

Journal für
**Gastroenterologische und
Hepatologische Erkrankungen**

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

Für Sie gelesen

*Journal für Gastroenterologische
und Hepatologische Erkrankungen*

2010; 8 (2), 35-38

Österreichische Gesellschaft
für Gastroenterologie und
Hepatology

www.oeggh.at



ÖGGH

Österreichische Gesellschaft
für Chirurgische Onkologie

www.aco-asso.at

acoasso

Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology

Homepage:

**[www.kup.at/
gastroenterologie](http://www.kup.at/gastroenterologie)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Indexed in EMBASE/Compendex, Geobase
and Scopus

www.kup.at/gastroenterologie

Member of the



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

P.b.b. 032035263M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Für Sie gelesen

Zusammengefasst von P. W. Ferlic

■ Peginterferon alpha-2a Is Associated with Higher Sustained Virological Response than Peginterferon alpha-2b in Chronic Hepatitis C: Systematic Review of Randomized Trials

Awad T et al. *Hepatology* 2010; 51: 1176–84.

Einleitung

Derzeit sind weltweit geschätzte 170 Millionen Menschen chronisch mit dem Hepatitis-C-Virus infiziert. Jährlich kommen etwa 3–4 Millionen Neuinfizierte hinzu. Allein in den USA wird der Markt für verschreibungspflichtige Arzneimittel zur Therapie von Hepatitis C von Analysten auf etwa 3 Milliarden US-Dollar geschätzt.

Die State-of-the-Art-Therapie der chronischen Hepatitis C entsprechend den aktuellen Guidelines stellt die Kombinationstherapie von Peginterferon in einer wöchentlichen subkutanen Gabe plus oral verabreichtes Ribavirin dar. Allerdings stehen 2 zugelassene Produkte zur Auswahl: Peginterferon α -2a (Pegasys, Hoffmann-La Roche) und Peginterferon α -2b (PegIntron, Schering-Plough Corp.). So gab es aktuell Kontroversen über die größere Effektivität der beiden Therapieoptionen.

Eine kürzlich publizierte, randomisierte klinische Studie im *New England Journal of Medicine* bescheinigte zwar beiden Präparaten vergleichbaren Nutzen und Nebenwirkungsprofile, allerdings sind Ergebnisse einer einzelnen klinischen Studie häufig nicht reproduzierbar und sollten nicht als definitiv angesehen werden. Deswegen wurde im Rahmen der vorliegenden Untersuchung eine Metaanalyse mehrerer randomisierter Vergleichsstudien zu den beiden Präparaten durchgeführt, um eine fundierte Schlussfolgerung zur Effektivität der beiden verglichenen Präparate ziehen zu können und deren Nutzen und Nebenwirkungen zu beurteilen.

Methode

Es erfolgte eine Suche nach betreffenden Studien in den Datenbanken Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, EMBASE und LILACS. Eingeschlossen wurden alle randomisierten klinischen Studien, welche Peginterferon α -2a mit Peginterferon α -2b in der Therapie von Patienten mit chronischer Hepatitis C verglichen. Ausgeschlossen wurden Studien, in welchen Patienten inkludiert waren, die bereits eine Lebertransplantation hatten.

Als Endpunkte wurden definiert: Anhaltende virologische Ansprechrates („Sustained virological response“ [SVR]), leberassoziierte Morbidität und Gesamtmortalität sowie unerwünschte Ereignisse, die zu einem Abbruch der Therapie führten. Die SVR wurde definiert als die Anzahl von Patienten, bei denen 6 Monate nach Therapieende keine Hepatitis-C-Virus-RNA im Serum gefunden werden konnte. Alle erhobenen Daten wurden anschließend statistisch ausgewertet.

Ergebnis

Insgesamt 12 Studien erfüllten die Kriterien dieser Metaanalyse und wurden evaluiert. Alle diese Studien verglichen Peginterferon α -2a (180 μ g/Woche) versus Peginterferon α -2b (1–1,5 μ g/kg/Woche), wobei jeweils gewichtsbasiert Ribavirin als Zusatzmedikation verabreicht wurde.

Die Metaanalyse der SVR, entsprechend einer Intention-to-treat-Analyse, inkludierte 8 Studien (4335 Probanden). Hierbei zeigte sich, dass Peginterferon α -2a signifikant die Zahl an Patienten, welche eine anhaltende virologische Ansprechrates (SVR) erreichten, steigern konnte (47 %) im Vergleich zu Peginterferon α -2b (41 %) (RR: 1,11, 95 %-Konfidenzintervall [CI]: 1,04–1,19; $p = 0,004$). Die Number-needed-to-treat (NNT) betrug 25 Patienten.

Daten aus 6 der inkludierten Untersuchungen für die Genotypen 1 und 4 ergaben ein relatives Risiko (RR) zugunsten von Peginterferon α -2a (RR: 1,21; 95 %-CI: 1,03–1,42). Ebenso ergaben 5 Studien für die Genotypen 2 und 3 ein RR zugunsten von Peginterferon α -2a (RR: 1,11; 95 %-CI: 1,02–1,22).

In 11 Studien wurde von unerwünschten Wirkungen berichtet, welche zu einem Therapieabbruch führten. Diese Daten ergaben ein RR von 0,79 (95 %-CI: 0,51–1,23).

Diskussion

In der vorliegenden Metaanalyse wurde die Wirkung von Peginterferon α -2a mit der von Peginterferon α -2b, jeweils in Kombination mit Ribavirin, verglichen. Die statistische Auswertung der inkludierten Studien ergab, dass mit der Kombinationstherapie von Ribavirin plus Peginterferon α -2a signifikant bessere Ergebnisse, gemessen an der anhaltenden virologischen Ansprechrates (SVR), erzielt werden konnten.

Für die SVR konnte in mehreren Studien eine hohe Korrelation zwischen Virämie und Mortalität gezeigt werden. Dennoch muss darauf geachtet werden, dass die SVR nur eine indirekte Messung des Benefits für den Patienten darstellt. Wünschenswert wären Studien zu klinischen Endpunkten, welche allerdings ein weit längeres Follow-up voraussetzen würden.

In Bezug auf unerwünschte Nebenwirkungen deutete die Untersuchung auf vergleichbare Nebenwirkungsprofile der beiden Präparate hin. Jedoch lagen in den untersuchten Studien hierzu nur wenige Daten vor und die Ergebnisse in den einzelnen Studien zeigten eine große Diskrepanz.

Konklusion

Die derzeitige Datenlage weist auf eine signifikante Überlegenheit von Peginterferon α -2a gegenüber Peginterferon α -2b bezüglich der positiven Wirkungen (SVR) hin. Jedoch reicht die gegenwärtige Datenlage nicht aus, um klare Aussagen zu Unterschieden in den Nebenwirkungsprofilen machen zu können.

Für Sie gelesen

Zusammengefasst von Dr. C. Machold

■ Rifaximin Improves Symptoms of Acquired Uncomplicated Diverticular Disease of the Colon

Latella G et al. *Int J Colorectal Dis* 2003; 18: 55–62.

Einleitung

Etwa ein Drittel aller > 45-Jährigen und beinahe 2/3 aller > 85-jährigen Menschen der westlichen Welt erkranken an Divertikulose, ca. 20 % werden symptomatisch im Sinne einer Divertikelkrankheit. Dabei kann es sich um eine unkomplizierte, rezidivierend symptomatische oder komplizierte Manifestationsform handeln.

Das Verständnis der Divertikulose als Zivilisationskrankheit fußt auf der Annahme, dass ballaststoffarme Kost der Krankheit Vorschub leistet.

Die Behandlung der Divertikelkrankheit hat zum einen Symptomreduktion und zum anderen Prävention von Komplikationen wie freie Perforation, Fistelbildung, Abszessbildung und Obstruktion zum Ziel. Obwohl die Wirksamkeit ballaststoffreicher Ernährung noch immer kontrovers diskutiert wird, werden Kleie und Quellstoffpräparate zur Therapie der Divertikelkrankheit ebenso gegeben wie Spasmolytika. Ist eine Antibiotikagabe zur Therapie der akuten Divertikulitis gut etabliert, so ist deren Verwendung bei unkomplizierter Divertikelkrankheit ohne entzündlichen Prozess bis jetzt nicht üblich.

Nun existieren Studien, die der zyklischen Gabe von Rifaximin, einem kaum resorbierten Breitspektrumantibiotikum, eine gegenüber der alleinigen Behandlung mit ballaststoffreicher Kost bessere Symptomkontrolle zusprechen. Die Rationale hinter der Langzeitantibiotikagabe ist, dass die intestinale Mikroflora durch Faserzersetzung und Gasbildung möglicherweise eine Rolle bei der Entstehung der Symptome der Divertikelkrankheit spielt.

Der primäre Endpunkt der vorliegenden Arbeit war die Evaluierung der Effektivität einer zyklischen Therapie mit Rifaximin in Bezug auf die Symptomkontrolle, i. e. sowohl auf die Häufigkeit des Auftretens einzelner Symptome als auch auf den gesamten Schweregrad der Beeinträchtigung.

Als sekundärer Endpunkt war die Inzidenz akuter Divertikulitiden definiert.

Methode

Es handelt sich um eine multizentrische, prospektive, randomisierte offene Studie mit einem Follow-up von 12 Monaten.

Von 1030 gescreenten Patienten zwischen 40 und 80 Jahren mit radiologisch oder endoskopisch evidenter unkomplizierter Divertikelkrankheit wurden 968 in 2 Gruppen randomisiert, die mindestens 3 der folgenden Symptome aufwiesen: abdominelle Beschwerden/Schmerzen, Tenesmen, Diarrhö, Meteorismus und Bauchdeckenabwehrspannung.

Die eine Gruppe erhielt 2× täglich 400 mg Rifaximin zusätzlich zu 4 g Glucomannan (einem wasserlöslichen Ballaststoff), die andere Glucomannan allein.

Zu Therapiebeginn und dann alle 4 Monate wurde eine klinische Untersuchung durchgeführt und mittels standardisiertem Fragebogen (6 Einzelsymptome mit jeweils Grad 0–3 ergeben max. 18 Punkte im „Global Symptomatic Score“) der Schweregrad der allgemeinen Beeinträchtigung kalkuliert.

Ergebnisse

Im Verlauf von 12 Monaten zeigte sich in der Rifaximin+Glucomannan-Gruppe sowohl die Häufigkeit des Auftretens als auch der Schweregrad der Symptome signifikant geringer als in der Glucomannan-Gruppe: Der „Global Symptomatic Score“ sank von $6,71 \pm 3,48$ auf $0,96 \pm 1,52$.

56,5 % der Patienten der Rifaximin+Glucomannan-Gruppe waren nach 12 Monaten symptomfrei – in der Glucomannan-Gruppe waren das nur 29,2 % ($p < 0,001$; CI: 2,37–4,17).

Zu Komplikationen kam es bei 8 (1,34 %) Patienten der Rifaximin+Glucomannan-Gruppe (6 Fälle von Divertikulitis, 2 Fälle von rektaler Blutung) und 12 (3,22 %) Patienten der Glucomannan-Gruppe (11 Fälle von Divertikulitis, 1 Fall von rektaler Blutung).

Diskussion

Es besteht ein weitgehender Konsens darüber, dass eine konservative Therapie bei allen Divertikulosepatienten angezeigt ist, welche einmal eine unkomplizierte Divertikulitis durchgemacht haben. Zirka 70 % dieser Patienten haben danach keine weiteren Probleme mehr, bei jenen mit wiederkehrenden Episoden besteht aber ein 60%iges Risiko für die Entwicklung von Komplikationen. Ein konservatives Therapieregime hat dementsprechend neben der Symptomkontrolle die Prävention von Komplikationen zum Ziel.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen die zusätzliche zyklische Gabe von Rifaximin, einem praktisch nicht resorbierten Antibiotikum mit breitem Wirkspektrum (inkl. Anaerobier) der alleinigen Gabe von Glucomannan, einem Quellstoff, der die Darmwand relaxieren und den intraluminalen Druck senken kann und so zur Symptomreduktion führt, überlegen. Unter der Kombinationstherapie war der Anteil asymptomatischer Patienten fast doppelt so hoch wie unter Glucomannan allein. Auch die Inzidenz von Komplikationen war unter Rifaximin geringer.

Zyklisch administrierte Antibiose scheint über eine Verminderung der Gasproduktion und Faserzersetzung und Reduktion der bakteriellen Überwucherung, welche im Rahmen der Divertikelkrankheit zu Diarrhöen führen kann, zur Symptom erleichterung beizutragen.

Die vorliegenden ermutigenden Ergebnisse sollten durch eine placebokontrollierte Doppelblindstudie bestätigt werden, Langzeitergebnisse bleiben abzuwarten.

Für Sie gelesen

Zusammengefasst von Dr. H. Baminger

■ Sorafenib in der Behandlung des hepatozellulären Karzinoms: Daten zur Langzeitverträglichkeit und zur Prognose der Tumorprogression

Beim „International Liver Congress“ 2010 der „European Association for the Study of the Liver“ (EASL) vom 14.–18. April 2010 in Wien wurden von Maria Reig (Hospital Clinic de Barcelona) 2 Poster präsentiert, welche sich (1) mit der Notwendigkeit des Screenings nach kardiovaskulären Ereignissen bei der Langzeitbehandlung bzw. (2) mit der Prognose der Tumorprogression mittels P-CT im Rahmen einer Sorafenib-Therapie des hepatozellulären Karzinoms (HCC) befassen.

Kardiovaskuläre Ereignisse in der Langzeitbehandlung

Sorafenib ist die einzige wirksame systemische Behandlung von Patienten mit HCC, es sind aber immer noch keine Daten zur Langzeitverträglichkeit verfügbar. Tatsächlich wird die Sorafenib-Therapie bereits in frühen Stadien der Erkrankung begonnen und die Behandlungsdauer wird immer länger.

Im Rahmen einer 2-jährigen Studie (Oktober 2007 bis Oktober 2009) wurde die Verträglichkeit von Sorafenib bei HCC-Patienten untersucht. Ausschlusskriterien waren andere Vorbehandlungen und arterielle Hypertonie (AHT) und/oder arterielle Verschlusskrankheit. Klinische und Laboruntersuchungen wurden zu Studienbeginn und dann jeweils monatlich durchgeführt, die Tumorprogression wurde mittels MR oder CT überwacht. Sorafenib wurde bis zum Auftreten von Kontraindikationen oder bis zur Symptomprogression verabreicht.

95 Patienten erhielten Sorafenib. Diese waren im Durchschnitt 65,4 Jahre alt, zu 82 % männlich, zu 97 % zirrhotisch, zu 61 % HCV-positiv, 82 % hatten Child-Pugh A und nach der BCLC-Klassifikation waren 64 % im Stadium B und 36 % im Stadium C. Die Prävalenz von AHT lag bei 36 % und jene von Diabetes bei 23 %. Die mediane Behandlungsdauer (MTD) lag bei 5,4 Monaten mit einer medianen Zeit bis zur Progression (TTP) von 8,1 Monaten und einer medianen Überlebensdauer von 17,8 Monaten. Insgesamt wurden 495 Nebenwirkungen (AE) registriert: 44 davon waren kardiovaskuläre Nebenwirkungen (CAE) und betrafen dabei 33 Patienten. Die MTD von CAE-Patienten war mit 9,4 Monaten signifikant länger als jene von Nicht-CAE-Patienten (3,8 Monate; $p = 0,025$). Die häufigste CAE war AHT, welche median nach 23 Tagen (1–484 Tage) auftrat. Die CAE waren in 89 % der Fälle Grad I/II. In 10 Fällen führten die CAE zum Abbruch der Behandlung. Im Gegensatz zu den CAE traten Thrombosen oder arterielle Ischämie erst nach 90 Tagen oder später auf (Median: 306 Tage). Herzrhythmusstörungen traten median nach 43 Tagen auf.

Diese Daten validieren die Effektivität und Sicherheit von Pivot-Studien und bestätigen, dass AHT zwar die häufigsten,

aber auch die am leichtesten zu behandelnden AE sind. Periphere vaskuläre Ereignisse treten erst nach 90 Tagen Therapie und darüber hinaus auf und diese müssen durch ein sorgfältiges Screening möglichst frühzeitig erkannt und in der Folge behandelt werden.

Prognose

Sorafenib verbessert das Überleben von HCC-Patienten durch die Verzögerung der Tumorprogression (TP), obwohl kein Schrumpfen des Tumors zu beobachten ist. Im Rahmen der Studie wurden die durch Sorafenib induzierten Änderungen der Leber- und Tumorperfusion bewertet und ihr Verhältnis im Zusammenhang mit der TP während des Follow-ups ermittelt.

Für die Studie wurden Patienten mit einer davor unbehandelten Läsion und einer aktuellen Sorafenib-Therapie rekrutiert. Klinische und Laboruntersuchungen sowie Untersuchungen mittels Perfusionscomputertomographie (P-CT) wurden zu Studienbeginn sowie nach 1 Monat und 3 Monaten durchgeführt. Mittels P-CT wurden „flow perfusion“ (FP) und Blutvolumen (BV) (diese reflektieren den Übergang des Kontrastmittels vom intravaskulären in den intratumoralen Bereich) sowie „permeability perfusion“ (PP) (diese reflektiert die Gewebepfusion) gemessen. Die TP wurde anhand von JNCI-RECIST bestimmt. Die Ergebnisse der P-CT zu Studienbeginn wurden mit den Änderungen nach der Sorafenib-Behandlung verglichen und in Korrelation mit der frühen (< 6 Monate) oder späten (> 6 Monate) Tumorprogression gesetzt.

26 der inkludierten 27 Patienten waren zirrhotisch, sie waren im Durchschnitt 65,6 Jahre alt, 48,1 % waren HCV-positiv, 89 % hatten Child-Pugh A und die BCLC-Stadien B/C waren 17/10. Das mediane Überleben lag bei 13,8 Monaten mit einer medianen TTP von 5,9 Monaten (13 Patienten erlitten eine rasche Tumorprogression = „early progressors“). Die Parameter zu Studienbeginn waren in beiden Gruppen (TP und Nicht-TP) ähnlich. Die P-CT-Parameter waren ebenfalls ähnlich und es zeigte sich in der P-CT keine behandlungsabhängigen Änderungen in der tumorfreien Leber. Alle P-CT-Parameter waren bei Patienten ohne frühe Progression signifikant reduziert: FP von 31,5 auf 20,1 ml/100 mg/min ($p = 0,022$), BV von 10,9 auf 7,5 ml/mg ($p = 0,016$) und PP von 38,4 auf 25,5 ml/100 mg/min ($p = 0,001$). Im Gegensatz dazu war bei den „early progressors“ nur PP verändert (von 48,6 auf 36,4 ml/100 mg/min; $p = 0,04$).

Diese vorläufigen Ergebnisse zeigen, dass Sorafenib wesentliche Veränderungen der Perfusion im Tumorgewebe, wie durch die P-CT-Messungen gezeigt wurde, induziert, aber keine Änderungen in der tumorfreien Leber. Der Umfang der Änderungen korreliert mit der Tumorentwicklung und daher scheint die P-CT-Messung von FP und BV eine sehr sensitive Möglichkeit zu sein, um die Wirksamkeit von Sorafenib zu messen und ein mögliches Versagen der Behandlung festzustellen, bevor dieses radiologisch zu erfassen ist.

Weiterführende Literatur:

1. Reig M, Forner A, Rodriguez de Lope C, Rimola J, Tremosini S, Mestres C, Ayuso C, Llovet JM, Bruix J. Efficacy and safety of

sorafenib at long term in patients with hepatocellular carcinoma (HCC): Need to screen for cardiovascular events after long term administration. Poster: International Liver Congress, 14.–18. April 2010, Wien; #226.

2. Reig M, Rimola J, Forner A, Rodriguez de Lope C, Tremosini S, Ayuso C, Llovet JM, Bruix J. Changes in tumor blood volume and perfusion assessed perfusion computed tomography predict the timing of tumor pro-

gression in patients with hepatocellular carcinoma treated with sorafenib. Poster: International Liver Congress, 14.–18. April 2010, Wien; #227.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)