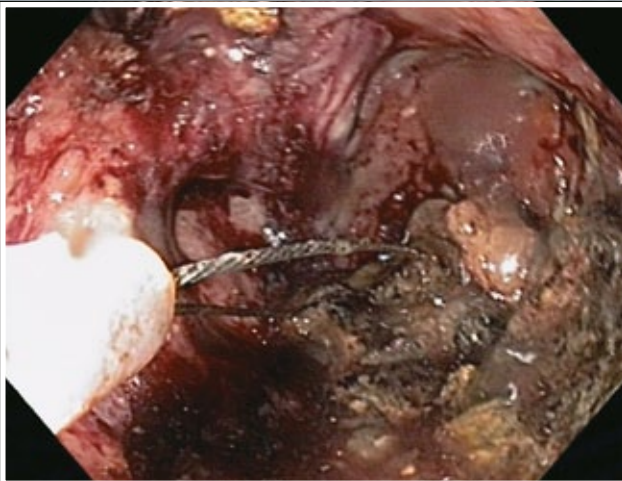


Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes



NOTES 2.0 – Wie Japan und China die (endoskopische) Welt erobern

W. Dolak

Stufentherapie bei chronischer Obstipation

Ch. Pehl

RUBRIKEN

Aktuelle Bilder: Kombiniert perkutan-endo- skopische Entfernung eines Choledochuskon- krementes

W. Schima, S. Oswald

Aktuelles: Chronisch entzündliche Darm- erkrankungen – Vedolizumab aktuell und in Zukunft

Kongressbericht: Colitis ulcerosa und chroni- sche Hepatitis C – Effektivität im klinischen Alltag

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



DuroTIV[®]

Esomeprazol

**stark
bei Reflux***

**PPI mit überlegenen
Heilungsraten***



Monatspackung
kassenfrei



Gebro Pharma

Inhalt

Editorial	4
M. Peck-Radosavljevic	
NOTES 2.0 – Wie Japan und China die (endoskopische) Welt erobern	5
W. Dolak	
Stufentherapie bei chronischer Obstipation	9
Ch. Pehl	
RUBRIKEN	
Aktuelle Bilder	
Kombiniert perkutan-endoskopische Entfernung eines Choledochuskonkrements	14
W. Schima, S. Oswald	
Aktuelles	
Chronisch entzündliche Darmerkrankungen – Vedolizumab aktuell und in Zukunft	16
Kongressbericht	
Colitis ulcerosa und chronische Hepatitis C – Effektivität im klinischen Alltag	21
Pharma-News	24
Hinweise für Autoren	26

Titelbild: Dolak W, S. 6, Abb. 1: Nekrosectomie mittels Schlinge (das Gastroskop befindet sich gerade in der Nekroshöhle im Retroperitoneum)

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: bis zu 4x im Jahr

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

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

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in

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

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

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

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



Editorial

Liebe Kolleginnen und Kollegen!

Die dritte Ausgabe des Journals für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen des Jahrs 2016 ist mehr den gastroenterologischen Themen gewidmet.

Hochinteressant ist der Erfahrungsbericht von **Dr. Werner Dolak**, der über einen dreimonatigen Aufenthalt in Shanghai berichtet und uns tiefe Einblicke über den Fortschritt in der interventionellen Endoskopie in Asien gibt. Wie in vielen anderen Bereichen der Medizin haben die Chinesen innerhalb relativ kurzer Zeit durch ein entsprechend zentralisiertes Gesundheitswesen und die damit an den Zentren zu beobachtenden Fallzahlen in relativ kurzer Zeit eine enorme Expertise entwickeln können. Heute stellt China neben Japan eine Großmacht in der Endoskopie dar, in welche wir hier einen tiefen Einblick bekommen.

Ebenso immer brandaktuell ist der Beitrag über die Stufentherapie der Obstipation von **Prof. Christian Pehl** aus Vilsbiburg in Deutschland, da dieses Thema in der Praxis allgegenwärtig ist.

Komplettiert wird die Ausgabe wie immer durch einen interventionell-radiologischen Fall sowie durch zusammenfassende Kommentare über ein Expertenmeeting zum Integrin-Inhibitor Vedolizumab und weitere „Real-World“-Daten in der Therapie der chronischen Hepatitis C.

Ich verbleibe mit vorzüglicher kollegialer Hochachtung,

Ihr

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

Herausgeber: Markus Peck-Radosavljevic, Klagenfurt

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

NOTES 2.0 – Wie Japan und China die (endoskopische) Welt erobern

W. Dolak

Zusammenfassung: Etwa zehn Jahre nach dem ersten Hype ist die „Natural orifice transluminal endoscopic surgery“ (NOTES) im endoskopischen Alltag angekommen. Als transmurale Nekrosektomie stellt sie eine wichtige Säule in der minimal invasiven Therapie der akuten nekrotisierenden Pankreatitis dar. In Japan und China gehören die „peroral endoscopic myotomy“ (POEM), die „submucosal tunneling endoscopic resection“ (STER) und die „full thickness endoscopic resection“ (FTER) als weitere NOTES-Techniken bereits zum Standardrepertoire dortiger High-end-Endoskopiezentren. Dabei stellt die enorme Patientenfrequenz auf Grund der hohen Bevölkerungszahl einen wesentlichen Innovationsfaktor dar, der dazu beigetragen hat, diese Techniken zu entwickeln und zu verfeinern. Neuerdings steht mit G-POEM („G“ für „gastric“) auch eine Myotomietechnik bei refraktärer Gastroparese zur Verfügung, deren therapeutischer Stellenwert allerdings noch nicht genau abgeschätzt werden kann. In jedem Fall hat NOTES die Endoskopie bereichert und wird vermutlich noch weitere neue

Techniken hervorbringen; Japan und China werden dabei wohl erneut eine Schlüsselrolle einnehmen.

Schlüsselwörter: Natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES), transmurale Nekrosektomie, peroral endoscopic myotomy (POEM), submucosal tunneling endoscopic resection (STER), full thickness endoscopic resection (FTER); gastric peroral endoscopic myotomy (G-POEM)

Abstract: NOTES 2.0 – How Japan and China are taking over the (endoscopic) world.

About ten years after the first hype, natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES) has become part of endoscopic routine. Transmural necrosectomy, for example, is an important technique among minimal invasive treatment options for acute necrotizing pancreatitis. In Japan and China, „peroral endoscopic myotomy“ (POEM), „submucosal tunneling endoscopic

resection“ (STER) and „full thickness endoscopic resection“ (FTER) as newer NOTES-methods are standard techniques at high-end endoscopic centers meanwhile. The high patient volume due to the big population is an important factor for innovation that helped to develop and refine these techniques. Recently, G-POEM („G“ stands for „gastric“) is available for myotomy of the pylorus in patients with refractory gastroparesis. However, its therapeutic role has not yet been defined. Anyway, endoscopy has been enriched by NOTES which will bring up even more techniques in the future for sure. Japan and China will play a key role in this development. **J Gastroenterol Hepatol Erkr 2016; 14 (3): 5–8.**

Keywords: Natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES); transmural necrosectomy; peroral endoscopic myotomy (POEM); submucosal tunneling endoscopic resection (STER); full thickness endoscopic resection (FTER); gastric peroral endoscopic myotomy (G-POEM)

■ Einleitung

Ich kann mich noch gut erinnern, als ich beim Wiener Endoskopie-Postgraduiertenkurs vor rund zehn Jahren das erste Mal von NOTES gehört habe. „Natural orifice transluminal endoscopic surgery“, das sollte die Medizin revolutionieren, die Chirurgie sowieso. Spätestens als dann die transvaginale Cholezystektomie vorgestellt wurde, kamen die ersten Zwischenrufe: „Das ist ja pervers!“ So richtig hat sich diese Operationsmethode dann auch nicht wirklich durchgesetzt, außer in Brasilien vielleicht. Was aber blieb übrig vom Hype, der damals zahlreichen Kongressen endlich neue Themen bescherte? Nun ja, revolutioniert hat NOTES die Medizin vielleicht (noch) nicht, aber ein paar Innovationen lassen sich seither durchaus berichten, auch im Bereich der gastrointestinalen Endoskopie.

■ Transmurale Nekrosektomie

Die Endoskopiker waren zunächst zurückhaltend, was das Verlassen „ihres“ Lumens betraf. Es bedurfte neuer Technologien, um sich in den Raum außerhalb der vertrauten Wände zu wagen. Der Endosonographie kam dabei eine Schlüsselrolle zu. Damit ließ sich der Übertritt ins Ungewisse planen, ließen sich Pathologien charakterisieren, Distanzen messen. Die transmurale Nekrosektomie ist somit vermutlich die einzige endoskopische NOTES-Technik, die sich in unseren

Breiten durchgesetzt hat. Mittlerweile gibt es hinreichend Evidenz dazu, vor allem aus großen holländischen Kohortenstudien [1]. *Delay, drain, debride* – das ist die neue Maxime in der Behandlung der akuten nekrotisierenden Pankreatitis.

Zuwarten

Was für eine segensreiche Empfehlung in der sonst so von Hektik geprägten Medizin. Und wie gegensätzlich zur Lehrmeinung vor einigen Jahrzehnten, nach der sämtliche Nekrosen schnellstmöglich offen chirurgisch entfernt werden sollten.

Drainieren

Sofern ein Verdacht auf eine infizierte Nekrose besteht, kann eine Endosonographie-gezielte Nadelpunktion nicht nur wertvolle Informationen über die zu Grunde liegenden Mikroorganismen liefern, sondern auch einen Abflussweg bahnen, meist erreicht durch zwei Doppelpigtail-Stents (neuerdings auch durch großlumige Metallstents), die Eiter und sonstiges Sekret direkt in den Magen oder ins Duodenum ableiten können.

Debridement

Wenn das noch nicht genügt, kommt nun der eigentliche NOTES-Eingriff: Der Zugangsweg der Drainagen wird genutzt, um mit dem Endoskop in die Nekrosehöhle einzugehen und die Nekrosen zu extrahieren, unter Verwendung sämtlicher Waffen, die dem Endoskopiker zur Verfügung stehen, wie Schlingen, Netz, Aufsatzkappen und viele mehr – der Kreativität seien keine Grenzen gesetzt, die ergeben sich meist durch die Zeitressourcen.

Aber auch wiederholte Eingriffe sind sicher und zeigen guten Erfolg im Hinblick auf Mortalität und Vermeidung einer konventionellen Operation (Abbildung 1) [2].

Eingelangt am 09.08.16, angenommen am 10.08.16

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

Korrespondenzadresse: Ass.-Prof. Dr. Werner Dolak, Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20, E-mail: werner.dolak@meduniwien.ac.at

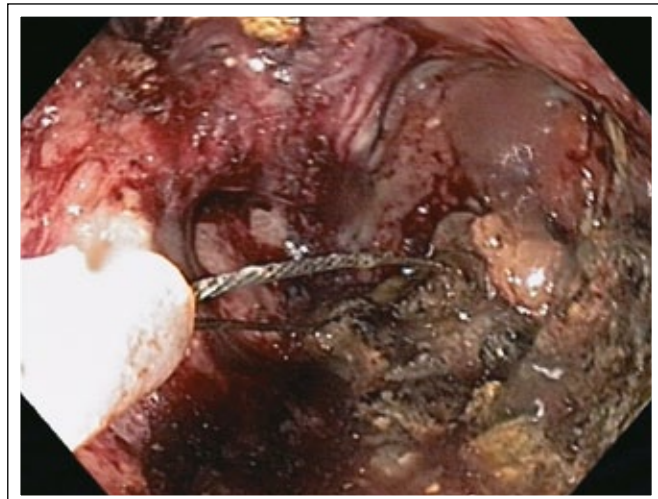


Abbildung 1: Nekrosektomie mittels Schlinge (das Gastroskop befindet sich gerade in der Nekrosehöhle im Retroperitoneum)

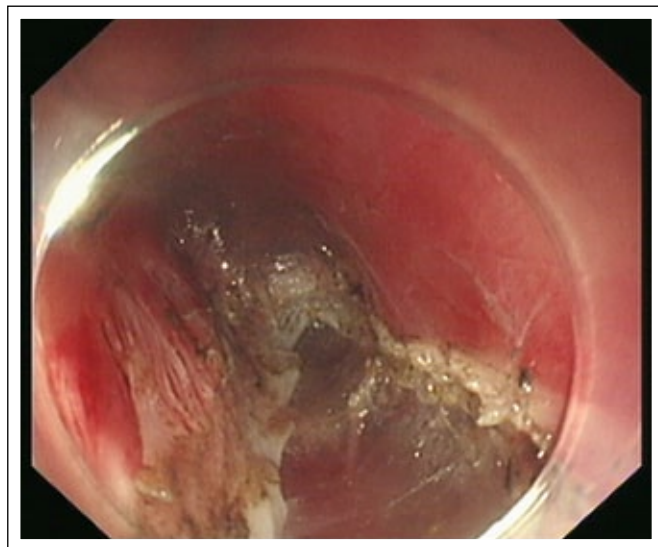


Abbildung 2: „Full thickness“-Myotomie bei POEM (das Gastroskop befindet sich im submukösen Tunnel) (Bild zur Verfügung gestellt von Prof. Ping-Hong Zhou, Shanghai, China)

■ POEM – Aus Japan für die Welt

Auch wenn sich diese NOTES-Technik erfolgreich etablieren konnte, taugt das minimal invasive Ausputzen von Nekrosehöhlen nicht gerade als endoskopischer Massensport. Zu selten ist das Krankheitsbild, zu kompromittiert sind meist die betroffenen Patienten. Aber wie sieht es mit anderen NOTES-Techniken aus? Wenn wir über den Tellerrand unseres Kontinents blicken, konkret in das Mutterland der meisten Endoskopiegeräte, also Japan, finden wir Prof. Inoue, einen Chirurgen, der die Welt gelehrt hat, dass man sich auch innerhalb der Wände des Gastrointestinaltrakts bewegen kann. POEM, kann frei griechisch nicht nur mit „Erschaffung“ übersetzt werden, sondern ist auch ein Akronym für eine wahre Revolution in der Endoskopie: „Peroral endoscopic myotomy“ bringt den Endoskopiker in die Submukosa des Ösophagus und lässt ihn dort einen Tunnel graben, der bis in den Magen eines Achalasiepatienten führt. Am Ende angekommen, werden die zirkulären Muskelfasern der Muscularis propria durchtrennt, ehe der Tunneleingang nach entsprechender Blutstillung wieder mittels Clips verschlossen wird und der Patient besser schlucken kann [3].

Mittlerweile wurde diese Technik bei mehreren tausend Achalasiepatienten weltweit angewandt. Wir wissen inzwischen um Achalasiesubtypen, die sich besonders für POEM eignen (Typ III), wir kennen die Komplikationen (Tunnelblutung, Tunnelinfektion), wir kennen die Spätfolgen (Refluxbeschwerden in bis zu 30 % der Fälle).

Technische Variationen wurden berichtet, wie zum Beispiel die „full thickness myotomy“ (Durchtrennung der zirkulären und Längsmuskelschicht) [4], die Verwendung unterschiedlicher ESD-Messer (z. B. Triangle-tip-Knife, HybridKnife) oder auch von der Initialbeschreibung abweichende Zugangswege (dorsaler statt anteriorer Tunnel).

Woher kamen diese Innovationen? Vor allem aus China, konkret aus Shanghai von der Gruppe um Prof. Zhou aus dem Zhongshan Hospital der Fudan-Universität. Diese Institution entwickelte sich rasch zum Referenzzentrum innerhalb Chinas und erreichte somit beeindruckende Patientenfrequenzen, auf deren Grundlage viele technische Aspekte prospektiv untersucht werden konnten. Bei mehreren POEMs täglich, verwundert es dann auch nicht, dass Berichte über besondere POEM-Aspekte vor allem aus Shanghai kamen (z. B. POEM nach Heller-OP, POEM bei Sigmoid-type-Achalasie) [5] und dass der mittlerweile zum Chef des Endoscopy Center am Zhongshan Hospital aufgestiegene Prof. Zhou als „Mann der tausend POEMs“ gern gesehener Gast bei diversen internationalen Kongressen wurde (Abbildung 2).

■ Im submukösen Tunnel zwischen Japan und China

Aber damit nicht genug. Da durch POEM der submuköse Raum erschlossen wurde, ergaben sich noch weitere Anwendungsmöglichkeiten der „Endoskopie im Tunnel“. Nahezu zeitgleich entwickelten Inoue in Japan und Zhou in Shanghai eine Technik zur sicheren endoskopischen Abtragung submuköser (oder genauer bezeichnet subepithelialer) Tumoren [6, 7]. Diese sind in Asien durchaus häufiger als bei uns und – obwohl größtenteils harmlos – auch häufiger symptomatisch (da raumfordernd).

Die Abtragungstechnik ist POEM sehr ähnlich. Einige Zentimeter proximal der Läsion wird ein submuköser Tunneleingang kreiert, danach der Tunnel bis zum Tumor „gegraben“ und der Tumor anschließend ausgeschält und entfernt. Perforationen der Muscularis propria sind bei der Tumorentfernung nicht weiter tragisch (und meist auch unvermeidlich, da die meisten Läsionen aus dieser Schicht entspringen), solange der Tunnel mucosaseitig intakt bleibt.

Die maximal entfernbare Tumorgöße ist durch die Breite des Tunnels limitiert (maximaler Tumordurchmesser etwa 3 cm), nach der Entfernung des Tumors und entsprechender Blutstillung im Tunnel wird dieser analog zu POEM mittels Clips verschlossen.

In Anbetracht mehrerer Väter hat sich bisher kein einheitliches Akronym für diese Art der Tunnelresektion durchgesetzt, am ehesten vielleicht STER: „Submucosal tunneling endoscopic resection“. Analog zu POEM haben die Chinesen bei dieser Methode inzwischen eine sehr beachtliche Fallzahl und

Expertise vorzuweisen. Die Tunnel wurden zunehmend auch in den proximalen Magen vorgegraben, um dortige Läsionen „abzuholen“.

Bei aller Euphorie muss man aus westlicher Position anmerken, dass nicht nur symptomatische Läsionen entfernt werden, sondern auch kleinere, die in unseren Breiten lediglich kontrolliert werden würden (wenn überhaupt). Bei näherem Verständnis der chinesischen Mentalität, des Gesundheitssystems und der in China sehr ausgeprägten Angst vor gastrointestinalen Tumoren jeglicher Art, lässt sich diese Vorgehensweise allerdings besser nachvollziehen. In jedem Fall führt sie dazu, dass die durch die enorme Fallzahl entstehende Expertise jenen Läsionen zu Gute kommt, die auch in unseren Breiten eine klare Resektionsindikation darstellen (z. B. gastrointestinale Stromatumoren) (Abbildung 3).

■ Von der Tunnel- zur Vollwandresektion

So fein der Tunnel ist, hat er doch technische Limitationen. Neben dem bereits erwähnten maximalen Tumordurchmesser eignen sich nur sehr wenige Lokalisationen (mittlerer Ösophagus bis proximaler Magen) für die sinnvolle Verwendung eines Tunnels. Aber auch dafür haben die Chinesen eine Lösung gefunden: FTER – „Full thickness endoscopic resection“. Dabei wird zunächst eine zirkuläre Inzision um die Läsion gemacht und diese dann in der Submukosa freipräpariert. Schließlich wird sie (sofern tiefer verwurzelt) mitsamt dem muskulären Anhang abgetragen, wodurch (zumeist) eine intentionelle Perforation entsteht [8].

Für die so entstehenden Defekte wurden wiederum unterschiedliche Lösungen beschrieben, diese wieder zu verschließen. Die Verwendung von Endoloop(s) und Clips ist dabei sicher eine der elegantesten Methoden, wobei mittels doppelumigem Endoskop zunächst ein Endoloop entlang des Wundrandes platziert und danach mit Clips daran befestigt wird. Damit lassen sich auch große Defekte sehr kostengünstig verschließen, die entsprechenden Skills vorausgesetzt. Viele westliche Chirurgen werden zurecht behaupten, dass die laparoskopische Resektion eines z. B. gastrointestinalen Stromatumors im Magencorpus einfach und sicher ist und darüber hinaus auch einen ausreichenden Sicherheitsabstand zur Tumorkapsel gewährleistet. Handelt es sich aber um eine laparoskopisch weniger gut zugängliche Stelle (cardianahe), kann das Pendel durchaus zugunsten der endoskopischen Resektion umschlagen, besonders wenn man über chinesische Fertigkeiten verfügt. Inwiefern man auch kleinere Läsionen behandeln sollte, ist sicher abermals diskussionswürdig – allerdings auch nur dann, wenn man vom westlichen Standpunkt ausgeht, demzufolge das Gesundheitssystem jährliche Verlaufskontrollen zur Evaluierung allfälliger Wachstumstendenzen anstandslos bezahlt (zumindest noch). In dem Zusammenhang sei übrigens eine rezent publizierte Studie unserer Abteilung erwähnt, die ein interessantes Licht auf den Verlauf großflächig dekapitierter Stromatumoren im Magen wirft (hohe Remissionsraten) [9].

■ Back to POEM

Apropos chinesische Fertigkeiten: Der letzte Schrei der chinesischen NOTES Ambitionen knüpft wieder an deren An-



Abbildung 3: Freigelegter subepithelialer Tumor im submukösen Raum des Ösophagus (das Gastroskop befindet sich im submukösen Tunnel) (Bild zur Verfügung gestellt von Prof. Ping-Hong Zhou, Shanghai, China)

fänge an: G-POEM hat tatsächlich viel mit POEM gemeinsam, das „G“ steht für gastric, da es sich um eine Myotomie des Pylorus handelt, primär gedacht für Patienten mit refraktärer Gastroparese. Der Tunnel wird diesmal großkurvaturseitig gegraben, beginnend im mittleren Antrum bis zum Pylorus und dann noch ein Stück ins Duodenum. Während POEM schon einiges an Geschick erfordert, kann man sich vorstellen, dass diese Technik wirklich nichts für Anfänger ist, steigt der Tunnel doch der Anatomie folgend zunächst steil zum Pylorus an, um danach ebenso steil wieder ins Duodenum abzufallen, dessen Wand auch noch extrem dünn ist. Ist der Tunnel fertig, werden die Muskelfasern des Pylorus großkurvaturseitig durchtrennt. Schließlich erfolgt noch eine Myotomie der Muscularis propria vom Antrum transpylorisch bis in den Bulbus duodeni, ehe der Tunnel nach ausgiebiger Blutstillung wie gewohnt mittels Clips verschlossen wird.

Während die Europäer einzelnen Fällen hinterhereilen (eine erste Fallserie wurde von der Gruppe aus Marseille um Marc Barthet auf der diesjährigen DDW in San Diego präsentiert) [10], füllen die Chinesen bereits ganze Patientenregister. Welchen Stellenwert diese neue Methode in den kommenden Jahren tatsächlich einnehmen wird, lässt sich aus heutiger Sicht noch nicht sicher sagen.

■ Zusammenfassung

Zusammenfassend ist NOTES heute mehr denn je im endoskopischen High-end-Bereich anzutreffen. Innovationen aus Japan und China haben maßgeblich dazu beigetragen, bestehende endoskopische NOTES-Techniken zu verfeinern und neue Methoden zu entwickeln. NOTES hat sich als wesentlicher Innovationsfaktor im Bereich der gastrointestinalen Endoskopie herausgestellt.

Im gegenseitigen Wissensaustausch hat NOTES auch weiterhin großes Potential die Endoskopie und auch die gesamte Medizin zu bereichern. In diesem Sinne, auf Wiedersehen in einer glücklichen endoskopischen Zukunft – *sayonara* und *zài jiàn!*

■ Relevanz für die Praxis

- Moderne NOTES-Techniken sind wichtige Therapieoptionen bei der endoskopischen Behandlung gastro-intestinaler Erkrankungen wie akuter nekrotisierender Pankreatitis oder Achalasie.
- Innovationen aus Japan und China haben das Behandlungsspektrum für NOTES auf weitere Krankheitsbilder ausgedehnt (subepitheliale Tumoren wie gastro-intestinale Stromatumoren, refraktäre Gastroparese).

■ Interessenskonflikt

Beratungstätigkeit für Boston Scientific.

Ass.-Prof. Dr. med. Werner Dolak

Medizinstudium in Wien von 2003 bis 2009. 2008 Forschungsaufenthalt an der Universität Rovira i Virgili in Reus (Catalonia, Spanien). Facharztausbildung an der Universitätsklinik für Innere Medizin III, Wien. Facharzt für Innere Medizin 2015. 2016 Forschungsaufenthalt am Zhongshan-Hospital, Fudan University of Shanghai. 2011 National Scholar Award der United European Gastroenterology Foundation, 2012 Young Endoscopist Prize der Öst. Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie (ÖGGH). 2016 Executive Board Member of the United European Gastroenterology Young Talent Group. Wissenschaftliche Arbeitsschwerpunkte: gastrointestinale Endoskopie, insbesondere Diagnostik und Therapie von Frühstadien gastrointestinaler Tumoren und hepatobiliärer Erkrankungen



Literatur:

1. Van Santvoort HC, Besselink MG, Bakker QJ, Hofker HS, et al. A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med* 2010; 362: 1491–502.
2. Lambert K, Dolak W, Tribl B, Schöninger-Hekele M, et al. Endoscopic necrosectomy for acute necrotizing pancreatitis: A single center retrospective study. *Z Gastroenterol* 2014; 52: P19.
3. Inoue H, Minami H, Kobayashi Y, Sato Y, et al. Peroral endoscopic myotomy (POEM) for esophageal achalasia. *Endoscopy* 2010; 42: 265–71.
4. Li QL, Chen WF, Zhou PH, Yao LQ, et al. Peroral endoscopic myotomy for the treatment of achalasia: a clinical comparative study of endoscopic full-thickness and circular muscle myotomy. *J Am Coll Surg* 2013; 217: 442–51.
5. Hu JW, Li QL, Zhou PH, Yao LQ, et al. Peroral endoscopic myotomy for advanced achalasia with sigmoid-shaped esophagus: long-term outcomes from a prospective, single-center study. *Surg Endosc* 2015; 29: 2841–50.
6. Inoue H, Ikeda H, Hosoya T, Onimaru M, et al. Submucosal endoscopic tumor resection for subepithelial tumors in the esophagus and cardia. *Endoscopy* 2012; 44: 225–30.
7. Xu MD, Cai MY, Zhou PH, Qin XY, et al. Submucosal tunneling endoscopic resection: a new technique for treating upper GI submucosal tumors originating from the muscularis propria layer (with videos). *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 195–9.
8. Zhou PH, Yao LQ, Qin XY, Cai MY, et al. Endoscopic full-thickness resection without laparoscopic assistance for gastric submucosal tumors originated from the muscularis propria. *Surg Endosc* 2011; 25: 2926–31.
9. Dolak W, Beer A, Kristo I, Tribl B, et al. A retrospective study on the safety, diagnostic yield, and therapeutic effects of endoscopic unroofing for small gastric subepithelial tumors. *Gastrointest Endosc* 2016 Apr 22 (Epub ahead of print).
10. Gonzalez JM, Lestelle V, Benezech A, Cohen J, et al. Gastric per-oral endoscopic myotomy with antro-pyloro-myotomy in the treatment of refractory gastroparesis: clinical experience with follow-up and scintigraphic evaluation (with video). *Gastrointest Endosc* 2016 Jul 28 (Epub ahead of print).

Stufentherapie bei chronischer Obstipation

Ch. Pehl

Kurzfassung: Eine chronische Obstipation ist definiert durch eine über mehr als drei Monate anhaltende niedrige Stuhlfrequenz und/oder permanente Probleme bei der Stuhlentleerung und geht einher mit einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität. Die Prävalenz der chronischen Obstipation liegt in Deutschland bei etwa 5 % mit einer starken Zunahme der Prävalenz mit steigendem Lebensalter und unter Bevorzugung des weiblichen Geschlechts.

Zur Therapie der chronischen Obstipation kann man sich am Therapie-Algorithmus der DGVS-/DGNM-Leitlinie orientieren. Vorliegende Risikofaktoren wie faserarme Kost, geringe Flüssigkeitsaufnahme, mangelnde Bewegung und Notwendigkeit der ständigen Unterdrückung des Defäkationsreizes sollten ausgeglichen bzw. vermieden und ggf. um eine zusätzliche Ballaststofftherapie ergänzt werden. Bei nicht ausreichender Basistherapie werden spezifische Therapieverfahren verordnet, deren Differentialindikation von der Symptomatik der Patienten abhängt. Bei Patienten mit Entleerungsstörung sollten primär Suppositorien und Klysmen eingesetzt werden, im therapierefraktären Fall Biofeedbacktherapie oder operative Verfahren. Die spezifi-

sche Therapie bei chronischer Obstipation ohne Entleerungsstörung beginnt mit einer Laxantientherapie. Bei unzureichender Wirkung oder belastenden Nebenwirkungen besteht die nächste Therapiestufe in der Gabe des Prokinetikums Prucaloprid, ggf. auch in der Gabe von Linaclotid über die internationale Apotheke. μ -Opioid-Rezeptor-Antagonisten können im Spezialfall der Opiat-induzierten Obstipation eingesetzt werden. Bei weiter unzureichender Wirkung kommen Kombinationstherapien, eine Irrigationstherapie, ein sakraler Schrittmacher oder als *ultima ratio* die subtotal Koelektomie in Betracht.

Schlüsselwörter: Chronische Obstipation, Entleerungsstörung, Therapiealgorithmus, Stufentherapie

Abstract: Chronic constipation – stepwise therapy. Constipation is defined by a reduced stool frequency and/or difficulties in defecation during more than three months and is accompanied by a reduction of quality of life. The prevalence of constipation is about 5% in Germany with female predominance and a significant increase with age.

Therapy of constipation should adhere to the algorithm of the DGVS/DGNM recommendations. Risk factors like reduced fibre or fluid intake, sedentary behaviour, and voluntary prolonged suppression of defecation should be eliminated and additional fibre can be supplied. The further specific therapy depends on the main symptoms of the constipated patients. Suppositories and enemas are the primary treatment in outlet obstruction with biofeedback therapy and surgery restricted to refractory patients. Laxatives are given to constipated patients without outlet obstruction. The prokinetic agent prucalopride or if necessary linaclotide via international pharmacy are indicated when laxatives fail or induce adverse effects. μ -opioid-antagonists can be used for opioid-induced constipation. In the case of sustained refractory constipation, combination therapies, colonic irrigation, sacral nerve stimulation, and subtotal colectomy can be discussed. **J Gastroenterol Hepatol Erkr 2016; 14 (3): 9–13.**

Keywords: constipation, outlet obstruction, therapeutic algorithm

■ Einleitung

Eine chronische Obstipation liegt bei subjektiv unbefriedigenden Stuhlentleerungen, die seit mindestens drei Monaten bestehen, vor [1]. Stuhlentleerungen gelten als unbefriedigend, wenn entweder weniger als drei Entleerungen pro Woche stattfinden oder mindestens zwei Leitsymptome einer Obstipation (Tab. 1) vorliegen. Eine in dieser Weise definierte (chronische) Obstipation führt zu einer relevanten Beeinträchtigung der Lebensqualität der Patienten [2].

Wichtig für die Diagnose einer Obstipation ist dabei die anamnestische Abfrage beider Komponenten, da Ärzte dazu neigen die Obstipation über die Frequenz der Stuhlentleerung zu definieren, die Patienten aber häufiger an Symptomen einer Obstipation leiden, ohne relevante Reduktion der Stuhlfrequenz. Zur Unterstützung der Obstipationsdiagnose kann ein

Tabelle 1: Leitsymptome der Obstipation (pathologisch bei Vorliegen bei mindestens 25 % der Stuhlentleerungen)

Starkes Pressen
Klumpiger oder harter Stuhl
Subjektiv unvollständige Entleerung
Subjektive Obstruktion
Manuelle Manöver zur Erleichterung der Defäkation

Stuhltagebuch sowie die Verwendung der Bristol-Stool-Skala (Abb. 1) beitragen.

Inzidenz und Prävalenz der Obstipation schwanken in Abhängigkeit von der verwendeten Definition sowie vor allem auch

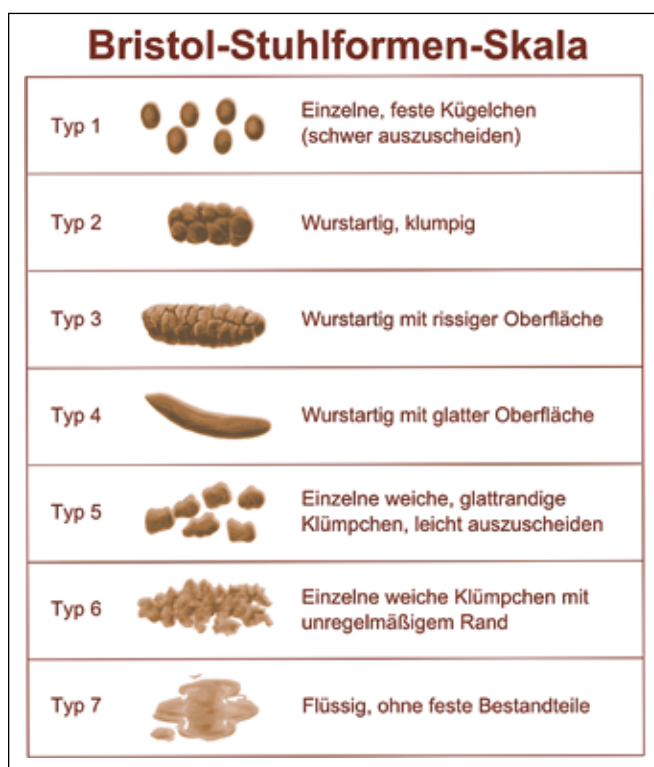


Abbildung 1: Bristol-Stuhlformen-Skala (Creative Commons Lizenz, Kyle Thompson, https://de.wikipedia.org/wiki/Datei:Bristol_Stuhlformen_Skala.svg)

Eingelangt am 04.07.16, angenommen am 01.08.16
Aus dem Krankenhaus Vilsbiburg, Deutschland

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. Christian Pehl, Krankenhaus Vilsbiburg, D-84137 Vilsbiburg, Krankenhausstraße 2, E-Mail: medklinik@khh-vilsbiburg.de

vom untersuchten Patientenkollektiv. In westlichen Ländern wird eine mittlere Obstipationsprävalenz von 5–15 % angegeben [3]. Frauen leiden häufiger als Männer an einer Obstipation (Geschlechterverhältnis ca. 1,5:1 bis 3:1).

Eine Obstipation kann prinzipiell in allen Altersklassen vorkommen. Die Obstipation ist dabei jedoch eine altersassoziierte Erkrankung, nimmt mit steigendem Lebensalter zu und kann im höheren Alter Prävalenzen > 20 % erreichen. Dabei muss insbesondere bei älteren Patienten immer eine sekundär bedingte Obstipation als Begleitsymptom anderer Erkrankungen (Tab. 2) sowie eine medikamentös induzierte Obstipation (Tab. 3) ausgeschlossen werden.

Tabelle 2: Erkrankungen, die zu einer sekundär bedingten Obstipation führen können

Endokrinopathien	Diabetes mellitus, Hypothyreose, Hyperparathyreoidismus, MEN Typ 1 und 2
Neurologische Erkrankungen	M. Parkinson, Multiple Sklerose, Apoplex, Querschnitts-Syndrom, paraneoplastische intestinale Neuropathien
Psychiatrische Erkrankungen	Depression, Somatisierungsstörung
Sonstige Erkrankungen	Ovarial-Karzinoid, Sklerodermie, Amyloidose, Myotone Dystrophie, obstruierende / stenosierende Darmerkrankungen

Tabelle 3: Medikamente mit Obstipationspotenz

Arzneimittelgruppe	Arzneimittel
Analgetika	Opiate
Antacida	Aluminiumhydroxid, Kalziumkarbonat
Antidepressiva (Anticholinergika)	Trizyklika (Imipramin, Clomipramin, Amitriptylin, Dibenzipin), Tetrazyklika (Maprotilin, Mianserin)
Antiepileptika	Carbamazepin
Antihypertensiva	Betablocker (z. B. Acabutolol, Atenolol), Kalziumantagonisten (z. B. Verapamil) Clonidin
Antiparkinsonmittel	Anticholinergika (z. B. Biperiden), Amantadin, Bromocriptin
Antiemetika	5-HT ₃ -Antagonisten (z. B. Ondansetron, Granisetron)
Antitussiva	Kodein-haltige Präparate
Chemotherapeutika	Vincristin, Vinblastin
Diuretika	Thiazide, Sulfonamide
Eisenpräparate	Eisen (II)- und Eisen (III) Salze
H ₂ -Blocker	Cimetidin, Famotidin, Ranitidin
Lipidsenker	Ionenaustauscher (z. B. Colestipol, Cholestyramin)
Neuroleptika	Phenothiazine (z. B. Chlorpromazin), Thioxanthene, Butyrophenone, Dibenzodiazepin (Clozapin)
Röntgenkontrastmittel	Bariumsalze
Spasmolytika (Anticholinergika)	Butylscopolamin, Trosipiumchlorid

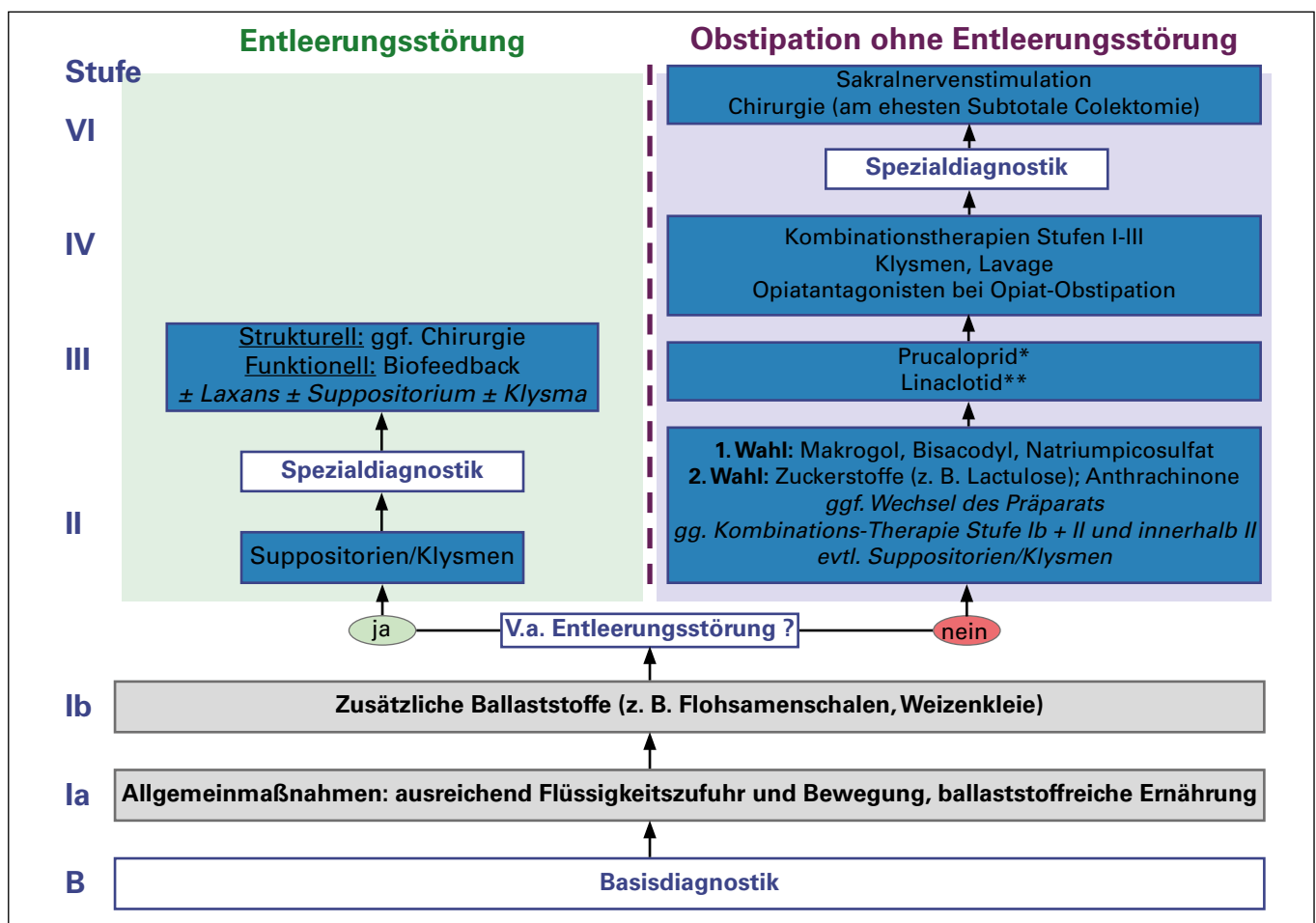


Abbildung 2: Therapeutischer Algorithmus bei der chronischen Obstipation (mod. nach [1]), *zugelassen für die Obstipation bei Unwirksamkeit oder Unverträglichkeit von Laxantien; **zugelassen für das obstipationsprädominante Reizdarm-Syndrom

Neben der Reduktion der Lebensqualität zeigt sich die Bedeutung der chronischen Obstipation an den finanziellen Kosten. Sowohl hohe direkte (Verschreibung, Arztbesuch, Krankenhausaufenthalte) als auch hohe indirekte Kosten (Arbeitsausfälle) sind bei Patienten mit chronischer Obstipation zu verzeichnen. Da in Deutschland zumeist Laxantien von den Patienten selber zu kaufen sind, entsteht auch für die Patienten ein hoher finanzieller Aufwand.

■ Stufentherapie

Es empfiehlt sich, die therapeutischen Maßnahmen bei der chronischen Obstipation anhand eines stufentherapeutischen Algorithmus zu planen (Abb. 2) [1].

Allgemeine Empfehlungen zum Therapiemanagement

Zur Therapie der chronischen Obstipation kann eine ballaststoffreiche Ernährung, reichlich Flüssigkeitszufuhr, ausreichende Bewegung sowie der Verzicht auf eine Unterdrückung des Stuhldranges empfohlen werden. Eine Erhöhung der Ballaststoffzufuhr kann eine Obstipation verbessern und den Bedarf an Laxantien reduzieren. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Verkürzung der Transitzeit und die Zunahme des Stuhlgewichts bei Obstitierten geringer ausgeprägt ist als bei Gesunden. Das Ausmaß der Ballaststoffzufuhr kann durch das Auftreten von Blähungen und abdominellen Krämpfen limitiert sein. Die orale Ballaststoffzufuhr kann durch die zusätzliche Gabe löslicher (z. B. Flohsamenschalen) oder unlöslicher (z. B. Weizenkleie) Ballaststoffe unterstützt bzw. weiter gesteigert werden (Abb. 2).

Eine Normalisierung einer zu geringen Trinkmenge wirkt sich positiv auf eine Obstipation aus. Bei einer Erhöhung einer normalen Trinkmenge ist dagegen kein Effekt auf die Obstipation zu erwarten. Vergleichbar ist die Datenlage zur körperlichen Aktivität. Während körperliche Inaktivität mit einer Obstipation assoziiert ist und daher vermieden werden sollte, ist von einer Steigerung der körperlichen Aktivität über das normale altersentsprechende Maß hinaus kein gesicherter Effekt zu erwarten. Die temporäre Unterdrückung des Stuhldrangs führt zu einer Verlängerung des Kolontransits. Ob eine regelmäßige willkürliche Unterdrückung des Stuhldrangs zur chronischen Obstipation führt, ist dagegen unbewiesen, sollte aber vermieden werden.

Spezielle Empfehlungen zum Therapiemanagement

Stufentherapie bei (Verdacht auf) Entleerungsstörung

Die **probatorische Therapie** bei chronischer Obstipation mit Verdacht auf Entleerungsstörung sollte primär mit rektalen Entleerungshilfen in Form von Zäpfchen oder Klysmen versucht werden. Dabei sollte bei Klysmen eine Dauertherapie möglichst vermieden werden, da – insbesondere bei phosphathaltigen Klysmen – Elektrolytstörungen beschrieben sind. Bei guter Effektivität von Klysmen kann bei Notwendigkeit der Dauertherapie ggf. auf eine Irrigationstherapie gewechselt werden. Als Zäpfchen kommen als rektale Entleerungshilfen bisacodylhaltige Präparate sowie das CO₂-freisetzende Leci-carbon, bei Kindern auch Glyzerinzäpfchen in Betracht.

Sollte die probatorische Therapie mit Suppositorien/Klysmen bei Obstipation mit Verdacht auf Entleerungsstörung nicht wirksam sein, empfiehlt sich vor Änderung der Therapie die Durchführung einer Spezialdiagnostik (Rektumanometrie, Defäkografie, ggf. Ballonexpulsions-Test) zur Differenzierung zwischen funktionell und organisch bedingten Entleerungsstörungen.

Patienten, bei denen sich in der diagnostischen Abklärung eine Beckenbodendysynergie darstellt, sollten ein **Biofeedback-training** erhalten. Da bei der Beckenbodendysynergie begleitend bzw. ursächlich eine psychosomatische Störung vorhanden sein kann, sollte in diesem Fall eine kombinierte Biofeedbacktherapie und psychotherapeutische Therapie bevorzugt werden, da dies die Therapieerfolge verbessert. Je nach Wirksamkeit bzw. Eintritt der Wirksamkeit der Biofeedbacktherapie kann eine Therapie mit Suppositorien, Klysmen oder Laxantien dem Therapiekonzept hinzugefügt werden. So ist eine Wirksamkeit von Makrogol-Präparaten bei Patienten mit Verdacht auf Entleerungsstörung in der Hälfte der Fälle gezeigt worden.

Da eine Biofeedbacktherapie, insbesondere zur Obstipations-therapie, in Deutschland nicht sehr weit verbreitet ist, kann alternativ ein Stuhltraining durchgeführt werden, das jedoch weniger effektiv ist. Beim **Stuhltraining** übt der Patient die Entleerung mit Hilfe von artifiziellem Stuhl – z. B. einem mit 50 ml Wasser gefüllten Ballon, der im Rektum platziert wird. Auch hierbei soll der Patient lernen, bei der Defäkation seine Beckenbodenmuskulatur zu entspannen und den Defäkationsablauf zu koordinieren (Anpannung Zwerchfell, Anspannung Bauchdeckenmuskulatur, Relaxation von Beckenboden, Puborectalis und Sphinkter externus). Der Defäkationsversuch kann ggf. initial durch leichten Zug am Ballon unterstützt werden.

Bei strukturellen anorektalen Entleerungsstörungen, z. B. Rektozele, Intussuszeption, Enterozele, Rektumprolaps, ist interdisziplinär – optimal im Rahmen eines Beckenboden-zentrums – die Indikation für eine **operative Therapie** zu diskutieren. Zu Bedenken ist dabei, dass keine feste Korrelation zwischen anatomischen Veränderungen und Entleerungsstörungen vorliegt. So findet man z. B. Rektozelen und verschiedene Schweregrade eines inneren Rektumprolapses häufig auch bei beschwerdefreien Patienten. Entsprechend ist eine Operation immer erst dann indiziert, wenn die konservativen Therapieoptionen erfolglos geblieben sind.

Je nach Befundkonstellation kommen transvaginale oder transanale Rektozelenoperation, STARR- oder TransSTARR-Operation sowie posteriore Rektopexie mit Sigmaresektion oder ventrale Rektopexie in Betracht. Stets sollte präoperativ ein ausführliches Gespräch mit dem Patienten erfolgen, inklusive der Aufklärung, dass das postoperative Ergebnis nicht sicher vorhergesagt werden kann, Restbeschwerden bestehen bleiben oder neue Beschwerden (z. B. Kontinenzprobleme, Schmerzen, Tenesmen) auftreten können.

Stufentherapie der chronischen Obstipation ohne Verdacht auf Entleerungsstörung

Bei Patienten mit einer chronischen Obstipation, die auf die Allgemeinmaßnahmen und die zusätzliche Ballaststoffthera-

pie unzureichend ansprechen oder bei denen eine Ballaststofftherapie aufgrund subjektiver Unverträglichkeit nicht durchgeführt werden kann, besteht in der nächsten Therapiestufe die Indikation zu einer **Laxantientherapie**. Eine Laxantientherapie kann dabei auch dauerhaft (lebenslang) durchgeführt werden, ohne dass mit einer Schädigung des Kolons bzw. enterischen Nervensystems zu rechnen ist. Bei bestehender Indikation besteht auch keine Gefahr der Abhängigkeit und bei geeigneter Dosierung von Elektrolytstörungen. Im Laufe des Lebens kann eine Dosissteigerung der Laxantien notwendig werden, nicht jedoch aufgrund nachlassender Wirkung, sondern aufgrund einer altersbedingten Verlangsamung des Kolontransits und erschwelter/verlängerter Defäkationskinetik.

Laxantien der ersten Wahl sind Makrogol, ein osmotisches Laxans sowie Natriumpicosulfat und Bisacodyl, die die Kolonmotilität und die Wassersekretion stimulieren. Beide Substanzgruppen sind effektiver als Laktulose und andere osmotisch wirksame Zuckerstoffe. Alle oben erwähnten Laxantien können auch in der Schwangerschaft und Stillzeit eingenommen werden. Als Nebenwirkung kann es bei Makrogol zum Stuhlschmier kommen, bei den stimulierenden Laxantien zu krampfartigen Bauchschmerzen und Durchfällen. Die Makrogolpräparate können außer zur Darmlavage oder in der Therapie der Koprostase elektrolytfrei verordnet werden, da hier beim Trinken die Geschmacksbeeinträchtigung geringer ausgeprägt ist.

Als Alternative zum Natriumpicosulfat/Bisacodyl können auch Senna-Alkaloide verwendet werden, die ebenfalls die Kolonmotilität und Sekretion stimulieren. Auch die Senna-Alkaloide sind der Laktulose in der Wirksamkeit überlegen, insbesondere bei verlängertem Kolontransit, da hier die Zuckerstoffe und Zuckeralkohole (Laktulose, Lactitol, Sorbit und Laktase) zunehmend durch die bakterielle Flora in kurzketige Karbonsäuren und Gas metabolisiert werden. An Nebenwirkungen kann es auch bei den Senna-Alkaloiden aufgrund der Wirkung zu krampfartigen Bauchschmerzen und Durchfall kommen sowie als spezifische Nebenwirkung zur funktionell unbedeutenden und reversiblen (Pseudo-) Melanosis des Kolons.

Salinische Laxantien (Glaubersalz, Bittersalz, Magnesiumhydroxid) sind zwar wirksame Laxantien, sollten aufgrund des Intoxikationsrisikos durch die teilweise Resorption nur kurzfristig im Ausnahmefall und nicht bei Herz- und Niereninsuffizienz eingesetzt werden.

Bei unzureichender Wirksamkeit eines Laxans kann in der Stufe 2 zwischen den Präparaten gewechselt werden oder diese auch miteinander kombiniert werden. Trotz der belegten Wirksamkeit der Laxantien klagen bis zur Hälfte der therapierten Patienten über eine unzureichende Wirkung oder subjektiv belastigende Nebenwirkungen. Zur Therapie dieser Patienten kann auf die Präparate der Stufe 3 zurück gegriffen werden. Der 5HT₄-Agonist Prucaloprid wirkt im Gastrointestinaltrakt prokinetisch und ist für die therapierefraktäre Obstipation zugelassen. Nebenwirkungen in Form von abdominalen Krämpfen, Kopfschmerzen und Durchfall treten meist nur temporär zu Beginn der Therapie auf. Zur Therapie der chronischen Obstipation kann auch Linacloctid gegeben werden,

das als Guanylatcylcase-C-Agonist die Wasser- und Chloridsekretion erhöht. Da Linacloctid auch zu einer Linderung abdominaler Schmerzen führen kann, ist es in Deutschland zugelassen zur Behandlung des obstipationsprädominanten Reizdarmsyndroms. Aufgrund Differenzen im Rahmen des AMNOG-Verfahrens wird es aktuell in Deutschland von der Firma nicht mehr vertrieben und kann derzeit nur über die internationale Apotheke bezogen werden. An spezifischer Nebenwirkung kann es zu einer überschießenden Wirkung mit Diarrhoe kommen.

Die vierte Stufe in der Therapie der Obstipation ohne Entleerungsstörung umfasst **Kombinations- und Sondertherapien**. Kombiniert können dabei alle Präparate der Stufen 1–3 werden, ohne dass es hierfür jedoch explizite Studiendaten gibt. Auch eine Kombination mit Klysmen oder mit einer Lavage-therapie, letztere ggf. auch als alleinige Therapieoption, ist möglich.

Bei der opiatinduzierten therapierefraktären Obstipation können auch periphere Opiatantagonisten verwendet werden. In fixer Kombination gibt es Präparate mit Naloxon, wobei nur das retardierte Naloxon (fixe Kombination mit Oxycodon), nicht das unretardierte Naloxon (Kombination mit Tilidin), einen gesicherten obstipationsprophylaktischen Wert hat. Ansonsten kann als spezifischer μ -Opioid-Rezeptor-Antagonist Naloxegol bei der Opiat-induzierten Obstipation eingesetzt werden (nicht zugelassen bei Patienten mit gastrointestinalen Tumoren!). Ein weiterer μ -Rezeptor-Antagonist (Alvimopan) steht vor der Zulassung. Als Rescue-Medikament kann in dieser Indikation zudem Methylnaltrexon als Subkutaninjektion gegeben werden.

Eine Wirksamkeit von Probiotika und komplementären/alternativmedizinischen Methoden, z. B. Kolonmassage, wurde bei (leichteren) Formen der chronischen Obstipation gezeigt. Wie weit diese Therapieoptionen als Kombinationspartner in der Stufe 4 effektiv sind, ist unklar. Bei entsprechendem Patientenwunsch und Kenntnissen kann auch die traditionelle asiatische Medizin (TCM, Kampo-Medizin) eingesetzt werden. Vielfach enthalten dabei die Präparate neben verschiedenen pflanzlichen Extrakten Senna-Alkaloide und sind somit als Laxans zu werten.

Im konservativ therapierefraktärem Fall ist spätestens zu diesem Zeitpunkt vor Planung operativer Maßnahmen eine Spezialdiagnostik aus Manometrie, Defäkogramm und Kolon-Transitzeitmessung, ggf. ergänzt um eine Barostat-Untersuchung oder eine Kolonmanometrie indiziert.

Bevor als *ultima ratio* eine (subtotale) Kolektomie erwogen wird, kann eine **Sakralnervenstimulation** versucht werden. Zur Therapie der chronischen Obstipation durch Sakralnervenstimulation liegen mehrere Fallserien vor, die auf ein Ansprechen der Normal- wie Slow-transit-Obstipation bei etwa einem Drittel der getesteten und etwa der Hälfte der behandelten Patienten hindeuten. Vorteile der sakralen Nervenstimulation sind der minimal invasive Eingriff und die Möglichkeit der Teststimulation. Eine permanente Implantation erfolgt wie in der Therapie der Stuhlinkontinenz nur nach erfolgreicher Teststimulation.

Als weitere Alternative zur subtotalen Kolektomie kann in Einzelfällen auch eine antegrade Irrigation über ein Appendix- oder Coecalstoma diskutiert werden (Malone antegrade continence enema = MACE).

Wird als *ultima ratio* die subtotale Kolonresektion notwendig, so ist mit einer Verbesserung bei etwa 80–90 % der Patienten zu rechnen. Ein erhöhtes Risiko für postoperativ persistierende Beschwerden sind das Vorliegen einer panenterischen Neuropathie mit Mitbeteiligung des Dünndarms, eine koexistente Psychopathologie sowie eine Anamnese für sexuellen Missbrauch. Um den potentiellen Effekt einer subtotalen Kolektomie abzuschätzen, kann ein temporäres (auf Patientenwunsch auch permanentes) Ileostoma angelegt werden. Hingewiesen werden sollten die Patienten vor der Operation, dass sie postoperativ mit einer hohen Stuhlfrequenz und verminderten Stuhlkonsistenz rechnen müssen.

■ Interessenkonflikt

Beratertätigkeit: Steigerwald; Referentenhonorar: Abbvie, Allmiral, Astra-Zenica, Berlin-Chemie, Lilly, Novartis, Shire

Literatur:

1. Andresen V, Enck P, Frieling T et al. S2k-Leitlinie Chronische Obstipation: Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. Z Gastroenterol 2013; 51: 651–72.
2. Wald A, Scarpignato C, Kamm MA et al. The burden of constipation on quality of life: results of a multinational survey. Aliment Pharmacol Ther 2007; 26: 227–36.

Prof. Dr. med. Christian Pehl

Medizinstudium 1980–1986 an der Ludwig-Maximilians-Universität München, Promotion mit „magna cum laude“ zum Thema „Morbidität, Altersdynamik und Folgekrankheiten der Gastritis Typ A“. 1986–1988 Grundwehrdienst als Stabsarzt. 1988–1994 Assistenzarzt, Klinikum München-Bogenhausen, II. Med. Abt., Schwerpunkt Gastroenterologie, Hepatologie und Gastroenterologische Onkologie, I. Med. Abt., Schwerpunkt Kardiologie und Pulmonologie, Internistisch-neurologische Intensivstationen des Konservativen Zentrums, ab 1993 Leitung des Hämofiltrationsdienstes der Intensivstationen des Konservativen Zentrums. Ab 1994 Oberarzt der II. Med. Abt., Schwerpunkt Gastroenterologie, Hepatologie und Gastroenterologische Onkologie. Ab 1997 Aufbau und internistische Leitung der interdisziplinären gastroenterologisch-abdominalchirurgischen Station am Klinikum München-Bogenhausen (40 Betten). Ab 2007 Chefarzt der Medizinischen Klinik am Krankenhaus Vilsbiburg. 1994 Internist, 1995 Gastroenterologe, 2005 Diabetologe DDG, 2006 Proktologe, Intensivmediziner.

2002 Habilitation an der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München; Thema: Einfluss von Genussmitteln und Nahrungszusammensetzung auf den gastroösophagealen Reflux, Ernennung zum Privatdozenten.

Forschungsschwerpunkte: Gastroösophageale Refluxkrankheit (Sodbrennen), anorektale Inkontinenz und Obstipation (Stuhlhalteschwäche und Verstopfung).



Gute Geschäfte...

...statt harter Sitzungen



GRÜNE BOX

bei chronischer Obstipation und Koprostase

Molaxole®

MACROGOL 3350
+ ELEKTROLYTE

*(10 und 20 Stück Packung)

Aktuelle Bilder

Kombiniert perkutan-endoskopische Entfernung eines Choledochuskonkrements

W. Schima¹, S. Oswald²

¹Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, KH Göttlicher Heiland, KH der Barmherzigen Schwestern Wien und St. Josef-KH, ²2. Medizinische Abteilung, KH der Barmherzigen Schwestern, Wien

Ein 87-jähriger Patient wurde wegen eines Ikterus stationär aufgenommen. Die Laborwerte zeigten eine Cholestase (direktes Bilirubin 14,4 mg/dl, indirektes Bilirubin 5,18 mg/dl,



Abbildung 1: Die axiale MDCT zeigt ein verkalktes Konkrement im distalen D. hepatocholedochus (großer Pfeil) und multiple verkalkte Konkreme in der Gallenblase (kleine Pfeile).

GGT 1307 U/l). Die daraufhin durchgeführte Sonographie zeigte eine deutliche Erweiterung des D. hepatocholedochus mit einem Durchmesser von 1,3 cm, wobei allerdings der distale Abschnitt sonographisch nicht einsehbar war. In der Gallenblasenregion fanden sich ausgedehnte Schallschatten, hinweisend auf das Vorliegen einer Schottergallenblase.

Der Patient wurde zu einer MDCT des Oberbauches zugewiesen, die aufgrund einer Niereninsuffizienz ohne i.v.-Kontrastmittel durchgeführt wurde. Hier zeigte sich neben multiplen Konkrementen in der Gallenblase auch ein verkalktes Konkrement im D. hepatocholedochus (Abb. 1). Es fand sich in der MDCT kein Hinweis auf das Vorliegen einer tumorösen Raumforderung als Ursache des Ikterus.

Der Patient wurde daraufhin zur ERCP zugewiesen, wobei jedoch eine Sondierung des Choledochus und Papillotomie zur Bergung des offenbar eingeklemmten distalen Choledochuskonkrements nicht möglich war.

Der Patient wurde deshalb zu einer perkutanen Gallengangs-Drainage mit kombinierter perkutan-endoskopischer Gallensteinentfernung zugewiesen. Im ersten (perkutanen) Eingriff erkennt man nach perkutaner Punktion der Gallenwege und Kontrastmittel-Instillation das distale Choledochuskonkre-

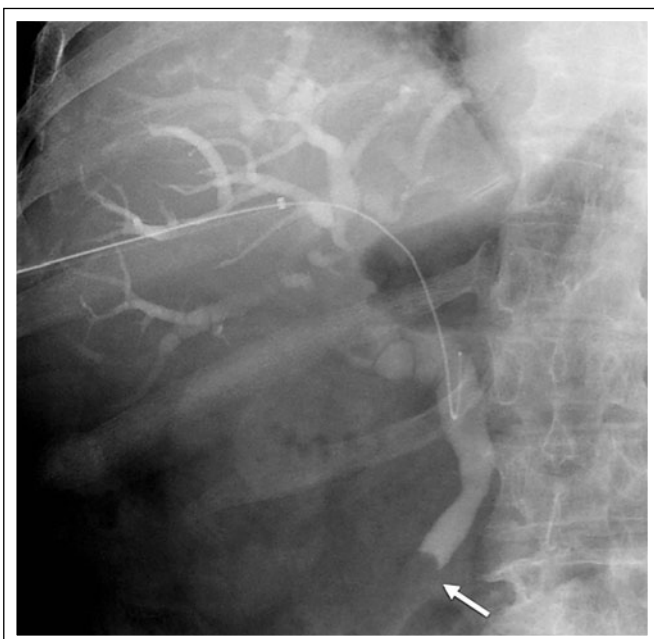


Abbildung 2A: In der perkutanen transhepatischen Cholangiographie (PTC) zeigt sich nach Kontrastmittel-Instillation das große präpapilläre Konkrement mit einem entsprechenden Kuppelphänomen (Pfeil).

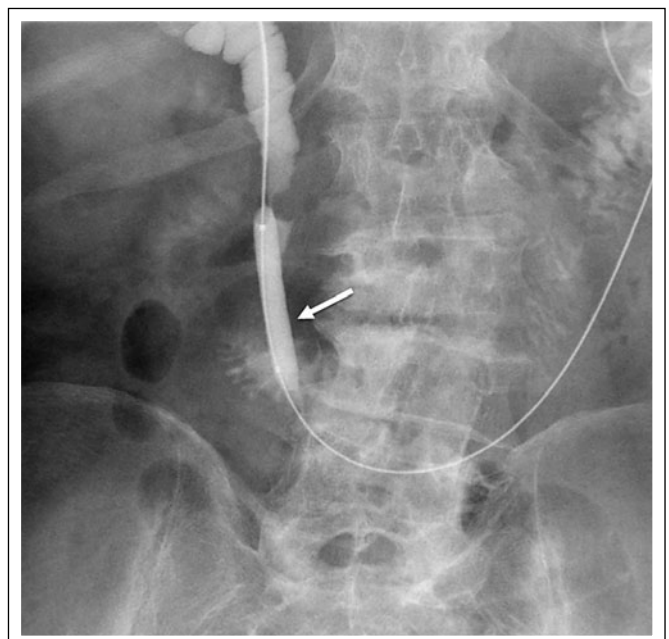


Abbildung 2B: Passage eines Führungsdrahtes ins Duodenum, danach wird die Papille mit einem Ballon-Katheter aufdilatiert (Pfeil).

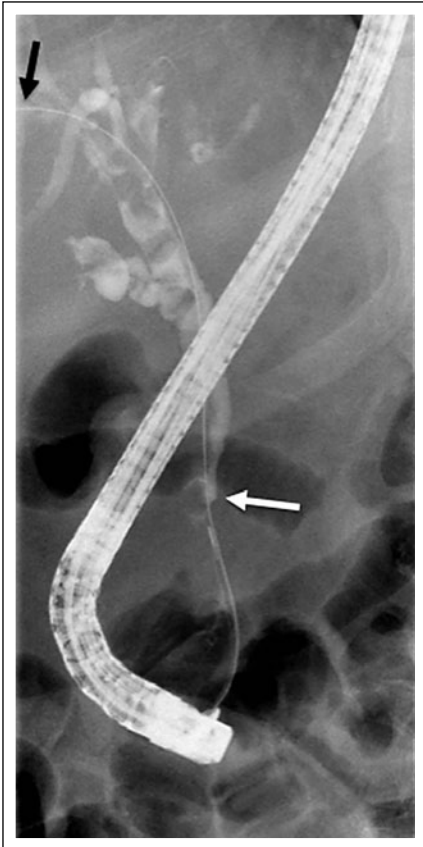


Abbildung 3A: Man erkennt den perkutan ausgeleiteten, 400 cm langen Führungsdraht (schwarzer Pfeil). Nach endoskopischer Kontrastmittel-Installation zeigen sich das distale Choledochuskonkrement (weißer Pfeil) sowie eine Aerobilie.

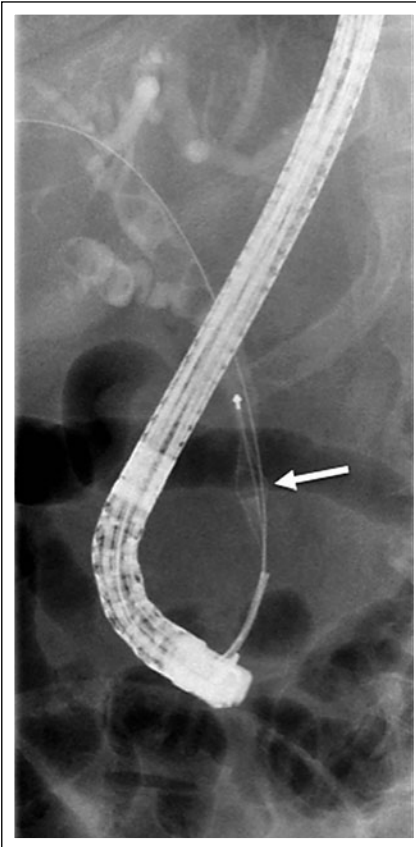


Abbildung 3B: Nach mechanischer Lithotripsie mittels Dormiakörbchen konnten die Konkrementreste endoskopisch geborgen werden.

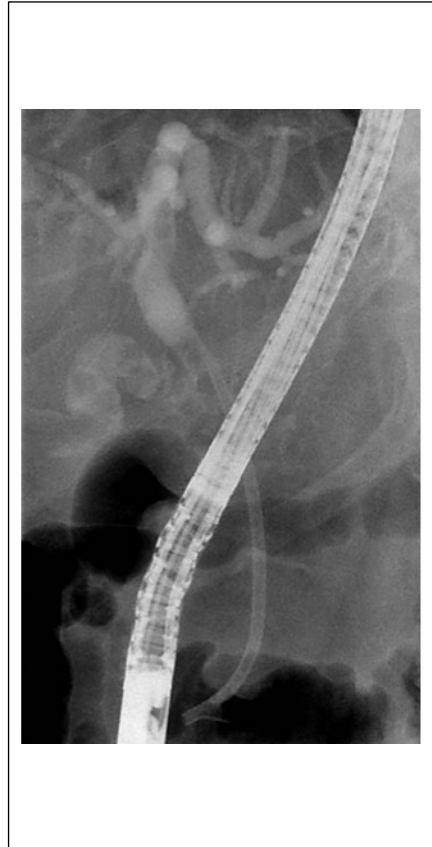


Abbildung 3C: Nach Einlage einer passageren biliären Plastik-Endoprothese zeigt sich ein guter Kontrastmittelabstrom.

ment (Abb. 2A). Es gelang, einen hydrophilen Führungsdraht an dem Konkrement vorbei ins Duodenum vorzuschieben. Danach wurde dieser Führungsdraht gegen einen steifen Führungsdraht ausgetauscht, Dilatation der Papille mit einem 8 mm-Ballonkatheter (Abb. 2B), um eine endoskopische Sondierung der Papille zu erleichtern. Danach wurde eine intern-externe Drainage eingebracht, um die Gallenwege zu entlasten.

In einem zweiten (perkutan-endoskopischen) Eingriff wurde 4 Tage später über die perkutane Drainage ein 400 cm langer Führungsdraht eingebracht, der endoskopisch im Duodenum mit einer Fassschlinge arretiert und transoral ausgeleitet werden konnte (Abb. 3A). Über diesen perkutan transhepatischen-transoralen Draht konnte endoskopisch der Gallengang sondiert werden, nach Papillotomie wurde eine Lithotripsie des Choledochuskonkrements angeschlossen (Abb. 3B). Es ließen sich die Konkrement-Fragmente bergen. Danach wurde eine temporäre gerade Plastik-Endoprothese zur Sicherung des Abflusses implantiert (Abb. 3C).

■ Diskussion

Wenn eine endoskopische Entfernung extra- oder intrahepatischer Gallengangkonkremente nicht möglich ist, kann ein kombiniertes perkutan-endoskopisches Management in schwierigen Fällen hilfreich sein. Dabei kann über einen perkutanen Zugang (sowie im vorliegenden Fall) der endoskopische Zugang hergestellt werden, um eine endoskopische Li-

thotripsie zu erzielen oder auch eine perkutane mechanische oder elektrohydraulische Lithotripsie durchzuführen. In einer rezenten retrospektiven Serie über 18 Jahre wurde dabei eine Erfolgsrate mit kompletter Steinfreiheit von über 99 % beschrieben, wobei bis zu 4 Therapiesitzungen pro Patient notwendig waren [1]. Die Komplikationsrate wurde mit 1,6 % embolisationspflichtigen Blutungen, 0,66 % Perforationen des D. hepatocholedochus und 10,3 % akuter Cholangitis beschrieben.

Insgesamt ist ein kombiniert perkutan-endoskopisches Vorgehen bei Patienten mit Cholangiolithiasis eine gute Methode für das Management schwieriger Fälle.

Literatur:

1. Cannavale A, Bezzi M, Cereatti F, et al. Combined radiological-endoscopic management of difficult bile duct stones: 18-year single center experience. *Therap Adv Gastroenterol* 2015; 8: 340–51.

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

Aktuelles

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen – Vedolizumab aktuell und in Zukunft

Zusammengefasst von Mag. H. Leitner

Vedolizumab (Entyvio®) ist das jüngst zugelassene Biologikum zur Behandlung von Colitis ulcerosa und Morbus Crohn. Im Gegensatz zu den Anti-TNF-Präparaten handelt es sich bei Vedolizumab um eine darmselektive Anti-Integrin-Therapie. Im Rahmen eines Meetings diskutierten Expertinnen und Experten über den Stellenwert von Vedolizumab in der Behandlung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen und den Einsatz als Firstline-Biologikum.

Seit Mai 2014 steht mit Vedolizumab eine Substanz mit – im Vergleich zu Immunsuppressiva und Anti-TNF-Präparaten – völlig neuem Wirkmechanismus zur Behandlung von Morbus Crohn (MC) und Colitis ulcerosa (CU) zur Verfügung. Der humanisierte monoklonale Antikörper Vedolizumab ist selektiv im Gastrointestinal- (GI-) Trakt wirksam. Er bindet spezifisch an das $\alpha 4\beta 7$ -Integrin, das bevorzugt auf in die Darmwand eindringenden Lymphozyten exprimiert wird. Dadurch hemmt Vedolizumab die Interaktion des $\alpha 4\beta 7$ -Integrins, insbesondere von Memory-T-Lymphozyten mit „Mucosal addressin cellular adhesion molecule-1“ (MAdCAM-1). MAdCAM-1 wird hauptsächlich von den Darm-Endothelzellen exprimiert und spielt eine entscheidende Rolle bei der Einwanderung von T-Lymphozyten in Gewebe des Magen-Darm-Traktes. Vedolizumab blockiert somit die Migration dieser Entzündungszellen aus der Blutbahn in den GI-Trakt und reduziert auf diese Weise die charakteristische Entzündung bei MC und CU [1].

Vedolizumab ist für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer CU und mittelschwerem bis schwerem MC zugelassen, wenn das Therapieansprechen auf eine konventionelle Therapie oder einen TNF- α -Antikörper unzureichend bzw. nicht mehr gegeben ist oder eine Unverträglichkeit gegen eine dieser Behandlungsformen besteht.

■ Biologika im Vergleich

Nach Versagen einer konventionellen Therapie bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) stehen somit vier Optionen – Vedolizumab sowie die drei Anti-TNF-Präparate Infliximab (IFX), Adalimumab (ADA) und Golimumab (GOL) – zur Verfügung. „Entscheidungsgrundlage für eine bestimmte Therapie sind einerseits eine medizinische Nutzen-Risiko-Abwägung und andererseits die Kosten“, so **Ass.-Prof. Dr. Alexander Moschen**, Department Innere Medizin, Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Innsbruck.

Direkte Vergleichsstudien zwischen den einzelnen Biologika bei MC und UC sind nicht verfügbar. 2014 publizierte die Gruppe um Danese et al. jedoch den Versuch eines systema-

tischen Reviews mittels einer sog. Netzwerk-Metaanalyse, in der Effektivität und Risiko der vier Biologika bei CU miteinander verglichen wurden [2]. Die Analyse der sieben verfügbaren Studien hat ergeben, dass in Bezug auf die Induktionstherapie bei CU kein signifikanter Unterschied besteht. „In der Erhaltungstherapie über 26 oder 52 Wochen liegen Vedolizumab und Infliximab ziemlich gleich auf, während die anderen Substanzen diesbezüglich etwas abgeschlagen sind“, berichtet Moschen, schränkt jedoch ein, dass solche Vergleiche nur sehr bedingt valide sind, und nur direkte Vergleichsstudien, die momentan durchgeführt werden, diese Frage beantworten können.

Eine ähnliche Analyse der Effektivitätsdaten von Vedolizumab, ADA und IFX wurde für die Indikation MC durchgeführt. Wie auch aus der GEMINI-II-Studie [3] bereits bekannt ist, sprachen in der sechswöchigen Induktionsphase weniger Patienten auf die Therapie mit Vedolizumab an als auf Behandlung mit ADA oder IFX. GEMINI III zeigte allerdings, dass die Ansprech- und Remissionsraten unter Vedolizumab von Woche 6 bis Woche 10 deutlich anstiegen [4]. „Das bestätigt auch unsere klinische Erfahrung, die zeigt, dass dieser Integrin-Antagonist häufig etwas länger braucht, bis er wirkt“, so Moschen.

■ Anti-TNF-vorbehandelte Patienten

Die Erfahrung zeigt, dass frühere IFX-Exposition die Effektivität einer nachfolgenden subkutanen Anti-TNF-Therapie beeinflussen kann. Allerdings stammen diese Erkenntnisse nicht aus randomisierten kontrollierten Studien, sondern im Wesentlichen aus klinischer Alltagserfahrung bzw. aus retrospektiven Untersuchungen [5]. Die Ausnahme bildet hier Vedolizumab, bei dem in den großen Zulassungsstudien zwischen Anti-TNF-naiven und -vorbehandelten Patienten unterschieden wurde. So hat die GEMINI-I-Studie für CU zwar gezeigt, dass die Remissionsraten und das klinische Ansprechen bei Anti-TNF-naiven Patienten höher ist als bei Patienten mit Anti-TNF-Versagen (45,8 % bzw. 65,3 % vs. 37,2 % bzw. 46,5 %) [6], diese Unterschiede sind laut Moschen jedoch als relativ gering einzuschätzen. Bei Morbus Crohn zeigt sich diesbezüglich ein etwas größerer Unterschied (51,5 % bzw. 60,6 % vs. 28,0 % bzw. 29,3 %) [3].

Bezüglich der Dauerhaftigkeit der Effektivität von Vedolizumab zeigen die Langzeitdaten der GEMINI-Studien, dass bei Patienten, die in Woche 52 in Remission waren, diese auch nach einem weiteren Jahr noch anhielt – unabhängig davon, ob sie Anti-TNF-vorbehandelt waren oder nicht [7, 8].

Viele weitere durchaus interessante Aspekte bleiben bis dato allerdings ungeklärt, wie zum Beispiel der mögliche Einfluss

Quelle: Takeda-Expertenmeeting, 20.04.2016, Wien

einer vorangegangenen Vedolizumab-Therapie auf eine nachfolgende Anti-TNF-Strategie oder auch das Potenzial von Kombinationstherapien aus Anti-Integrin plus Anti-TNF, so Moschen.

Fazit I

„Vedolizumab ist bei Colitis ulcerosa und Morbus Crohn wirksam. Der Einfluss einer vorausgegangenen Anti-TNF-Therapie scheint geringer auf Vedolizumab als auf alternative Anti-TNF-Therapie zu sein. Studien suggerieren, dass die Wirksamkeit bei Colitis ulcerosa etwa höher ist als bei Morbus Crohn. Real-Life-Daten zeigen jedoch ähnliche Wirksamkeit“, fasst Moschen die Daten zum Nutzen einer Therapie mit Vedolizumab zusammen.

■ Sicherheitsaspekte

Die Darmselektivität von Vedolizumab basiert auf dessen exklusiver Bindung an das $\alpha 4\beta 7$ -Integrin, wodurch die Interaktion von $\alpha 4\beta 7$ -Integrin mit MAdCAM-1 gehemmt wird. Diese Exklusivität ist dafür verantwortlich, dass Vedolizumab ausschließlich die Inflammation im GI-Trakt moduliert, ohne eine systemische Immunsuppression zu induzieren [9]. Den Beleg für die darmselektive Immunsuppression brachte eine Vakzin-Studie, in der gezeigt werden konnte, dass unter Vedolizumab die Immunantwort auf eine parenterale Impfung unverändert bleibt, während sie bei oraler Verabreichung eines Antigens reduziert ist [10].

Rezent wurden die Sicherheitsdaten des GEMINI-Programms, das bislang 2830 Patienten und 4811 Patientenjahre (PY) umfasst, publiziert [11]. Eine der wichtigsten erfassten Nebenwirkungen war dabei die Krankheitsexazerbation. „Unter einer Therapie mit Vedolizumab ist die Wahrscheinlichkeit, dass die Grunderkrankung ‚aus dem Ruder läuft‘, wesentlich geringer als unter Placebo“, berichtet Moschen.

Die Erfahrung mit Anti-TNF-Therapien zeigt, dass TNF α ein wichtiger Faktor zur Kontrolle einer latenten Tuberkulose (TB) ist. Für die Behandlung mit Vedolizumab zeigen die Sicherheitsdaten ein extrem niedriges TB-Risiko. So sind im Rahmen der 4811 PY vier TB-Fälle aufgetreten, von denen es sich bei drei um neue aufgetretene und bei einem um eine latente TB handelte.

„Die maximale Therapiedauer mit Vedolizumab liegt bei zirka 5 Jahren. Bisher haben wir keine Anzeichen für ein erhöhtes Malignitätsrisiko“, sagt Moschen. Insgesamt sind während der Phase-III-Studien 18 Malignitäten aufgetreten, davon 6 während der placebokontrollierten Studien und 12 in den offenen Erweiterungsphasen [11]. Am häufigsten traten Karzinome im GI-Trakt auf, gefolgt von dermatologischen Malignomen und Fällen von Nieren-, Lungen- und Brustkrebs sowie

einem B-Zell-Lymphom. „Die Anzahl an Krebserkrankungen unter Vedolizumab-Therapie ist damit nicht höher, als wir sie in einer Hintergrund- oder Vergleichspopulation erwarten würden“, so Moschen.

Autoimmun-Komplikationen, wie sie unter Anti-TNF-Therapie auftreten können, wurden unter Vedolizumab bislang nicht beobachtet.

■ Immunogenität

In GEMINI I und GEMINI II wurden bei 4 % der Patienten unter Vedolizumab-Therapie bis zu 52 Wochen Anti-Vedolizumab-Antikörper (AVA) entdeckt, von denen 1 % anhaltend positiv waren. 2 % entwickelten neutralisierende Antikörper. Auf Basis der Langzeit-Daten von GEMINI LTS kommen die Autoren zu dem Schluss, dass die Immunogenitätsrate im Laufe der Zeit nicht ansteigt [11].

Infusionsreaktionen traten in den GEMINI-Studien unter Vedolizumab bei 2–4 % der Patienten auf. Diese waren jedoch meist mild bis moderat und führten in den seltensten Fällen zu Studienabbrüchen [11].

Darüber hinaus wurde keine Risikoerhöhung für schwere Infektionen, opportunistische Infektionen oder demyelinisierende Erkrankungen beobachtet [11].

Fazit II

Bislang wurde unter Vedolizumab kein erhöhtes Risiko für Malignitäten wie Kolorektalkarzinome, Lymphome etc. beobachtet. Es gibt darüber hinaus auch keine Hinweise auf systemische Toxizität von Vedolizumab und die Immunogenität scheint gering bis vernachlässigbar.

Literatur:

1. Briskin M et al. Human mucosal addressin cell adhesion molecule-1 is preferentially expressed in intestinal tract and association lymphoid tissue. *Am J Pathol* 1997; 151: 97–110.
2. Danese S et al. Biological agents for moderately to severely active ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014; 160: 704–13.
3. Sandborn WJ et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2013; 369: 711–21.
4. Sands BE et al. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumour necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology* 2014; 147: 618–27.
5. Chaparro M et al. Effectiveness of infliximab after adalimumab failure in Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 5219–24.
6. Feagan BG et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2013; 369: 699–710.
7. Feagan BG et al. Long-term efficacy of vedolizumab therapy for ulcerative colitis. *UE Gastroenterol J* 2014; 2 (suppl 1): A66-7, abstr OP206.
8. Hanauer S et al. Long-term efficacy of vedolizumab therapy for Crohn's disease. *UE Gastroenterol J* 2014; 2 (suppl 1): A66-7, abstr OP205.
9. Soler D et al. The binding specificity and selective antagonism of vedolizumab, an anti- $\alpha 4\beta 7$ integrin therapeutic antibody in development for inflammatory bowel diseases. *J Pharmacol Exp Ther* 2009; 330: 864–75.
10. Wyant T et al. Vedolizumab affects antibody responses to immunisation selectively in the gastrointestinal tract: randomised controlled trial results. *Gut* 2015; 64: 77–83.
11. Colombel JF et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut* 2016; doi:10.1136/gutjnl-2015-311079

Fallberichte: Vedolizumab als First-Line-Biologikum

Vedolizumab ist gemäß Zulassungstext bei Patienten indiziert, die nicht ausreichend auf konventionelle Therapien oder einen TNF α -Blocker ansprechen. Insbesondere bei CU könnte Vedolizumab als First-Line-Biologikum von Nutzen sein – vor allem dann, wenn eine systemische Immunsuppression nicht erwünscht oder kontraindiziert ist. Aufgrund seiner Darmselektivität bietet sich Vedolizumab zur Behandlung der CU bei älteren Patienten, bei Patienten mit erhöhter Infektanfälligkeit oder mit akuten Tumorerkrankungen oder Karzinomen in der Anamnese an. Auch die kürzlich veröffentlichten Guidelines der ECCO stellen Vedolizumab als potenzielle Therapieoption nach Versagen auf konventionelle Therapien dar.

Fallbericht 1 (Univ.-Prof. Dr. Robert Koch, Univ.-Klinik f. Innere Medizin I, Innsbruck)

Der 66-jährige Patient mit einer im Jahr 2005 diagnostizierten linksseitigen CU wird mit 6–8mal täglich breiig-flüssigem Stuhl, meist mit Blut, sowie rezidivierenden leichten bis mäßiggradigen Bauchschmerzen vorstellt. Die Medikation besteht aus Urbason 20 mg 1/d und 3 Mesagran Btl. 1 g morgens. Mehrere Schübe seit 2005 wurden mit Mesalazin systemisch und lokal, Prednisolon und Azathioprin behandelt.

Aufgrund seiner Komorbiditäten – Z. n. Pankreatitis nach Azathioprin im Jahr 2007, Diabetes mellitus Typ II, KHK, Z. n. Myokardinfarkt, ischämische Kardiomyopathie mit Herzinsuffizienz, COPD, Z. n. Zentralvenenverschluss im rechten Auge mit Amaurosis und Prostatahyperplasie – besteht eine relative Kontraindikation gegen die Therapie mit einem TNF-Blocker.

Die Histologie zeigt, dass in Rektum und Sigma die Oberflächenepithelien nur teilweise intakt sind, es findet sich ein Ulkusgrundanteil. Die Lamina propria ist gemischtzellig teilweise dicht entzündungsinfiltriert mit Leukodiapedese in die Kryptenepithelien und einzelnen Kryptenabszessen. Hier zeigen sich auch – allerdings diskrete – Kryptenarchitekturstörungen. Die Calprotectin-Konzentration im Stuhl beträgt 529 $\mu\text{g/g}$.

Im November 2014 wird mit Entyvio® 300 mg i.v. zu Woche 0, 2 und 6 begonnen. Beim Kontrolltermin im Jänner 2015 hat der Patient nur noch 2mal täglich Stuhl. Dieser ist fest und ohne Blut. Das Calprotectin ist auf 40 $\mu\text{g/g}$ gesunken. Der Patient hat keine Bauchschmerzen mehr, kann wieder spazieren gehen und Langlaufen. Histologisch zeigt sich im Februar 2015 eine geringgradig ausgeprägte und im Einklang mit dem endoskopischen Bild auch histomorphologisch geringgradig aktive Proktosigmoiditis bei bekannter Colitis ulcerosa. Der Mayo-Score ging von 9 vor Beginn der Entyvio®-Behandlung auf 1 zurück.

Fallbericht 2 (OA Dr. Hans Peter Gröchenig, Interne Abteilung, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder St. Veit/Glan)

Der 74-jährige Patient wird im Dezember 2015 wegen einer chronischen Blutungsanämie und Melaena an die Abteilung überwiesen. Der Patient hat zahlreiche Komorbiditäten wie

multifaktoriellen Vertigo, KHK, chronisches Vorhofflimmern, Typ 2-Diabetes, pAVK IIb, einen Dauerkatheter wegen Harnentleerungsstörungen, eine hochgradige Neuroforamenstenose C2/C3 und C3/C4 sowie Z. n. Stammganglieninsult, Z. n. Prostataktomie und Katarakt-OP. Die Prämedikation bestand aus Janumet, Neurontin, Candesartan, Nomexor, Pradaxa, Simvastatin und Pantoloc. Eine Gastroskopie hat keine Blutungsquelle unter der NOAK-Therapie ergeben. In der Koloskopie wurde eine diskrete Proktitis bei kontaktvulnerabler ödematöser Schleimhaut gefunden. Histologisch zeigte sich eine chronische kontinuierliche Kolitis mit hochgradiger Kryptenarchitekturstörung und plumpen Schleimhautulzerationen. Die Morphologie ist passend zum Bestehen einer CU. Eine Therapie mit Mesalazin 1 g-Supp. wird begonnen.

Im Februar 2016 wird der Patient vom niedergelassenen Internisten wegen fehlendem Therapieansprechen auf die bereits gesteigerte orale und lokale 5-ASA-Therapie erneut zugewiesen. Er leidet unter zunehmend blutiger, schleimiger Diarrhoe mit 20 Stuhlgängen täglich und starker Gewichtsabnahme. Die Calprotectin-Konzentration im Stuhl liegt bei 1.760 $\mu\text{g/g}$. Eine Kortisontherapie i.v. und Insulintherapie wegen zunehmender Blutzuckerentgleisung werden begonnen.

Die Re-Koloskopie im März 2016 zeigt eine linksseitige CU mit Ulzerationen (Mayo Subscore 3). Histologisch wird die CU mit Schleimhautulzerationen und zum Teil hochgradig entzündlicher Aktivität bestätigt.

Gerade bei älteren Patienten mit Komorbiditäten muss einerseits eine exakte Differenzialdiagnose gestellt werden und Erkrankungen wie etwa eine infektiöse Kolitis, ischämische Erkrankungen der Bauchgefäße, NSAR-Nebenwirkungen oder divertikelassoziierte Kolitiden müssen ausgeschlossen werden. Darüber hinaus spielen medikamentenassoziierte Risiken bei der Wahl der Therapie bei älteren Patienten eine besondere Rolle. So nimmt das Lymphomrisiko bei Therapie mit Azathioprin und 6-Mercaptopurin mit höherem Alter deutlich zu [1, 2]. Auch für nichtmelanotische Hauttumoren steigt das Risiko unter Thiopurinen mit zunehmendem Alter an [3].

Bei der Therapie mit TNF-Blockern ist neben dem kardialen Risiko auch ein erhöhtes Infektionsrisiko zu berücksichtigen [4], das eng mit dem Kortisonbedarf, der Schwere der Entzündung und dem Schmerzmittelgebrauch assoziiert ist. Es konnte auch gezeigt werden, dass das Risiko für opportunistische Infektionen unter Anti-TNF-Therapie im Alter zunimmt [5].

Die GEMINI I-Studie hat gezeigt, dass Vedolizumab bei CU sowohl in der Induktionsphase als auch der Langzeittherapie gute Ansprech- und Remissionsraten bringt [6]. Darüber hinaus haben Subgruppenauswertungen der GEMINI-I-Studie ergeben, dass Vedolizumab auch bei älteren Patienten ein günstiges Sicherheitsprofil aufweist [7].

Diese Überlegungen haben dazu geführt, dass der Patient seit März 2016 mit Vedolizumab behandelt wird. Nach nunmehr 2

Gaben wurde das Kortison auf 6,25 mg/d reduziert. Die Stuhlfrequenz ging auf 4/d zurück und der Stuhl enthält kein Blut.

Fallbericht 3 (Univ.-Prof. Dr. DI Harald Vogelsang, Univ.-Klinik für Innere Medizin III, Klin. Abt. für Gastroenterologie und Hepatologie, Wien)

Der 50-jährige Patient mit akuter, schwerer CU mit blutigen Durchfällen, Calprotectin-Werten von über 4.000 µg/g trotz Prednisolon und 5-ASA wird an der Abteilung vorstellig. Aufgrund der Therapieresistenz und Schwere der CU erhält er Cyclosporin-A 4 mg/kg i.v., auf das er innerhalb einer Woche gut anspricht und auf Cyclosporin-A oral umgestellt werden kann.

Nach der Akutbehandlung wird noch auf der Station die Therapie mit Vedolizumab begonnen. Bis zur 2. Vedolizumab-Gabe konnte das Calprotectin auf 150 µg/g gesenkt werden, das nach einem weiteren Monat auf 24 µg/g gesunken war. Gleichzeitig kam es zu einer massiven klinischen Verbesserung. Der Patient hat nur noch einmal täglich Stuhl, der ohne Blut ist.

Fazit dieses Falls: Da der Wirkeintritt von Vedolizumab häufig verzögert ist, kann eine Initialtherapie mit Cyclosporin-A gefolgt von Vedolizumab eine effektive Therapieoption sein.

Fallbericht 4 (Ass.-Prof. Dr. Alexander Moschen, Department Innere Medizin, Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Innsbruck)

Der Patient in seinen frühen 20er-Jahren leidet bereits seit mehreren Jahren an CU und ist an einem Astrozytom erkrankt, das chirurgisch entfernt wurde. Postoperativ wurde die Therapie mit IFX wieder aufgenommen, obwohl aufgrund der onkologischen Erkrankung eine relative Kontraindikation gegen IFX bestanden hat. In weiterer Folge kam es zu einem Rezidiv des Astrozytoms und Wiederaufflammen der CU. In dieser Situation wurde der Patient an der Innsbrucker Klinik vorstellig. Aufgrund der floriden Tumorerkrankung und einer laufenden Chemotherapie war eine systemische Immunsuppression kontraindiziert. Bei dem Patienten wurde eine Vedolizumab-Therapie begonnen. Die CU sprach auf diese Therapie an und die Stuhlfrequenz konnte von 12 auf 5 pro Tag reduziert werden. Eine klinische Remission war allerdings nicht zu erreichen.

Aufgrund der weiteren Verschlechterung der Tumorerkrankung war eine neuerliche Operation erforderlich, die allerdings zu einem schlechten neurologischen Status führte. Die Therapie mit Vedolizumab wird seither weiter geführt und die darmbezogene Lebensqualität des Patienten hat sich dadurch verbessert.

Fazit III: Patientenbilder für Vedolizumab als First-Line Biologikum

- Ältere Patienten
- Patienten mit erhöhter Infektanfälligkeit
- Patienten mit Karzinom-Neigung/-Anamnese
- Patienten, wo keine systemische Immunsuppression gewünscht ist

■ Vedolizumab in der Schwangerschaft

Fallbericht 5 (OA Dr. Patrizia K. Kump, Klin. Abt. f. Gastroenterologie u. Hepatologie, Univ.-Klinik f. Innere Medizin, Graz)

Die 38-jährige Patientin leidet seit 2001 an einer Pankolitis und seit 2013 an einer chronischen Polyarthrit. Im Jahr 2012 hat sie unter 5-ASA-Therapie ein Kind entbunden. Die Kolitis war unter dieser Therapie in Remission, nach der Schwangerschaft zeigte sich allerdings ein chronisch aktiver Verlauf der CU mit 5 bis 10 Stuhlgängen täglich und einem Mayo-Subscore von 1–2. Von 9/2012 bis 6/2013 wurde die Patientin mit Azathioprin und Aprednisolon behandelt. Wegen weiter bestehender chronischer Aktivität wurde sie auf ADA umgestellt. Nach einer kurzfristigen Verbesserung ohne Remission stieg die Aktivität wieder an, so dass im Jänner 2014 zusätzlich zu ADA wieder Azathioprin gegeben wurde. Aufgrund fehlenden Therapieerfolgs erfolgte im Juni 2014 eine Umstellung von ADA auf IFX unter Beibehaltung von Azathioprin. Trotzdem lag die Calprotectin-Konzentration im Stuhl bei > 1.800 µg/g. Die Endoskopie ergab einen Mayo-Subscore von 3.

Im Oktober 2014 wurde die Patientin unter weiterlaufendem Azathioprin auf Vedolizumab umgestellt. Das Therapieansprechen war gut, die Stuhlfrequenz nach zwei Monaten auf 1 bis 2 Mal gesunken, die Calprotectin-Konzentration blieb allerdings hoch.

Im Jänner wurde die Patientin schwanger und die Vedolizumab-Therapie auf eigenen Wunsch für eine Gabe ausgesetzt und danach bis zum letzten Drittel der Schwangerschaft fortgesetzt. Im Oktober 2015 hat die Patientin einen gesunden Knaben entbunden und die Vedolizumab-Therapie wurde wieder aufgenommen. Die Calprotectin-Konzentration ging bis April 2015 auf 829 µg/g und nach Ende der Schwangerschaft (11/2015) auf < 30 µg/g zurück.

Zur Anwendung von Biologika bei Patientinnen mit CED in der Schwangerschaft stehen nur wenige Daten zu Verfügung. Ein Review kommt zu dem Schluss, dass es unter ADA und IFX während der Schwangerschaft und perinatal zu keinem erhöhten Komplikationsrisiko kommt und dass diese Substanzen in der Muttermilch entweder nicht nachweisbar sind oder nur unbedenkliche Konzentrationen aufweisen [8]. Derzeit verfügbare Daten sprechen dafür, dass Vedolizumab ähnlich sicher ist.

Literatur:

1. Kandiel A et al. Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut* 2005; 54: 1121–5.
2. Beaugerie L et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet* 2009; 374: 1617–25.
3. Peyrin-Biroulet L et al. Increased risk for non-melanoma skin cancers in patients who receive thiopurines for inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2011; 141: 1621–28 (e1–5).
4. Liechtenstein GR et al. Serious infection and mortality in patients with Crohn's disease: more than 5 years of follow-up in the TREAT™ registry. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1409–22.

5. Toruner M et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008; 134: 929–36.

6. Feagan BG et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2013; 369: 699–710.

7. Yajnik V et al. Efficacy and safety of vedolizumab with advancing age in patients with ulcerative colitis: Results from the GEMINI 1 study. *ECCO* 2015; P566.

8. Damas OM et al. Treating inflammatory bowel disease in pregnancy: the issues we face today. *J Crohn's Colitis* 2015; 9: 928–36.

Korrespondenzadresse:

Mag. Harald Leitner

E-mail: hl@teamword.at

AT/EYV/0616/0020

Die Teilnehmer des Takeda-Expertenmeetings

OA Dr. Thomas **Feichtenschlager**, 4. Medizinische Abteilung mit Gastroenterologie, Hepatologie, Onkologie, onkologisches therapeutisches Zentrum und Zentralendoskopie, KA Rudolfstiftung, Wien

OA Dr. Hans Peter **Gröchenig**, Interne Abteilung, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, St. Veit/Glan

Univ.-Prof. Dr. Robert **Koch**, Department Innere Medizin, Univ.-Klinik f. Innere Medizin I, Innsbruck

OA Dr. Patrizia K. **Kump**, Klin. Abt. f. Gastroenterologie u. Hepatologie, Univ.-Klinik f. Innere Medizin, Graz

Ass.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Alexander **Moschen**, PhD, Department Innere Medizin, Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Innsbruck

Univ.-Prof. Dr. Gottfried **Novacek**, Univ.-Klinik für Innere Medizin III, Klin. Abt. für Gastroenterologie und Hepatologie, Wien

Univ.-Prof. Dr. DI Harald **Vogelsang**, Univ.-Klinik für Innere Medizin III, Klin. Abt. für Gastroenterologie und Hepatologie, Wien

OA Dr. Friedrich **Wewalka**, 4. Interne Abteilung, Krankenhaus der Elisabethinen, Linz

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text

Entyvio® 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

▼ *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.* **Qualitative und Quantitative Zusammensetzung:** Jede Durchstechflasche enthält 300 mg Vedolizumab. Nach Rekonstitution enthält 1 ml Infusionslösung 60 mg Vedolizumab. Vedolizumab, ein humanisierter monoklonaler IgG1-Antikörper, produziert in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen), bindet an das humane $\alpha 4\beta 7$ -Integrin. **Liste der sonstigen Bestandteile:** L-Histidin, L-Histidin-Monohydrochlorid, L-Arginin-Hydrochlorid, Saccharose, Polysorbat 80. **Anwendungsgebiete:** Colitis ulcerosa: Entyvio ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF α)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen. Morbus Crohn: Entyvio ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF α)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Aktive schwere Infektionen wie Tuberkulose, Sepsis, Cytomegalievirus, Listeriose und opportunistische Infektionen, wie z. B. progressive multifokale Leukoencephalopathie (PML). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Immunsuppressiva, selektive Immunsuppressiva, ATC-Code: L04AA33. **Inhaber der Zulassung:** Takeda Pharma A/S, Dybendal Alle 10, 2630 Taastrup, Dänemark. **Abgabe:** rezept- und apothekenpflichtig.

Informationen zu Besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. [0414]

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 13

Molaxole®-Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jeder Beutel Molaxole enthält die folgenden arzneilich wirksamen Bestandteile: Macrogol 3350: 13,125 g, Natriumchlorid, 350,7 mg, Kaliumchlorid 46,6 mg, Natriumhydrogencarbonat 178,5 mg, Menge an Elektrolyt-Ionen pro Beutel gelöst in 125 ml: Natrium 65 mmol/l, Kalium 5,4 mmol/l, Chlorid 53 mmol/l, Hydrogencarbonat 17 mmol/l. Anwendungsgebiete: Zur Anwendung bei chronischer Obstipation. Molaxole löst auch eine durch eine ärztliche Untersuchung des Abdomens und des Rektums bestätigte Koprostase. Die Koprostase manifestiert sich als hartnäckige Obstipation mit Kotstau im Rektum und/oder Kolon. Gegenanzeigen: Intestinale Perforation oder Obstruktion aufgrund von strukturellen oder funktionellen Störungen der Darmwand, Ileus, schwere entzündliche Darmerkrankungen wie Morbus Crohn, Colitis ulcerosa und toxisches Megakolon. Überempfindlichkeit gegenüber den Wirkstoffen oder einen der sonstigen Bestandteile. **Pharmakodynamische Eigenschaften/Pharmakotherapeutische Gruppe:** Osmotisch wirksame Laxanzien, ATC-Code: A06A D65. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Acesulfam Kalium (E950) Zitronenaroma. **Inhaber der Zulassung:** Meda Pharma GmbH, Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezeptfrei, apothekenpflichtig. **Angaben über Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkung mit anderen Mitteln, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekte entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.** Bei Nebenwirkungen wenden Sie sich bitte an die Pharmakovigilanzabteilung der Firma Meda unter +43 (0)1 86 390 3364 bzw. +43 (0)664 8008 550 (24h-Hotline) oder schreiben Sie ein Email an drug-safety@meda.at

Kongressbericht

Colitis ulcerosa und chronische Hepatitis C – Effektivität im klinischen Alltag

H. Leitner

„Real-World“-Daten zeigen, dass sich die in Zulassungsstudien erreichte Wirksamkeit der Therapie der Colitis ulcerosa sowie der chronischen Hepatitis C- (cHCV-) Infektion auch in der klinischen Praxis bestätigt und sogar übertreffen lässt.

Vergleicht man die Daten aus randomisierten, kontrollierten, klinischen Studien (RCT) mit den Erfahrungen des klinischen Alltags, so zeigen sich häufig veritable Unterschiede. Die Gründe dafür sind vielfältig. So sind Patienten in RCTs meist nicht repräsentativ für eine gesamte Population. Das Patientenkollektiv in der klinischen Praxis ist heterogener und es gibt variable Behandlungsoptionen mit der Möglichkeit zur Optimierung im Gegensatz zu einem in den RCTs fix vorgegebenen Therapieschema. Darüber hinaus bestehen u.a. Unterschiede hinsichtlich der Definition von Endpunkten bzw. der Bestimmung des klinischen Erfolgs. Um die Effektivität bestimmter Therapien im klinischen Alltag besser einschätzen zu können, werden zunehmend sogenannte „Real World“-Studien durchgeführt und Registerdaten ausgewertet [1].

■ Adalimumab (Humira®) bei Colitis ulcerosa

Eine große „Real-World“-Studie ist die INSPIRADA-Studie, die das Ziel hatte, den klinischen Nutzen sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) einer Adalimumab-Therapie bei Patienten mit Colitis ulcerosa zu ermitteln [2]. Es handelt sich dabei um eine internationale, multizentrische, offene Single-Arm-Studie, in der Patienten mit aktiver Colitis ulcerosa, bei denen eine konven-

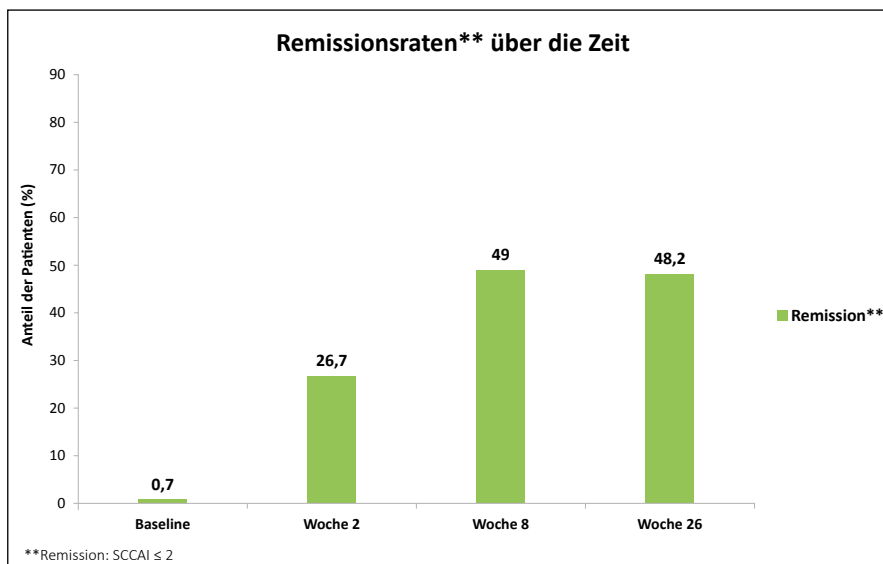


Abbildung 1: INSPIRADA-Studie: Remissionsraten bei Colitis ulcerosa in der Praxis (mod. nach [2])

tionelle Therapie versagt hatte und die Blut im Stuhl hatten, nach üblicher klinischer Praxis behandelt wurden.

In Woche 2 zeigte sich bei 74,4 % der Patienten ein klinisches Ansprechen. 49 % der Patienten gelangten in Woche 8 in Remission, die bis zum Ende der Studie nach 26 Wochen anhielt (Abb. 1). Entsprechend der klinischen Verbesserung kam es über den Studienzeitraum zu einer sukzessiven Verbesserung der Lebensqualität, der Arbeitsfähigkeit sowie der Zufriedenheit mit der Therapie.

Wie sich die Lebensqualität einer Patientin mit Colitis ulcerosa unter Humira® verbessern kann, zeigt eine Kasuistik, die von Univ.-Prof. Dr. Christoph Högenauer, Klin. Abt. f. Gastroenterologie u. Hepatologie der Univ.-Klinik f. Innere Medizin Graz, anlässlich der Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie (ÖGGH) 2016 vorgestellt wurde. Eine 26-jährige Studentin, die wegen schwerer Colitis ulcerosa mit bis zu 20 zum Teil blutigen Stühlen täglich bereits seit mehreren Jahren in Therapie ist, erholte sich nach Einleitung der

Humira®-Therapie so gut, dass sie in der Lage war, ihr Studium zu beenden und eine Weltreise anzutreten.

■ Viekirax®/Exviera® bei chronischer Hepatitis C beweist Wirksamkeit im klinischen Alltag

Mit der Kombination von Viekirax® (Ombitasvir/Paritaprevir/r) und Exviera® (Dasabuvir) zur Therapie der chronischen Hepatitis C steht seit Anfang 2015 ein aus drei DAA (Direct Acting Antivirals) bestehendes Therapieregime zur Verfügung, mit dem in den Zulassungsstudien anhaltende virologische Ansprechraten (SVR-Raten) je nach Patientenpopulation zwischen 92 % und 100 % erzielt werden konnten [3].

Weltweit konnten bereits erste Daten aus dem klinischen Alltag gesammelt werden. Das Deutsche Hepatitis C-Register (DHC-R) [4] stellt einen großen Datenpool dar, in dem mittlerweile mehr als 1.000 Patienten aus 254 Zentren erfasst sind. 228 Patienten (22 %) haben eine Zirrhose und 598 (59 %) sind vorbehandelt. Insgesamt konnten mit Viekirax®/Exviera®

Quelle: Therapie der CED und HCV: Wirksamkeit in der Praxis. AbbVie Satellitensymposium im Rahmen der 49. Jahrestagung der ÖGGH, Donnerstag, 16. Juni 2016 (Wien)

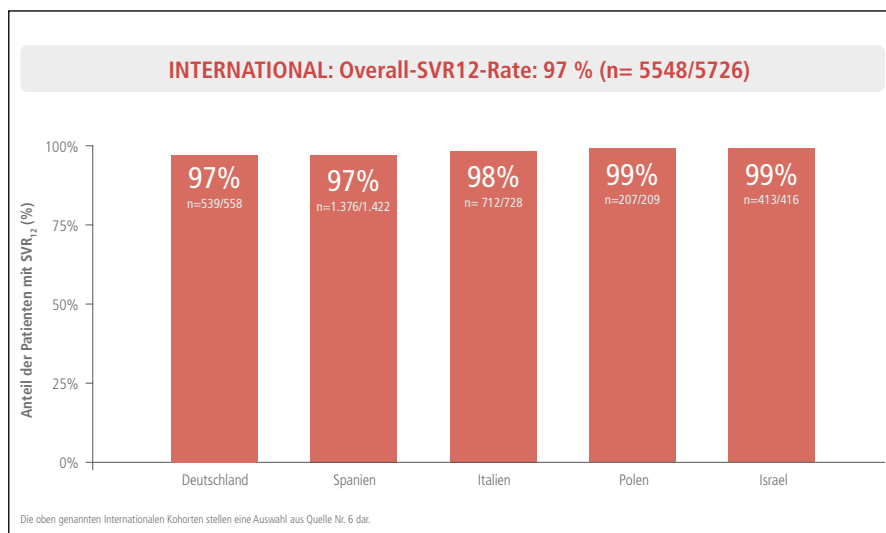


Abbildung 2: Wirksamkeit von Viekirax®/Exviera® im internationalen Ländervergleich (mod. nach [6])

Exviera® ± Ribavirin in Abhängigkeit vom vorliegenden Genotyp Ansprechraten zwischen 95 % und 100 % erzielt und damit die Ergebnisse aus den Phase-II- und -III-Studien auch in der klinischen Praxis bestätigt werden [4]. Dabei machte es auch so gut wie keinen Unterschied, ob die Patienten eine Zirrhose hatten oder nicht.

Anlässlich der Jahrestagung der ÖGGH (Österreichische Gesellschaft für Gas-

troenterologie und Hepatologie) im Juni dieses Jahres wurden nun auch Ergebnisse einer Österreichischen Kohorte (73 Patienten) präsentiert [5]: 64,4 % der Patienten sind Männer, 23,3 % der Patienten haben eine kompensierte Zirrhose und 51 % sind vortherapiert. Bei 46,4 % lag eine Infektion vom GT 1b, bei 38,4 % vom GT 1a und bei 15 % vom GT 4 vor. Insgesamt wurde in diesem Kollektiv eine SVR von 97 % erzielt.

Generell spiegeln die hohen Ansprechraten in Österreich und Deutschland die internationalen Erfahrungen wieder. Eine rezent publizierte Metaanalyse von 19 „Real World“-Studien, mit über 5.700 Patienten aus aller Welt zeigte ebenfalls eine Heilungsrate von 97 % [6] (Abb. 2).

Literatur:

1. Armuzzi A et al. Real World Effectiveness of Adalimumab in Patients with Ulcerative Colitis. JCC 2016; 10: S280 (ECCO 2016).
2. Travis S et al. Effect of adalimumab on clinical outcomes and health-related quality of life amongst patients with ulcerative colitis in a clinical practice setting: results from INSPIRADA. JCC 2016; 10: S391 (ECCO 2016).
3. Fachinformation Viekirax®, Stand April 2016.
4. Hinrichsen H et al. Real-World Safety and Effectiveness of Ombitasvir/Paritaprevir/r ± Dasabuvir ± Ribavirin in the German Hepatitis C Registry. 51st Annual Meeting of the EASL, 16 April 2016, Barcelona (E).
5. Hametner S et al. Therapieansprechen bei Patienten mit HCV-Infektion unter Einsatz des Abbvie-Regimes in einer „real-life Kohorte“. ÖGGH 2016, Wien
6. Pogorzelska R, Flisiak R. Real-world experience with ombitasvir/paritaprevir boosted with ritonavir and possibly combined with dasabuvir and ribavirin in HCV infection. Clin Experiment Hepatol 2016; 2: 34–7.

Korrespondenzadresse:

Mag. Harald Leitner

E-Mail: hl@teamword.at

FACHKURZINFORMATION

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). Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 44,94 mg Lactose (als 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, Methylergometrin, Fusidinsäure, Lovastatin, Simvastatin, Atorvastatin, oral angewendetes Midazolam oder Triazolam, Pimozid, Quetiapin, Salmeterol, Sildenafil (bei Behandlung einer pulmonalen arteriellen Hypertonie), Ticagrelor. Bei gleichzeitiger Anwendung von Viekirax mit oder ohne Dasabuvir mit Arzneimitteln, die starke oder moderate Enzyminduktoren sind, ist zu erwarten, dass die Plasmakonzentrationen von Ombitasvir, Paritaprevir und Ritonavir sinken und ihre therapeutische Wirkung reduziert ist; sie dürfen nicht zusammen angewendet werden. Beispiele kontraindizierter starker oder moderater Enzyminduktoren sind: Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Efavirenz, Nevirapin, Etravirin, Enzalutamid, Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), 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, Tocopherol, 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(i)), 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 ZULASSUNGSEINHABERS 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: Viekirax J05AX67, Exviera J05AX16

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: 04/2016

FACHKURZINFORMATION

BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: Humira 40 mg Injektionslösung in Fertigspritze, Humira 40 mg Injektionslösung im Fertigpen, Humira 40 mg/0,8 ml Injektionslösung zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen. **ZUSAMMENSETZUNG:** Jede Einzeldosis-Fertigspritze mit 0,8 ml enthält 40 mg Adalimumab. Jede Einzeldosis mit 0,8 ml des Fertigpens enthält 40 mg Adalimumab. Jede Einzeldosis-Durchstechflasche mit 0,8 ml enthält 40 mg Adalimumab. Adalimumab ist ein rekombinanter humaner monoklonaler Antikörper, der in Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters exprimiert wird. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. **ANWENDUNGSGEBIETE:** Humira 40 mg/0,8 ml Injektionslösung zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen, Humira 40 mg Injektionslösung in Fertigspritze, Humira 40 mg Injektionslösung im Fertigpen: **Juvenile idiopathische Arthritis:** Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis: Humira ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis bei Patienten ab dem Alter von 2 Jahren, die nur unzureichend auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) angesprochen haben. Humira kann im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat oder wenn die weitere Behandlung mit Methotrexat nicht sinnvoll ist, als Monotherapie angewendet werden (zur Wirksamkeit bei der Monotherapie siehe Abschnitt 5.1). Bei Patienten, die jünger als 2 Jahre sind, wurde Humira nicht untersucht. **Enthesitis-assoziierte Arthritis:** Humira ist zur Behandlung der aktiven Enthesitis-assoziierten Arthritis bei Patienten indiziert, die 6 Jahre und älter sind und die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben (siehe Abschnitt 5.1). **Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen:** Humira ist indiziert zur Behandlung der schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen (ab dem Alter von 4 Jahren), die nur unzureichend auf eine topische Therapie und Phototherapien angesprochen haben oder für die diese Therapien nicht geeignet sind. **Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen:** Humira ist indiziert zur Behandlung des mittelschweren bis schweren, aktiven Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen (ab dem Alter von 6 Jahren), die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie, einschließlich primärer Ernährungstherapie und einem Glukokortikoid und/oder einem Immunsuppressivum, angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist. Zusätzliche Indikationen nur für Humira 40 mg Injektionslösung in Fertigspritze und Humira 40 mg Injektionslösung im Fertigpen: **Rheumatoide Arthritis:** Humira ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur Behandlung der mäßigen bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die nur unzureichend auf krankheitsmodifizierende Antirheumatika, einschließlich Methotrexat, angesprochen haben; Behandlung der schweren, aktiven und progressiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit Methotrexat behandelt worden sind. Humira kann im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat, oder wenn die weitere Behandlung mit Methotrexat nicht sinnvoll ist, als Monotherapie angewendet werden. Humira reduziert in Kombination mit Methotrexat das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Gelenkschädigungen und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit. **Axiale Spondyloarthritis:** Ankylosierende Spondylitis (AS): Humira ist indiziert zur Behandlung der schweren aktiven ankylosierenden Spondylitis bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben. **Axiale Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS:** Humira ist indiziert zur Behandlung der schweren axialen Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS, aber mit objektiven Anzeichen der Entzündung durch erhöhtes CRP und/oder MRT, bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf nicht-steroidale Antirheumatika angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber diesen vorliegt. **Psoriasis-Arthritis:** Humira ist indiziert zur Behandlung der aktiven und progressiven Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica) bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf eine vorherige Basistherapie angesprochen haben. Humira reduziert das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Schädigungen der peripheren Gelenke bei Patienten mit polyartikulären symmetrischen Subtypen der Erkrankung (siehe Abschnitt 5.1) und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit. **Psoriasis:** Humira ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die Kandidaten für eine systemische Therapie sind. **Hidradenitis suppurativa (Acne inversa):** Humira ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Hidradenitis suppurativa (HS) bei erwachsenen Patienten, die unzureichend auf eine konventionelle systemische HS-Therapie ansprechen. **Morbus Crohn:** Humira ist indiziert zur Behandlung des mittelschweren bis schweren, aktiven Morbus Crohn bei erwachsenen Patienten, die trotz einvollständigen und adäquaten Therapie mit einem Glukokortikoid und/oder einem Immunsuppressivum nicht ausreichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist. **Colitis ulcerosa:** Humira ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf die konventionelle Therapie, einschließlich Glukokortikoide und 6-Mercaptopurin (6-MP) oder Azathioprin (AZA), unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist. **Uveitis:** Humira ist indiziert zur Behandlung der nicht infektiösen Uveitis intermedia, Uveitis posterior und Panuveitis bei erwachsenen Patienten, die nur unzureichend auf Kortikosteroide angesprochen haben, eine Kortikosteroid sparende Behandlung benötigen oder für die eine Behandlung mit Kortikosteroiden nicht geeignet ist. **GEGENANZEIGEN:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Aktive Tuberkulose oder andere schwere Infektionen wie Sepsis und opportunistische Infektionen (siehe Abschnitt 4.4). Mäßige bis schwere Herzinsuffizienz (NYHA Klasse III/IV) (siehe Abschnitt 4.4). **SONSTIGE BESTANDTEILE:** Mannitol (Ph. Eur.), Citronensäure-Monohydrat, Natriumcitrat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke. **NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS:** AbbVie Ltd, Maidenhead, SL6 4UB, Vereinigtes Königreich. **VERTRETUNG DES ZULASSUNGSINHABERS IN ÖSTERREICH:** AbbVie GmbH, Wien. **VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT:** NR, apothekenpflichtig. **PHARMAKOTHERAPEUTISCHE GRUPPE:** Immunsuppressiva, Tumornekrosefaktor alpha- (TNF-alpha-) Inhibitoren. ATC-Code: L04AB04 Informationen zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

STAND DER INFORMATION: 06/2016



PERIODIKOPHILIE

griech. Liebe zu Fachmagazinen

Wow! Danke, was für eine Motivation.

Nervös war ich, als über 250 MedizinerInnen gefragt wurden, was sie mit mir im Alltag so anfangen. Mir ist vor Freude ein Blatt aus dem Kern gefallen, als ich erfahren habe, dass ich, **die medizinische Fachzeitschrift, mit Abstand die wichtigste Informationsquelle und Handlungsgrundlage** unserer Top-ÄrztInnen bin.

Hinter den Fakten über die medizinische Fachzeitschrift als

- Nr. 1 Informationsquelle,
- Nr. 1 in der Aktivierung nächster Handlungsschritte und
- Nr. 1 im Vertrauen auf inhaltliche Qualität dank unabhängiger Fachjournalisten

stehen Ihnen erstmalig alle Details zu den Informationswegen der MedizinerInnen transparent und kostenlos zur Verfügung, ebenso die Rollen aller anderer relevanten Medienkanäle.

JETZT Download unter www.medqualimed.at

Pharma-News

Ulsal®: Der führende H₂-Blocker mit der einzigen vollständigen Ranitidin Palette [1]

Ulsal® wird seit über 30 Jahren eingesetzt und bewirkt eine rasche Anhebung des Magen pH-Wertes. Der Wirkstoff Ranitidin führt zu einer dosisabhängigen Reduktion der gastralen Säureproduktion durch die Blockierung der H₂-Rezeptoren.

Die einzige vollständige Ranitidin-Palette in Österreich umfasst Ulsal® Filmtabletten und lösliche Tabletten in den Stärken 150 mg und 300 mg, kassenfrei in der Green Box sowie Ulsal® Ampullen (50 mg Ranitidin) [2].

Ulsal® Filmtabletten und lösliche Tabletten kassenfrei – 150 mg (20/50 Stk.) und 300 mg (10/30 Stk.)

Für Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren eignen sich Ulsal® Tabletten zur Behandlung von Ulcus duodeni, benignem Ulcus ventriculi und Refluxösophagitis (2× täglich 150 mg morgens/abends oder 1× täglich 300 mg abends für 4–8



Wochen). Für Kinder und Jugendliche von 3 bis 18 Jahren sind Ulsal® Filmtabletten zur Kurzzeitbehandlung von Ulcus ventriculi und Ulcus duodeni und zur Behandlung von gastroösophagealem Reflux zugelassen. Die genaue Dosierung entnehmen Sie bitte der aktuellen Fachinformation.

Ulsal® Ampullen 50 mg/ 2 ml

Für Erwachsene geeignet zur Prophylaxe von Rezidivulzera, zur Prophylaxe und Therapie des Stressulkus und zur Narkosevorbehandlung. Ulsal® Ampullen sind für Kleinkinder, Kinder und Jugendliche von 6 Monaten bis 18 Jahren für die Kurzzeitbehandlung von Ulcus ventriculi und Ulcus duodeni und zur

Behandlung von gastroösophagealem Reflux zugelassen. Die genaue Dosierung entnehmen Sie bitte der aktuellen Fachinformation.

Literatur:

1. IMS Daten: Markt H₂-Antagonisten; TOTA MAT 3/2016 nach Umsatz und Absatz.
2. Warenverzeichnis Apothekerverlag, Stand: Juni 2016

Fachkurzinformation siehe Seite 27

Weitere Informationen:



Gebro Pharma GmbH

Tel. 05354 / 5300-0

E-Mail: pharma@gebro.com

GPB:ULS 160701

Im Aufwind: Gallensäuren und ihre Derivate als Therapeutika

Die Bedeutung von Gallensäuren und ihren Derivaten als Signalgeber für zahlreiche (patho-) physiologische Prozesse und ihr Potential in der Therapie hepatobiliärer Erkrankungen nimmt zu. Auf dem 24. Internationalen Gallensäure-Symposium der Falk Foundation e.V. in Düsseldorf wurde darüber diskutiert, wie sich die Ergebnisse der Grundlagenforschung in die Klinik umsetzen lassen. Längst etabliert ist die hydrophile Gallensäure Ursodesoxycholsäure (UDCA) als Therapie der Wahl bei primär biliärer Cholangitis. Sie zeigt aber auch erste Erfolge bei polyzystischen Lebererkrankungen. Mit norUDCA, einer chemisch modifizierten UDCA, konnten in einer Phase-II-Studie vielversprechende Ergebnisse bei primär sklerosierender Cholangitis erzielt werden.

Bei primär biliärer Cholangitis (PBC) ist UDCA (z. B. Ursofalk®) die Therapie der ersten Wahl. Zwei Drittel der Patienten profitieren mit einer Lebenserwartung auf dem Niveau der Normalbevölkerung. Bekannte Wirkmechanismen sind die Veränderung des Gallensäurepools von hydrophoben hin zu weniger aggressiven hydrophilen Verbindungen, sowie zytoprotektive, membranstabilisierende und immunmodulierende Effekte. Dr. Motoki Sasaki, Kanazawa, fand einem weiteren Wirkmechanismus: Sie konnte zeigen, dass ER- (endoplasmatisches Retikulum-) Stress bei der PBC der Entwicklung von gestörter Autophagie und zellulärer Seneszenz in

den biliären epithelialen Läsionen Vor-schub leistet. UDCA hemmt den ER-Stress und damit auch den pathophysiologischen Prozess.

UDCA: Option bei polyzystischen Lebererkrankungen?

Aktuelle Daten zeigen, dass UDCA auch bei polyzystischen Lebererkrankungen eine Option sein könnte. Tierexperimentell zeigt die Gallensäure einen dualen Effekt auf das Krankheitsgeschehen: Sie normalisiert die intrazellulären Kalziumspiegel in den Cholangiozyten und hemmt so die Hyperproliferation. Gleichzeitig reduziert sie die Akkumulation toxischer und pro-mitogener Gallensäuren in der Leber, was einen günstigen Effekt auf die Krankheitsprogression hat, so Dr. Jesus Banales, San Sebastian. Erste klinische Daten einer internationalen Phase-II-Studie liegen bei 34 Patienten mit symptomatischer polyzystischer Lebererkrankung infolge einer autosomal dominanten polyzystischen Nierenerkrankung (ADPKD) oder einer autosomal-dominanten polyzystischen Lebererkrankung (ADPLD) vor. Sie wurden 1:1 randomisiert über 24 Wochen entweder mit UDCA (15–20 mg/kg KG/d) behandelt oder nicht therapiert. UDCA hemmte bei ADPKD-Patienten den Anstieg des gesamten zystischen Volumens und verbesserte die Cholestasemarken.

norUDCA: bei PSC schon in Phase III

Kaum Therapiemöglichkeiten standen bislang für die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) zur Verfügung – norUDCA könnte dies ändern: Im Gegensatz zu UDCA ist die Seitenkette von norUDCA verkürzt und die Konjugation daher nur eingeschränkt möglich. Dies führt zu einem cholehepatischen

Shunting mit Induktion einer bikarbonatreichen Cholerese und zusätzlich antiinflammatorischen und antifibrotischen Effekten, erläuterte Prof. Michael Trauner, Wien. Er verwies auf die Ergebnisse einer aktuellen placebokontrollierten Studie bei Patienten mit PSC und erhöhten AP-Serumspiegeln (s-AP), die den Nutzen von norUDCA dokumentiert. Während es innerhalb von zwölf Wochen unter Placebo zu einem Anstieg des s-AP-Spiegels um 1,2 % kam, ging er unter norUDCA signifikant und dosisabhängig zurück. Der beste Effekt mit einer Reduktion um 26 % wurde mit täglich 1.500 mg norUDCA erreicht ($p < 0,0001$). Der Anteil an Patienten mit s-AP $< 1,5$ ULN am Therapieende lag mit Placebo lediglich bei 12,5 %, mit 1.000 mg/d norUDCA bei 41,5 % und mit 1.500 mg/d bei 30,8 %. Auch die Leberwerte besserten sich. Der Effekt von norUDCA war unabhängig davon, ob der Patient UDCA-naiv war oder ob er auf eine frühere Therapie mit UDCA angesprochen hatte oder nicht. 77 % der UDCA-Responder, aber auch 79 % der UDCA-Non-Responder erreichten eine Verbesserung der alkalischen Phosphatase, so Trauner. Das sei auch ein Hinweis auf die unterschiedlichen Wirkmechanismen der beiden Substanzen, was zur Überlegung führt, die beiden Wirkprinzipien zu kombinieren. Nach den erfolgreichen Ergebnissen in der Phase-II-Studie wird norUDCA nun in einer Phase-III-Studie bei PSC untersucht.

Weitere Information:

www.dr.falkpharma.de

Quelle: Symposium 203 der Falk Foundation e.V. “XXIV International Bile Acid Meeting: Bile Acids in Health and Disease”, 17.–18. Juni 2016 in Düsseldorf

Hinweise für Autoren – Richtlinien für die Abfassung von Manuskripten

1. Allgemeines

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

2. Aufbau des Manuskripts

Das Manuskript sollte folgende Teile beinhalten:

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

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

Zeitschriften:

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

Bücher:

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

- **Geschlechterbezeichnung:** Zur leichteren Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.
- **Interessenkonflikt:** Bitte geben Sie evtl. bestehende Interessenkonflikte, die sich auf die Gegenwart und die letzten 3 zurückliegenden Jahre beziehen, an.
- **Rechtschreibung:** Deutsche Rechtschreibung, nach Duden und Psychyrembel.
- **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 Hinweis Pfeilen kennzeichnen.

4. Korrekturfahren

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

5. Autorenexemplare

Der federführende Autor erhält 10 komplette Belegexemplare.

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

Homepage:
www.kup.at/gastroenterologie

Ulsal 50 mg/2 ml Ampullen: Zusammensetzung: 1 Ampulle zu 2 ml enthält 50 mg Ranitidin als Ranitidinhydrochlorid. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: weniger als 1 mmol Natrium bzw. Kalium pro Ampulle. Hilfsstoffe: Natriumchlorid, Kaliumdihydrogenphosphat, wasserfreies Natriummonohydrogenphosphat, Natriumhydroxid bzw. Salzsäure zur pH-Einstellung, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Erwachsene (ab 18 Jahren): Prophylaxe von Rezidivulzera und als unterstützende Maßnahme bei Blutungen aus Erosionen oder Ulcerationen im oberen Gastrointestinaltrakt; Prophylaxe und Therapie des Stressulcus (postoperativ, nach Polytrauma, Schädelhirntrauma, Verbrennungen etc.) sowie zur Narkosevorbehandlung (Verhinderung des Säureaspirationssyndroms); Behandlung von Patienten, bei denen eine orale Verabreichung nicht möglich ist: Ulcus duodeni, benigner Ulcus ventriculi, Refluxösophagitis, Anastomosenuclera, Zollinger-Ellison-Syndrom. Kleinkinder, Kinder und Jugendliche von 6 Monaten bis 18 Jahren: Kurzzeitbehandlung von ulcus ventriculi und ulcus duodeni; Behandlung von gastroösophagealem Reflux, einschließlich Refluxösophagitis und Symptombehandlung gastroösophagealer Refluxkrankheit; **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile; Schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min); **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Histamin-H₂-Rezeptor-Antagonist, ATC Code: A02BA02. **Packungsgrößen:** Braunglasampulle (I) zu 10 x 2 ml. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Kassenstatus:** No-Box. **Zulassungsinhaber:** Gebro Pharma GmbH, 6391 Fieberbrunn. **Stand der Fachkurzinformation:** August 2014. 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.

Ulsal 150 mg und 300 mg – Filmtabletten: Zusammensetzung: 1 Filmtablette enthält 150 bzw. 300 mg Ranitidin als Ranitidinhydrochlorid. Hilfsstoffe: Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose, Magnesiumstearat. Filmüberzug: Hypromellose, Titandioxid (E-171), Triacetin und Macrogol 6000. **Anwendungsgebiete:** Erwachsene: 150 mg: Zur Behandlung von Ulcus duodeni, benignem Ulcus ventriculi, Anastomosenuclera, Refluxösophagitis, Zollinger-Ellison-Syndrom und zur Prävention von Rezidivulzera; In Kombination mit Antibiotika ist durch eine Eradikation von *Helicobacter pylori* eine Prävention von Ulcusrezidiven möglich; Als unterstützende Maßnahme bei Blutungen aus Erosionen oder Ulcerationen im oberen Gastrointestinaltrakt; Zur Prophylaxe und Therapie des Stressulcus (postoperativ, nach Polytrauma, Schädelhirntrauma, Verbrennungen etc.); Zur Narkosevorbehandlung (Verhinderung des Säureaspirationssyndroms) wenn eine orale Applikation möglich ist. 300 mg: Zur Behandlung von Ulcus duodeni, benignem Ulcus ventriculi, Refluxösophagitis, Zollinger-Ellison-Syndrom; In Kombination mit Antibiotika ist durch eine Eradikation von *Helicobacter pylori* eine Prävention von Ulcusrezidiven möglich; Die Anwendung ist auf diese Indikationen zu beschränken; Bei geringeren Magen-Darm-Beschwerden sind andere Ulcusterapeutika ausreichend. Kinder und Jugendliche von 3 bis 18 Jahren: Kurzzeitbehandlung von ulcus ventriculi und ulcus duodeni; Behandlung von gastroösophagealem Reflux, einschließlich Refluxösophagitis und Symptombehandlung bei gastroösophagealer Refluxkrankheit. **Gegenanzeigen:** Bekannte Überempfindlichkeit gegen Ranitidin oder einen der sonstigen Bestandteile von Ulsal 150 bzw. 300 mg - Filmtabletten. Schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Histamin-H₂-Rezeptor-Antagonist, ATC Code: A02B A02. **Packungsgrößen:** 150 mg: 20, 50 Stück 300 mg: 10, 30 Stück. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Kassenstatus:** Green Box. **Zulassungsinhaber:** Gebro Pharma GmbH, 6391 Fieberbrunn. **Stand der Fachkurzinformation:** August 2010. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekten entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

Ulsal 150 mg und 300 mg – lösliche Tabletten: Zusammensetzung: 1 Tablette enthält 150 mg bzw. 300 mg Ranitidin als Ranitidinhydrochlorid. Hilfsstoffe: Natriumdihydrogencitrat, Natriumhydrogenkarbonat, Aspartam, Povidon K30, Natriumbenzoat E 211, Orangenaroma IFF Nr.6 (Maltodextrin, Sorbitol, Gummiarabikum, Orangenaroma), Grapefruitaroma IFF 18 C 222 (Maltodextrin, Sorbitol, Gummiarabikum, Grapefruit- und Orangenaroma). **Anwendungsgebiete:** Erwachsene: 150 mg: Zur Behandlung von Ulcus duodeni, benignem Ulcus ventriculi, Anastomosenuclera, Refluxösophagitis, Zollinger-Ellison-Syndrom; In Kombination mit Antibiotika ist durch eine Eradikation von *Helicobacter pylori* eine Prävention von Rezidivulzera möglich; Als unterstützende Maßnahme bei Blutungen aus Erosionen oder Ulcerationen im oberen Gastrointestinaltrakt; Zur Prophylaxe und Therapie des Stressulcus (postoperativ, nach Polytrauma, Schädelhirntrauma, Verbrennungen etc.); Zur Narkosevorbehandlung (Verhinderung des Säureaspirationssyndroms) wenn eine orale Applikation möglich ist. 300 mg: Zur Behandlung von Ulcus duodeni, benignem Ulcus ventriculi, Refluxösophagitis, Zollinger-Ellison-Syndrom. In Kombination mit Antibiotika ist durch eine Eradikation von *Helicobacter pylori* eine Prävention von Ulcusrezidiven möglich. Die Anwendung ist auf diese Indikationen zu beschränken. Bei geringeren Magen-Darm-Beschwerden sind andere Ulcusterapeutika ausreichend. Kinder und Jugendliche von 3 bis 18 Jahren: Kurzzeitbehandlung von ulcus ventriculi und ulcus duodeni; Behandlung von gastroösophagealem Reflux, einschließlich Refluxösophagitis und Symptombehandlung bei gastroösophagealer Refluxkrankheit; **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Ranitidin oder einen der sonstigen Bestandteile von Ulsal 150 bzw. 300 mg-löslichen Tabletten; schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Histamin-H₂-Rezeptor-Antagonist, ATC Code: A02B A02. **Packungsgrößen:** 150 mg: 20, 50 Stück; 300 mg: 10, 30 Stück. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Kassenstatus:** Green Box. **Zulassungsinhaber:** Gebro Pharma GmbH, 6391 Fieberbrunn. **Stand der Fachkurzinformation:** November 2013. 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.

Durotiv 20 (40) mg magensaftresistente Tabletten. Zusammensetzung: Jede magensaftresistente Tablette enthält 22,3 (44,5) mg Esomeprazol-Magnesiumtrihydrat, entsprechend 20 (40) mg Esomeprazol. Hilfsstoffe: 28 (30) mg Saccharose, Glycerolmonostearat 40-55, Hydroxypropylcellulose, Hypromellose, Eisenoxid (20 mg Tabletten: rötlich-braun und gelb; 40 mg Tabletten: rötlich-braun) (E172), Magnesiumstearat, Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (I:I) Dispersion 30 %, mikrokristalline Cellulose, synthetisches Paraffin, Macrogol, Polysorbat 80, Crospovidon, Natriumstearylformurat, Zuckerkügelchen (Saccharose und Maisstärke), Talkum, Titandioxid (E 171), Triethylcitrat. **Anwendungsgebiete:** Durotiv Tabletten sind indiziert bei Erwachsenen: Bei gastroösophagealer Refluxkrankheit (GERD): Behandlung von erosiver Refluxösophagitis; Langzeitmanagement von Patienten mit geheimer Ösophagitis zur Verhinderung von Rezidiven; Symptomatische Behandlung von gastroösophagealer Refluxkrankheit (GERD). Zur Eradikation von *Helicobacter pylori* in Kombination mit einer geeigneten Antibiotikatherapie und zur: Heilung von mit *Helicobacter pylori* verbundenem Ulcus duodeni; Vorbeugung des Wiederauftretens von peptischem Ulcus bei Patienten mit *Helicobacter pylori* verbundenem Ulcus. Bei Patienten, die eine NSAID Langzeit-Therapie benötigen: Heilung von Ulcus ventriculi im Zusammenhang mit NSAID Therapie; Zur Vorbeugung von Ulcus ventriculi und Ulcus duodeni im Zusammenhang mit NSAID Therapie bei Risikopatienten; Zur weiterführenden Behandlung, nach erfolgter i.v. Behandlung zum Schutz vor dem Wiederauftreten von peptischen Ulcus-Blutungen; Zur Behandlung von Zollinger Ellison Syndrom. Durotiv Tabletten sind indiziert bei Jugendlichen ab 12 Jahren: Bei gastroösophagealer Refluxkrankheit (GERD): Behandlung von erosiver Refluxösophagitis; Langzeitmanagement von Patienten mit geheimer Ösophagitis zur Verhinderung von Rezidiven; Symptomatische Behandlung von gastroösophagealer Refluxkrankheit (GERD). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, substituierte Benzimidazole oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten, sonstigen Bestandteile. Esomeprazol darf nicht zusammen mit Nelfinavir angewendet werden. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Protonenpumpenhemmer, ATC-Code: A02B C05. **Abgabe:** Rp, apothekenpflichtig. **Packungsgrößen:** 20 mg, 40 mg: Blisterpackungen zu 7, 14, 30 Stück. **Kassenstatus:** Green Box. **Zulassungsinhaber:** Gebro Pharma GmbH, 6391 Fieberbrunn. **Stand der Fachkurzinformation:** 02. Oktober 2014. 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.

***Esomeprazol vs. Pantoprazol/Lansoprazol/Omeprazol nach 4 und 8 Wochen bei erosiver Refluxösophagitis: Labenz et al., Aliment Pharmacol Ther 2005;21:739–746; Castell et al., J Gastroenterol 2002;97:575–583; Richter et al., Am J Gastroenterol 2001;96:656–665**

Bewährte Produkte für Darm- und Lebererkrankungen:



Wir stehen dahinter.

Neu und doch bekannt: Dr. Falk Pharma mit seinen Produkten in Österreich.

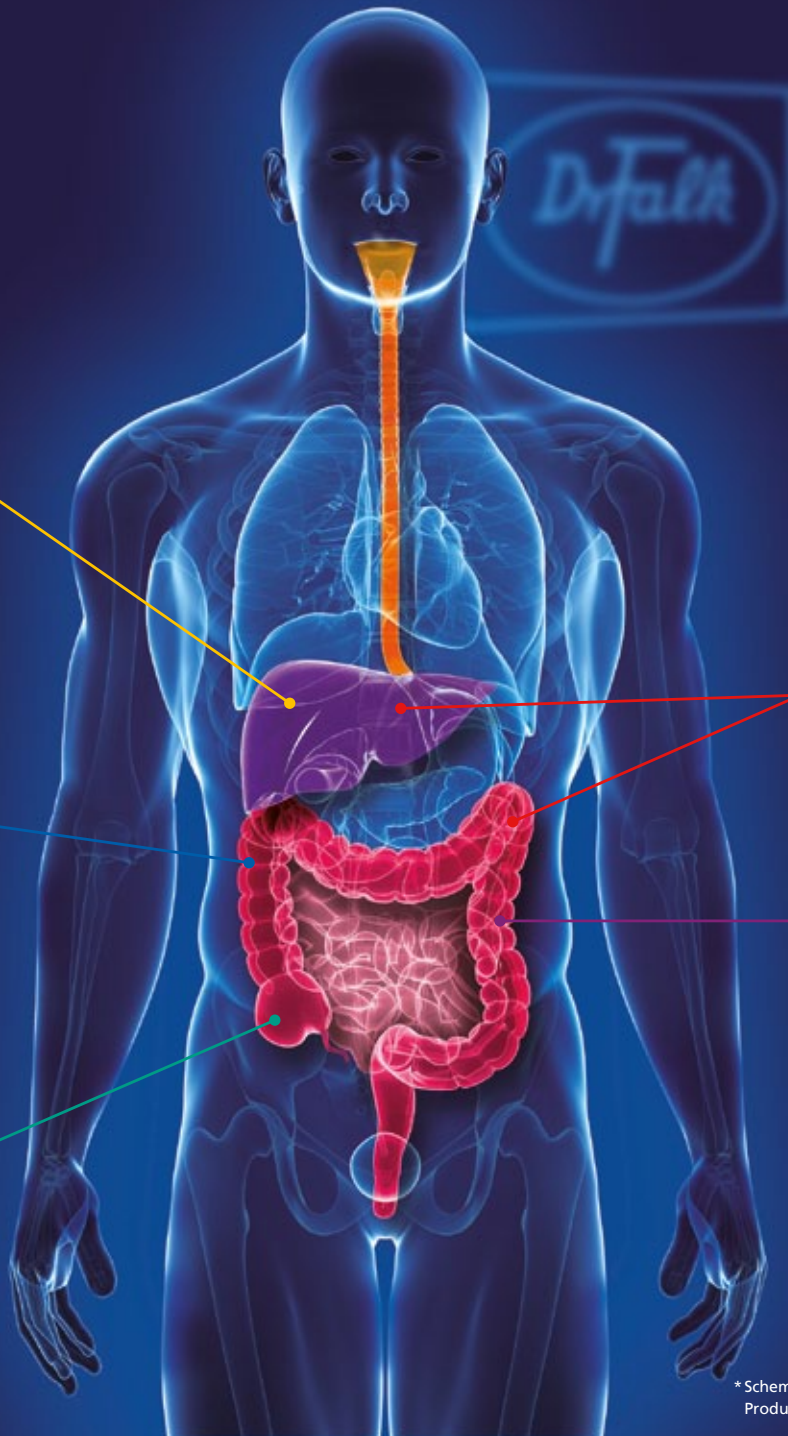
Ursofalk® *
Ursodeoxycholsäure

Salofalk® *
Mesagran® *
Mesalazin

Endofalk® *
Macrogol

Budo-San® *
Budesonid

Azafalk® *
Azathioprin



Stand der Information: 4/2016

* Schematische Auflistung der Dr. Falk Pharma-Produktpalette in Österreich

Unser Familienunternehmen entwickelt seit Jahrzehnten Arzneimittel zur Behandlung von Darm- und Lebererkrankungen, damit Sie für Ihre Patienten die Therapieoptionen stets erweitern und verbessern können. Zusätzlich fördern wir seit fast 40 Jahren mit der Falk Foundation e.V. wissenschaftliche Fort- und Weiterbildungen. Informationen über aktuelle Veranstaltungen finden Sie unter: www.dr.falkpharma.de

DR. FALK PHARMA GmbH



Leinenweberstr. 5
79108 Freiburg
Germany