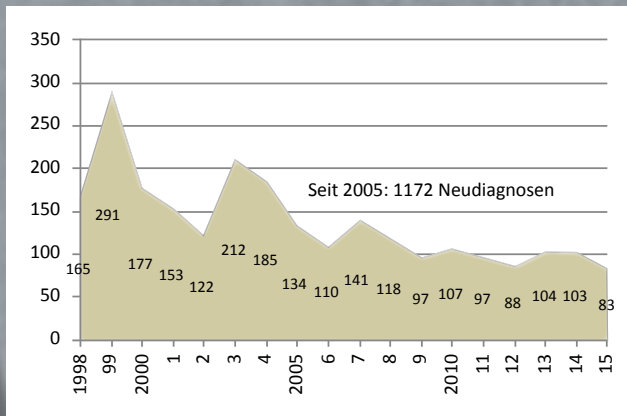


Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes



Warten oder starten – Wer profitiert von einer Hepatitis-C-Therapie?

W. Vogel

Ernährung bei Fettleber

Ch. Datz

Österreichisches Benchmarking ERCP – Jahresbericht 2015

C. Kapral, C. Duller

RUBRIKEN

Aktuelle Bilder

Verlaufskontrolle eines serösen Zystadenoms des Pankreas

W. Schima

Für Sie gelesen

Pharma-News

Österreichische Gesellschaft
für Gastroenterologie und
Hepatologie

www.oeggh.at



ÖGGH

Österreichische Gesellschaft
für Chirurgische Onkologie

www.aco-asso.at

ACOASSO
Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology

www.kup.at/gastroenterologie

Indexed in EMBASE/Compendex, Geobase and
Scopus

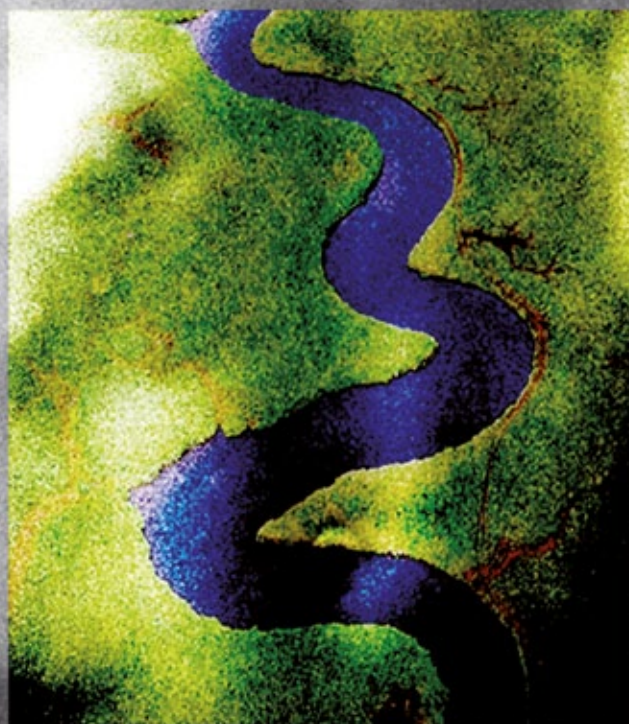
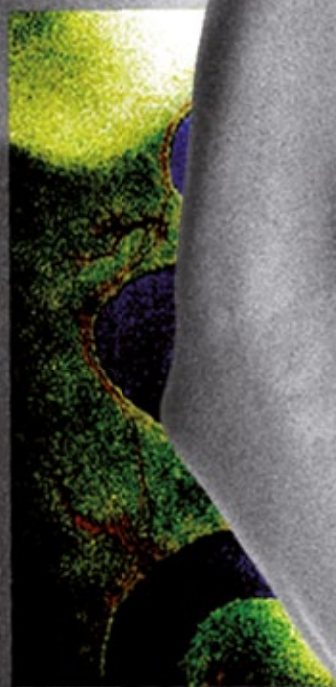
Member of the



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

Colidimin
200mg

Colidimin
400mg



Zur [lokalen] antibiotischen Therapie im Darm



**Coli
di
min**[®]
Rifaximin

Inhalt

Editorial	5
M. Peck-Radosavljevic	
Warten oder starten – Wer profitiert von einer Hepatitis-C-Therapie?	6
W. Vogel	
Ernährung bei Fettleber	10
Ch. Datz	
Österreichisches Benchmarking ERCP – Jahresbericht 2015	14
C. Kapral, C. Duller	
RUBRIKEN	
Aktuelle Bilder	
Verlaufs kontrolle eines serösen Zystadenoms des Pankreas	 A13448
W. Schima	17
Für Sie gelesen	19
Pharma-News	21
Impressum	16
Hinweise für Autoren	26

Titelbild: Jährliche Hepatitis-C-Neudiagnosen an der Universitätsklinik für Innere Medizin II Innsbruck. Aus W. Vogel, Warten oder starten – Wer profitiert von einer Hepatitis-C-Therapie?, S. 7, Abb. 1.

Herausgeber: Markus Peck-Radosavljevic, Wien

Redaktion:

Arnulf Ferlitsch, Wien
(Associate Editor)

Editorial Board 2016/17:

Werner Dolak, Wien
Hubert Hauser, Graz

Harald Hofer, Wien
Carolin Lackner, Graz

Georg Oberhuber, Wien
Wolfgang Schima, 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

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 2. Umschlagseite

Colidimin 200 mg-Filmtabletten, Colidimin 400 mg-Filmtabletten. Zusammensetzung: 1 Filmtablette enthält 200 mg Rifaximin. 1 Filmtablette enthält 400 mg Rifaximin. Hilfsstoffe: Carboxymethylstärke-Natrium, Glyceroldistearat, hochdisperses Siliciumdioxid, Talkum, Rifaximin mikrokristalline Cellulose, Hypromellose, Titaniumdioxid (E171), Natriumedetat, Propylenglycol, Eisenoxid (E 172). **Anwendungsgebiete:** Kausale Behandlung von Erkrankungen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die durch Rifaximin-sensitive Bakterien im Gastrointestinaltrakt verursacht, bzw. mitverursacht werden, wie: unkomplizierte Divertikelerkrankungen; hepatische Enzephalopathie; pseudomembranöse Kolitis durch Clostridium difficile; bakterielles Überwucherungs-Syndrom; Reisediarrhoe, verursacht durch nicht-invasive enteropathogene Bakterien; Präoperative Darmdekontamination. Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff und andere Rifamycin-Derivate oder einen der sonstigen Bestandteile. Intestinale Obstruktion. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Intestinale Antiinfektiva, Antibiotika (Rifaximin). ATC-Code: A07AA11. **Packungsgrößen:** 200 mg: 12 Stück, 36 Stück. 400 mg: 18 Stück. Abgabe: Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Kassenstatus:** 200 mg: 12 Stück: Green Box, OP II verschreibbar. 36 Stück: Green Box. 400 mg: 18 Stück: ab Februar 2016 Green Box. **Zulassungsinhaber:** Gebro Pharma GmbH, 6391 Fieberbrunn. **Stand der Fachkurzinformation:** Februar 2016. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekten entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

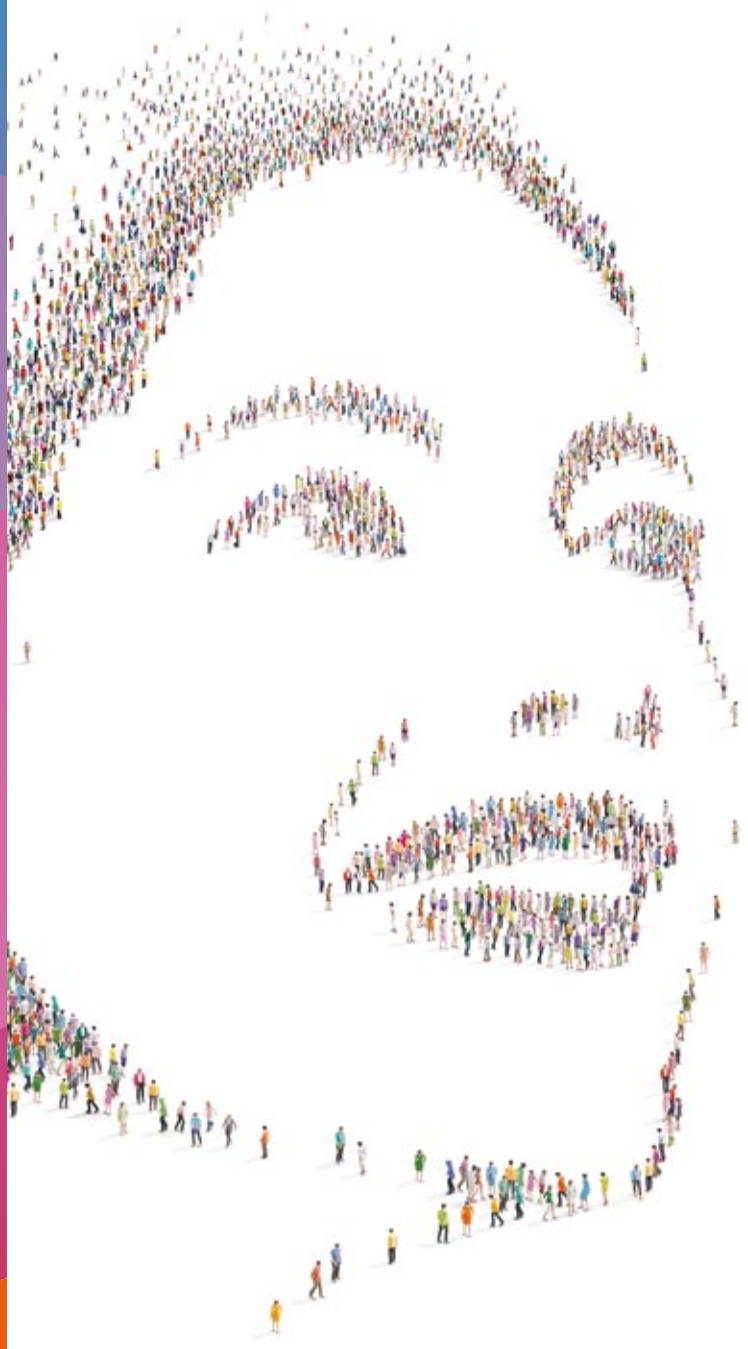
Die Hepatitis C-Therapie von AbbVie: Denn jeder Patient zählt!



viekirax®
Ombitasvir/ Paritaprevir/
Ritonavir Filmtabletten



exviera®
Dasabuvir
Filmtabletten



Bis zu

100%
SVR*

im großen und robusten Studienprogramm^{1,2}

**EASL Guidelines Empfehlung als Therapie
für Genotyp 1 und Genotyp 4^{**3}**

Fachkurzinformation siehe Seite 20

**JETZT
GELBE BOX
(RE1)^{***}**

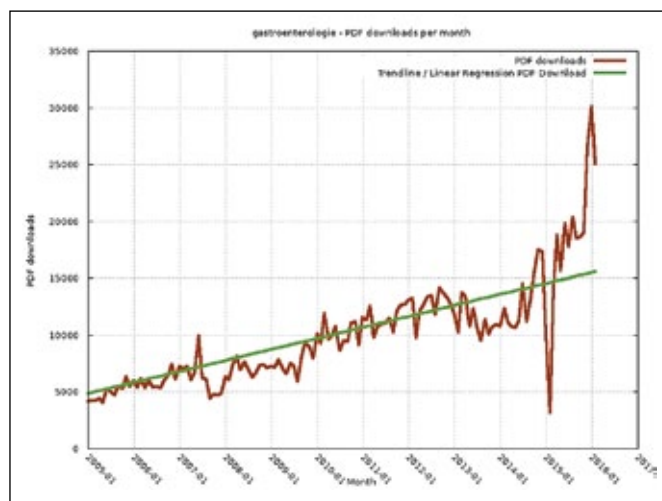
Editorial

Liebe Leserinnen und Leser!

Die Zeitschrift erscheint nun im 14. Jahrgang – in dieser Zeit hat eine atemberaubende Entwicklung stattgefunden, von der wir Ihnen gerne einen Teil aufzeigen möchten. Nachstehend finden Sie einige Daten zur Verbreitung der Zeitschrift im deutschen Sprachraum: Ursprünglich als Fortbildungszeitschrift für österreichische Fachärzte und Internisten im gastroenterologischen Bereich gedacht, entwickelte sich die Zeitschrift schnell über die Grenzen hinweg: Autoren aus den deutschsprachigen Nachbarländern wurden schon länger regelmäßig eingeladen, ihre Manuskripte im Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen zu veröffentlichen.

■ Leseverhalten im deutschen Sprachraum

Die Entwicklung der Zugriffe aus dem Fachbereich und entsprechende Zitierungen ließen nicht lange auf sich warten: Die folgende Grafik zeigt diese Entwicklung seit 2005 bis heute recht eindrucksvoll. Gezeigt wird die Anzahl der jeweiligen PDF-Downloads pro Monat. Ab 2010 wurden regelmäßig weit mehr als 10.000 gelesene Artikel pro Monat registriert, wobei die durchschnittliche Anzahl ab 2014 auf über 20.000 gestiegen ist und ab dem Jahreswechsel 2015/2016 bis zu 30.000 PDF-Downloads registriert werden.



Die Zeitschrift ist ohne Passwörter und Zugangsbeschränkung im „open access“ für jedermann erreichbar und öffnet naturgemäß die Türen auch für alle Studierenden und in Ausbildung befindlichen Personen. Eine langjährige Untersuchung ergab grundsätzlich folgende Verteilung im deutschen Sprachraum: Ca. 50 % der Leser kommen aus Deutschland, ca. 35 % aus Österreich und ca. 10 % der Leser kommen aus der Schweiz.

Ohne die Qualität und das wissenschaftliche Konzept zu vernachlässigen, haben wir den eingereichten Arbeiten einen außerordentlich populären Zugang geschaffen. Dieser Zugang ist natürlich stark abhängig von der Anbindung der Webseite zu den Suchmaschinen, was in der obigen Kurve z. B. im Jänner 2015 gut sichtbar ist: Durch einen Indexausfall im Jän-

ner waren die Artikel nur per Bookmark bzw. mit der direkten Adresse zu erreichen.

■ Multimediale Vielseitigkeit – Rubriken mit Abbildungen und Videosequenzen

Die Vielseitigkeit der elektronischen Darstellbarkeit hat uns dazu bewegt, alles was geeignet ist, auch in der passenden Form zu publizieren. Dazu kommen regelmäßige Rubriken, welche im Heft den Inhalt auffrischen, auf der Homepage aber übersichtlich sortiert, mit den Jahren ein gut sortiertes Kompendium darstellen:

Folgende Inhalte finden Sie unter anderen dazu auf der Homepage:

- Eine eigene Datenbank für alle veröffentlichten Abbildungen
- Eine Rubrik „Endoskopie“ (40 Beispiele)
- Eine Rubrik „Radiologie“ (45 Beispiele)
- „Fragen zum Artikel“ aus den verschiedenen Publikationen (90 Beiträge)

■ Qualitätssicherung der Beiträge

Alle redaktionellen Artikel werden natürlich im Review-Verfahren geprüft und im DOAJ (Directory of Open Access Journals) gelistet. Zusätzlich ist die Zeitschrift in folgenden Datenbanken im Index: EMBASE, Compendex, Geobase und Scopus.

■ E-Abonnements

Die Homepage ist für jeden Suchenden im Netz jederzeit verfügbar, aber aufgrund der fortschreitenden Entwicklungen im Anwendungsbereich haben wir für Tablets, iPads, Kindles usw. das Gesamt-PDF der einzelnen Ausgaben als kostenloses e-Abo zur Verfügung gestellt. Seit der Einführung 2012 haben sich 1.300 Leser dazu registriert.

Besonders interessant ist dieses Angebot für Personen in der Ausbildung und im interessensnahen, bzw. interdisziplinären Fachbereich: Die fortbildungsorientierte und peer-reviewte Zeitschrift ist ohne finanziellen und administrativen Aufwand verfügbar.

Wir hoffen, möglichst viele Leser unter Ihnen mit unserem Angebot anzusprechen und laden Sie im Namen aller Teilnehmer des Redaktionsbeirates, als auch des wissenschaftlichen Beirates ein, auch weiterhin an unserem erfolgreichen fachlichen Netzwerk teilzuhaben, bzw. mitzuwirken.

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

Homepage: www.kup.at/gastroenterologie



Univ.-Prof. Dr. Markus Peck-Radosavljevic

Warten oder starten – Wer profitiert von einer Hepatitis-C-Therapie?

W. Vogel

Kurzfassung: Die neuen direkt antiviralen Medikamente haben die Therapie der chronischen Hepatitis C revolutioniert. Diese komplett oralen Therapien bieten Heilungsraten von > 90 % und sind so gut wie nebenwirkungsfrei. Lediglich die Genotyp-3-Infektion, ca. 20 % der Infektionen bei über 70 % Genotyp-1-Infektionen in Österreich, spricht etwas schlechter an. Mit den deutlich höheren Behandlungskosten ist die Behandlung zunächst auf Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung (Fibrose-Grad 3 und 4 nach Metavir) beschränkt geblieben. Mit dem Fallen der Medikamentenpreise sind diese Therapien auch F2-Patienten zugänglich geworden. Der Fibrosegrad als Kriterium für die Therapie bleibt problematisch, weil die Bestimmungsmethoden unscharf und die Bedeutung für die Prognose der Lebererkrankung noch nicht komplett verstanden ist. Zudem werden die komplexen Auswirkungen der chronischen Hepatitis-C-Infektion auf die extrahepatische Gesundheit immer deutlicher. Aktuelle Kosten-Nutzenrechnungen auf der Basis der aktuell gewährten Medikamentenrabatte belegen, dass es inzwischen kosteneffizient geworden ist, alle Hepatitis-C-Lebererkrankungen zu behandeln und damit zu heilen.

Die epidemiologische Dokumentation der Hepatitis-C-Erkrankung ist in Österreich lückenhaft und basiert im Wesentlichen auf der Extrapolation

der Dokumentation von Expertenzentren. Markow-Modelle legen nahe, dass unter der Voraussetzung, dass die Therapie allen zugänglich gemacht wird und durch geeignete Screeningverfahren möglichst alle Betroffenen diagnostiziert werden, die Erkrankung in 10 Jahren weitgehend verschwunden sein würde. Die zwischenzeitlich bereits angefallenen Defektstadien der Lebererkrankung würden das Gesundheitssystem noch über weitere 10 Jahre belasten. Es ist inzwischen ökonomisch, wenn auch nicht billig, alle Patienten mit chronischer Hepatitis C zu behandeln, vorausgesetzt die Compliance ist gewährleistet und die Lebenserwartung beträgt mindestens ein Jahr.

Schlüsselwörter: Hepatitis-C-Therapie, direkte antivirale Medikamente, Leberfibrose, Hepatitis-C-Epidemiologie in Österreich

Abstract: Wait or start? Benefits of hepatitis C therapy. The introduction of interferon-free treatment regimens has revolutionized hepatitis C virus (HCV) management. All-oral direct-antiviral agents give cure rates (sustained virological response, HCV-PCR negative three months after cessation of therapy) in > 90 % of genotype-1 and -4 patients and in 80 % of genotype-3 and -2 pa-

tients. The therapy is virtually free of side-effects but came with heavy financial burden for third-party payers. Therefore, treatment was initially rationed for patients with advanced fibrosis, compensated cirrhosis and for HCV recurrence after liver transplantation on the basis of cost-effectiveness calculations. However, the exact grade of fibrosis is difficult to establish and the point of no return in fibrosis progression is unclear. Furthermore, there is mounting evidence of the considerable extra-hepatic disease burden of chronic hepatitis C.

Austria, though lacking reliable national prevalence data, is considered a country of low HCV prevalence. Diagnosing all patients and curing > 90 % of infected individuals after screening would reduce the burden of infection by 90 % in ten years from now and the burden of sequelae of advanced liver disease after further ten years. It is economic to treat all HCV patients according to current cost-effectiveness studies based on the reduced treatment costs two years after introduction and the recent discounts of up to 46 %. **J Gastroenterol Hepatol Erkr 2016; 14 (2): 6–9.**

Keywords: Hepatitis C treatment; direct antiviral agents; liver fibrosis; epidemiology of hepatitis C in Austria

■ Einleitung

Die Therapie der akuten und chronischen Hepatitis C (CHC) hat in den letzten Jahren enorme Fortschritte gemacht. Innerhalb weniger Jahre ist es gelungen, verschiedene Substanzen mit direkt antiviraler Wirkung (DAAs) zu entwickeln und deren Sicherheit und fast perfekte Wirksamkeit in klinischen Studien zu belegen. Die verkürzte Therapiedauer auf maximal 6 Monate und die verkürzte Nachbeobachtungsphase zum Nachweis der Heilung auf 3 Monate (negative HCV-PCR über mindestens drei Monate nach Therapieende: SVR12) hat die Zeit bis zur Markteinführung dramatisch verkürzt.

Die Kombination aus zwei bis drei dieser an unterschiedlichen Stellen des viralen Vermehrungszyklus ansetzenden Substanzen führt in Abhängigkeit vom Stadium der Lebererkrankung, Genotyp und Viruslast in bis zu 100 % zu einer Heilung. Darüber hinaus wurde der Gewinn an Effizienz mit einem nahezu kompletten Fehlen an Nebenwirkungen erreicht. Die Therapiedauer konnte für frühe Stadien mit niedriger Viruslast ohne Wirkungsverlust auf 8 Wochen verkürzt werden. Die Sicherheit und Effizienz wurde in klassischen Problemfeldern

wie bei chronischer Niereninsuffizienz und nach Lebertransplantation ebenso belegt wie bei komorbiden Patienten mit Fettleber, HIV- oder HBV-Koinfektion.

Die Wirkung ist unabhängig von Rasse und dem IL-28-Genotyp. Bemerkenswert ist allerdings, dass die Genotyp-3-Infektion schlechter auf die derzeit verfügbaren DAA-Kombinationen anspricht als auf Interferon-basierte Therapien. Allerdings dürfte dieses Manko durch die zweite Generation der NS5A-Inhibitoren, die vor der Markteinführung stehen, weitgehend wettgemacht werden. Wenig überraschend, aber nicht minder problematisch und unverständlich ist das schlechtere Ansprechen der dekompensierten Zirrhose, d. h. bei klinisch oder laborchemisch manifester Leberinsuffizienz [1].

Eine Therapie sollte bei allen Patienten, bei denen die Infektion über mehr als 6 Monate besteht, in Betracht gezogen werden. Die Langzeiteffekte der chronischen Infektion manifestieren sich primär hepatisch mit Fibrose und den Langzeitkomplikationen der Zirrhose mit maligner Entartung. Der natürliche Verlauf wird im Wesentlichen von Geschlecht, Alter bei Infektion, Genotyp und genetischen Faktoren wie dem IL-28-Genotyp, aber auch noch unverständlichen Faktoren mit direktem Einfluss auf die Fibrose bestimmt. Das individuelle Risiko lässt sich nicht prospektiv abschätzen.

Einer der interessantesten Befunde der aktuellen Forschung ist der Nachweis, dass Patienten mit CHC nicht nur ein deut-

Aus der Universitätsklinik für Innere Medizin II – Gastroenterologie und Hepatologie, Medizinische Universität Innsbruck

Korrespondenzadresse: o. Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Vogel, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Gastroenterologie & Hepatologie, Medizinische Universität Innsbruck, A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35, E-mail: Wolfgang.vogel@i-med.ac.at

lich höheres Risiko haben, an Diabetes mellitus oder neuropsychiatrischen Erkrankungen, sondern auch ein signifikant höheres Risiko, kardiovaskuläre Erkrankungen zu entwickeln [2]. Müdigkeit bis hin zum Fatigue-Syndrom als Symptom der CHC ist seit den Schlüsselstudien aus den frühen 1990er-Jahren bekannt. Allerdings war nie zu klären, ob dies Ausdruck der Lebererkrankung oder der chronischen Virusinfektion selbst ist. Die Erfahrungen mit den neuen Therapien selbst in frühen Stadien der Lebererkrankung legen nahe, dass dieses Symptom durch die chronische Virusinfektion hervorgerufen wird.

■ Epidemiologie

Die epidemiologische Entwicklung ist in Österreich bisher schlecht belegbar. Das Epidemiegesetz aus dem Jahre 1950 sah ursprünglich nur die Erfassung akuter infektiöser Hepatitiden vor, ohne auf die Erstmanifestation einer primär vornehmlich chronisch verlaufenden Hepatitis wie der Hepatitis C eingehen zu können. Auch spätere Novellen, die am Konzept der Meldepflicht akuter Hepatitiden festhielten und versuchten, mit Hilfe der Meldenden akute von chronischen Verläufen zu differenzieren, waren letztlich imperfekt geblieben. Dementsprechend war die „Meldemorale“ schlecht geblieben. Zudem kam, dass der individuelle Datenschutz der Betroffenen im Gegensatz zu Betroffenen mit HIV-Infektionen nie eine prominente Sorge der Gesetzgebung war. Nach zahlreichen Anläufe und Modifikationen gilt ab dem Mai 2012 (43. Bundesgesetzblatt), dass Verdachts-, Erkrankungs- und Todesfälle an infektiöser Hepatitis A bis G meldepflichtig sind und ab Juni 2013 mit der 184. Verordnung, dass dies durch alle diagnostischen Labors über ein eigenes elektronisches Meldesystem zu erfolgen hat. Somit ist zumindest ein qualitativ gesicherter Zulauf an Informationen sichergestellt.

Die Informationsqualität der so erfassten Daten bleibt allerdings insofern problematisch, da die derzeit in Verwendung befindlichen zentralen Datenerfassungssysteme keine verlässliche Unterscheidung zwischen Inzidenz und Prävalenz erlauben. Darüber hinaus werden aus vielen Bereichen Österreichs erstmals Patienten mit CHC erfasst. So weist das Melderegister des Bundesministeriums für Vorarlberg im Jahr 2014 doch 147 laborbestätigte Fälle aus, während in den Jahren zuvor die Zahl der Erfassten im einstelligen Bereich gewesen war.

Eine zusätzliche Entspannung der verzerrten epidemiologischen Darstellung dürfte von der veränderten Wahrnehmung der Erkrankung in der Öffentlichkeit zu erwarten sein. Die Hepatitis-C-Problematik war bisher ein eher verdrängtes Erkrankungsproblem gesellschaftlicher Randgruppen mit ominösen Übertragungswegen. Die Therapie war wenig effizient und wegen der Nebenwirkungen von den Betroffenen eher gemieden. Die revolutionäre Effizienz neuer Medikamente bei fast völligem Fehlen von Nebenwirkungen hat zu einem aktiveren Umgang der Betroffenen mit der Erkrankung geführt. Die deutlich höheren Therapiekosten haben endlich eine aktivere Auseinandersetzung des öffentlichen Gesundheitssystems mit der Hepatitis-C-Problematik notwendig gemacht.

Über viele Jahre war der epidemiologische Goldstandard für die Neuerfassung von Hepatitis C in Österreich die Dokumen-

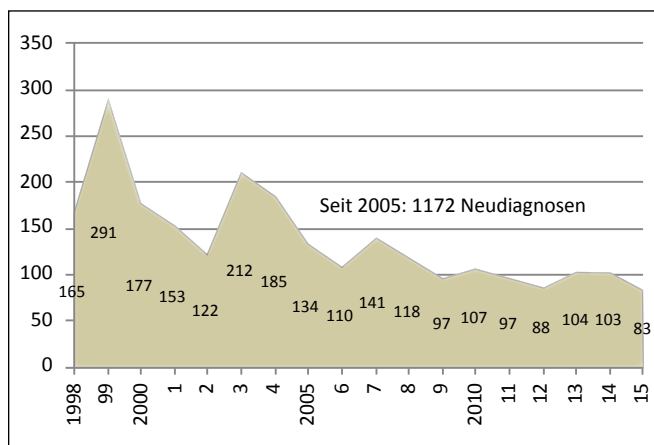


Abbildung 1: Jährliche Hepatitis-C-Neudiagnosen an der Universitätsklinik für Innere Medizin II Innsbruck

tation der Hepatologie der Universität Innsbruck. Als tertiäres Referenzzentrum mit zentralisierter Hepatologie, die eine Bevölkerung von knapp 500.000 Personen abdeckt, war diese Klinik zentrale Anlaufstelle. Die Dokumentation reicht bis 1999 zurück, seit 2005 sehen wir mit bis dahin über 150 Neuerfassungen pro Jahr eine leichte Abnahme mit zuletzt immer noch knapp 100 Neuerfassungen (Abb. 1). Parallel dazu hat sich bei konstanter Frequenz von ca. 70 Transplantationen pro Jahr der Anteil der Indikationen wegen Komplikationen der chronischen Hepatitis C von knapp 20 % allerdings nicht verringert. Rechnet man die an unserem Zentrum neuerfassten Fälle von Hepatitis C auf ganz Österreich hoch, so zeigt ein Vergleich mit den vom Bundesministerium aktuell ausgewiesenen Fällen 1600 laborgesicherter Neudiagnosen ein gewisse Konkordanz.

Für Österreich wird in Analogie zu den benachbarten Ländern Zentraleuropas von einer HCV-Prävalenz von bis zu 0,5 % der Bevölkerung ausgegangen. Auf der Basis der vorliegenden epidemiologischen Evidenz lässt sich anhand von Markow-Modellen die Entwicklung der Hepatitis-C-Seuche für Österreich darstellen [2]. Unter der Annahme, dass wie bisher nur ein Drittel der prävalenten Patienten behandelt wird, würde selbst mit den modernen, zu 90 % heilenden Medikamenten bis 2030 erst die Hälfte des infizierten Pools geheilt sein. Die Morbidität und Mortalität würde bis dahin kontinuierlich weiter ansteigen. Optimierte Bedingungen gehen davon aus, dass bereits heute ohne Einschränkung jeder Infizierte behandelt und durch gezieltes Screening von Risikogruppen, wie der „Baby-Boomer“-Generation, die Dunkelziffer der Erkrankten maximal reduziert wird. Diese Projektion nahm für 2016 die Zahl von 2.400 Neudiagnostizierten und 2.500 Behandlungen mit neuen Medikamenten an. Unter dieser Voraussetzung würde die Zahl der Infizierten bis 2025 um 90 % reduziert werden. Die Erkrankung würde zur „Orphan Disease“ mit ein paar Hundert Infizierten in ganz Österreich werden [3].

Die Komplikationen des fortgeschrittenen Stadiums würden allerdings etwas zeitverzögert, erst ab 2030–2035 eine vernachlässigbare Last für das Gesundheitssystem bedeuten. Um die aktuelle Situation mit Kosten zu illustrieren: Aktuell kostet die Hepatitis C allein durch den Aufwand für Lebertransplantation ca. 15 Millionen Euro, noch einmal 20 Millionen Euro müssen für die Betreuung von Zirrhose, Dekompensa-

tion und Leberkrebs berechnet werden. Tatsächlich sind im Jahre 2015 knapp 1.600 neue Fälle diagnostiziert worden und in den Jahren 2014 und 2015 zusammen ca. 2500 Patienten mit den neuen Therapien behandelt worden [4].

■ Fibroseproblematik

Fibrose ist die Konsequenz chronischer Organschädigung mit Umbau, Funktionsverlust und maligner Entartung. Aus klinischer Sicht wird in einer Ermangelung besserer objektiver Parameter die Fibrose als Ausdruck der eigentlichen Lebererkrankung verstanden. Der infektiologische Aspekt der CHC wird aufgrund der geringen Infektiosität auf Problemsituationen wie Schwangerschaft, die epidemiologische Problematik der Testung im Drogen- und Gefängnisumfeld und des Risiko-Sex-Verhaltens reduziert.

Die Fibrosepregredienz der CHC ist bis heute wenig verstanden und beruht in der Regel auf wenig sensitiven, retrospektiv oder selten genug repräsentativen, prospektiven Studien. Die Fibrose war in der Regel biotisch oder über den klinischen Endpunkt der Dekompensation definiert. Es wurde hochgerechnet, dass ein Betroffener von vier nach 25 Jahren zirrhotisch dekomensieren wird, wenn beschleunigende Risikofaktoren wie höheres Alter bei Infektion, männliches Geschlecht, kritischer Alkoholkonsum von mehr als 15 g pro Tag, Übergewicht, Insulinresistenz oder Koinfektion fehlen [6]. Diese generelle Sicht des natürlichen Verlaufes kontrastiert mit der klinischen Beobachtung des konstant hohen Anteils an Lebertransplantationen in der mittelalten Empfängerpopulation von > 20 %. Darüber hinaus haben neuere Studien auf der Basis nicht invasiver Fibrosemarker belegt, dass die Fibrosepogression bereits früh nach der Infektion beginnt [7] und die Dekompensation keine geeigneter Endpunkt ist, um die Fibrosepogression zu beschreiben. Grell beleuchtet wird die Problematik der Fibrosediagnostik mit den Befunden der „Chronic Hepatitis Study Cohort“. In der Patientengruppe, die biotisch als F2 klassifiziert worden war, traten in einem medianen Beobachtungszeitraum von 5 Jahren, bei 4,7 % eine hepatische Dekompensation oder ein hepatozelluläres Karzinom auf. Das Progressionsrisiko zu diesen Endpunkten betrug in der F0-F1-Gruppe immerhin noch 2,3 % [8].

Die Problematik des HCV-Genotyps als Progressionsmodulator wird in einer retrospektiven VA-Studie aus der Interferonzeit belegt. Während die Gesamtmortalität nach 5 Jahren bei Genotyp-1- und -2-Patienten ohne SVR bei 18 % betrug, lag sie bei Genotyp-3-Patienten bei 26 %. Bei Patienten mit SVR lag diese Mortalitätsrate, für alle Genotypen gleich, immer noch bei knapp 9 % – eine signifikante Verbesserung durch erfolgreiche Therapie [9]. In dieser Kohorte aus mehreren Tausend Patienten lag der Anteil der Patienten mit Zirrhose bei 13 %.

Aus all diesen Studien geht klar hervor, dass die Mortalität der CHC mit dem Beginn der Fibrose zu steigen beginnt, wenngleich sie naturgemäß mit fortgeschrittener Fibrose am höchsten ist. Leider haben wir bis heute nur wenig verlässliche Methoden, um diesen Zeitpunkt exakt zu erfassen. Eine weitere unbeantwortete Frage ist jene nach dem „Point of no return“, ab dem die Fibrose trotz Elimination der Krankheitsursache progredient bleibt und zeitverzögert die Komplika-

tionen der malignen Entartung und hepatischen Dekompensation auftreten.

■ Kosten, Kosten-Effizienz

Im Jahre 2011 wurden die ersten direkt-antiviralen Hepatitis-C-Medikamente, die Proteaseinhibitoren Boceprevir und Telaprevir, in Kombination mit pegyliertem Interferon und Ribavirin zugelassen. Die anfängliche Euphorie über eine weitere Verbesserung der Heilungsrate bei Genotyp-1-Patienten auf ca. 70 % (Sustained virologic response [SVR] 24 Wochen nach Therapieende) wich bald einer Ernüchterung aufgrund der beträchtlichen Nebenwirkungen. Zusätzlich hatte diese Therapie die Behandlungskosten gegenüber der bisherigen Standardtherapie um 50–70 % erhöht. Bemerkenswert war, dass damals diese Kostensteigerung in der Wahrnehmung der Sozialversicherungen kein Thema war. Erst mit der Zulassung der „1.000-Dollar-pro-Tag“-Pille Sofosbuvir 2013/14 wurden Kosten zum dominanten Thema der modernen Hepatitis-C-Therapie.

Diese neuen, mit Heilungsraten von > 90 % hochwirksamen, gezielt in den Vermehrungsmechanismus des Hepatitis-C-Virus eingreifenden Medikamente sind nahezu nebenwirkungsfrei und können ohne Interferon eingesetzt werden. Allerdings führte die initial damit verbundene Kostenexplosion basierend auf Kosten-Effizienz-Analysen im internationalen Konsensus zu einer Kontingentierung der Therapie zunächst für Patienten mit fortgeschrittener Fibrose-3 oder kompensierter Zirrhose (F4) sowie für Patienten vor und nach Lebertransplantation und mit extrahepatischen Hepatitis-C-Manifestationen. Diese Therapiebeschränkung der Viruselimination im Defektstadium der Lebererkrankung verzögert bestenfalls das Auftreten einer Dekompensation, verhindert aber nicht den Defekt. Allen Beteiligten war von Anfang an klar, dass die Therapie eigentlich spätestens bei F2, idealerweise aber bei F1 begonnen werden sollten, wenn nicht die Elimination der Virusinfektion das primäre Ziel sein kann.

Tatsächlich haben die initialen Kosten-Nutzen-Rechnungen aufgrund der initial exorbitant hohen Therapiekosten die Beschränkung auf F3- und F4-Stadien unterstützt. Basierend auf diesen Analysen ist eine Therapie bei unkomplizierten Patienten ab F1-Fibrose bei wöchentlichen Therapiekosten von ca. 2.000 Euro über maximal 12 Wochen bei einer Heilungsrate von > 90 % kosteneffizient. Als Bezugsgröße wird bei diesen Kalkulationen das Verhältnis von 40.000 Euro/Quality-Adjusted-Life-Years angesetzt [9].

Ganz anders sieht die Kalkulation aus, wenn ausschließlich die Heilung der chronischen Infektion als Endpunkt genommen wird. Die Kosten für die Heilung eines einzigen Patienten mit CHC-Genotyp 1 (ca. 70 % unserer Patienten) wird aufgrund der schlechten Effizienz und der Nebenwirkungen bei Gabe von Interferon-Ribavirin mit über 100.000 Euro angesetzt [10]. Moderne orale Interferon-freie Regime erreichen dasselbe Ergebnis aufgrund der hohen Wirksamkeit und minimalen Nebenwirkungen inzwischen bereits mit < 30.000 Euro [10]. Die Kosten werden weiter durch hohe Rabatte, der den öffentlichen Kostenträgern inzwischen eingeräumt und geheim gehalten wird, reduziert. Die rasche Senkung der Thera-

piekosten ist zum einen dem öffentlichen Druck und zum anderen dem Konkurrenzdruck, der durch die Einführung mehrerer Therapiemöglichkeiten entstanden ist, geschuldet. Tatsächlich liegen aktuelle Kosten-Nutzen-Rechnungen vor, die die ursprüngliche Hochrechnung belegen und zeigen, dass auf der Basis der aktuellen Kosten der Interferon-freien Therapie eine Restriktion wie bisher auf fortgeschrittene Fibrose-Stadien bei Genotyp-1-Patienten nicht mehr zu rechtfertigen ist [12, 13].

Der in unserer Population mit ca. 25 % zweithäufigste Genotyp 3 lässt sich bisher mit Interferon-basierter Therapie noch etwas effektiver behandeln als mit einer Kombination aus Sofosbuvir mit Ledipasvir oder mit Daclatasvir. Dementsprechend sind die Kosten für diese Behandlung um ein Vielfaches höher als die Kosten für Genotyp 1. Im Jahre 2016 wird die Markteinführung von zwei weiteren Kombinationspräparaten erwartet: zum einen ein pangenotypisches Kombi-Präparat, bestehend aus einem Polymerase- und NS5A-Inhibitor (Sofosbuvir-Ledipasvir), sowie ein weiteres, bestehend aus einem NS5A-Inhibitor kombiniert mit einem Protease-Inhibitor (Elbasvir-Grazoprevir). Diese Entwicklung dürfte eine weitere Bewegung in die Kostenlandschaft der komplett oralen Hepatitis-C-Therapie bringen.

■ Zusammenfassung

Es ist ärztliches Selbstverständnis und gesellschaftlicher Auftrag, jede chronische Krankheit mit adäquaten Methoden und der Gemeinschaft zumutbaren Kosten zu heilen. Die Therapie der CHC ist in den letzten Jahren revolutioniert worden. Nahezu nebenwirkungsfreie orale Therapieregime mit Heilungsraten von > 90 % stehen zur Verfügung. Die die Prognose bestimmende Fibrose der Leber als Folge der chronischen Virusinfektion ist bisher prognostisch schlecht definiert und in der Frühphase mit unseren heutigen Methoden schwer zu definieren. Ab einem noch ungeklärten Ausmaß wird die Fibrose unheilbar.

Die ursprünglich sehr hohen Therapiekosten der ersten Markteinführungsphase sind um über 75 % gefallen. Die initiale, damit begründete Beschränkung auf F3-Fibrose und kompensierte Zirrhose ist heute nicht mehr zu rechtfertigen. Auch die zwischenzeitliche Zulassung für F2-Fibrose ist durch die ak-

tuellen Kosten bereits obsolet. Es ist inzwischen ökonomisch, wenn auch nicht billig, alle Patienten mit chronischer Hepatitis C zu behandeln, vorausgesetzt die Compliance ist gewährleistet und die Lebenserwartung beträgt mindestens ein Jahr.

■ Interessenkonflikt

Keiner.

Literatur:

1. Muir AJ, Naggie S. HCV Treatment: is it possible to cure all HCV patients? Clin Gastroenterol Hepatol 2015; 13: 2166–72.
2. Negro F, Forton D, Craxi A, et al. Extra-hepatic morbidity and mortality of chronic hepatitis C. Gastroenterology 2015; 149: 1345–60.
3. Bruggmann P, Hofer H, Gschwanner M, Stauber R, Vogel W et al. Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in selected countries. J Viral Hepatitis 2014; 21 (Suppl 1): 5–33.
4. Razawi H, Waked I, Vogel W et al. The present and future disease burden of hepatitis C virus infection with today's treatment paradigm. J Viral Hepatitis 2014; 21 (Suppl 1): 34–59.
5. Wedemeyer H, Hofer H, Gschwanner M, Stauber R, Vogel W et al. Strategies to manage hepatitis C virus (HCV) disease burden. J Viral Hepatitis 2014; 21 (Suppl 1): 60–89.
6. Rüeger S, Bochud P-Y, Dufour J-F, et al. Impact of common risk factors of fibrosis progression in chronic hepatitis C. Gut 2015; 64: 1605–15.
7. Butt Adeel A, Yan P, Lo Re III V et al. Liver fibrosis progression in hepatitis C virus infection after seroconversion. JAMA Intern Med 2015; 175: 178–85.
8. Xu F, Moorman AC, Tong X et al. All-cause mortality and progression risks to hepatic decompensation and hepatocellular carcinoma in patients infected with hepatitis C virus. Clin Infect Dis 2013; 62: 289–97.
9. Backus LI, Boothroyd DB, Phillips BR et al. A sustained virologic response reduces risk of all-cause mortality in patients with hepatitis C. Clin Gastroenterol Hepatol 2011; 9: 509–16.
10. Deuffich-Burban S, Schwarzwinger M, Orbach D et al. Should we await IFN-free regimens to treat genotype 1 treatment-naïve patients? A cost-effective analysis. J Hepatol 2014; 61: 7–14.
11. Chhatwal J, Chen Q, Kanwal F. Why we should be willing to pay for hepatitis C treatment. Clin Gastroenterol Hepatol 2015; 13: 1711–13.
12. Chahal HS, Marseille EA, Pearson S et al. Cost-effectiveness of early treatment of hepatitis C virus genotype 1 by stage of liver fibrosis in a US treatment-naïve population. JAMA Intern Med 2016; 176: 65–73.
13. Chidi AP, Rogal S, Bryce CL et al. Cost-effectiveness of new antiviral regimens for treatment-naïve U.S. veterans with hepatitis C. Hepatology 2016; 63: 428–36.

o. Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Vogel

1977 Promotion zum Doktor der gesamten Heilkunde in Innsbruck, 1984 Facharzt für Innere Medizin. 1985–1987 und 1988–1989 Ausbildung am King's College Hospital, London, Institute for Liver Studies. 1990 Habilitation zum Transferrin-Stoffwechsel der Leber, 1992 Facharzt für Nephrologie, 1995 FA für Gastroenterologie und Hepatologie, 1996 FA für Intensivmedizin.

Seit 1997 Direktor der Universitätsklinik für Innere Medizin II mit Schwerpunkt Gastroenterologie und Hepatologie.



Ernährung bei Fettleber

Ch. Datz

Kurzfassung: Die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung wird heute als Multisystemerkrankung verstanden. Über- bzw. Fehlernährung in Kombination mit inadäquater körperlicher Aktivität sind wesentliche kausale Faktoren, die in der Erkrankungsentstehung sowie deren Progression eine Schlüsselrolle einnehmen. Derzeit existiert keine medikamentöse Therapie für die NAFLD. Da die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung häufig mit Übergewicht und Adipositas assoziiert ist, stellen Gewichtsabnahme und lebensstilmodifi-

zierende Maßnahmen Eckpfeiler im Management dieser Erkrankung dar.

Schlüsselwörter: Fettlebererkrankung, Lebensstilmodifikation, Fruktose, bariatrische Chirurgie

Abstract: Nutrition in Nonalcoholic fatty liver disease. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is regarded as a multisystemic disorder. Over-/malnutrition in combination with inappro-

prate physical activity are key factors in disease development and progression. Currently, there is no proven pharmacotherapy for the treatment of NAFLD. Since overweight and obesity are frequently associated with NAFLD, weight loss and life style modifying measures are cornerstones in the management of this disease. **J Gastroenterol Hepatol Erkr 2016; 14 (2): 10–3.**

Keywords: Fatty liver disease, life style modification, fructose, bariatric surgery

■ Einleitung

Die Kombination aus Über- bzw. Fehlernährung und eine generelle Reduktion der körperlichen Aktivität hat in den letzten Jahrzehnten zu einer massiven Zunahme nicht nur von Übergewicht und Adipositas, sondern auch von Adipositas-assoziierten Erkrankungen, vor allem auch der „Nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung“ (NAFLD), geführt. So ist es vor dem Hintergrund veränderter Ernährungsgewohnheiten sowohl in sogenannten Zivilisationsgesellschaften der westlichen Welt, als auch in verstärktem Maße in sich entwickelnden Ländern zu einer dramatischen Zunahme der NAFLD gekommen.

Aus historischer Sicht ist der Zusammenhang zwischen Ernährungsfaktoren und der NAFLD lange bekannt. So beschrieb bereits 1839 Rokitansky, dass die hepatische Fettakkumulation die primäre Affektion für eine Leberzirrhose sein könnte. 1912 beschrieben Mottram und Mitarbeiter: „*Liver depot fat, which is derived from the food*“ und 1945 konnten Holman und Mitarbeiter zeigen, dass sich bei Hunden, die über einen längeren Zeitraum mit einer hochkalorischen, fettreichen Ernährung gefüttert wurden, eine Leberzirrhose entwickelte. 1962 beschrieb der Österreicher Herbert Thaler den klaren Zusammenhang zwischen der Fettleber und ihrer pathogenetischen Beziehung zur Leberzirrhose [1]. 1980 wurde dann die bis heute gebräuchliche Terminologie der NAFLD in das Repertoire medizinischer Diagnosen aufgenommen, um eine Erkrankung zu beschreiben, die sich histologisch kaum von der alkoholischen Fettlebererkrankung unterscheidet [2]. In der Erstbeschreibung wurde die Erkrankung vornehmlich bei adipösen Frauen, die keine oder keine relevanten Mengen an Alkohol konsumierten, beobachtet.

Entwicklungsprogrammierung der NAFLD

Es spricht vieles dafür, dass das Risiko im Laufe des Lebens eine Fettlebererkrankung zu entwickeln, bereits früh festgelegt wird. Neben genetischen Faktoren spielen vor allem der veränderte Lebensstil und eine Adipositas-fördernde Diät eine entscheidende Rolle. Nach heutigem Kenntnisstand dürften mehr als 60 % aller Patienten mit einer Fettlebererkrankung adipös sein. Interessanterweise entwickeln aber nach neueren

Daten auch bis zu 10 % der Normalgewichtigen (BMI < 25) eine Fettlebererkrankung. Aus histologischer Sicht dürfte die isolierte Fettleber, charakterisiert durch eine hepatozelluläre Akkumulation von Triglyzeriden, prognostisch eher mit einem benignen Outcome assoziiert sein. Dies gilt zumindest für Patienten, bei denen es zu keiner relevanten Gewichtszunahme kommt. Die Kombination von Fettleber und inflammatorischen Veränderungen ist jedoch mit einem signifikant höheren Risiko für eine Erkrankungsprogression mit Entwicklung einer Fibrose, einer Zirrhose, eines HCC und einer erhöhten, nicht nur Leber-assoziierten Mortalität behaftet.

Prävalenz NAFLD/NASH in Abhängigkeit von der Risikogruppe

Die Prävalenz der NAFLD/NASH variiert stark in Abhängigkeit der Risikogruppe. Populationsbasiert dürfte die Prävalenz der NAFLD bei 45 %, die der NASH (Nonalcoholic Steatohepatitis) bei 12 % liegen [3]. In Risikopopulationen, wie Patienten mit Typ-2-Diabetes bzw. morbidem Adipositas, steigt die Prävalenz auf über 70–90 %, die der NASH auf 25–35 % an.

■ Pathophysiologie und klinische Bedeutung

Aus pathophysiologischer Sicht wird die NAFLD heute als Multisystemerkrankung verstanden. Aufgrund eines intensiven metabolischen „Cross-talks“ zwischen dysfunktionalem viszeralem Fettgewebe und der Leber entsteht ein proinflammatorisches Milieu mit einer vermehrten Freisetzung von freien Fettsäuren und proinflammatorischen Zytokinen, einer Zunahme sowohl der peripheren als auch der hepatischen Insulinresistenz bei einer gleichzeitigen Verminderung antiinflammatorischer Zytokine, allen voran Adiponektin. Die Leber ist nicht nur hepatische Konsequenz des metabolischen Syndroms, sondern ihrerseits auch Quelle für systemische Veränderungen, wie Insulinresistenz, Typ-2-Diabetes, eine atherogene Dyslipidämie, Induktion von oxidativem Stress, einer Hyperkoagulabilität und Hypofibrinolyse sowie einer arteriellen Hypertonie. Weiters stellen diese Veränderungen Grundlagen für eine abnorme autonome kardiale Dysfunktion mit Entwicklung einer kardialen Hypertrophie sowie gehäuft auftretenden Rhythmusstörungen dar. Neueren Erkenntnissen zur Folge ist die NAFLD außerdem ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung und auch Progression chronischer, metabolisch-assoziiierter Nierenerkrankungen [4].

Aus der Abteilung für Innere Medizin, A.ö. Krankenhaus Oberndorf

Korrespondenzadresse: Prim. Univ.-Prof. Dr. Christian Datz, Abteilung für Innere Medizin, A.ö. KH Oberndorf, A-5110 Oberndorf, Paracelsusstraße 37, E-mail: a.eder@kh-oberndorf.at

Die „Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung“ ist jedoch nicht nur mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms und auch eines intrahepatischen cholangiozellulären Karzinoms, sondern auch mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von kolorektalen Adenomen bzw. Karzinomen vergesellschaftet. So konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einer NASH im Vergleich zu Patienten mit einer NAFLD bzw. Lebergesunden, deutlich häufiger fortgeschrittene Adenome, vor allem mit einer Prädispositionsstelle im rechten Hemikolon aufwiesen [5, 6]. Unsere Arbeitsgruppe konnte außerdem zeigen, dass Vitamin D-Mangel bei Frauen einen Risikofaktor für kolorektale Adenome und Karzinome darstellt [7].

Die klinische Bedeutung der NASH ist vor allem auch dadurch begründet, dass sie mittlerweile die zweithäufigste zugrunde liegende Ätiologie für eine Lebertransplantation in den USA darstellt und voraussichtlich die Hepatitis C-Virusinfektion in einigen Jahren als führende Indikation abgelöst haben dürfte. Wong und Mitarbeiter konnten außerdem klar zeigen, dass keine andere Lebererkrankung in den letzten 10 Jahren einen derartig rapiden Anstieg hinsichtlich der Transplantationshäufigkeit ausmachte [8].

Natürlicher Verlauf und Erkrankungsprogression

Der natürliche Verlauf und die Erkrankungsprogression der NAFLD sind nur unvollständig verstanden. Das aktuell akzeptierteste pathophysiologische Modell stellt die „Multiple Parallel Hits Hypothesis“, von Tilg und Moschen 2010 postuliert, dar. In diesem Modell spielen in erster Linie Ernährungsfaktoren und – damit in Zusammenhang stehend – das intestinale Mikrobiom, metabolisch-entzündliche Veränderungen im Sinne einer metabolischen Endotoxämie und somit das viszerale Fettgewebe, extrahepatische Mediatoren sowie genetische Faktoren wesentliche Rollen [9].

■ NAFLD und Mikrobiota

In den letzten Jahren ist das intestinale Mikrobiom zunehmend in den Fokus des wissenschaftlichen Interesses gerückt. Wenngleich erst schrittweise verständlich wird, welche exakten Funktionen das intestinale Mikrobiom inne hat und wie es durch Ernährungsfaktoren modifiziert wird, hat sich gezeigt, dass eine fettreiche Ernährung eine Dysbiose sowie eine intestinale bakterielle Fehlbesiedelung fördert. Veränderungen dieses Mikrobioms resultieren in einer veränderten Energieextraktion und Fermentierung von Ballaststoffen in Oligomonosaccharide und kurzkettige Fettsäuren. Außerdem wird in der Nahrung enthaltenes Cholin durch die Mikrobiota in Trimethylamin metabolisiert, was zu einer Cholindefizienz führt. Die hepatische Cholindefizienz ihrerseits resultiert in einem verminderten „very low density liver protein (VLDL) export“ und trägt so zur Entwicklung einer hepatischen Steatose bei. Es konnte auch gezeigt werden, dass Veränderungen der Darmflora zu einer vermehrten Produktion von Äthanol führen, was in Kombination mit einer erhöhten Darmpermeabilität zu einer verstärkten Metabolisierung in der Leber führt.

Durch die intestinale Suppression des „Fasting induced adipocyte factor“ (FIAP) kommt es zu einer erhöhten Aktivität der

Lipoproteinlipase und zu einer gesteigerten Produktion von freien Fettsäuren. Generell führt die Dysbiose über eine gesteigerte intestinale Permeabilität zu einer verstärkten Translokation mikrobieller Produkte und ist eine treibende Kraft für inflammatorische Veränderungen in der Leber und so mitverantwortlich für die Erkrankungsprogression.

In weiterer Folge soll auf spezifische Ernährungsfaktoren eingegangen werden, die für die Entwicklung und auch für die Erkrankungsprogression eine entscheidende Rolle zu spielen scheinen [10].

■ Fruktose und NAFLD

Generell dürfte gelten, dass eine fruktosereiche Ernährung den Prototyp einer ungesunden Ernährung darstellt. Während Fruktose in adäquaten Mengen in Früchten und Gemüse konsumiert unbedenklich ist, ist der Konsum von mit Fruktose angereicherten Getränken und prozessierter Nahrung eine entscheidende Ursache für die globale Adipositaspandemie. Fruktose wird hauptsächlich in der Leber metabolisiert und ist eine entscheidende Quelle für die De-novo-Lipogenese. Der übermäßige Konsum von sogenannten Softdrinks ist mit einem signifikant höheren Risiko für eine Fettlebererkrankung assoziiert und dürfte auch in der Fibroseinduktion eine wesentliche Rolle spielen.

Fruktose induziert die Expression von „Sterol regulatory element binding protein 1c“ in der Leber und induziert damit verbunden die Entwicklung einer Insulinresistenz über die Akkumulation von hepatischem und viszeralem Fett sowie über eine überschießende pankreatische Betazellaktivierung. Außerdem kommt es zu einer Depletierung von ATP und einem damit verbundenen Anstieg von AMP. AMP wird seinerseits vermehrt zu Harnsäure metabolisiert, was zur Entwicklung metabolischer Veränderungen einschließlich der NAFLD/NASH führt. Die Fruktose scheint außerdem zur intestinalen Dysbiose entscheidend beizutragen, verbunden mit einer erhöhten intestinalen Permeabilität und hepatischen Endotoxämie [11]. Der Konsum von Fruktose führt außerdem zu einer intrahepatischen Kupferdepletion, die ihrerseits in der Pathophysiologie der Fettleberentstehung und Progression eine wichtige Rolle einnehmen dürfte [12]. Der Konsum von Fruktose dürfte auch über Veränderungen im Appetitverhalten die Neigung zu einer hyperkalorischen Ernährung begünstigen. Industriell prozessierte Speisen und Getränke führen außerdem zur gesteigerten Synthese von „advanced glycation end-products“ (AGE), die ihrerseits dokumentiertermaßen Insulinresistenz und Inflammation steigern [13].

Wenngleich das Verständnis um fruktoseinduzierte biologische Mechanismen noch erweitert werden muss, scheint klar zu sein, dass der moderate Konsum von Früchten gesund und sicher ist, während industriell gefertigte Substanzen mit einem hohen Gehalt an Fruktose vermieden werden sollten.

■ Kaffee und NAFLD

Eine Reihe epidemiologischer Untersuchungen hat gezeigt, dass der Konsum von Kaffee nicht nur mit einer verminderten Inzidenz chronischer Lebererkrankungen, sondern auch mit

einer reduzierten Mortalität durch eine Leberzirrhose, unabhängig von der zugrunde liegenden Ätiologie, vergesellschaftet ist. Es konnte auch in großen prospektiven Studien gezeigt werden, dass der Konsum von Kaffee vor der Entstehung einer Fettlebererkrankung, vor NASH, dem Ausmaß der Leberfibrose, einem hepatozellulären Karzinom und Leber-assoziiierter Mortalität generell schützt.

Weniger klar ist, wie diese protektiven biologischen Effekte zustande kommen. Kaffee besteht aus mehr als 2000 Substanzen und enthält neben Koffein auch Terpene, Tocopherol, Polyphenole und Melanoidine. Diesen Substanzen werden antimikrobielle, antioxidative, antiinflammatorische und auch antikanzerogene Effekte zugeschrieben. Im Tiermodell konnte elegant gezeigt werden, dass vor allem Polyphenole und Melanoidine sowohl vor der Induktion einer Lebersteatose, als auch der Entwicklung einer NASH bzw. einer Fibrose/Zirrhose modulieren. Diese Effekte werden vor allem durch eine Steigerung von Adiponektin bzw. einer Downregulation von Leptin und SreBP-1c sowie auch einer Downregulation proinflammatorischer Faktoren wie Interleukin-1 β , Interleukin 4, Interleukin 10, TNF- α und PPAR- α erreicht, um nur einige zu nennen [14, 15].

Zusammenfassend scheint der tägliche Konsum mehrerer Tassen Kaffee hepatoprotektiv zu sein.

■ Alkohol und NAFLD

In den letzten Jahren wurden mehrere Arbeiten publiziert, die zeigten, dass moderater Alkoholkonsum (bis zu 30 g Alkohol/Tag) nicht nur mit einem verminderten Risiko für Typ-2-Diabetes, arterielle Hypertonie und kardiovaskuläre Erkrankungen assoziiert ist, sondern auch mit einer signifikanten Reduktion der Gesamtmortalität vergesellschaftet ist. Eine 2014 publizierte Metaanalyse von mehr als 43.000 Menschen aus 9 Querschnittstudien zeigte positive Effekte von moderatem Alkoholkonsum auf die Entstehung einer Fettlebererkrankung. Im Vergleich zu alkoholabstinenten Studienteilnehmern war der moderate Konsum von Alkohol nicht nur mit einer geringeren Rate an intrahepatischer Fettakkumulation, sondern auch mit einer signifikant reduzierten Wahrscheinlichkeit für die Entstehung einer Fibrose behaftet. Die Studie zeigte allerdings auch, dass regelmäßiger Alkoholkonsum bei NASH-Patienten mit einem wesentlich höheren Risiko behaftet ist, ein hepatozelluläres Karzinom zu entwickeln.

Problematisch bei der Interpretation dieser Daten ist die Tatsache, dass generell kein allgemeiner Konsens über das „hepatotoxische Quantum“ an Alkohol existiert. Weiters bestehen in unterschiedlichen Ländern Auffassungsunterschiede über den Alkoholgehalt eines sogenannten Standarddrinks (ca. 20 g in Japan, ca. 15 g in den USA, ca. 10 g in Europa). Problematisch ist außerdem, dass es dokumentiertermaßen klare geschlechtsspezifische Unterschiede hinsichtlich der Alkoholtoxizität gibt, dass die Metabolisierung von Alkohol unterschiedlich genetisch determiniert ist, dass es mögliche Unterschiede hinsichtlich der Qualität des Alkohols gibt (Wein/Bier/Spirituen), dass offensichtliche Unterschiede bzgl. des Trinkverhaltens existieren (konstanter versus intermittierender Alkoholkonsum) und dass die Angaben der Patienten in Hinblick auf

die konsumierte Alkoholmenge mitunter schlecht oder nicht nachvollziehbar sind. Die aktuelle Datenlage zeigt jedoch relativ klar, dass die Kombination von Alkoholkonsum und Adipositas synergistisch mit dem Risiko für die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms assoziiert ist. Die Gründe dafür sind komplex und nur unvollständig verstanden [16].

Zusammenfassend ist derzeit nicht klar, inwieweit moderater Alkoholkonsum in Hinblick auf die Fettlebererkrankung bzw. auch andere Faktoren des metabolischen Syndroms positiv oder negativ beeinflusst. Derzeit muss diese klinische Entscheidung auf individueller Basis getroffen werden. Gesichert ist jedoch, dass adipöse Patienten mit einer NASH bzw. mit einer fortgeschrittenen Fibrose als Hochrisikopopulation für eine progredient verlaufende Lebererkrankung betrachtet werden müssen und daher völlig alkoholabstinent bleiben sollten.

■ Ernährung und Lebensstilmodifikation bei NAFLD

Die aus pathophysiologischer Sicht treibenden Kräfte für die Entwicklung einer intrahepatischen Fettakkumulation und der damit verbundenen progredienten Hepatotoxizität sind eine übermäßige Zufuhr an Kalorien und damit verbunden eine „unausgewogene“ Ernährung in Kombination mit eingeschränkter oder fehlender körperlicher Aktivität. Diese Faktoren werden außerdem durch eine unterschiedliche genetische Suszeptibilität moduliert.

Generell besteht ein klarer Zusammenhang zwischen Übergewicht, Adipositas und der Prävalenz einer nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung sowie anderen Faktoren des metabolischen Syndroms. Unverstanden und faszinierend ist aber auch, dass es übergewichtige bzw. adipöse Menschen ohne Hinweise auf Faktoren des metabolischen Syndroms bzw. eine Lebererkrankung gibt (metabolisch gesunde Adipöse). Andererseits beobachten wir im klinischen Alltag normalgewichtige bzw. schlanke Patienten mit einer nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung („Lean-NAFLD“), die sowohl in diagnostischer als auch in therapeutischer Hinsicht eine besondere Herausforderung darstellen. In diesem Zusammenhang ist es wichtig, die mögliche pathogenetische Rolle der Leberfettakkumulation sowohl bei metabolisch gesunden, als auch bei schlanken Patienten mit einer Fettlebererkrankung in Hinblick auf die Entwicklung eines Typ-2-Diabetes und das generelle kardiovaskuläre Risiko zu verstehen. In diesem Zusammenhang dürfte vor allem Phasen von Gewichtszunahmen eine wichtige pathophysiologische Bedeutung zukommen. Diesbezüglich konnte in einer bemerkenswerten Studie gezeigt werden, dass übermäßige Kalorienzufuhr in unausgewogener Form mit einem hohen Anteil an Transfetten sehr rasch zu Gewichtszunahme, intrahepatischer Fettakkumulation und einem Anstieg der Transaminasen führt [17].

■ Körperliche Aktivität, Lebensstilmodifikation und Gewichtsabnahme

Es ist bekannt, dass sowohl Ausdauer- als auch Krafttraining ohne jegliche Ernährungsumstellung zu einer verminderten hepatischen Aufnahme von freien Fettsäuren, einer Reduktion des Triglyzerid-Turnovers und damit indirekt zu einer Leber-

fettreduktion unabhängig von einer Gewichtsabnahme führt. Darüber hinaus ist klar dokumentiert, dass die Kombination aus Ernährungsumstellung und vermehrter körperlicher Aktivität in Verbindung mit einer Gewichtsabnahme, die bis dato einzige effektive Maßnahme im therapeutischen Management der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung darstellt. Vilar-Gomez et al. konnten in einer kürzlich publizierten randomisierten prospektiven Studie anhand von 293 Patienten mit NASH zeigen, dass eine Kalorienrestriktion in Form einer Diät (Kohlenhydratanteil 64 %, Fett 22 %, Protein 14 %) in Kombination mit 200 min. Walking pro Woche bei denjenigen Patienten, die eine Gewichtsreduktion von 7–10 % des Ausgangsgewichtes erreichten, in einem hohen Prozentsatz nicht nur zu einer Resolution der NASH, sondern auch zu einer kompletten Regression der Fibrose nach 1 Jahr führte. Bemerkenswert war dabei vor allem aber auch, dass es selbst unter kontrollierten Bedingungen im Rahmen einer Studie lediglich 30 % der Patienten möglich war, eine signifikante Gewichtsreduktion von 5 % oder mehr des Ausgangsgewichtes zu erreichen [18].

Interessant ist in diesem Zusammenhang auch, dass es bei morbid adipösen Patienten mit einer NASH, 1 Jahr nach bariatrischer Chirurgie, bei 85 % der Patienten, die zumindest 25 % ihres Ausgangsgewichtes verloren hatten, zu einer kompletten Resolution der NASH gekommen ist. Bei 34 % der Pat. kam es außerdem zu einer Regression der Fibrose [19]. Dies impliziert, dass die bariatrische Chirurgie bei gut charakterisierten, ausgewählten Patienten eine Option darstellen könnte. Zum jetzigen Zeitpunkt ist jedoch unklar, welche Kriterien für die Patientenauswahl herangezogen werden sollen und welche chirurgische Verfahren die tatsächlich optimalen darstellen, um optimale Ergebnisse bei minimalem Risiko erreichen zu können.

■ Zusammenfassung

Die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung ist ein außerordentlich heterogenes Krankheitsbild mit einer komplexen Pathophysiologie, für die aktuell keine medikamentöse Therapie existiert. Wir benötigen ein besseres Verständnis vom genetischen Hintergrund dieser Erkrankung, dem natürlichen Verlauf und auch hinsichtlich der Definition von Therapieendpunkten. Derzeit gilt als gesichert, dass eine Gewichtsabnahme entweder durch Lebensstilmodifikation in Kombination mit körperlicher Aktivität oder durch bariatrisch-chirurgische Maßnahmen in einem Ausmaß von 7–10 % zu einer signifikanten Besserung der Lebererkrankung führen.

Aus ernährungsmedizinischer Sicht sollte darüber hinaus der übermäßige Konsum von Fruktose ebenso wie der Genuss von Transfetten reduziert werden. Aus mehreren Studien ist nun klar dokumentiert, dass mehrere Tassen Kaffee täglich hepatoprotektiv sein dürften.

Da die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung mit einem erhöhten Risiko sowohl für intra- als auch für extrahepatische

Malignome einhergeht, sind hier entsprechende Screening- (Kolonkarzinom) sowie Surveillance-Programme (hepatozelluläres Karzinom, intrahepatisches cholangiozelluläres Karzinom) zu implementieren.

Literatur:

- Thaler H. The fatty liver and its pathogenic relation to liver cirrhosis. *Virchows Arch Pathol Anat Physiol Klin Med* 1962; 335: 180–210.
- Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ et al. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980; 55: 434–8.
- Williams CD, Stengel J, Asike MI et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology* 2011; 140: 124–31.
- Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multi-system disease. *J Hepatol* 2015; 62 (Suppl): S47–64.
- Wong VW, Wong GL, Tsang SW et al. High prevalence of colorectal neoplasm in patients with non-alkoholic steatohepatitis. *Gut* 2011; 60: 829–36.
- Stadlmayr A, Aigner E, Steger B et al. Non-alkoholic fatty liver disease: an independent risk factor for colorectal neoplasia. *J Intern Med* 2011; 270: 41–9.
- Aigner E, Stadlmayr A, Huber-Schönauer et al. Gender- and site-specific differences of colorectal neoplasia relate to vitamin D. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 1341–8.
- Wong RJ, Aguilar M, Cheung R et al. Non-alkoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology* 2015; 148: 547–55.
- Tilg H, Moschen AR. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology* 2010; 52: 1836–46.
- Schnabl B, Brenner DA. Interactions between the intestinal microbiome and liver diseases. *Gastroenterology* 2014; 146: 1513–24.
- Sapp V, Gaffney L, EauClaire SF et al. Fructose leads to hepatic steatosis in zebrafish that is reversed by mechanistic target of rapamycin (mTOR) inhibition. *Hepatology* 2014; 60: 1581–92.
- Song M, Schuschke DA, Zhou Z et al. High fructose feeding induces copper deficiency in Sprague-Dawley rats: a novel mechanism for obesity related fatty liver. *J Hepatol* 2012; 56: 433–40.
- White JS. Misconceptions about high-fructose corn syrup: is it uniquely responsible for obesity, reactive dicarbonyl compounds, and advanced glycation endproducts? *J Nutr* 2009; 139: 1219S–1227S.
- Vitaglione P, Morisco F, Mazzone G et al. Coffee reduces liver damage in a rat model of steatohepatitis: the underlying mechanisms and the role of polyphenols and melanoidins. *Hepatology* 2010; 52: 1652–61.
- Chen S, Teoh NC, Chitturi S et al. Coffee and non-alkoholic fatty liver disease: brewing evidence for hepatoprotection? *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 435–41.
- Sookoian S, Pirola CJ. How safe is Moderate Alcohol Consumption in Overweight and Obese Individuals? *Gastroenterology* 2016; doi: 10.1053/j.gastro.2016.01.002. [Epub ahead of print].
- Marchesini G, Petta S, Dalle Grave R. Diet, weight loss, and liver health in nonalcoholic fatty liver disease: Pathophysiology, evidence, and practice. *Hepatology* 2015; doi: 10.1002/hep.28392. [Epub ahead of print].
- Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology* 2015; 149: 367–78.e5; quiz e14–5.
- Lassailly G, Caiazzo R, Buob D et al. Bariatric Surgery Reduces Features of Non-alkoholic Steatohepatitis in Morbidly Obese Patients. *Gastroenterology* 2015; 149: 379–88; quiz e15–6.

Prim. Univ.-Prof. Dr. med. Christian Datz

Geboren 1960. Medizinstudium an der Leopold-Franzens-Universität Innsbruck, Promotion 1985. Von 1990 bis 1995 Ausbildung zum Facharzt für Innere Medizin an der Landesklinik für Innere Medizin I am St. Johanns-Spital Salzburg. 1996 Aufenthalt als Senior Research Fellow am King's College Hospital London. Seit 1998 Facharzt für Gastroenterologie und Hepatologie. 2001 Habilitation in Innerer Medizin an der Leopold-Franzens-Universität Innsbruck. 2003 Facharzt für Nephrologie. 2009 Verleihung des Titels „Universitätsprofessor“ der Medizinischen Universität Wien. Seit 2004 Leiter der Internen Abteilung am Krankenhaus Oberndorf/Salzburg, seit 2008 Vorstand der Abteilung für Akutgeriatrie und Remobilisation ebenda und seit 2010 Ärztlicher Leiter der Gemeinnützigen Oberndorfer Krankenhaus GmbH.



Österreichisches Benchmarking ERCP – Jahresbericht 2015

C. Kapral¹, C. Duller²

Aus der ¹4. Internen Abteilung, Krankenhaus der Elisabethinen Linz, und ²Institut für Angewandte Statistik, Johannes-Kepler-Universität Linz

■ Einleitung

Die ÖGGH initiierte 2006 das Projekt „Benchmarking ERCP“ in Zusammenarbeit mit dem Institut für Angewandte Statistik der Johannes-Kepler-Universität Linz. Dieses Projekt wurde im Jahr 2008 für ein Update unterbrochen und im darauffolgenden Jahr fortgesetzt. Seither läuft das Projekt als permanentes Qualitätssicherungsprogramm auf freiwilliger Basis und versteht sich als Serviceleistung der ÖGGH. Wir überblicken damit 9 Jahre mit insgesamt 25.611 Untersuchungen.

Im Rahmen des Benchmarkings wird österreichweit anonymisiert die Ergebnisqualität der endoskopisch-retrograden Cholangiopankreatikographie in verschiedenen endoskopisch tätigen Zentren erhoben und vergleichend ausgewertet. Die Datenerfassung erfolgt über eine Online-Eingabemaske; sowohl die teilnehmenden Zentren als auch die Untersucher bleiben anonym. Die jeweiligen Zentren erhalten nach Abschluss eines Kalenderjahres sowohl eine Statistik über die eigenen Daten als auch eine Auswertung dieser Daten im Vergleich zu den gepoolten Daten der anderen teilnehmenden Zentren, die als Benchmark dienen. Individuelle Probleme in Hinblick auf Erfolgs- und Komplikationsraten können somit erkannt und

verbessert werden. Als zusätzlichen Bonus erhält jedes Zentrum für die Teilnahme ein Zertifikat der ÖGGH.

■ Benchmarkdaten ERCP Österreich 2015

Allgemeines

Im Jahr 2015 wurden von insgesamt 21 Zentren (siehe Tabelle 1) 3004 Untersuchungen im Rahmen des Benchmarkings ERCP, davon 54,5 % bei Frauen und 44,3 % bei Männern, durchgeführt. Bei 1,2 % erfolgte keine Geschlechtsangabe. 94,8 % der ERCPs erfolgten mit therapeutischer Indikation. Bei 40,7 % aller Untersuchungen lag eine schwere Erkrankung vor (kardiale oder respiratorische Insuffizienz, KHK, Leberzirrhose oder Sonstige).

23,2 % der Patienten standen zum Zeitpunkt der Untersuchung unter einem Gerinnungshemmer (Vit. K-Antagonist 2,0 %; ASS 9,4 %; Clopidogrel 1,7 %; Ticagrelor 2,0 %; Prasugrel 8,7 %; DOAK 0,8 %; NMH 8,7 %; Sonstige 0,8 %). Eine Antibiotikaphylaxe wurde in 48,5 % durchgeführt. Eine Pankreatitisprophylaxe erfolgte in 36,7 %, und zwar mit rektalem Diclofenac/Indomethacin in 35,6 % und mit Pankreasstent (ausschließlich zur Prophylaxe) in 3,1 %. Sowohl ein Stenting als auch eine rektale NSAR-Applikation erfolgten bei 2,0 %. Im Jahr 2010 war die Pankreatitisprophylaxe gesamt mit 4,0 % noch sehr niedrig und ist seither kontinuierlich angestiegen.

Die Sedoanalgesie mit einem zweiten anwesenden Arzt erfolgte bei 50,4 % und ohne zweiten anwesenden Arzt bei 22,4 % aller Eingriffe. Bei 15,4 % erfolgte der Eingriff in Allgemeinnarkose; bei 11,7 % erfolgte bezüglich der Sedierungsart keine Angabe. Außerhalb der Kernarbeitszeit wurden 4,7 % aller ERCPs durchgeführt. Die Aufteilung nach Schwierigkeitsgrad nach Cotton war wie folgt (dieses Grading ist in Tabelle 2 angeführt): 13,1 % Grad 1, 52,6 % Grad 2, 28,4 % Grad 3, 5,9 % Grad 4.

Erfolgsraten

Die Papille konnte in 97,3 % erreicht werden. Der gewünschte Gang konnte in 91,4 % dargestellt und in 90,2 % sondiert werden. Von der ASGE werden Kanülierungsraten von 80–90 % gefordert. Die therapeutische Zielsetzung wurde in 84,9 % erreicht.

Interventionen

In 56,7 % der Untersuchungen wurde eine Papillotomie durchgeführt. Eine Steinextraktion aus dem biliären System erfolgte in 47,5 %, was nach wie vor die Hauptindikation für eine ERCP darstellt. Ein biliäres Stenting wurde in 30,5 % und ein pankreatisches Stenting in 7,2 % der Untersuchungen durchgeführt.

Tabelle 1: Teilnehmende Zentren 2015 in alphabetischer Reihenfolge

A.ö. Ladislaus-Batthyány-Strattmann Krankenhaus Kittsee, Interne Abteilung
Klinikum Kreuzschwestern Wels, I. Interne Abteilung
Krankenanstalt Rudolfstiftung Wien, 4. Medizinische Abteilung mit Gastroenterologie, Hepatologie und Zentralendoskopie
Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Eisenstadt, Innere Medizin II
Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Linz, Interne Abteilung
Krankenhaus der Barmherzigen Brüder St. Veit/Glan, Abteilung Innere Medizin
Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern Ried, Innere Medizin I
Krankenhaus der Elisabethinen Linz, Interdisziplinäre Endoskopie
Krankenhaus St. Josef Braunau, Innere Medizin 2
Landeskrankenhaus Waldviertel Zwettl, Chirurgische Abteilung
Landeskrankenhaus Wiener Neustadt, I. Interne Abteilung
LKH-Univ. Klinikum Graz, Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin
LKH Deutschlandsberg, Abteilung für Innere Medizin
LKH Feldbach-Fürstenfeld, Abteilung für Innere Medizin
LKH Graz-West, Department für Gastroenterologie mit Infektiologie, Abteilung für Innere Medizin
LKH Judenburg-Knittelfeld, Abteilung für Innere Medizin
LKH Leoben-Eisenerz, Department für Gastroenterologie und Hepatologie
LKH Schärding, Chirurgie und Innere Medizin
LKH Wagna, Medizinische Abteilung
LKH Wolfsberg, Abteilung für Innere Medizin
Universitätsklinikum St. Pölten, Innere Medizin 2

Komplikationsraten

Blutungen traten in 3,4 % (103 Fälle) auf, von denen 8 Fälle (entspricht 0,3 % aller Fälle) klinisch relevant waren (Hb-Abfall ≥ 3 mg/dl, transfusionspflichtig, interventionspflichtig).

Perforationen, definiert als radiologisch nachgewiesene freie oder retroperitoneale Luft, traten in 0,5 % (15 Fälle) auf.

Die Post-ERCP-Pankreatitis ist im Rahmen des Benchmarkings nach Cotton als neu aufgetretene oder verstärkte abdominelle Beschwerden mit einer zumindest dreifachen Pankreasenzymerrhöhung 24 bis 48 Stunden postinterventionell definiert. Diese Komplikation trat in 4,0 % (120 Fälle) auf; entsprechend der Atlanta-Klassifikation wiesen 3,8 % einen milden Verlauf auf.

Eine Cholangitis definiert als postinterventioneller Temperaturanstieg über 38° C, Leukozytose und Schmerzen trat in 0,9 % aller Eingriffe auf.

Kardiopulmonale Komplikationen sind mit systolischer Hypotension unter 90 mmHg länger als 5 Minuten, Sauerstoffsättigung unter 90 % länger als 5 Minuten, ungeplante Intubation oder Reanimation festgelegt. Kardipulmonale Komplikationen traten bei 0,7 % (22 Fälle) aller Eingriffe auf.

Sonstige Komplikationen, die frei angegeben werden können, wurden mit 0,6 % (18 Fälle) gemeldet. Eine Übersicht der Komplikationsraten über die Jahre ist in Tabelle 3 dargestellt.

Im Rahmen der Benchmarkings wurden 5 Todesfälle gemeldet, deren Ursachen waren dreimal kardiopulmonale Komplikationen, einmal Cholangitis und einmal Post-ERCP-Pankreatitis.

Tabelle 2: Schwierigkeitsgrad nach Cotton

Bei folgenden Situationen wird der Schwierigkeitsgrad pro ausgewähltem Feld um 1 Grad erhöht (bis maximal 4):

- Z. n. B II
- Außerhalb der Kernarbeitszeit
- Kind < 3a
- Folgeuntersuchung nach erfolgloser ERCP

Grad 1:

Tiefe Gangsondierung über Papilla major (diagnostisch)
Aspiration von Galle
Entfernung/Wechsel biliärer Stents

Grad 2:

Entfernung von Gallengangsteinen < 10 mm
Therapie von Gallenganglecks
Therapie extrahepatische Gallengangstenosen
Prophylaktischer Pankreasstent
Papillotomie der Majorpapille

Grad 3:

Entfernung von Gallengangsteinen > 10 mm
Mechanische Lithotripsie
Kanülierung /Therapie über Minorpapille bei Pankreas divisum
Entfernung von nach proximal dislozierten Gallengangstents
Cholangioskopie, intraduktale EUS, intraduktale Biopsie
Therapie akuter und rezidivierender Pankreatitis
Therapie von Pankreasgangstenosen
Therapie mobiler Pankreassteine < 5 mm
Therapie hilärer Tumoren
Therapie biliärer Stenosen am Hilus und intrahepatisch
Therapie einer SOD $\pm$ Manometrie

Grad 4:

Therapie von nach innen dislozierten Pankreasstents
Intraduktale Therapie (photodynamische Therapie, RFA, elektrohydraulische Lithotripsie)
Impaktierte und/oder > 5 mm Pankreassteine
Intrahepatische Steine
Papillektomie
ERCP nach Whipple-OP oder Roux-Y

Tabelle 3: Übersicht Komplikationsraten 2006 bis 2015

	2006 %	2007 %	2009 %	2010 %	2011 %	2012 %	2013 %	2014 %	2015 %	Total %	ASGE* %
Anzahl ERCP	3251	1587	2546	2960	3254	3178	2974	2857	3004	25611	
Komplikationen Gesamt	11,7	10,4	8,4	10,5	9,8	11,6	9,5	10,0	9,3	10,2	
Pankreatitis	5,1	4,3	4,0	4,2	3,2	4,1	2,5	3,7	4,0	3,9	1,6–15,7
Blutungen	3,6	3,7	2,2	4,2	3,9	4,6	4,1	4,0	3,4	3,8	1,3
Klinisch relevant	0,5	0,8	0,2	0,4	0,3	0,4	0,4	0,4	0,3	0,4	0,4
Cholangitis	1,9	1,0	1,3	0,9	1,5	1,4	1,0	1,0	0,9	1,2	1 %
Perforationen	0,6	0,8	0,6	0,6	0,6	0,4	0,8	0,5	0,5	0,6	0,1–0,6
Kardiopulmonal	1,0	1,0	1,2	1,5	1,2	0,7	0,9	1,0	0,7	1,0	1
Sonstige	n.e.**	n.e.**	n.e.**	n.e.**	n.e.**	1,3	1,2	1,3	0,6	1,1	
Exitus	0,09	0,06	0,08	0,07	0,00	0,09	0,07	0,07	0,17	0,08	0,2

*American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE). Guideline: Complications of ERCP. Gastrointest Endosc 2012; 75: 467–473.

** n.e. steht für nicht erhoben, sonstige Komplikationen wurden erstmals 2012 erhoben.

Diagnosen

Die Abschlussdiagnose stimmte mit der Verdachtsdiagnose und damit mit der Indikation in 82,0 % der Fälle vollkommen und in 10,1 % der Fälle teilweise überein. Die Aufschlüsselung der abschließenden Diagnosen war mit Mehrfachnennungen wie folgt: Cholangitis 14,4 %, Gallengangsteine 48,3 %, intrahepatische Konkrementen 1,3 %, Pankreasgangsteine 1,9 %, Gallengangstenose 29,4 %, Pankreasgangstenose 3,3 %, Papillentumor 1,8 %, biliäre Pankreatitis 5,9 %, chronische Pankreatitis 5,1 %, Sphinkter-Oddi-Dysfunktion 1,4 %, Z. n. LTX 0,6 %, Galleleck 2,2 %, Sonstige 23,1 %.

Danksagung

Die Autoren bedanken sich bei den teilnehmenden Zentren, die mit der Dateneingabe den Überblick über die Patientensicherheit bei ERCP in Österreich ermöglichen. Anfragen über Details zu den Benchmarkdaten können an die Autorinnen gerichtet werden: christine.kapral@elisabethinen.or.at oder christine.duller@jku.at.

Literatur (Publikationen aus dem Benchmarking ERCP):

- Kapral C, Duller C, Wewalka F, Kerstan E, Vogel W, Schreiber F. Case volume and outcome of endoscopic retrograde cholangiopancreatography: results of a nationwide Austrian benchmarking project. *Endoscopy* 2008; 40: 625–30.
- Kapral C, Wewalka F, Duller C. Benchmarking ERCP in Österreich: Sind wir gut genug für unsere Patienten? *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 12–5.
- Kapral C, Mühlberger A, Wewalka F, Duller C, Knoflach P, Schreiber F, Working Groups Quality Assurance and Endoscopy of Austrian Society of Gastroenterology and Hepatology (OeGGH). Quality assessment of endoscopic retrograde cholangiopancreatography: results of a running nationwide Austrian benchmarking project after 5 years of implementation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24: 1447–54.
- Wagner H, Duller C. Bayesian model selection for logistic regression models with random intercept. *Comput Statistics & Data Analysis (CSDA)* 2012; 56: 1256–75.
- Wewalka F, Duller C, Petritsch W, Kapral C, für die Arbeitsgruppe Qualitätssicherung der ÖGGH. ERCP außerhalb der Kernarbeitszeit – ein unabhängiger Risikofaktor? *Z Gastroenterol* 2014; 52: 480.
- Kapral C, Duller C. Österreichisches Benchmarking ERCP- Jahresbericht 2014. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 20–2.

Korrespondenzadresse:

OA Priv.-Doz. Dr. Christine Kapral
Abteilung für Innere Medizin 4
Gastroenterologie und Hepatologie,
Stoffwechsel- und Ernährungsmedizin und Endokrinologie
Krankenhaus der Elisabethinen Linz GmbH
A-4020 Linz, Fadingerstraße 1
E-Mail: christine.kapral@elisabethinen.or.at

Impressum

Herausgeber/Chefredaktion:

Univ.-Prof. Dr. Markus Peck-Radosavljevic
Abteilung Gastroenterologie & Hepatologie,
Endokrinologie und Nephrologie
Klinikum Klagenfurt am Wörthersee
A-9020 Klagenfurt, Feschnigstraße 11
E-mail: markus@peck.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

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

Druck: Ueberreuter Print u. Packaging
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 leichten Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.

Aktuelle Bilder: Verlaufskontrolle eines serösen Zystadenoms des Pankreas

W. Schima



Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, KH Göttlicher Heiland, KH der Barmherzigen Schwestern und St. Josef-Krankenhaus, Wien

Eine 72-jährige Patientin wurde 2010 wegen eines gynäkologischen Malignoms einem CT-Staging unterzogen, welches einen 4,1 cm großen mikrozystischen Tumor der Pankreascauda zeigte (Abb. 1A), typisch für ein seröses Zystadenom. Da die Patientin diesbezüglich asymptomatisch war, wurde beschlossen, im Rahmen der onkologischen Nachsorge eine Verlaufskontrolle durchzuführen. Eine Folgeuntersuchung

2011 ergab keinerlei Änderung (Abb. 1B). Als die Patientin 2016 aus anderen Gründen einer Kontrastmittel-verstärkten MDCT des Abdomens unterzogen wurde, zeigte sich eine geringe Größenzunahme des Tumors auf 5,5 cm (Abb. 2, Video 1). Es fanden sich weiterhin keine Malignitätszeichen. Da die mittlerweile 77-jährige Patientin weiterhin asymptomatisch war, wurde von einer Resektion Abstand genommen.

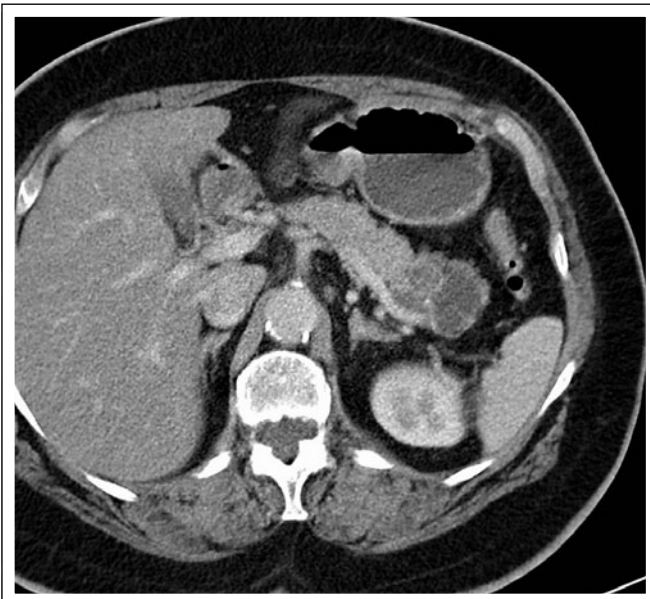


Abbildung 1A: Die Kontrastmittel-verstärkte MDCT von 2010 zeigte einen 4,1 cm großen mikrozystischen Tumor der Pankreascauda.

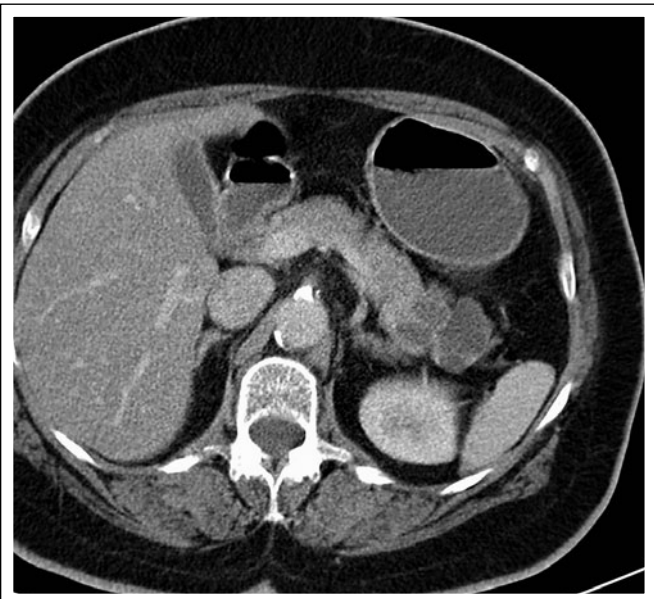
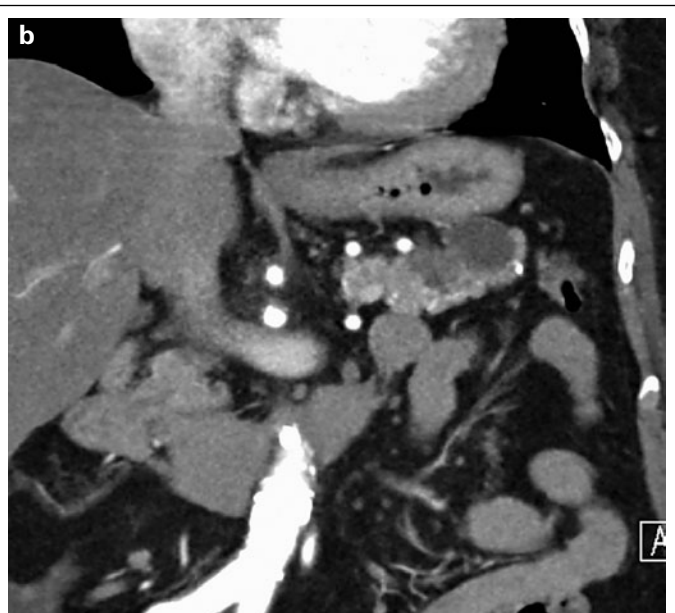
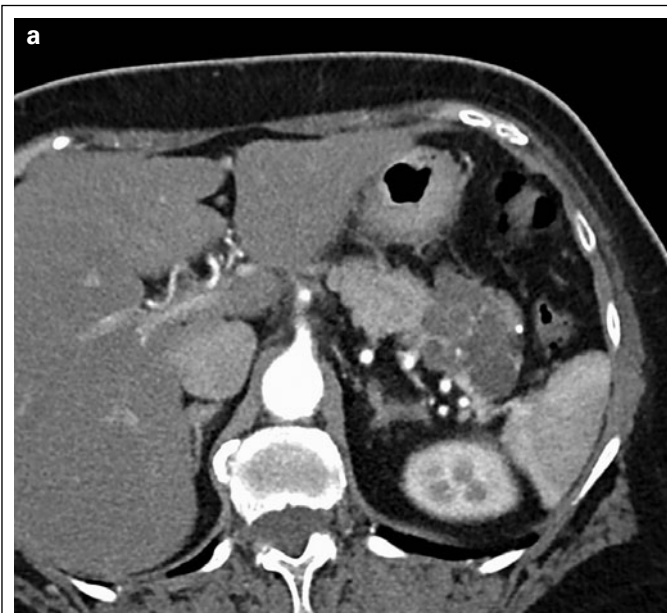
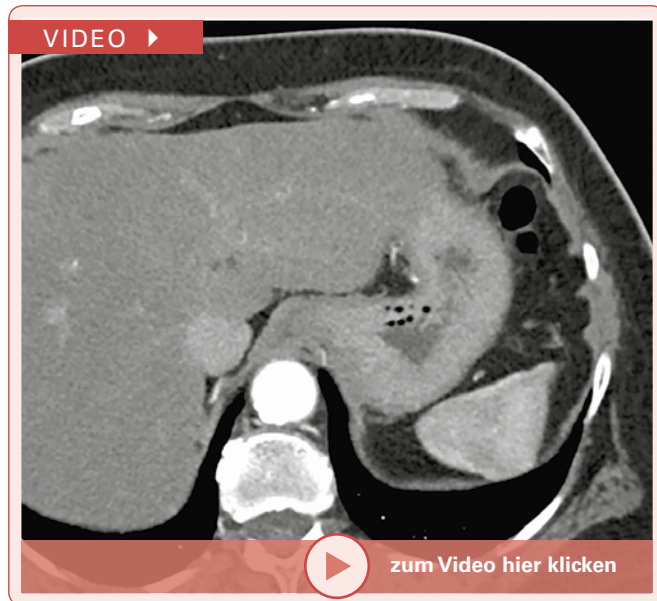


Abbildung 1B: Bei der Verlaufskontrolle 2011 zeigte sich keine Größenzunahme.



Abbildungen 2A, B: Die CT-Kontrolle 2016 (A, axial, B, coronal) zeigte eine geringe Größenzunahme auf 5,5 cm Durchmesser.



Video 1: Die KM-verstärkte MDCT in der arteriellen Phase zeigt gut die multizystische Struktur des Tumors mit kleinsten Verkalkungen.

Die serös-zystische Neoplasie (SCN oder „seröses Zystadenom“) ist ein seltener zystischer Tumor, der in der radiologischen Praxis im Vergleich zu anderen zystischen Pankreasläsionen sicher weniger häufig beobachtet wird, als in chirurgisch-pathologischen Serien beschrieben (ca. 10–20 %) [1]. Der häufigste Subtyp der SCN ist das mikrozystische Adenom, welches typische bildgebende Features mit multiplen kleinen Zysten (≤ 2 cm), evtl. mit Verkalkungen, aufweist. Dieser Subtyp ist bildgebend meist eindeutig zu diagnostizieren. Der seltene oligozystische (oder makrozystische) Subtyp kann leicht mit einem muzinösen (ebenfalls makrozystischen) Zystadenom in der CT oder MRT verwechselt werden. Deshalb ist hier die endosonographisch-gezielte Zystenpunktion zur Differenzierung anzuraten [2]. Die SCN ist generell ein benigner Tumor und bedarf keiner Therapie, solange sie nicht

durch Lage oder Größenwachstum symptomatisch wird. Eine maligne Entartung wird auch in großen Serien extrem selten beschrieben [3].

Die Indikation zur Resektion wird kontroversiell diskutiert. Tseng et al. [4] fanden in ihrer Studie, dass SCN ab 4 cm Durchmesser ein durchschnittliches Größenwachstum von ca. 2 cm/Jahr aufwiesen und postulierten daher, dass SCN ab dieser Größe und symptomatische Patienten unabhängig von der Größe chirurgisch zu behandeln seien. Eine rezente Studie mit 2622 Patienten mit SCN konnte zeigen, dass SCN eine sehr geringes Größenwachstum aufweisen (durchschnittlich 0,4 cm/Jahr) und die Patienten selten symptomatisch werden, sodass die Indikation zur Resektion sehr zurückhaltend gestellt werden sollte [3].

Literatur:

1. Esposito I, Schlitter AM, Klöppel G. Zystische Pankreastumoren: Klassifikation und malignes Potential. J Gastroenterol Hepatol Erkr 2011; 9 (3): 30–6
2. Allen PJ, Qin LX, Tang L, Klimstra D, Brennan MF, Lokshin A. Pancreatic cyst fluid protein expression profiling for discrimination between serous cystadenoma and intraductal papillary mucinous neoplasms. Ann Surg 2009; 250: 754–60.
3. Jais B, Rebours V, Malleo G, et al. Serous cystic neoplasm of the pancreas: a multinational study of 2622 patients under the auspices of the International Association of Pancreatology and European Pancreatic Club (European Study Group on Cystic Tumors of the Pancreas). Gut 2016; 65: 305–12.
4. Tseng JF, Warshaw AL, Sahani DV, Lauwers GY, Rattner DW, Fernandez-del Castillo C. Serous cystadenoma of the pancreas: tumor growth rates and recommendations for treatment. Ann Surg 2005; 242: 413–9.

Korrespondenzadresse:

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



Die entsprechenden Filme finden Sie unter www.kup.at/A13448
 oder mittels Eingabe von A13448 in ein Suchfeld auf www.kup.at
 (Zum Abspielen der Filme ist die Installation des Adobe Flash Players erforderlich)

Für Sie gelesen

Zusammengefasst von H. Leitner

■ Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study

Tabernero J et al., *Lancet Oncol* 2015; 16: 499–508.

Einleitung

Das Kolorektalkarzinom (CRC) ist weltweit die dritthäufigste Krebserkrankung. Bei rund der Hälfte der Patienten metastasiert das Kolorektalkarzinom im Krankheitsverlauf, womit eine ungünstige Prognose mit einem mittleren 5-Jahresüberleben von nur 13 % assoziiert ist. Angiogenese-Inhibitoren in Kombination mit Chemotherapie sind der allgemein akzeptierte Standard der Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms (mCRC). Dabei haben sich Substanzen, die an zirkulierenden VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), insbesondere VEGF-A, binden, als wirksam erwiesen.

Der VEGF-Rezeptor-2 (VEGFR-2) ist der wichtigste Rezeptor der durch den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor induzierten Angiogenese. Es konnte gezeigt werden, dass die Interaktion zwischen VEGF-A und VEGFR-2 eine wichtige Rolle für das Gefäßwachstum im Tumor spielt. Durch Blockade von VEGFR-2 wird diese Interaktion unterbrochen. Ramucirumab (Cyramza®) ist ein humaner Antikörper, der spezifisch an die extrazelluläre Domäne des VEGFR-2 bindet, die Bindung sämtlicher VEGF-Liganden blockiert und dadurch die Aktivierung des VEGF-Rezeptors-2 und der nachgeordneten Signalkaskaden verhindert. Im Tiermodell konnte auch gezeigt werden, dass diese Blockade das Tumorstadium bei kolorektalen Karzinomen, die sich gegenüber anderen antiangiogenen Substanzen resistent gezeigt haben, reduzieren kann.

Methode

In der internationalen Phase-III-Studie RAISE wurde bei Patienten mit mCRC

eine Zweitlinientherapie mit Ramucirumab plus FOLFIRI (Irinotecan, Folinsäure und 5-Fluorouracil) mit Placebo in Kombination mit FOLFIRI verglichen. 1.072 Patienten mit mCRC, die unter oder nach einer Erstlinientherapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und Fluoropyrimidin progredient waren, wurden in das Protokoll eingeschlossen. Die Patienten erhielten alle 2 Wochen (14-Tage-Zyklus) entwe-

der 8 mg/kg Ramucirumab oder Placebo, gefolgt von FOLFIRI, bis zur radiographisch bestätigten Tumorprogression, dem Auftreten intolerabler Nebenwirkungen oder bis zum Tod. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben, sekundäre Endpunkte schlossen das progressionsfreie Überleben (PFS), den objektiven Tumor-Response sowie die Tumorkontrolle ein.

Ergebnisse

Die Datenauswertung zeigte, dass das Gesamtüberleben unter Ramucirumab plus FOLFIRI im Vergleich zu Placebo plus FOLFIRI signifikant verlängert werden konnte (13,3 Monate vs. 11,7 Monate ($p = 0,0219$)) (Abb. 1). Auch hinsichtlich des PFS wurde ein signifikanter Vorteil in der Ramucirumab-Gruppe beobachtet (5,7 vs. 4,5 Mona-

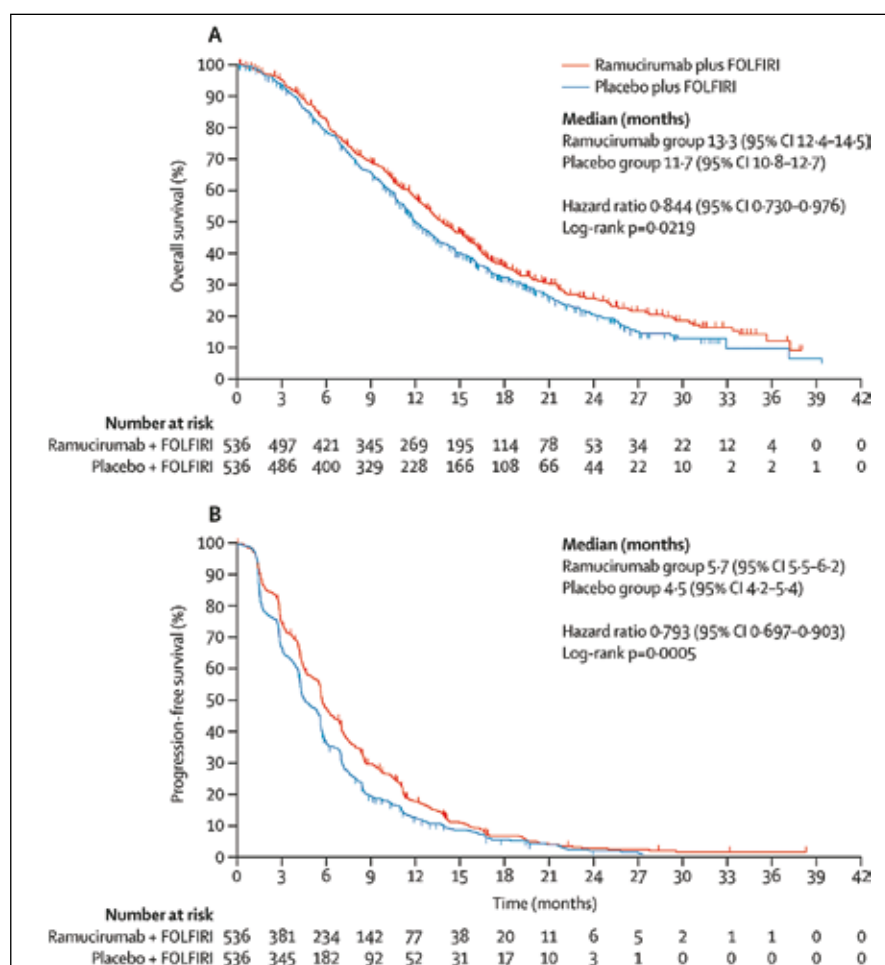


Abbildung 1: Statistisch signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens (A) und des progressionsfreien Überlebens (B) unter Ramucirumab (Reprinted from *Lancet Oncology* 16; 499–508, Tabernero J et al., © 2015, with permission from Elsevier)

te; $p = 0,0005$). Diese Überlebensvorteile zeigten sich in sämtlichen präspezifizierten Subgruppen, unabhängig von der Aggressivität des Tumors oder dem KRAS-Exon 2-Mutationsstatus. Hinsichtlich objektiver Tumor-Response-Rate und Tumorkontrolle fanden sich keine Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen.

Die Addition von Ramucirumab zu FOLFIRI führte zu einer Erhöhung von Grad-3- bis -5-Nebenwirkungen. 11 % der Patienten in der Ramucirumab-Gruppe und 4 % der Patienten im Placebo-Arm brachen die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen wie Neu-

tropenie, Thrombozytopenie, Diarrhö, Stomatitis und Proteinurie ab. Auch Hypertonie und Fatigue traten unter Ramucirumab häufiger auf. Mit Dosisanpassungen und supportiven Maßnahmen blieben die meisten der unerwünschten Ereignisse beherrschbar. So zeigten sich hinsichtlich der Lebensqualität der Patienten keine dauerhaften Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen.

Fazit

Die RAISE-Studie zeigt, dass die Kombination von Ramucirumab mit FOLFIRI eine effektive Zweitlinientherapie für Patienten mit metastasiertem CRC darstellt. Die Stärke von RAISE

ist, dass die gewählte Studienpopulation mit Patienten im klinischen Alltag sehr gut vergleichbar ist. So waren auch Patienten mit Krankheitsprogression zu allen möglichen Zeitpunkten nach antiangiogener Erstlinientherapie, inklusive solche mit schnell wachsenden Tumoren, eingeschlossen. Die Autoren schließen damit, dass prädiktive Biomarker, die das individuelle Ansprechen von Patienten auf eine antiangiogene Therapie vorhersagen, die Ergebnisse verbessern könnten.

Korrespondenzadresse:

Mag. Harald Leitner

E-mail: hl@teamword.at

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 4

BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: **Viekirax 12,5 mg/75 mg/50 mg Filmtabletten, Exviera 250 mg Filmtabletten** **ZUSAMMENSETZUNG:** **Viekirax:** Jede Filmtablette enthält 12,5 mg Ombitasvir, 75 mg Paritaprevir und 50 mg Ritonavir. **Exviera:** Jede Filmtablette enthält 250 mg Dasabuvir (als Natrium-Monohydrat). **ANWENDUNGSGEBIETE:** 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 Fachinformationen. **GEGENANZEIGEN:** **Viekirax:** 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, Methylethylergometrin, 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*), Mitotan, 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. **Exviera:** 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*), Mitotan, 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:** **Viekirax:** **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). **Exviera:** **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 4UB, Vereinigtes Königreich **VERTRETUNG DES ZULASSUNGSINHABERS IN ÖSTERREICH:** AbbVie GmbH, 1230 Wien **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:** 07/2015

Positive CHMP-Empfehlung für Viekirax® + Exviera® ohne Ribavirin zur Therapie von Hepatitis-C-Patienten mit Genotyp 1b und kompensierter Leberzirrhose (Child-Pugh A)

- Indikationserweiterung in Europa basiert auf sehr hohen Heilungsraten der Phase-IIIb-Studie TURQUOISE-III zu Viekirax® (Ombitasvir / Paritaprevir / Ritonavir) + Exviera® (Dasabuvir) ohne Ribavirin.
- 100 % Heilungsrate (n = 60 / 60) bei Patienten mit chronischer Hepatitis C vom Genotyp 1b und kompensierter Leberzirrhose (Child-Pugh A) über 12 Wochen.
- Kein Patient brach die Behandlung aufgrund unerwünschter Ereignisse ab.

Wien, 9. Februar 2016 – AbbVie, ein globales forschendes BioPharma-Unternehmen, gab bekannt, dass der Europäische Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) der European Medicines Agency (EMA) eine positive Empfehlung für die Anwendung von Viekirax® (Ombitasvir / Paritaprevir / Ritonavir) + Exviera® (Dasabuvir) ohne Ribavirin (RBV) bei Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus- (HCV-) Infektion vom Genotyp 1b (GT1b) mit kompensierter Leberzirrhose (Child-Pugh A) erteilt hat.

„Die positive CHMP-Empfehlung bringt uns einen bedeutenden Schritt näher an eine ribavirinfreie Therapieoption für GT1b-Patienten mit kompensierter Leberzirrhose. In unseren klinischen Studien konnte diese durch hohe Heilungsraten und keinem einzigen Therapieabbruch überzeugen“, erklärt Michael Severino, MD, Executive Vice President, Research & Development und Chief Scientific Officer, AbbVie. „Dieser Meilenstein unterstreicht unseren kontinuierlichen Einsatz, um zusätzliche Therapieoptionen im Bereich Hepatitis C anbieten zu können. Wir freuen uns auf die abschließende Empfehlung durch die Europäische Prüfstelle.“

Etwa 160 Millionen Menschen sind weltweit mit HCV infiziert [1]. GT1

ist der häufigste HCV-Genotyp und ist weltweit für 60 % der Fälle verantwortlich. In Europa und auch Deutschland ist der Subgenotyp GT1b am weitesten verbreitet. Er macht etwa 47 % der insgesamt neun Millionen chronischen HCV-Infektionen in Europa aus [2].

Die CHMP-Empfehlung zum Änderungsantrag (Typ 2) für Viekirax® + Exviera® wird durch Ergebnisse der Phase-IIIb-Studie TURQUOISE-III gestützt. Diese ist Teil von AbbVies umfassendem klinischem Studienprogramm, in dem die Wirksamkeit und Sicherheit des Therapieregimes in einer breiten GT1-Patientenpopulation untersucht wurde. TURQUOISE-III ist eine Phase-IIIb-Studie zu Viekirax® + Exviera® ohne RBV über 12 Wochen bei GT1b-Patienten mit kompensierter Leberzirrhose. Die Ergebnisse der Studie belegen für alle Studienteilnehmer (n = 60 / 60) mit chronischer HCV-Infektion vom GT1b mit kompensierter Leberzirrhose (Child-Pugh A) ein anhaltendes virologisches Ansprechen (sustained virologic response, SVR) 12 Wochen nach Therapieende mit Viekirax® + Exviera® ohne RBV – das heißt die Heilungsrate lag bei 100 %. Kein Patient brach die Behandlung aufgrund unerwünschter Ereignisse (UE) ab. Die am häufigsten berichteten UE (> 10 %) waren Erschöpfung (22 %), Durchfall (20 %) und Kopfschmerzen (18 %) [3].

Am 7. Januar 2016 gab AbbVie zudem bekannt, dass ein Zulassungsantrag (supplemental New Drug Application, sNDA) zu Viekira PAK™ (US-Handelsname des HCV-Therapieregimes) von der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA angenommen und einem beschleunigten Zulassungsverfahren zugestimmt wurde.

Über Viekirax® + Exviera®

Viekirax® + Exviera® (US-Handelsname Viekira PAK™) ist in der Europäischen Union (EU) zugelassen für die Behandlung einer chronischen Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus vom Genotyp 1

(GT1), einschließlich Patienten mit kompensierter Leberzirrhose. Viekirax® ist in der EU zugelassen für die Behandlung einer chronischen HCV-Infektion vom Genotyp 4 (GT4). Viekirax® besteht aus der Fixdosiskombination aus Paritaprevir 150 mg (NS3 / 4A-Proteaseinhibitor) und Ritonavir 100 mg mit Ombitasvir 25 mg (NS5A-Inhibitor) einmal täglich. Exviera® besteht aus Dasabuvir 250 mg (nicht nukleosidischer NS5B-Polymeraseinhibitor) zweimal täglich. Viekirax® + Exviera® wird zweimal täglich mit oder ohne Ribavirin (RBV), je nach Patiententyp, angewendet und über einen Zeitraum von 12 Wochen eingenommen. Eine Ausnahme bilden GT1a- und GT4-Patienten mit kompensierter Leberzirrhose, die das Therapieregime über einen Zeitraum von 24 Wochen in Kombination mit RBV anwenden sollen.

Paritaprevir wurde im Zuge der bestehenden Zusammenarbeit zwischen AbbVie und Enanta Pharmaceuticals zu HCV-Proteaseinhibitoren und Therapieregimen mit Proteaseinhibitoren entdeckt. Es wurde von AbbVie zur Verwendung in Kombination mit anderen Prüfpräparaten zur Behandlung der chronischen Hepatitis C entwickelt. Weitere Informationen zum klinischen Entwicklungsprogramm von AbbVie zu HCV finden Sie unter www.clinicaltrials.gov

Indikation in der EU

Viekirax® wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C bei Erwachsenen angewendet. Exviera® wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der CHC bei Erwachsenen angewendet.

Über AbbVie

AbbVie ist ein globales, forschendes BioPharma-Unternehmen. Mission von AbbVie ist es, mit seiner Expertise, seinem einzigartigen Innovationsansatz und seinen engagierten Mitarbeitern neuartige Therapien für einige der komplexesten und schwerwiegendsten Krankheiten der Welt zu entwickeln und bereitzustellen. Zusammen mit seiner hundertprozentigen Tochtergesellschaft Pharmacyclics beschäftigt AbbVie weltweit mehr

als 28.000 Mitarbeiter und vertreibt Medikamente in mehr als 170 Ländern.

Literatur:

1: Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. Clin Microbiol Infect 2011; 17: 107–15.

2: Hatzakis A et al. The state of hepatitis B and C in Europe: report from the hepatitis B and C summit conference. J Viral Hepatitis 2011; 18 (Suppl. 1): 1–16.

3: Feld JJ, Moreno C, Trinh R, et al. Sustained virologic response of 100% in HCV genotype 1b patients with cirrhosis receiving ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir for 12 weeks. J Hepatol 2016; 64: 301–7.

Weitere Information:

AbbVie GmbH

Barbara Ranzenhofer

Tel. 0664 60589 121

E-Mail:

barbara.ranzenhofer@abbvie.com

nor-UDCA auf dem Prüfstand: „Wir glauben, dass dies ein Durchbruch in der Behandlung der PSC sein könnte“

Den pathophysiologischen Link zwischen Darm- und Lebererkrankungen besser zu verstehen und daraus therapeutischen Nutzen zu ziehen – das war das zentrale Ziel des Internationalen Symposiums 201 der Falk Foundation e.V. im März 2016 in Innsbruck. Im Fokus standen Gallensäuren als wirksame Therapiestrategien bei entzündlichen und immunologischen gastrointestinalen und hepatologischen Erkrankungen. Einen entscheidenden Fortschritt erwartet **Professor Dr. Michael Trauner**, Wien, in der Therapie der primär sklerosierenden Cholangitis (PSC) durch den Einsatz der modifizierten Gallensäure nor-UDCA. Vielversprechende Daten einer Phase-II-Studie wurden in einer Late-breaking-Session auf dem diesjährigen Internationalen Leberkongress der EASL im April in Barcelona präsentiert. „Wir glauben, dass dies ein Durchbruch in der Behandlung der PSC sein könnte“, so Trauner beim Pressegespräch im Rahmen des Symposiums 201. Auch für Patienten mit Fettleber oder mit einer primär biliären Cholangitis* (PBC), die nicht auf die Standardtherapie mit UDCA ansprechen, könnte nor-UDCA eine Option sein. Ein neuer Therapieansatz wird auch bei Colitis ulcerosa verfolgt. Retardiertes Phosphatidylcholin wirkt gezielt gegen die Störung der intestinalen Barriere, die inzwischen als zentrale pathophysiologische Ursache der Colitis ulcerosa gilt.

Immunologische Leber- und Gallenwegserkrankungen sind auf dem Vor-

marsch. So hat sich die Inzidenz und Prävalenz der PBC in den letzten zehn Jahren nahezu verdoppelt. Als Standardtherapie etabliert, ist Ursodesoxycholsäure (UDCA, z. B. Ursofalk®) in einer Dosis von 13–15 mg/kg KG/d. Sie sollte möglichst im noch asymptomatischen Frühstadium bei erhöhten Cholestaseparametern eingeleitet werden. Etwa zwei Drittel der Patienten zeigen ein biochemisches Ansprechen. Sie können unter UDCA mit einer annähernd normalen Lebenserwartung rechnen. „Die bessere Prognose bei PBC ist hier eindeutig auf UDCA zurückzuführen“, so Trauner. Anders die biochemischen Non-Responder: Bei ihnen kann die Krankheit einen schweren Verlauf nehmen, bis hin zu Leberzirrhose und der Notwendigkeit einer Lebertransplantation. Gerade bei jungen Frauen, die auf UDCA nicht ansprechen, ist ein rascher Progress möglich. Für die PSC steht noch keine etablierte Basistherapie zur Verfügung. Auch UDCA konnte in klinischen Studien nicht überzeugen. „Es besteht ein großer Bedarf an therapeutischen Weiterentwicklungen“, resümierte Trauner.

nor-UDCA – Kleine chemische Modifikation mit großer Wirkung

Zu diesen Weiterentwicklungen gehört nor-UDCA, eine Modifikation von UDCA, bei der nur die Seitenkette verkürzt wurde. Doch diese kleine chemische Änderung hat weitreichende Effekte, erläuterte Trauner. nor-UDCA wird nicht mehr konjugiert und bewegt sich zwischen Gallengangsepithel und Leberzelle: Sie wird in der Leber gehalten und kann direkt auf die entzündlichen Gallengänge wirken. nor-UDCA zeigt tierexperimentell ausgeprägte anticholestatische, antifibrotische und antiinflammatorische Effekte. Die Ergebnisse einer großen multizentrischen Phase-II-Studie mit 164 Patienten zum Einsatz von nor-UDCA bei PSC wurden als „oral presentation“ in einer „Late-

Breaking-Session“ auf dem diesjährigen Internationalen Leberkongress der EASL in Barcelona präsentiert.

Nicht-alkoholische Fettleber als mögliche Indikation

Damit ist nach Ansicht von Trauner das Potential von nor-UDCA noch längst nicht ausgeschöpft. „nor-UDCA stellt als Modifikation der UDCA einen vielversprechenden neuen Therapieansatz dar und unterscheidet sich von UDCA durch ihre besonderen physikochemischen Eigenschaften, die zur Bikarbonat-reichen Cholerese führen, die für die protektiven Effekte verantwortlich ist.“ Er sieht deshalb weitere Indikationen für nor-UDCA. Präklinische Daten, die eine Verbesserung der Leberverfettung, begleitet von einem antiatherosklerotischen Effekt, zeigen, prädestinieren die modifizierte Gallensäure auch für die Therapie der nicht-alkoholischen Fettleber (NAFLD). Auch in dieser Indikation wurde bereits eine multizentrische Studie auf den Weg gebracht. Zudem sieht Trauner nor-UDCA in der Zukunft auch als mögliche Option bei Patienten mit PBC, die auf die Standardtherapie nicht ansprechen. Derzeit kann bei PBC-Non-Respondern eine Kombination von UDCA mit Budesonid (z. B. Budenofalk®) versucht werden, ausgenommen bei Patienten mit portaler Hypertension und Leberzirrhose.

Gegen die Barriestörung bei Colitis ulcerosa

Für die antiinflammatorische Therapie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen steht eine ganze Palette an Wirkstoffen zur Verfügung, die je nach Schweregrad der Erkrankungen in einem (akzelerierten) Step-up- oder – bei sehr schwerem Schub – als Top-down-Strategie eingesetzt werden. Dazu gehören 5-ASA, Budesonid, konventionelle Steroide und zahlreiche Biologika. An einer zentralen pathophysiologischen Ursache der Colitis ulcerosa greifen

*Da ein Großteil der Patienten mit PBC keine Zirrhose entwickelt, wurde die ursprüngliche Bezeichnung „primär biliäre Zirrhose“ in „primär biliäre Cholangitis“ geändert. Das Akronym „PBC“ wurde beibehalten.

diese Substanzen allerdings nicht an: an der Störung der intestinalen Barriere, so **Univ.-Professor Dr. Herbert Tilg**, Innsbruck. Mit retardiertem Phosphatidylcholin (LT-02) ist nun ein Wirkstoff in der klinischen Forschung, der genau dort angreift: Er wirkt der Barrierestörung gezielt entgegen. Dass dieses Wirkprinzip erfolgreich sein könnte, zeigen die Daten einer randomisierten, placebokontrollierten Studie an 156 Patienten mit Mesalazin-refraktärer Colitis ulcerosa (SCCAI [Simple Clinical Colitis Activity Index] ≥ 5 plus blutige Diarrhoe). Unter retardiertem Phosphatidylcholin 3,2 g/d erreichten doppelt so

viele Patienten innerhalb von zwölf Wochen eine komplette Remission als unter Placebo (31,4 % vs. 15 %; $p = 0,089$), der SCCAI verbesserte sich signifikant (51,7 % vs. 33,3 %; $p = 0,03$). Der Startschuss für Phase-III-Studien ist bereits gefallen. Auf jeden Fall gilt: „Die Manipulation der Barrierestörung ist ein wichtiges Therapieziel“, so Tilg.

Dr. Falk Pharma GmbH und Falk Foundation e.V. – Jetzt auch in Österreich

Seit Januar 2016 bewirbt die Dr. Falk Pharma GmbH selbständig die bereits in Österreich etablierte Produktpalet-

te Salofalk®, Mesagran®, Budo-San®, Ursofalk®, Endofalk® und Azafalk®. Zudem bietet das Unternehmen die Angebote der Falk Foundation e.V., einer eigenständigen Organisation zur Förderung des wissenschaftlichen Austausches, nun auch in Österreich an.

Weitere Information:

www.drpharmapharma.de

Quelle: Pressegespräch der Falk Foundation e.V., „Leber- und Darmerkrankungen – besser verstehen, gezielter behandeln“, 11. März 2016 in Innsbruck anlässlich des Symposiums 201 „Gut-Liver Interactions: From IBD to NASH“

Götter in Weiß – Heiteres aus der Welt der Medizin



Von Benedikt Kobel,
Karikaturist
und Staatsopern-Tenor

1. Auflage 2015, 96 Seiten,
ISBN 978-3-99050-019-4
Erschienen im Amalthea-Verlag
Preis: 19,95 EUR

„Mit der Gesundheit ist (nicht) zu spaßen“

Wussten Sie, dass der französische Arzt Joseph-Ignace Guillotin bereits im 18. Jahrhundert ein unfehlbares Mittel gegen alle Krankheiten und Wehwehchen entwickelte? Dass Sie bei der Rettung in Notsituationen erst einmal verbunden werden? Dass Vorbeugemedizin wörtlich zu verstehen ist? Ärzte und Patienten verbindet seit der Geburtsstunde der Medizin eine besondere Beziehung. Dass diese mitunter von so mancher Schrulle und bitteren Pille geprägt ist, lässt sich nicht leugnen. Benedikt Kobel nimmt mit gespitzter Zeichenfeder den medizinischen Alltag pointiert-ironisch und liebevoll-boshaft aufs Korn.

Cyramza® erhält EU-Zulassungen für zwei weitere Anwendungsgebiete

Am 25. Januar 2016 erteilte die Europäische Kommission Cyramza® (Ramucirumab) in Kombination mit Docetaxel die Zulassung für die Therapie von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie. Gleichzeitig wurde der Angiogenesehemmer in Kombination mit FOLFIRI zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem metastasierten Kolorektalkarzinom (mKRK) mit Tumorprogress während oder nach vorausgegangener Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin.

Die Entscheidung der Europäischen Kommission zur Zulassung des VEGF-Antikörpers Cyramza® in diesen weiteren Anwendungsgebieten basiert auf den positiven Ergebnissen von zwei internationalen, randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten Phase-III-Studien: REVEL [1] und RAISE [2].

Cyramza® ist ein humaner Antikörper, der spezifisch an den VEGF-Rezeptor-2



bindet und die Bindung von VEGF-A, VEGF-C und VEGF-D blockiert [3]. Cyramza® hat bereits im Dezember 2014 die Zulassung zur Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs sowohl in Kombination mit Paclitaxel als auch in der Monotherapie erhalten.

Literatur:

1. Garon EB et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2014; 384: 665–73.

2. Tabernero J et al. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015; 16: 499–508.

3. Cyramza® Fachinformation; Stand der Information: Januar 2016

Fachkurzinformation untenstehend

Weitere Informationen:

Lilly

Barbara Sturm

Tel. 01 / 711 78-457

E-Mail: sturm_barbara@lilly.com

ATRAM00096/März 2016

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text und zum Inserat auf der gegenüberliegenden Seite

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.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: Cyramza 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Jeder ml des Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 10 mg Ramucirumab. Jede 10 ml (50 ml) Durchstechflasche enthält 100 mg (500 mg) Ramucirumab. Ramucirumab ist ein mittels rekombinanter DNA-Technologie aus Mäusezellen (NS0-Zellen) gewonnener, humaner, monoklonaler IgG1-Antikörper. Sonstige Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung: Jede 10 ml (50 ml) Durchstechflasche enthält etwa 17 mg (85 mg) Natrium. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. **4.1. Anwendungsgebiete:** Cyramza ist in Kombination mit Paclitaxel indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener Platin- und Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie. Cyramza ist als Monotherapie indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener Platin- oder Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie, wenn diese Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind (siehe Abschnitt 5.1). Cyramza ist in Kombination mit FOLFIRI (Irinotecan, Folinsäure und 5-Fluorouracil) indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem metastasierten Kolorektalkarzinom (mKRK) mit Tumorprogress während oder nach vorausgegangener Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin. Cyramza ist in Kombination mit Docetaxel indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie. **4.3. Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Für Patienten mit NSCLC ist Ramucirumab kontraindiziert, wenn eine Tumorkavitation oder eine Tumorbeteiligung an großen Gefäßen vorliegt (siehe Abschnitt 4.4). Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere antineoplastische Mittel, monoklonale Antikörper, ATC-Code: L01XC21. **6.1. Liste der sonstigen Bestandteile:** Histidin, Histidinmonohydrochlorid, Natriumchlorid, Glycin (E640), Polysorbat 80 (E433), Wasser für Injektionszwecke. **7. INHABER DER ZULASSUNG:** Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Niederlande. NR, Apothekenpflichtig. Weitere Informationen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Stand:** Januar 2016

PRÄZISE WIRKUNG EFFEKTIV BEI MAGEN-^{*} UND KOLOREKTALKARZINOM



GASTRIC



CRC

Neue therapeutische Option bei metastasiertem Kolorektalkarzinom

CYRAMZA® ist der erste monoklonale Antikörper, der als Monotherapie oder in Kombination mit Paclitaxel für die Behandlung von Patienten mit **fortgeschrittenem Magenkarzinom*** mit Tumorprogress nach vorhergegangener Chemotherapie** zugelassen ist.

CYRAMZA® ist in Kombination mit FOLFIRI zugelassen zur Behandlung von Patienten mit **metastasiertem Kolorektalkarzinom** mit Tumorprogress während oder nach vorausgegangener Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin.

* Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs.

** Monotherapie: Platin- oder Fluoropyrimidin-haltige Chemotherapie. Kombinationstherapie: Platin- und Fluoropyrimidin-haltige Chemotherapie.

CYRAMZA-Fachinformation, Stand der Information: Januar 2016. ATRAM00026(1)a/Mai 2016


CYRAMZA®
(ramucirumab)

TAKE ACTION

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 & Pacherneegg, Gablitz, 2007; 59–76.

- **Geschlechterbezeichnung:** Zur leichten Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.
- **Interessenkonflikt:** Bitte geben Sie evtl. 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.

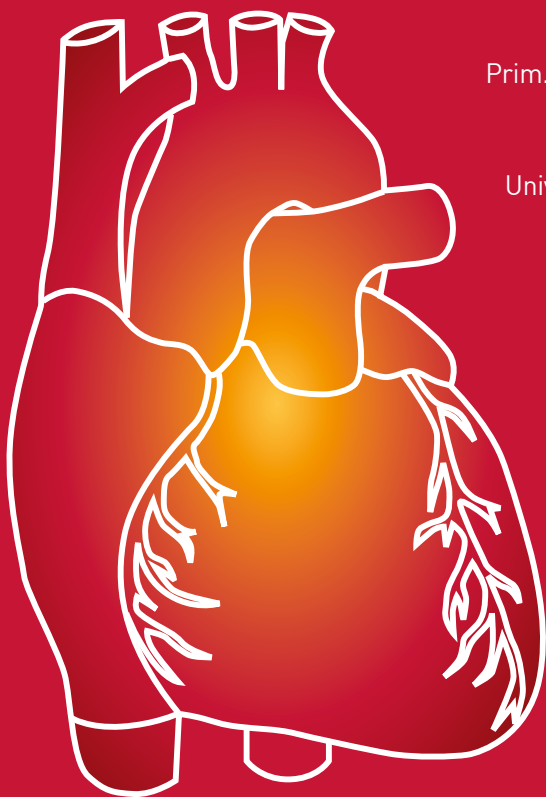
Krause & Pacherneegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
Tel. + 43 (0) 2231/61258-0
Fax + 43 (0) 2231/61258-10

Homepage:
www.kup.at/gastroenterologie

FÜR ALLE ÄRZTE AUS
PRAXIS UND KLINIK!

WORKSHOP

AG FÜR HERZINSUFFIZIENZ DER ÖSTERREICHISCHEN KARDIOLOGISCHEN GESELLSCHAFT



Diagnostik in der Herzinsuffizienz

Prim. Univ.-Prof. DDr. Georg Grimm (Klagenfurt), OA Dr. Michael Hackl (Klagenfurt)

Devices in der Herzinsuffizienz

Univ.-Prof. Dr. Marianne Gwechenberger (Wien), OA Dr. Josef Brandl (Klagenfurt)

Medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz

Priv.-Doz. Dr. Deddo Mörtl (St. Pölten), OA Dr. Anna Rab (Villach)

Besonderheiten beim multimorbiden Patienten

Univ.-Doz. Dr. Martin Hülsmann (Wien), OA Dr. Björn Hilmar (Villach)

anhand aktueller Fallbeispiele

9.00–13.00 Uhr

Sa 8. Oktober 2016
Seepark Hotel Klagenfurt

Diese Veranstaltung entspricht 5 DFP-Punkten der Österreichischen Ärztekammer.



med **Congress**

ANMELDUNG

med**Congress**, Gabriele Rech
2221 Gr. Schweinbarth, Hochleitengasse 34/Top 1
Tel.: 0680 213 61 91, Fax: 02289 430 99
E-mail: office@medcongress.at
www.medcongress.at

Die Teilnahme ist kostenlos.

Anmeldung per Mail an office@medcongress.at
unbedingt erforderlich.



Herzinsuffizienz

Arbeitsgruppe für Herzinsuffizienz
der Österreichischen Kardiologischen Gesellschaft

Schützt sich selbst.



Schützt die Leber.

Bei Leberschäden durch:

- Arzneimittel
- Alkohol
- Diabetes mellitus
- chronische Hepatitis



LEG_2016_01

Legalon 140 mg-Kapseln. Zusammensetzung: 1 Kapsel enthält 173,0 – 186,7 mg Trockenextrakt aus Mariendistelfrüchten (Extractum Fructus Silybi mariani siccum) entsprechend 140 mg Silymarin (berechnet als Silybinin). Auszugsmittel: Ethylacetat. **Wirkstoffgruppe:** Lebertherapeutikum, A05BA03. **Anwendungsgebiete:** Toxische Leberschäden z. B. durch Alkohol oder Arzneimittel oder durch metabolische Störungen wie Diabetes mellitus. Zur unterstützenden Behandlung bei chronisch-entzündlichen Lebererkrankungen und Leberzirrhose. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen einen der Bestandteile. Bekannte Allergien gegen Korbblütler. Kinder unter 12 Jahren. **Sonstige Bestandteile:** Povidon, Mannitol (E421), Natriumstärkeglycolat, Natriumlaurylsulfat, Magnesiumstearat, Polysorbat 80, Gelatine, Eisenoxid rot (E172), Eisenoxid schwarz (E172), Titandioxid (E171). **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Zulassungsinhaber:** MEDA Pharma GmbH, Wien. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen, Wechselwirkungen und Nebenwirkungen sowie zur Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** Stand: Oktober 2015