavirenz, Nevirapin, Etravirin, Enzalutamid, Johanniskraut (Hypericum perforatum), Mitotam, Rifampicin. Arzneimittel mit starken CYP2C8-hemmenden Eigenschaften können zu einer erhöhten Plasmakonzentration von Dasabuvir führen und dürfen nicht zusammen mit Exviera verabreicht werden. Ein Beispiel kontraindizierter CYP2C8-Inhibitoren ist Gemfibrozil. Exviera wird zusammen mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir angewendet. Zu den Kontraindikationen für Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir siehe die entsprechende Fachinformation. **SONSTIGE BESTANDTEILE:** Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose (E 460(ii)), Lactose-Monohydrat, Copovidon, Croscarmellose-Natrium, Hochdisperses Siliciumdioxid (E 551), Magnesiumstearat (E 470b). Filmüberzug: Poly(vinylalkohol) (E 1203), Titandioxid (E 171), Polyethylenglykol 3350, Talkum (E 553b), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172), Eisen(II,III)-oxid (E 172). **NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS:** AbbVie Ltd, Maidenhead, SL6 4XE, Vereinigtes Königreich **VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten **PHARMAKOTHERAPEUTISCHE GRUPPE:** Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung; direkt wirkende antivirale Mittel, ATC-Code: noch nicht zugewiesen **Informationen zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** **STAND DER INFORMATION:** 01/2015

BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: Viekirax 12,5 mg/75 mg/50 mg Filmtabletten **ZUSAMMENSETZUNG:** Jede Filmtablette enthält 12,5 mg Ombitasvir, 75 mg Paritaprevir und 50 mg Ritonavir. **ANWENDUNGSGEBIETE:** Viekirax wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation). Zur spezifischen Aktivität gegen die verschiedenen Genotypen des Hepatitis-C-Virus (HCV) siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation. **GEGENANZEIGEN:** Überempfindlichkeit gegen einen der Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile. Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C). Anwendung ethinylestradiolhaltiger Arzneimittel wie etwa die in den meisten oralen Kombinationskontrazeptiva oder kontrazeptiven vaginalen Ringen enthaltenen. Arzneimittel, deren Abbau und Ausscheidung stark von CYP3A abhängen und bei denen ein erhöhter Wirkstoffspiegel im Plasma mit schwerwiegenden Ereignissen vergesellschaftet ist, dürfen nicht zusammen mit Viekirax verabreicht werden. Beispiele für CYP3A4-Substrate sind: Alfuzosinhydrochlorid, Amiodaron, Astemizol, Terfenadin, Chinidin, Cisaprid, Colchicin bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung, Ergotamin, Dihydroergotamin, Ergometrin, Methylergometrin, Fusidinsäure, Lovastatin, Simvastatin, Atorvastatin, oral angewendetes Midazolam oder Triazolam, Pimozid, Quetiapin, Salmeterol, Sildenafil (bei Behandlung einer pulmonalen arteriellen Hypertonie), Ticagrelor. Bei gleichzeitiger Anwendung von Viekirax mit oder ohne Dasabuvir mit Arzneimitteln, die starke oder moderate Enzyminduktoren sind, ist zu erwarten, dass die Plasmakonzentrationen von Ombitasvir, Paritaprevir und Ritonavir sinken und ihre therapeutische Wirkung reduziert ist; sie dürfen nicht zusammen angewendet werden. Beispiele kontraindizierter starker oder moderater Enzyminduktoren sind: Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Efavirenz, Nevirapin, Etravirin, Enzalutamid, Johanniskraut (Hypericum perforatum), Mitotam, Rifampicin. Bei gleichzeitiger Anwendung von Viekirax mit oder ohne Dasabuvir mit Arzneimitteln, die starke Inhibitoren von CYP3A4 sind, ist zu erwarten, dass die Plasmakonzentrationen von Paritaprevir ansteigen; sie dürfen daher nicht zusammen mit Viekirax angewendet werden. Beispiele kontraindizierter starker CYP3A4-Inhibitoren sind: Clarithromycin, Telithromycin, Cobicistat, Conivaptan, Indinavir, Lopinavir/Ritonavir, Saquinavir, Tipranavir, Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol. **SONSTIGE BESTANDTEILE:** Tablettenkern: Copovidon, Tocofersolan, Propylenglykolmonolaurat, Sorbitanlaurat, Hochdisperses Siliciumdioxid (E 551), Natriumstearylfumarat. Filmüberzug: Poly(vinylalkohol) (E 1203), Polyethylenglykol 3350, Talkum (E 553b), Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid (E 172). **NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS:** AbbVie Ltd, Maidenhead, SL6 4XE, Vereinigtes Königreich **VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten **PHARMAKOTHERAPEUTISCHE GRUPPE:** Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung; direkt wirkende antivirale Mittel, ATC-Code: noch nicht zugewiesen **Informationen zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** **STAND DER INFORMATION:** 01/2015

Nexavar 200 mg – Filmtabletten Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält 200 mg Sorafenib (als Tosilat). **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettenkern: Croscarmellose-Natrium, mikrokristalline Cellulose, Hypromellose, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.). Tablettenüberzug: Hypromellose, Macrogol (3350), Titandioxid (E171), Eisen(III)-oxid (E 172). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antineoplastische Mittel, Protein-Kinase- Inhibitoren, ATC-Code: L01XE05. **Anwendungsgebiete:** 1. Behandlung des Leberzellkarzinoms, 2. 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, 3. Behandlung von Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, differenziertem (papillär/follikulär/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom, welches gegenüber radioaktivem Jod refraktär ist. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweise:** Auftreten von Hand-Fuß- Syndrom und Hautausschlag, üblicherweise CTC-Grad 1 und 2, kann symptomatische topische Behandlung, Dosisänderung und/oder vorübergehende oder dauerhafte Unterbrechung der Behandlung erfordern. Blutdruck regelmäßig überprüfen und, falls erforderlich, behandeln (mögliches Auftreten von arterieller Hypertonie, in der Regel leicht bis mäßig, in früher Phase der Behandlung). Bei schwerer oder andauernder Hypertonie oder hypertensiver Krise (trotz eingeleiteter antihypertensiver Therapie) dauerhafte Unterbrechung der Nexavar-Behandlung erwägen. Erhöhtes Blutungsrisiko möglich; falls eine Blutung ärztliche Behandlung erfordert, ggf. Nexavar-Behandlung dauerhaft unterbrechen. Bei Auftreten von kardialen Ischämien und/oder Herzinfarkt vorübergehende oder dauerhafte Unterbrechung der Behandlung erwägen (erhöhte Inzidenz von kardialen Ischämien/Herzinfarkten). Sorafenib ist mit Vorsicht bei Patienten anzuwenden, die eine QTc-Verlängerung haben oder entwickeln könnten. Eine regelmäßige Überwachung (Elektrokardiogramme, Bestimmung der Elektrolyte) ist zu erwägen. Bei Auftreten von gastrointestinaler Perforation (bei weniger als 1 % der Patienten berichtet) Nexavar-Behandlung unterbrechen. Sorafenib-Exposition könnte bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung erhöht sein. Bei gleichzeitiger Einnahme von Warfarin oder Phenprocoumon regelmäßig Änderungen von Prothrombinzeit und INR-Werten sowie das Auftreten von Blutungen überwachen (Berichte von seltenen Blutungsereignissen oder Erhöhungen der INR-Werte bei gleichzeitiger Warfarin-Einnahme). Es wurden keine Untersuchungen zur Wundheilung durchgeführt; vor größeren chirurgischen Eingriffen vorsorglich Behandlung vorübergehend unterbrechen. Fälle von Nierenversagen wurden bei Älteren berichtet (Überwachung der Nierenfunktion erwägen). Für Patienten mit hohem Risiko gem. MSKCC-Prognose-Kategorie (Nierenzellkarzinom) liegt keine Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses vor. Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Anwendung mit Arzneimitteln, die vorwiegend über UGT1A1 (z. B. Irinotecan) oder UGT1A9 metabolisiert bzw. ausgeschieden werden. Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Anwendung mit Docetaxel. Das Risiko reduzierter Sorafenib-Plasmakonzentrationen sollte berücksichtigt werden, bevor eine Behandlung mit Antibiotika begonnen wird. Bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom der Lunge, die mit Sorafenib kombiniert mit Platin-basierten Chemotherapien behandelt wurden, wurde eine höhere Mortalität berichtet. Aufgr. des potenziellen Blutungsrisikos sollte vor der Anwendung von Sorafenib bei Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom (DTC) eine tracheale, bronchiale und ösophageale Infiltration mit einer lokal begrenzten Therapie behandelt werden. Bei der Anwendung von Sorafenib bei Patienten mit DTC wird eine engmaschige Überwachung des Kalziumspiegels im Blut empfohlen. Eine schwere Hypokalzämie sollte korrigiert werden, um Komplikationen wie QT-Verlängerung oder Torsade de pointes zu vermeiden. Bei der Anwendung von Sorafenib bei Patienten mit DTC wird eine engmaschige Überwachung der TSH-Spiegel empfohlen. **Nebenwirkungen:** *Sehr häufig:* Infektion, Lymphopenie, Appetitlosigkeit, Hypophosphatämie, Blutungen (inkl. Magen-Darm-, Atemwegs-, Hirnblutungen), Hypertonie, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, trockene Haut, Hautausschlag, Alopezie, Hand-Fuß- Hautreaktion (palmar-plantares Erythrodyssästhesie-Syndrom), Erythem, Pruritus, Arthralgie, Fatigue, Schmerzen (inkl. Schmerzen im Mund, im Abdomen, Knochen-, Tumor-, Kopfschmerzen), Fieber, Gewichtsabnahme, erhöhte Amylase-/Lipase-Werte. *Häufig:* Follikulitis, Leukopenie, Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie, Hypothyreose, Hypokalzämie, Hypokaliämie, Hyponatriämie, Depression, periphere sensorische Neuropathie, Dysgeusie, Tinnitus, Herzinsuffizienz, myokardiale Ischämie, Myokardinfarkt, Hitzegefühl, Rhinorrhoe, Dysphonie, Stomatitis (inkl. Mundtrockenheit, Glossodynie), Dyspepsie, Dysphagie, gastroösophagealer Reflux, Keratoakanthom/Plattenepithelkarzinom der Haut, exfoliative Dermatitis, Akne, Hautabschuppung, Hyperkeratose, Myalgie, Muskelspasmen, Nierenversagen, Proteinurie, erektile Dysfunktion, Asthenie, grippeartige Erkrankung, Schleimhautentzündung, vorübergehender Anstieg der Transaminasen. *Gelegentlich:* Überempfindlichkeitsreakt. (inkl. Hautreakt., Urtikaria), anaphylaktische Reaktion, Hyperthyreose, Dehydrierung, reversible posteriore Leukoencephalopathie, hypertensive Krise, interstitielle Lungenerkrankungs-ähnliche Ereignisse (Pneumonitis, Strahlen-Pneumonitis, akute Atemnot, usw.), Pankreatitis, Gastritis, gastrointestinale Perforationen, Bilirubinanstieg, Gelbsucht, Cholezystitis, Cholangitis, Ekzem, Erythema multiforme, Gynäkomastie, vorübergehender Anstieg d. alkalischen Phosphatase im Blut, INR anormal, Prothrombinspiegel anormal. *Selten:* Angioödem, QT-Verlängerung, Arzneimittel-induzierte Hepatitis, Recall-Strahlenermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, leukozytoklastische Vaskulitis, toxische epidermale Nekrolyse, Rhabdomyolyse, Nephrotisches Syndrom. *Nicht bekannt:* Enzephalopathie. **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:** 11/2014.

Lösung von Seite 11: 1b, 2b, 3a

Lösung von Seite 22: 1a; 2d; 3e

Lösung von Seite 27: 1b; 2d; 3acd; 4c

Impressum

Herausgeber/Chefredaktion:

Univ.-Prof. Dr. Markus Peck-Radosavljevic
Klinische Abteilung für Gastroenterologie und
Hepatology, 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, Anzeigen, Vertrieb:

Krause & Pachernegg GmbH,
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
Tel. 02231/61258-0, Fax 02231/6125810
Internet: www.kup.at/gastroenterologie

Lektorat: Krause & Pachernegg GmbH,
Mag. Annemarie Hengl

Layout: Krause & Pachernegg GmbH,
Dr. Th. Haunold, H. Manz

Druck: Ueberreuter Print GmbH
2100 Korneuburg, Industriestr. 1

Verlagsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: 4x im Jahr

Abonnement: EUR 36,-/Jahr (im Ausland zuzüglich Porto- und Versandkosten), Einzelheft 10,-

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

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in

dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

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

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

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

Hinweise für Autoren – Richtlinien für die Abfassung von Manuskripten

1. Allgemeines

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

2. Aufbau des Manuskripts

Das Manuskript sollte folgende Teile beinhalten:

- Titel der Arbeit (ohne Abkürzungen) + Kurztitel
- Vornamen und Namen aller Autoren
- **Englisches Summary** und **englischer Titel** (max. 25 Manuskriptzeilen)
- Deutsche **Zusammenfassung** (max. 25 Manuskriptzeilen)
- Angabe einiger **deutscher Schlüsselwörter** und **englischer Key words**
- **Einleitung:** Beschreibung von Hintergrund und Zweck der Studie. Abkürzungen müssen bei ihrem ersten Erscheinen im Text erklärt werden.
- **Patienten und Methoden:** Präzise Beschreibung der untersuchten Patientengruppen, der vorgenommenen Untersuchungsmethoden, der Geräte und Materialien sowie der verwendeten statistischen Verfahren. Medikamente werden mit internationalen Freinamen („generic names“) erwähnt.
- **Ergebnisse:** Enthält die beobachteten, durch statistische Methoden gesicherten Ergebnisse, ohne diese jedoch zu diskutieren. Numerische Daten, die in Tabellen oder Abbildungen angeführt werden, sollten im Text nicht wiederholt werden.

- **Diskussion:** Hier sollten die Ergebnisse zusammengefasst, mit bisherigem Wissen verglichen sowie mögliche Schlussfolgerungen gezogen werden.
- **Relevanz für die Praxis:** Hier sollen in 3–5 Stichpunkten oder Kernsätzen die praxisrelevanten Aussagen des Beitrages zusammengefasst werden. Online ist die Praxisrelevanz neben Volltext und Summary über einen direkten Link abrufbar!
- **Literatur:** Die Literaturstellen sind nach der Reihenfolge ihres Erscheinens im Text zu ordnen und fortlaufend (mit arabischen Ziffern) zu nummerieren. Im Text werden die Nummern des Literaturverzeichnisses in eckigen Klammern [] angeführt. Das Literaturverzeichnis soll nur im Text angeführte Arbeiten enthalten und max. 30, bei Übersichten max. 90 Stellen beinhalten. Die Titel der Zeitschriften müssen entsprechend dem Index Medicus abgekürzt sein und das Literaturverzeichnis sollte folgende Form haben (in Anlehnung an: Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Br Med J 1982; 284: 1766–70):

Zeitschriften:

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

Bücher:

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

- **Geschlechterbezeichnung:** Zur leichten Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.
- **Interessenkonflikt:** Bitte geben Sie evtl. bestehende Interessenkonflikte, die sich auf die Gegenwart und die letzten 3 zurückliegenden Jahre beziehen, an.
- **Rechtschreibung:** Deutsche Rechtschreibung, nach Duden und Pschyrembel.
- **Autorenvorstellung mit Bild:** Ein kurzer beruflicher Werdegang mit Korrespondenzadresse und ein Passbild des federführenden Autors sollen mit dem Manuskript eingereicht werden.

3. Abbildungen, Tabellen, Filmsequenzen

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

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

4. Korrekturfahren

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

5. Autorenexemplare

Der federführende Autor erhält 10 komplette Belegexemplare.

Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
Tel. 0043 (0) 2231/61258-0
Fax 0043 (0) 2231/61258-10

Homepage:
www.kup.at/gastroenterologie

Mäßig- bis schwergradig aktiver Morbus Crohn*
Mäßig- bis schwergradig aktive Colitis ulcerosa*
Morbus Crohn mit Fistelbildung*

MC/CU

Schwerer, aktiver Morbus Crohn*,
schwere, aktive Colitis ulcerosa*
bei Kindern und Jugendlichen

päd.
MC/CU



Helfen Sie Ihren Patienten ...



... ihre Welt wieder zu entdecken

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Euro Plaza, Gebäude G, 5. Stock, Am Euro Platz 2, A-1120 Wien

© Registered Trademark, Copyright © 2013 Merck Sharp & Dohme Corp.,
ein Unternehmen von Merck & Co., Whitehouse Station, NJ, USA.
All rights reserved. 05-15-GAST-1083846-0001 Erstellt: Mai 2013

* Bei unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit/Kontraindikation
bzgl. konventioneller Therapie. Details siehe Fachkurzinformation auf Seite 36.

Vor Verschreibung beachten Sie bitte die vollständige Fachinformation.
MSD kann die Anwendung seiner Produkte ausschließlich im Rahmen
der zugelassenen Fachinformationen empfehlen.