EUR 9,– Jahrgang 13/2019 Österreichische Post AG, MZ 09Z038186M, Retouren an PF555, 1008 Wien
ISSN 2306-8213, Universimed CMC GmbH, Markgraf-Rüdiger-Straße 6–8, 1150 Wien

ÖGIT
Österreichische Gesellschaft für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin

1 / 2019

JATROS

www.universimed.com

Infektiologie & Gastroenterologie-Hepatologie

Seit 1. April in der gelben Box (RE1).[1]

RE1

BIKTARVY®

vereint den neuen Integrase-Inhibitor BICTEGRAVIR [2-3] mit dem leitlinienempfohlenen [4-8] Backbone DESCOVY® (TAF/FTC) in einem anwenderfreundlichen Single-Tablet-Regime (STR)

NEU – ein gutes Sicherheitsprofil[9-12,*]

EINFACH – kleines STR, Einnahme zu jeder Tageszeit unabhängig von den Mahlzeiten[2]

STARK – hohe Wirksamkeit* bei null Resistenzentwicklung in umfassendem Phase-III-Studienprogramm[9-13]

BIKTARVY®
Bictegravir 50mg/Emtricitabin 200mg/Tenofoviralafenamid 25mg Filmtabletten

GILEAD

BIKTARVY® Fachinformation und Referenzen siehe Rückseite

CROI, 4. bis 7. März 2019, Seattle | Seite 17

Zweiter Fall einer dokumentierten „Heilung“ von HIV und zahlreiche neue Studiendaten zur ART

UNIVERSIMED
Medizin im Fokus

BEI UNZUREICHENDEM ANSPRECHEN AUF KONVENTIONELLE THERAPIEN*[1]

RASCHE UND ANHALTENDE WIRKSAMKEIT[2,3]

XELJANZ ERÖFFNET NEUE WEGE

Erste Symptomverbesserung schon nach 3 Tagen[2]

Anhaltende Mukosaheilung und kortikosteroidfreie Remission†[3,5]

Gutes Verträglichkeitsprofil[1,4]

Fachkurzinformation siehe Seite 48

Induktions-Therapie: 2 x täglich 10 mg für 8 Wochen (bei Bedarf bis zu 16 Wochen); **Erhaltungstherapie:** 2 x täglich 5 mg oder 10 mg, abhängig vom Bedarf der Patienten. Weitere Dosierungsempfehlungen siehe Fachinformation.

* XELJANZ ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.[1] | † Signifikant mehr Patienten vs. Placebo mit Mukosaheilung und Remission ohne rektale Blutungen nach 8 und 52 Wochen. Signifikant mehr Patienten vs. Placebo in Remission ohne Einnahme von Kortikosteroiden für mindestens 4 Wochen vor dem Termin in Woche 24 und Woche 52. Woche 8: Xeljanz 10 mg vs. Placebo: Remission 17,6 % vs. 6 %; Mukosaheilung 29,9 % vs. 13,7 %. Woche 52: Xeljanz 10 mg/5 mg vs. Placebo: Mukosaheilung 45,7 %/37,4 % vs. 13,1 %; Steroidfreie Remission 47,3 %/35,4 % vs. 5,1 %.[3,5]
§ Nähere Informationen finden Sie im Erstattungskodex. **JAK** = Januskinase; **RA** = rheumatoide Arthritis; **PsA** = Psoriasis Arthritis; **CU** = Colitis ulcerosa

1. Aktuelle Fachinformation XELJANZ; **2.** Hanauer S et al. P418, World Congress of Gastroenterology, American College of Gastroenterology, October 13–18, 2017, Orlando, FL, USA;
3. Sandborn WJ et al. N Engl J Med 2017, 376(18): 1723–1736; **4.** Sandborn WJ et al. Gastroenterology 2018; 154 (6): 178;
5. Dubinsky MC et al. P449, World Congress of Gastroenterology, American College of Gastroenterology, 13.-18. Oktober, 2017, Orlando, FL, USA.

PP-XEL-AUT-0341/02.2019 © Pfizer Corporation Austria Gesellschaft m.b.H., Wien

Pfizer
www.pfizer.at
www.pfizermed.at

XELJANZ®
(Tofacitinibcitrat)
5 mg und 10 mg Tabletten

INHALT

INFEKTIOLOGIE

OEGIT Österreichische Gesellschaft für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin

6 Pharmaforschung
In der Pipeline: neue Influenzatherapien

8 Antivirale Therapie
Favipiravir: jenseits der Influenza

9 Antrittsvorlesung von Prof. Heinz Burgmann
Antimikrobielle Resistenzen und Gegenstrategien
H. Burgmann, Wien

10 Giftiger Dienstag
Stechmücken in Österreich: wie gefährlich?

11 Masern
Neue Empfehlungen zur passiven Immunisierung

12 Giftiger Dienstag
STD – wie ist die Resistenzsituation?
C. Heller-Vitouch, Wien

HIV/AIDS

14 VIROLOG: „Let's talk about SEXuell übertragbare Krankheiten"
HIV heute gut kontrollierbar – Zahl der STI-Neuinfektionen allerdings weiterhin steigend

17 CROI 2019
Zweiter Fall einer dokumentierten Heilung von HIV – zahlreiche neue Studiendaten zur ART
A. Zoufaly, Wien

20 Wechselwirkungsmanagement
Geringes Interaktionspotenzial neu zugelassener ART-Substanzen
L. Meemken, Wien

HEPATOLOGIE

22 Chronische Virushepatitis (B bis E)
Aktuelle Therapieempfehlungen
M. Cornberg, Hannover

25 Autoimmunhepatitis
Eine Herausforderung in Diagnostik und Therapie
M. Effenberger, Innsbruck

28 Sofosbuvir/Velpatasvir
Hohes virologisches Ansprechen in klinischen Studien und im klinischen Alltag

30 Interview
HCV in Österreich: Handlungsbedarf gegeben
H. Zoller, Innsbruck

32 **Lebertransplantation – die Zukunft bei kolorektalen Lebermetastasen?**
T. Resch, Innsbruck
S. Schneeberger, Innsbruck

34 Alpha-1-Antitrypsin-Mangel
Die Leber im Fokus
M. Mandorfer, Wien

GASTROENTEROLOGIE

37 Ernährung und Reizdarm
FODMAP-Diät – der neue Hype?
M. Thumshirn, Basel

39 Aktuelle Therapieoptionen bei Gicht
Gicht: neue Medikamente und Ernährung
J. Gruber, Innsbruck

42 Typ-1-Diabetes
Pankreastransplantation als Therapieoption
C. Margreiter, Innsbruck

45 Reizdarmsyndrom
Hypnose ist eine der effektivsten Behandlungsoptionen

Impressum

Herausgeber: Universimed Cross Media Content GmbH, Markgraf-Rüdiger-Straße 6–8, 1150 Wien. office@universimed.com. Geschäftsführung: Dr. med. Bartosz Chłap, MBA. Tel.: 01/876 79 56. Fax: DW 20. Chefredaktion: Mag. Thomas Schindl. E-Mail: thomas.schindl@universimed.com. Redaktion: Dr. Corina Ringsell. Externer Redakteur: Dr. Norbert Hasenöhrl. Projektleitung: Karin Duderstadt. Grafik: Alexander Bayer. Lektorat: DI Gerlinde Hinterhölzl, Dr. Patrizia Maurer, Mag. Sabine Wawerda, Mag. Josef Weilguni. Produktion & Druck: Druckerei Odysseus, S. Vrachoritis Ges.m.b.H., 2325 Himberg. Artikel mit grauer Hinterlegung sind im Sinne des Österreichischen Mediengesetzes §26 als Werbung, Promotion oder entgeltliche Einschaltung zu verstehen. Fotonachweis: iStockphoto, Fotolia, Archiv. Gerichtsstand: Wien. Offenlegung: Universimed Cross Media Content GmbH (100%ige Tochter der Universimed Holding GmbH). Eigentümer und Medieninhaber: Universimed Holding GmbH.

Bezugsbedingungen Abonnement: Bestellung bei Universimed oder unter www.universimed.com. Jahresabo EUR 30,–, Einzelheft EUR 9,– inkl. MwSt. und Versand innerhalb von Österreich; im Ausland zzgl. Versandspesen. Das Medium *JATROS Infektiologie & Gastroenterologie-Hepatologie* ist für den persönlichen Nutzen des Lesers konzipiert und beinhaltet Informationen aus den Bereichen Expertenmeinung, wissenschaftliche Studien und Kongresse sowie News. Namentlich gekennzeichnete Artikel und sonstige Beiträge sind die persönliche und/oder wissenschaftliche Meinung des Verfassers und müssen daher nicht mit der Meinung der Redaktion und des Herausgebers übereinstimmen. Diese Beiträge fallen somit in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Mit der Übergabe von Manuskripten und Bildern gehen sämtliche Nutzungsrechte in Print und Internet an Universimed über. Für unverlangt eingereichte Manuskripte und Bilder übernimmt Universimed keine Haftung. Hinweise: Für die Preisangaben sowie Angaben zu Diagnose und Therapie, insbesondere Dosierungsanweisungen und Applikationsformen, kann seitens der Redaktion keine Garantie/Haftung übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen (z.B. Austria-Codex) auf ihre Richtigkeit überprüft werden. Geschützte Warenzeichen werden nicht in jedem Fall kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann nicht geschlossen werden, dass es sich um ein nicht geschütztes Produkt handelt. Mit der Einsendung eines Manuskriptes erklärt sich der Urheber/Einsender damit einverstanden, dass der entsprechende Beitrag ganz oder teilweise in allen Publikationsorganen von Universimed publiziert werden kann. Copyright: Alle Rechte liegen bei Universimed. Nachdruck oder Vervielfältigung – auch auszugsweise – nur mit schriftlicher Genehmigung. Die wiedergegebene Meinung deckt sich nicht in jedem Fall mit der Meinung des Herausgebers, sondern dient der Information des Lesers. Die am Ende jedes Artikels vorhandene Zahlenkombination (z.B.: ■1603) stellt eine interne Kodierung dar. Geschlechterbezeichnung: Um die Lesbarkeit der Informationen zu erleichtern, wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils männliche und weibliche Personen gemeint.

UNIVERSIMED MEDIZIN IM FOKUS

P. Ferenci, Wien
H. Tilg, Innsbruck

Sehr geehrte Leserinnen und Leser!

In dieser Ausgabe der *JATROS Infektiologie & Gastroenterologie-Hepatologie* finden Sie wieder interessante Artikel aus den Bereichen Hepatologie und Gastroenterologie. In der Rubrik Hepatologie beschreibt Dr. Maria Effenberger, Innsbruck, in einem Fallbericht einen besonders schweren Verlauf der Autoimmunhepatitis. Die Krankheit ist nicht nur sehr selten, sondern geht auch mit unspezifischen Symptomen einher, sodass die Diagnose sich oft schwierig gestaltet. Die Therapie ist ebenfalls oft langwierig und es müssen, wie das Beispiel von Frau Dr. Effenberger zeigt, häufig verschiedene Konzepte angewandt werden, um einen Erfolg zu erzielen.

Priv.-Doz. Dr. Mattias Mandorfer, Wien, gibt einen umfassenden Überblick über den Alpha-1-Antitrypsin-Mangel mit Leberbeteiligung beim Erwachsenen. Bei der Leberbeteiligung durch das Pi*Z-Allel kommt es zu einer Akkumulation missgefalteter Proteine in den Hepatozyten. Es bilden sich Einschlusskörperchen, die mithilfe der PAS-D-Färbung dargestellt werden können. Eine rezente Arbeit konnte nun den direkten Zusammenhang zwischen der Ansammlung der missgefalteten Proteine und dem Entstehen einer Leberfibrose bzw. -zirrhose nachweisen: Es zeigte sich eine klare Wechselbeziehung zwischen der Menge an PAS-D-gefärbten Granulae und dem Grad der Leberfibrose. Im Gegensatz zur Erkrankung bei Kindern und Jugendlichen liegen nur wenige Daten zur Häufigkeit und Schwere der Leberbeteiligung bei Erwachsenen vor. Diese Lücke soll durch eine österreichische und eine europaweite Studie geschlossen werden, die ebenfalls im Artikel beschrieben werden.

Für die Rubrik Gastroenterologie hat Priv.-Doz. Dr. Miriam Thumshirn, Basel, einen aufschlussreichen Beitrag zur Ernährung beim Reizdarmsyndrom geschrieben. Er befasst sich mit der sogenannten FODMAP-Diät. FODMAPs sind kurzkettige, schwer resorbierbare Kohlenhydrate mit gastrointestinaler Wirkung. Bei Patienten mit Reizdarmsyndrom können sie die Beschwerden verschlimmern. Eine FODMAP-arme Diät konnte in Studien zu einer Verbesserung der Symptomatik führen, wobei die Langzeitauswirkungen derzeit noch nicht erforscht sind. Aktuelle Metaanalysen weisen zudem auf Fehler in den ursprünglichen Studien hin und hinterfragen diese kritisch. Auf diese Kontroverse geht Doz. Thumshirn in ihren lesenswerten Artikel ebenfalls ein.

Wir wünschen Ihnen eine interessante Lektüre!

Univ.-Prof. DDr. h.c. Peter Ferenci
Co-Editor Hepatologie

Univ.-Prof. Dr. Herbert Tilg
Co-Editor Gastroenterologie

Wissenschaftlicher Beirat – Gastroenterologie & Hepatologie

OA Dr. **H. Bognar**, Krems; Univ.-Prof. Dr. **C. Datz**, Oberndorf; Univ.-Prof. Dr. **I. Graziadei**, Hall i. T.; Univ.-Doz. Dr. **M. Gschwantler**, Wien; OA Dr. **T. Haas**, Salzburg; Univ.-Prof. Dr. **P. Knoflach**, Wels-Grieskirchen; Univ.-Prof. Dr. **R. Koch**, Innsbruck; OA Dr. **W. Korak**, Klagenfurt; Univ.-Prof. Dr. **L. Kramer**, Wien; Prof. Dr. **C. Madl**, Wien; OA Dr. **A. Maieron**, St. Pölten; Priv.-Doz. DDr. A. **R. Moschen**, Innsbruck; Univ.-Prof. Dr. **M. Peck-Radosavljevic**, Klagenfurt; Univ.-Prof. Dr. **W. Petritsch**, Graz; Univ.-Prof. Dr. **W. Reinisch**, Wien; Univ.-Prof. Dr. **R. Stauber**, Graz; Assoc. Prof. Dr. **C. Steininger**, Wien; OA Dr. **M. Strasser**, Salzburg; Univ.-Prof. Dr. **W. Vogel**, Innsbruck; Univ.-Prof. Dr. **H. Vogelsang**, Wien

F. Thalhammer, Wien

Sehr geehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege!

Es tut sich was – wenn Sie das aktuelle Heft aufschlagen, findet gerade der 13. Österreichische Infektionskongress (ÖIK) in Saalfelden statt, der sich mit der Frage beschäftigt, ob wir den Kampf gegen die Resistenzen verloren haben oder doch nicht. Ich hoffe, Sie vor Ort begrüßen zu können, um gemeinsam diese brennende Frage zu beantworten.

Es tut sich was – der heurige Kongresspräsident ist Doz. Rainer Gattringer. Er hat gemeinsam mit seiner Kongress-Sekretärin Prof. Petra Apfalter nicht nur ein spannendes Kongressprogramm zusammengestellt, sondern ist seit September 2018 auch neuer Leiter des Instituts für Hygiene und Mikrobiologie, Infektiologie und Tropenmedizin am Klinikum Wels-Grieskirchen. Zum einen gratuliere ich sehr herzlich, zum anderen sage ich herzlichen Dank!

Es tut sich was – auch heuer werden neue antimikrobielle Substanzen eingeführt, drei davon – Delafloxacin, Meropenem/Vaborbactam, Oritavancin – werden in den nächsten Wochen in Österreich auf den Markt gebracht. Über Wirkung und Nebenwirkung als auch Indikation informieren Sie die österreichischen Infektiologen auf dem heurigen Infektionskongress und als Nachberichterstattung in *JATROS Infektiologie*. Andere spannende Substanzen sind in der Pipeline; mein akademisch-wissenschaftlicher Favorit ist momentan das Trojanische Pferd Cefiderocol.

Es tut sich was – der Doyen der österreichischen Infektiologie, Univ.-Prof. DDr. Dr. h.c. Wolfgang Graninger, emeritierte im September 2014; mit 1. April 2018 wurde die Professur neu besetzt, die Antrittsvorlesung hielt Prof. Heinz Burgmann am 30. November 2018. *JATROS Infektiologie* präsentiert die Zusammenfassung.

Es tut sich was – es gibt ein neues Konsensuspapier zu Legionellen* – von der Diagnose über die Therapie zu krankenhaushygienischen Maßnahmen, weniger ist mehr.

Es tut sich was – inzwischen gibt es mehr als 15 Giftige Webinare, das neue und sehr erfolgreiche Fortbildungstool unserer Gesellschaft. Die Zugriffszahlen sprechen für sich: Gleich beim ersten Webinar waren es über 600 Zugriffe. In 15 Webinaren zwischen September 2017 und Dezember 2018 lag die durchschnittliche Zugriffszahl bei knapp 350. Die nächsten stehen schon vor der Tür: HAP & VAP, Update Reiseimpfungen sowie *Clostridium-difficile*-Infektion (CDI). Zum letzten Thema gibt es einen rezenten Review von Beinortas im „Lancet Infectious Diseases“, in dem Metronidazol als obsolete CDI-Therapie beschrieben und Teicoplanin (in Österreich) bzw. Vancomycin (in den USA) sowie Fidaxomicin als Therapie der ersten Wahl beschrieben werden. Und das in Zeiten der knappen Ressourcen. Aber wir wissen das in Österreich schon seit fast 25 Jahren: siehe Wenisch, Clin Infect Dis 1996.

Es tut sich was – es gibt wieder einen Impfkurs. Nach etwa fünfzig Jahren, als man vor dem Rigorosum in Kinderheilkunde noch obligat gegen Pocken impfte, hat Prof. Herwig Kollaritsch wieder einen Impfkurs für Ärzte etabliert.**

Es tut sich was – das nächste Update für die App „Antibiotika&Antiinfektiva“ wird vorbereitet. Ein neuer Gift-Tag ist in Planung. Ein Expertenstatement ist im Werden. Schauen Sie regelmäßig auf unsere Homepage.

Es tut sich was – das ist schön und gut, aber ohne die tatkräftige Unterstützung zahlreicher Mitstreiter, Sponsoren und Ideenlieferanten würde sich viel weniger tun. Daher an alle ein großes und aufrichtiges Dankeschön!

Mit den besten Grüßen, Ihr
Florian Thalhammer
Präsident der ÖGIT

* Als PDF herunterzuladen unter http://www.oegit.eu/publikationen.htm
** Näheres unter https://www.medexcite.org/impfkurs/

Wissenschaftlicher Beirat – Infektiologie

Univ.-Doz. Dr. **P. Apfalter**, Linz; Prim. Dr. **C. Aspöck**, St. Pölten; Univ.-Prof. Dr. **H. Burgmann**, Wien; Univ.-Prof. DDr. **A. Georgopoulos**, Wien; Univ.-Prof. DDr. **W. Graninger**, Wien; OA Dr. **O. Janata**, Wien; Univ.-Prof. Dr. **C. Lass-Flörl**, Innsbruck; OA Dr. **A. Lechner**, Salzburg; Univ.-Prof. Dr. **A. Lischka**, Wien; Ao. Univ.-Prof. DDr. **E. Marth**, Graz; Univ.-Prof. Dr. **I. Mutz**, St. Marein i. M.; Univ.-Prof. Dr. **M. Peck-Radosavljevic**, Klagenfurt; Univ.-Prof. Dr. **E. Presterl**, Wien; Ass.-Prof. OA Dr. **A. Rieger**, Wien; Univ.-Prof. Dr. **T. Staudinger**, Wien; Ao. Univ.-Prof. Dr. **F. Thalhammer**, Wien; MR Dr. **N. Vetter**, Wien; Ao. Univ.-Prof. Dr. **G. Weiss**, Innsbruck; Prim. Univ.-Doz. Dr. **C. Wenisch**, Wien; Univ.-Prof. Dr. **W. H. Wernsdorfer**, Wien; Univ.-Prof. Dr. **B. Willinger**, Wien

ÖGIT Österreichische Gesellschaft für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin

Pharmaforschung

In der Pipeline: neue Influenzatherapien

Bisher steht zur Therapie der Influenza de facto nur eine Medikamentenklasse zur Verfügung: die Neuraminidasehemmer. Es sind aber zahlreiche neue Substanzen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen in Entwicklung, unter anderem auch monoklonale Antikörper. Die Zukunft wird vielleicht in Kombinationstherapien liegen – wobei sicher auch der Preis neuer Medikamente eine Rolle spielen wird.

Derzeit gibt es zwei zugelassene Substanzklassen von Influenzamedikamenten: Neuraminidasehemmer (NH) und Adamantane. Da jedoch alle derzeit zirkulierenden Influenza-A-Viren gegen Adamantane resistent sind, stehen de facto nur NH zur Verfügung.

Von den NH wird Oseltamivir am häufigsten verwendet, weil es als orales Präparat zur Verfügung steht (Zanamivir wird inhalativ, Peramivir i.v. verabreicht; Laninamivir ist nur in Japan zugelassen). Oseltamivir ist derzeit als Therapiestandard bei Influenza zu betrachten.

Etwa vor zehn Jahren wurde ein deutlicher Anstieg der Resistenzen gegen Oseltamivir beobachtet. Solche Resistenzen kommen allerdings heute nur noch sporadisch vor. Dennoch ist man bemüht, neue Therapeutika gegen Influenza zu finden. Diese sollten idealerweise einen anderen Wirkmechanismus als die NH aufweisen, eine hohe Resistenzbarriere haben, breit gegen Influenzaviren A und B wirken, dem derzeitigen Therapiestandard überlegen und auch dann wirksam sein, wenn sie später als 48 Stunden nach Symptombeginn verabreicht werden.[1]

Im Folgenden eine kurze Beschreibung der wichtigsten Medikamente, die sich derzeit in der Pipeline befinden.[1, 2]

Zu den Wirkmechanismen aktueller und neuer Antiinfluenzamedikamente siehe Abbildung 1.

Polymerasekomplex-Inhibitoren

Derzeit befinden sich drei Polymerasekomplex-Inhibitoren in klinischer Testung: Pimodivir, Baloxavir und Favipiravir. Alle drei Substanzen werden oral verabreicht.

Pimodivir hemmt die PB2-Untereinheit der viralen Polymerase und verhindert damit ihre Bindung an die Prä-Messenger-RNA der Wirtszelle. Damit wird die virale Genexpression blockiert. Pimodivir wirkt allerdings nur bei Influenza-A-Viren, weil die PB2-Untereinheit bei Influenza-B-Viren eine andere Struktur aufweist. Die Wirkung gegen Influenza-A-Viren ist aber breit und umfasst auch solche Stämme, die gegen NH resistent sind. In einem Mausmodell war Pimodivir dem Oseltamivir klar überlegen und wirkte auch noch vier Tage nach Infektion. Es gibt PB2-Mutationen, welche die Wirksamkeit von Pimodivir stark reduzieren – eine Kombinationstherapie mit Oseltamivir ist jedoch eine Option. Derzeit wird Pimodivir in zwei Phase-III-Studien – eine bei hospitalisierten, eine bei ambulanten Patienten – geprüft.

Baloxavir ist ein orales Prodrug, das im Körper schnell in Baloxavirsäure umgewandelt wird. Diese hemmt die Endonukleasefunktion der viralen Polymerase und hemmt damit, ähnlich wie Pimodivir, die Transkription und Genexpression des Influenzavirus. Baloxavir wirkt gegen die Influenzaviren A und B und ist – als Baloxavir marboxil – in Japan und den USA bereits zugelassen, in Europa derzeit noch nicht.

Phase-III-Studien mit Baloxavir in Einzeldosis zeigten eine Reduktion der Zeit bis zur Symptomlinderung von ca. einem Tag, eine Reduktion der Komplikationen und des sekundären Antibiotikagebrauchs. Oseltamivir wirkte bei A(H3N2)-Viren gleich gut, aber bei Influenza-B-Viren signifikant schlechter als Baloxavir. Weitere Phase-III-Studien bei Kindern und bei hospitalisierten Patienten sind im Laufen. Resistenzen gegen Baloxavir sind beschrieben.

Favipiravir ist ein substituiertes Pyrazinderivat (ein Purinnukleosidanalogon), das die Replikation vieler RNA-Viren (darunter auch die Influenzaviren A, B und C) hemmt (zu anderen Indikationen von Favipiravir siehe den kurzen Artikel auf Seite 8). Auch das therapeutische Target von Favipiravir ist die RNA-Polymerase.

Bisher gibt es keine Berichte über Resistenzen gegen diese Substanz. Kombinationen von Favipiravir und Oseltamivir zeigen eine synergistische antivirale Aktivität. In Monotherapie ist Favipiravir im Mausmodell Oseltamivir überlegen. Allerdings bestehen Bedenken bezüglich potenzieller Teratogenität. Zudem fand sich in zwei Phase-III-Studien eine relativ geringe Verkürzung der Zeit bis zur Symptomlinderung (einmal 14, einmal nur sechs Stunden).

Monoklonale Antikörper

Ein anderer Ansatz zur pharmakologischen Therapie der Influenza sind monoklonale Antikörper (mAk), die sich gegen das Hämagglutinin richten. Alle bisher in Entwicklung befindlichen Substanzen haben ihr Target im sogenannten Stiel des Hämagglutinins; dort finden sich stärker konservierte, weniger zu Mutationen neigende Epitope als in den weiter distal gelegenen Anteilen des Proteins. Deshalb sollten solche mAk gegen viele, wenn nicht alle Subtypen des Influenzavirus A wirken. Die derzeit in Erprobung befindlichen mAk gegen Hämagglutinin sind in Abbildung 1 dargestellt.

Derzeit laufen Phase-II-Studien z.B. mit MEDI8852 oder MHAA4549A. Für Letzteres gibt es auch bereits Ergebnisse, die zeigen, dass es gut vertragen wird und die Viruslast signifikant reduziert.[3]

Eine Zukunftsvision besteht darin, eine Kombinationstherapie aus mehreren mAk

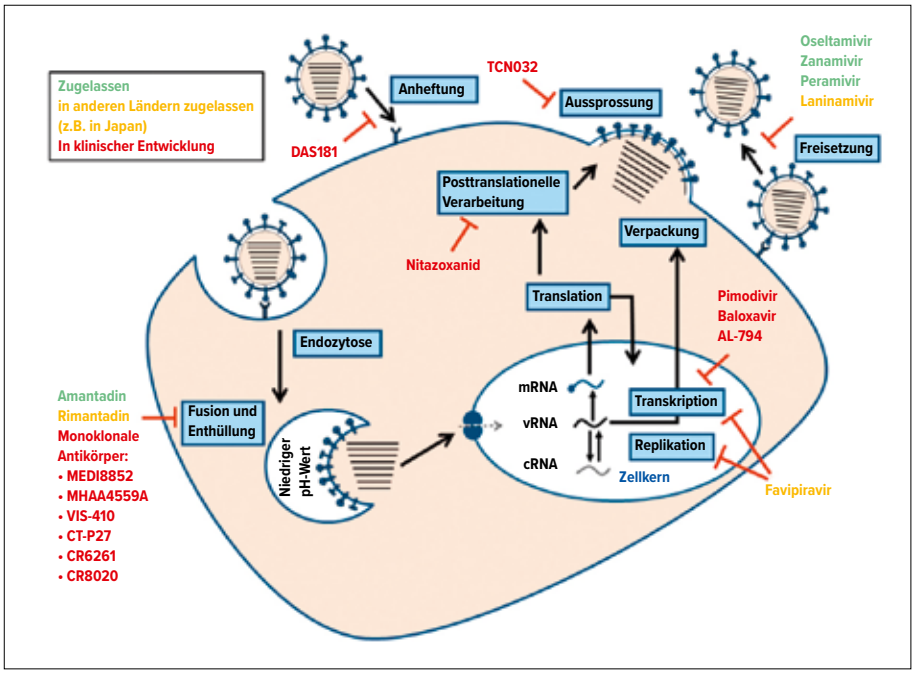


Abb. 1: Wirkmechanismen von Influenzamedikamenten (Quelle: adaptiert nach Shaw M 2017)[1]

zu schaffen, von denen einige auch gegen Influenza-B-Viren wirken müssten. Ein solcher Antikörper, MHAB5553A, wird gerade in Phase I entwickelt.[4]

Darüber hinaus gibt es einen weiteren Ansatz: einen Antikörper gegen das M2-Protein des Influenzavirus A (Abb. 1). Dieses Protein hat mit dem Vorgang des Aussprossens des Virus aus der Wirtszelle zu tun, das durch einen Antikörper wie TCN032 unterbunden wird. Eine Phase-II-Studie zeigte, dass TCN032 sicher und wirksam bei der Reduktion von Symptomen und von Virusausscheidung ist, wenn es einen Tag nach Infektionsbeginn appliziert wird.[5]

Wirtsbezogene Therapien

DAS181 ist ein rekombinantes Protein, das inhalativ verabreicht wird und Sialinsäure vom Atemwegsepithel entfernt. Dies hat den Sinn, Influenza- und andere Viren, die Sialinsäure als Rezeptor verwenden, daran zu hindern, ans Atemwegsepithel anzudocken. Das Protein besteht aus einer Heparinsequenz, mittels deren es sich an respiratorischen Epithelzellen verankern kann, und einer Sialidase, mit deren Hilfe es Sialinsäure Reste von umgebenden Glykanen abschneidet.

DAS181 hat sich als wirksam gegen Influenza-A- und -B-Viren erwiesen. Es kann als Prophylaxe oder innerhalb von 48 Stunden nach Infektion verabreicht werden.

Die Entwicklung neutralisierender Antikörper – die grundsätzlich bei jeder Protein-basierten Therapie möglich ist und auch bei DAS181 schon beobachtet wurde – könnte allerdings den Einsatz dieser Substanz einschränken.[6]

Nitazoxanid wurde ursprünglich in anderen Indikationen eingesetzt. Tizoxanid, die aktive Form des Medikaments, wirkt bei Influenzaviren, indem es die korrekte Reifung des Hämagglutinins verhindert. Dies geschieht durch eine Blockade des Hämagglutinintransports zwischen endoplasmatischem Retikulum und Golgi-Apparat. Nitazoxanid wirkt gegen Influenza-A- und -B-Viren und wirkt synergistisch mit Oseltamivir. In einer Phase-IIb/III-Studie zeigte sich durch Nitazoxanid eine schnellere Symptombesserung bei Patienten mit unkomplizierter Influenza als unter Placebo.[7] Weitere Phase-III-Studien, in denen die Substanz mit Oseltamivir verglichen oder auch kombiniert wird, sind noch nicht publiziert. ■

Bericht:
Dr. **Norbert Hasenöhrl**
■16

Literatur:

1 Shaw ML: The next wave of influenza drugs. ACS Infect Dis 2017; 3(10): 691-694. doi: 10.1021/acsinfecdis.7b00142 **2** Hayden FG, Shindo N: Influenza virus polymerase inhibitors in clinical development. Curr Opin Infect Dis 2019. doi: 10.1097/qco.0000000000000532 **3** McBride JM et al.: Phase 2 randomized trial of the safety and efficacy of MHAA4549A, a broadly neutralizing monoclonal antibody, in a human influenza A virus challenge model. Antimicrob Agents Chemother 2017; 61(11). doi: 10.1128/aac.01154-17 **4** Lim JJ et al.: A phase 1, randomized, double-blind, placebo-controlled, single-ascending-dose study to investigate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of an anti-influenza B virus monoclonal antibody, MHAB5553A, in healthy volunteers. Antimicrob Agents Chemother 2017; 61(8). doi: 10.1128/aac.00279-17 **5** Ramos EL et al.: Efficacy and safety of treatment with an anti-m2e monoclonal antibody in experimental human influenza. J Infect Dis 2015; 211(7): 1038-1044. doi: 10.1093/infdis/jiu539 **6** Zenilman JM et al.: Phase 1 clinical trials of DAS181, an inhaled sialidase, in healthy adults. Antiviral Res 2015; 123: 114-119. doi: 10.1016/j.antiviral.2015.09.008 **7** Haffizulla J et al.: Effect of nitazoxanide in adults and adolescents with acute uncomplicated influenza: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b/3 trial. Lancet Infect Dis 2014; 14(7): 609-618. doi:10.1016/s1473-3099(14)70717-0

ÖGIT Österreichische Gesellschaft für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin

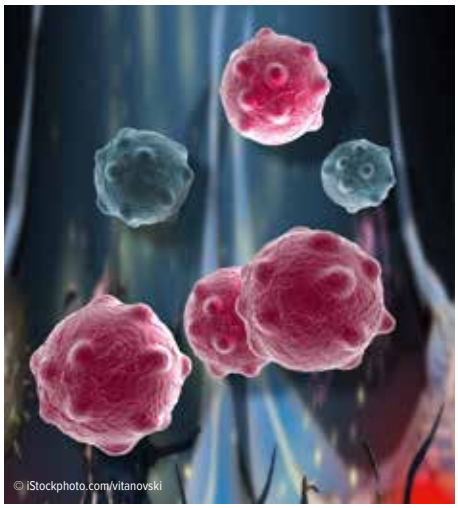
Antivirale Therapie

Favipiravir: jenseits der Influenza

Obwohl der Wirkmechanismus von Favipiravir noch diskutiert wird, ist das Medikament in Japan bereits gegen Influenza zugelassen. Es wirkt aber auch noch gegen eine ganze Reihe anderer Viren, unter anderem gegen so gefürchtete Erreger wie das Ebola- oder das West-Nil-Virus. Im Folgenden eine kurze Zusammenstellung von Daten.

Favipiravir ist eine antivirale Substanz, welche die RNA-Polymerase einer Reihe von RNA-Viren hemmt (siehe dazu auch den Artikel auf S. 6). Eigentlich als Medikament gegen Influenzaviren entdeckt (und in Japan auch bereits gegen Influenza zugelassen), war bald klar, dass Favipiravir auch gegen andere RNA-Viren wirkt. Das liegt daran, dass die RNA-Polymerase zwischen verschiedenen RNA-Virustypen hoch konserviert, also sehr ähnlich ist. Diese Virusgattungen umfassen Arenaviren (z.B. Lassafieber), Bunyaviren (z.B. Krim-Kongo-Fieber) und Filoviren (Ebolafieber) – von denen viele ein letales hämorrhagisches Fieber auslösen können.[1]

Im Folgenden Favipiravir-Daten zu zwei bedeutsamen Erkrankungen: West-Nil-Fieber, das auch in Österreich vorkommt (siehe dazu auch den Artikel auf S. 10), und Ebolafieber.



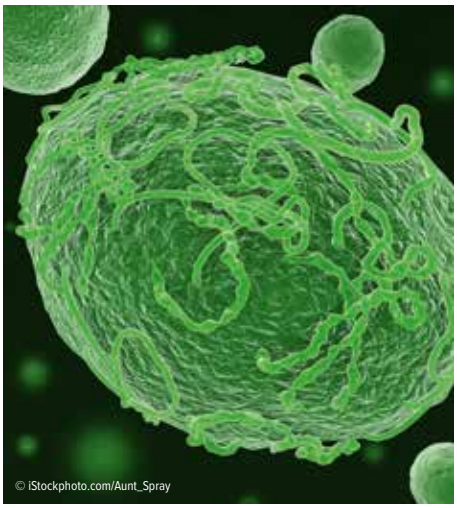


Abb. 1: West-Nil-Virus (links) und Ebolavirus

West-Nil-Fieber

Etwa 80% aller Infektionen mit dem West-Nil-Virus (WNV), einem Flavivirus, verlaufen asymptomatisch, 20% sind symptomatisch und 1% verläuft mit schweren neurologischen Komplikationen wie Meningitis, Enzephalitis und schlaffer Lähmung. In diesen Fällen kann die Erkrankung zum Tod führen.

Bisher gibt es keine zugelassene medikamentöse Therapie gegen irgendein Flavivirus, daher auch nicht gegen WNV. In einer rezenten Arbeit wird anhand experimenteller Daten die Frage diskutiert, aufgrund welchen Mechanismus die Wirkung von Favipiravir gegen WNV zustande kommt.[2] Der erwähnte Hemmeffekt gegen die virale RNA-Polymerase dürfte nicht allein dafür verantwortlich sein. Vielmehr scheint Favipiravir bei WNV zu einer sogenannten letalen Mutagenese zu führen.[3]

Manche Mutationen können bei Viren die biologische Fitness erhöhen, ein Beispiel wäre das Influenzavirus. Die meisten Mutationen verringern aber die Fitness. Deshalb kann eine stark erhöhte Mutationsrate einen antiviralen Effekt ausüben. Ob im konkreten Fall von WNV die Wirkung von Favipiravir mehr auf der Hemmung der RNA-Polymerase als auf der Induktion einer letalen Mutagenese beruht, ist nicht restlos geklärt.

In Tierversuchen (Mäuse, Hamster) schützte Favipiravir vor WNV-Infektionen bzw. reduzierte es die WNV-Viruslast im Gewebe.

Ebolafieber

Auch gegen das Ebolavirus gibt es Tierversuchsdaten, die zeigen, dass die infizierten Mäuse durch eine Therapie mit 2x täglich 150mg/kg Favipiravir zu 100% überlebten, sofern die Behandlung innerhalb von sechs Tagen nach der Infektion begonnen wurde.

Favipiravir kann oral verabreicht werden, ist in einer anderen Indikation, Influenza, bereits in Japan zugelassen und wurde weltweit, im Rahmen von Studien, bereits bei Tausenden Menschen angewandt. Nun hat eine Studie in Guinea zur Anwendung von Favipiravir gegen Ebolainfektionen begonnen.[4]

Aufgrund pharmakokinetischer und -dynamischer Berechnungen wird Favipiravir in dieser Studie am Tag 1 in einer Dosis von 2400 – 2400 – 1200mg alle acht Stunden gegeben, danach als Erhaltungsdosis 2x 1200mg täglich. Um Rezidive zu vermeiden, wird die Behandlung zehn Tage dauern.[4] ■

Bericht:
Dr. **Norbert Hasenöhrl**
■16

Literatur:

1 Furuta Y et al.: Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci 2017; 93: 449-63 **2** Escribano-Romero E et al.: Extinction of west nile virus by favipiravir through lethal mutagenesis. Antimicrob Agents Chemother 2017; 61: e01400-17 **3** Bull JJ et al.: Theory of lethal mutagenesis for viruses. J Virol 2007; 81: 2930-9 **4** Mentre F et al.: Dose regimen of favipiravir for Ebola virus disease. Lancet Infect Dis 2015; 15: 150-1

Antrittsvorlesung

Antimikrobielle Resistenzen und Gegenstrategien

In der Infektiologie gibt es eine sehr klare Problemstellung: Die zunehmende Zahl von resistenten Bakterienstämmen führt zu erhöhter Mortalität; gleichzeitig hinkt die Entwicklung neuer antimikrobieller Substanzen weiterhin der Resistenzentwicklung hinterher. Was man dagegen tun kann und sollte, erläuterte Univ.-Prof. Dr. Heinz Burgmann, neuer Leiter der Klinischen Abteilung für Infektionen und Tropenmedizin an der MedUni Wien, in seiner Antrittsvorlesung.

H. Burgmann, Wien

Die goldene Ära der Antibiotika dauerte etwa von 1950 bis zum Ende der Siebzigerjahre", erläuterte Univ.-Prof. Dr. Heinz Burgmann, Leiter der Klinischen Abteilung für Infektionen und Tropenmedizin, MedUni Wien, bei seiner Antrittsvorlesung. „Damals war man der Meinung, die Infektionskrankheiten im Wesentlichen besiegt zu haben."

Resistenzbildung unterschätzt

Diese allzu optimistische Ansicht führte dazu, dass in den letzten zwei Jahrzehnten des vorigen Jahrhunderts kaum neue Antibiotika eingeführt wurden. Gleichzeitig stiegen die Raten der Resistenzen gegen die verfügbaren Substanzen an. Laut einem britischen Report soll die Zahl der Menschen, die an multiresistenten Keimen sterben, bis zum Jahr 2050 allein in Europa auf 390 000 ansteigen – in Afrika und Asien wären es jeweils mehr als vier Millionen. „Die Antibiotikaresistenz ist natürlich nicht nur ein Problem der Infektiologen, sondern betrifft nahezu die gesamte Medizin – viele moderne Verfahren, wie z.B. Transplantationen, wären ohne Antibiotika gar nicht möglich", betonte Burgmann.

Resistenzbildungen sind jedoch kein neues Phänomen. Resistenzen gegen in der Natur vorkommende antimikrobielle Substanzen – und gegen die davon abgeleiteten Antibiotika – wurden selbst bei Bakterien gefunden, die nie in Kontakt mit Antibiotika gekommen waren. Resistenzbildung ist also ein natürlicher Prozess der Evolution.

Was ist die Lösung?

Die Lösung des Resistenzproblems kann nur durch einen multidisziplinären Ansatz erfolgen, der alle Verwender von Antibiotika einschließt, nicht zuletzt die Landwirtschaft – werden doch 45% aller Antibiotika in der Tierzucht verwendet.

Der nationale Aktionsplan zur Antibiotikaresistenz, der 2018 publiziert wurde, fordert sogenannte ASP-Teams („Antibiotic Stewardship Program") für alle Krankenanstalten in Österreich. Weiters muss jedes Krankenhaus seinen Antibiotikaverbrauch standardisiert dokumentieren.

Darüber hinaus ist die Erhebung der lokalen Resistenzsituation in Zusammenarbeit mit der Mikrobiologie von Bedeutung. Und schließlich werden die erhobenen Daten spitalsweit und an den einzelnen Abteilungen besprochen und entsprechende Konsequenzen abgeleitet.

Der zweite wichtige Punkt ist Forschung. „Diese muss innovativ, interdisziplinär und translational sein", forderte der Infektiologe. Mit anderen Worten: Die Erkenntnisse der Grundlagenforschung müssen es auch bis in die klinische Entwicklung schaffen.

Leider sieht es mit den Investitionen in die Entwicklung neuer antimikrobieller Wirkstoffe schlecht aus: Weniger als 5% des Venture-Kapitals, das zwischen 2003 und 2013 für pharmazeutische Forschung und Entwicklung ausgegeben wurde, wurde für Antibiotikaentwicklung verwendet.

Neue Forschungsprojekte

„Wir haben im Rahmen eines stark vernetzten Forschungsprojekts 1600 marine Mikroben untersucht und 5000 Extrakte sowie 500 Substanzen gescreent; dieses Projekt ist noch im Gang", erläuterte Burgmann.

Ebenso wichtig ist es jedoch, die Verwendung der vorhandenen Antibiotika weiter zu untersuchen, etwa was die Pharmakokinetik angeht. Hier spielt die Mikrodialyse eine große Rolle. Mit dieser Methode können lokale Gewebskonzentrationen gemessen werden.

Um die Versuche an höher entwickelten Tieren wie Ratten oder Mäusen zu reduzieren, wurde ein Infektionsmodell an der Großen Wachsmotte *(Galleria mellonella)* entwickelt, welches das Studium von Infektionen erlaubt. „Auch die Erforschung von Biofilmen ist ein wichtiger Aspekt", so Burgmann.

Einer der nächsten geplanten Schritte ist die Etablierung eines Kompetenzzentrums für Infektionsmedizin zur Optimierung von Patientenpfaden, wie Burgmann abschließend erklärte. ■

Bericht: Dr. **Norbert Hasenöhrl**

■16

Quelle:

Antrittsvorlesung von Univ.-Prof. Dr. Heinz Burgmann, Klinische Abteilung für Infektionen und Tropenmedizin, 30. November 2018, MedUni Wien

ÖGIT Österreichische Gesellschaft für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin

Giftiger Dienstag

Stechmücken in Österreich: wie gefährlich?

Der Klimawandel bringt auch eine Verschiebung der Mückenpopulationen mit sich. Einige davon, vor allem *Aedes japonicus,* sind in Österreich bereits heimisch geworden. Das Problem der von solchen Vektoren übertragenen Infektionen ist, zumindest was autochthone Ansteckungen angeht, allerdings hierzulande bisher überschaubar.

F. Allerberger, Wien

Seit 1950 ist Österreich malariafrei; davor hat es noch Malariaansteckungen durch Anopheles-Stechmücken gegeben. Dies war eine Folge der Repatriierung infizierter Wehrmachtsangehöriger“, erklärte Univ.-Prof. Dr. Franz Allerberger, AGES, Wien.

Die wichtigsten in Österreich nativen Stechmücken sind *Culex pipiens, Aedes vexans* und *Culiseta annulata*. Exotische, invasive Arten, die in Österreich bereits nachgewiesen wurden, sind *Aedes albopictus* (Asiatische Tigermücke) und *Aedes japonicus* (Asiatische Buschmücke).

Aedes albopictus wurde in Österreich vereinzelt nachgewiesen; diese Mücke ist häufig mit dem Dengue- oder Chikungunya-Virus sowie mit Japanischer Enzephalitis assoziiert. Aedes japonicus ist sehr anpassungsfähig und kann ein Vektor für Dengue-Fieber, Gelbfieber und andere Infektionskrankheiten sein.

Woher kommen die Mücken?

Im Fall von *Aedes albopictus* gilt als Hauptmechanismus der Einschleppung nach Europa der internationale Handel, einerseits mit Altreifen und andererseits mit tropischen Zierpflanzen. Mit den Altreifen werden Eier transportiert, die von der Mücke in die Reifen gelegt werden, wenn sich dort Wasser ansammelt. Wasserbehälter von Pflanzen, die verschifft werden, enthalten oft bereits Mückenlarven. Für Österreich haben beide Eintragsquellen keine direkte Bedeutung; vielmehr spielt hier der intrakontinentale Kraftfahrzeugverkehr bei der Verbreitung die Hauptrolle. *Aedes albopictus* wird mittlerweile regelmäßig über den Lkw-Verkehr nach Tirol eingeschleppt.

Aedes japonicus hat sich vom Norden Sloweniens zunächst in der Steiermark ausgebreitet und ist mittlerweile in Österreich fest angesiedelt. Man geht davon aus, dass diese Mückenart nicht mehr auszurotten sein wird.

Relevante Erkrankungen

Im Jahr 2018 wurden in Österreich folgende Fallzahlen an importierten, im Ausland erworbenen Infektionen gemeldet: Dengue-Fieber: 85, Malaria: 59, Chikungunya-Fieber: 1, Zika: 0. Das Zika-Virus wurde im Jahr 2016 40-mal in Österreich nachgewiesen; alle Infektionen waren eingeschleppt.

Anders das West-Nil-Virus, das über Stechmücken der Gattung Culex übertragen wird, und zwar mittlerweile auch in Österreich (wenngleich das Risiko sehr gering ist). Der primäre Wirt sind Vögel, aber Menschen und Pferde können als „dead-end hosts“ ebenfalls angesteckt werden. Von den 27 Fällen von West-Nil-Fieber (WNF) im Jahr 2018 wurden „nur“ sechs importiert, die restlichen Ansteckungen erfolgten alle autochthon. Alle diese vor Ort erworbenen WNF-Fälle ereigneten sich in Ostösterreich. Dies gilt auch für die 18 Fälle von Usutu-Virus-Erkrankungen, die 2018 in Österreich registriert wurden.

Eine autochthone Ansteckung mit Dengue-Fieber wurde in Europa bereits wiederholt beobachtet (Frankreich, Spanien); in Österreich werden pro Jahr 30 bis 120 Fälle diagnostiziert, bisher ausnahmslos importiert.

In Europa wurden auch bereits einzelne Ausbrüche von Chikungunya-Fieber beobachtet. In Österreich wurde 2018 nur ein importierter Fall gesehen.

Wasserbehälter vermeiden

Die AGES hat 2011 in Österreich ein Stechmücken-Surveillance-System eingerichtet. Als sinnvolle und ökologische Präventionsmaßnahme sollte darauf geachtet werden, keine Behälter im Freien zu lagern, in denen sich Wasser ansammeln kann, weil dies ideale Brutstätten für Stechmücken sind. Regentonnen sollten abgedeckt, Blumenuntersetzer vermieden werden. Behälter (z.B. Wassernäpfe), die nicht zu vermeiden sind und in denen sich Wasser sammeln kann, sollten wöchentlich entleert werden. ■

Bericht:
Dr. **Norbert Hasenöhrl**
■16

Quelle:

„Stechmücken in Österreich – welche Gefahren drohen?“, Giftiger Dienstag mit Univ.-Prof. Dr. Franz Allerberger, AGES, 15. Jänner 2019, Wien

Masern

Neue Empfehlungen zur passiven Immunisierung

Aufgrund der breiten Immunisierung der Bevölkerung gegen Masern sind die Antikörperspiegel in Plasmaprodukten gesunken, was eine Adaptierung der Grenzwerte notwendig machte. Die passive Immunisierung mit Immunglobulin nach Masernexposition wird jedoch für Risikogruppen weiterhin empfohlen.

Die Titer von Masernantikörpern in IgG-Produkten sinken, was eine direkte Folge des Absinkens dieser Titer im Blut von Plasmaspendern ist. Der Grund dafür ist, dass Masernimpfungen zu geringeren Antikörpertitern führen als Infektionen mit dem Masernwildvirus. Infolge dieser Entwicklung haben neuerdings verschiedene Antikörperprodukte, wie sie für die passive Immunisierung gegen Masern verwendet werden, die gültigen Grenzwerte für Masernantikörper nicht mehr erreicht.

Grenzwerte gesenkt

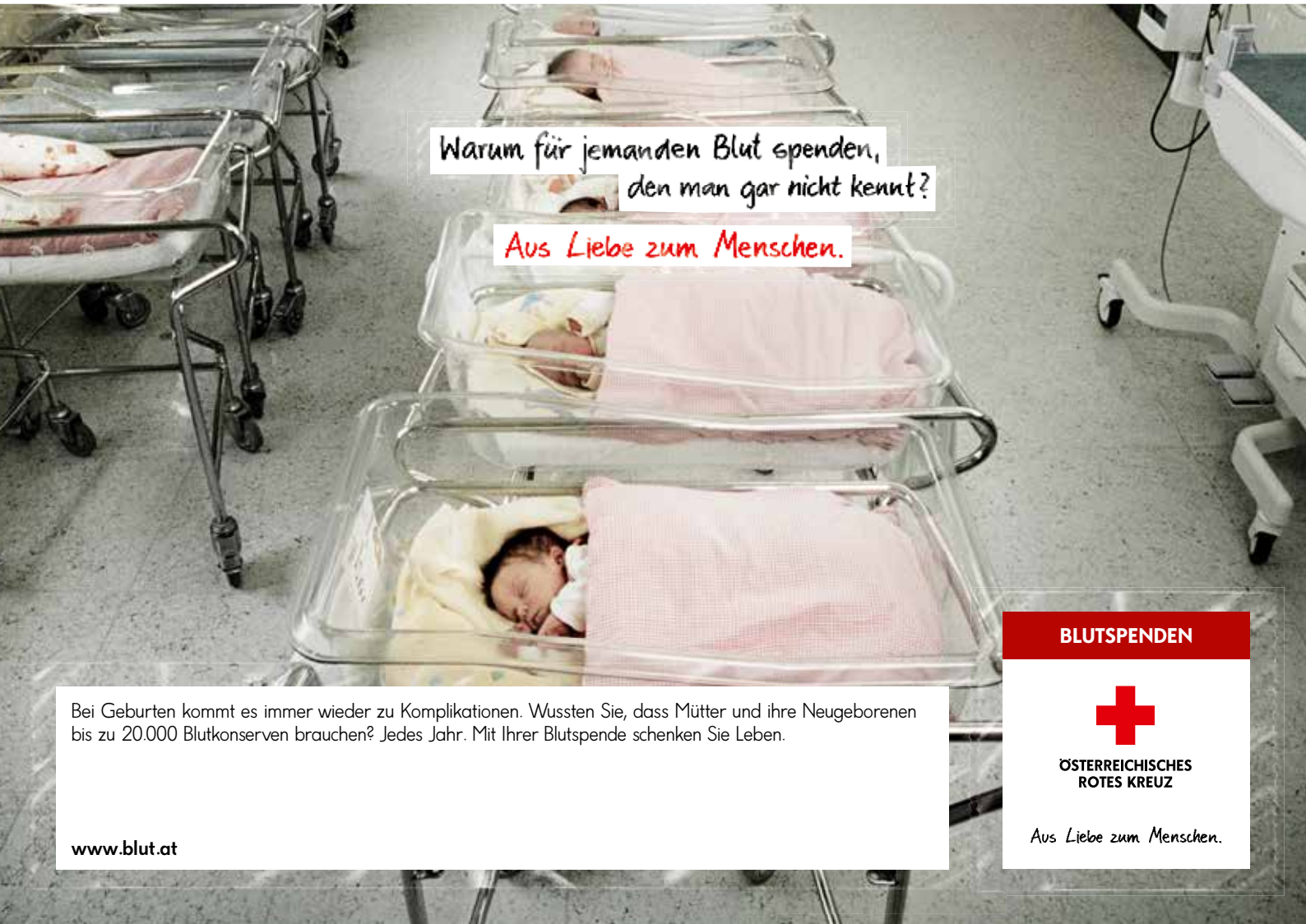
Nun haben sowohl die US-amerikanische FDA als auch die Ständige Impfkommission (STIKO) in Deutschland auf diese Tatsache reagiert. Die wichtigsten Empfehlungen der STIKO lauten:

Die passive Immunisierung nach Masernexposition wird weiterhin empfohlen, und zwar für die folgenden Risikogruppen: Säuglinge unter sechs Monaten, nicht immune schwangere Frauen und immunsupprimierte Patienten. Eine postexpositionelle Einzelgabe von Immunglobulin sollte so schnell wie möglich nach der Exposition erfolgen (möglichst innerhalb von sechs Tagen), und zwar in einer Dosis von 400mg/kg Körpergewicht. Eine Gabe, die sieben bis neun Tage nach der Exposition erfolgt, kann möglicherweise noch die Symptome reduzieren. Ab dem zehnten Tag sind Immunglobuline vermutlich wirkungslos.[1] Detaillierte Empfehlungen können der STIKO-Publikation entnommen werden. ■

Bericht:
Dr. **Norbert Hasenöhrl**
■16

Literatur:

1 Matysiak-Klose D et al.: Post-exposure prophylaxis for measles with immunoglobulins revised recommendations of the standing committee on vaccination in Germany. Vaccine 2018; 36: 7916-22



ÖGIT Österreichische Gesellschaft für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin

Giftiger Dienstag

STD – wie ist die Resistenzsituation?

Die Resistenzsituation bei sexuell übertragbaren Erkrankungen ist sehr unterschiedlich. So gibt es etwa bei Gonokokken international eine bedenkliche Zunahme von Resistenzen, während der Syphiliserreger bis heute empfindlich auf Penicillin G geblieben ist. Mycoplasma genitalium ist ein „neuer" Erreger, und auch die Skabies nimmt in Österreich zu.

C. Heller-Vitouch, Wien

Resistenzprobleme gibt es auch auf dem Gebiet der sexuell übertragbaren Erkrankungen (STD), wie Dr. Claudia Heller-Vitouch, Präsidentin der Österreichischen Gesellschaft für Sexually Transmitted Diseases und dermatologische Mikrobiologie (ÖGSTD), bei einem Giftigen Dienstag erläuterte.

Gonorrhö

Laut Daten des European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) sind im Jahr 2016 75 349 Fälle von Gonorrhö in 27 europäischen Staaten aufgetreten. Das ergibt eine durchschnittliche Rate von 18,8 pro 100 000 Einwohner; Männer, die Sex mit Männern haben (MSM), sind hier stark überrepräsentiert: Auf diese Gruppe entfallen 46% aller Gonorrhöfälle. Die Gonorrhöraten sind allerdings in verschiedenen europäischen Ländern sehr unterschiedlich. (Österreich meldet seit 2014 keine Gonorrhöfälle mehr an das ECDC.)

Derzeit treten, laut Zahlen des Gesundheitsministeriums, in Österreich jährlich zwischen 1200 und 1300 Gonorrhöfälle auf, davon ein Großteil in Wien (es besteht jedoch keine Meldepflicht, lediglich eine Meldeempfehlung).

Was die Resistenzsituation angeht, so gibt es einige Länder, in denen Gonokokken noch keine Resistenzen gegen Cefixim aufweisen (Schweden, Irland, Baltikum, Portugal, Griechenland); in den meisten Ländern, darunter auch Österreich, liegt die Resistenzrate unter 5%, aber in einigen Ländern (Deutschland, Polen, Belgien, Ungarn, Kroatien) sind bereits ≥5% aller Gonokokkenstämme Cefixim-resistent.

Höhere Resistenzraten finden sich gegen Azithromycin: In einer Reihe von Ländern liegt die Resistenzrate ≥5%, in Österreich derzeit noch unter 5%. Im Gegensatz dazu sind die Resistenzen gegen Ceftriaxon gesunken: 2016 konnte in Europa kein Fall einer Ceftriaxon-Resistenz bei Gonokokken nachgewiesen werden.

Derzeit wird in Österreich zur Therapie einer Gonorrhö die Kombination von 500mg Ceftriaxon (i.m. oder i.v.) plus 1,5g Azithromycin oral (beides als Einzeldosis) empfohlen. Keinesfalls zur Therapie der Gonorrhö geeignet sind Chinolone (es sei denn, die Empfindlichkeit ist mittels Antibiogramm nachgewiesen).

Besorgniserregend sind allerdings Berichte über „extensively drug resistant" (XDR) Gonokokken, die nur noch gegen wenige – im extremen Einzelfall gegen gar keine – Antibiotika empfindlich sind. Solche Fälle sind glücklicherweise in Österreich noch nicht aufgetreten.

Syphilis

Die Syphilis zeigt seit Anfang des Jahrhunderts in Österreich (und anderswo in Europa sowie in den USA) einen unübersehbaren Anstieg, wobei dieser Anstieg hauptsächlich Männer betrifft.

Auch hier spielen MSM eine bedeutende Rolle – laut US-Zahlen aus dem Jahr 2017 liegt der MSM-Anteil unter den Syphiliserkrankten bei mindestens 52% (Abb. 1).

Aber auch die Rate von Syphilis bei Frauen und damit auch jene der kongenitalen Syphilis steigt in den USA an. „Das Syphilisscreening in der Schwangerschaft darf deshalb nicht aufgegeben werden", forderte Heller-Vitouch.

Die Standardtherapie bei Syphilis ist nach wie vor Benzathin-Penicillin G (7,2 Millionen IE, aufgeteilt auf drei Einzeldosen i.m., die in wöchentlichem Abstand verabreicht werden). *Treponema pallidum* hat über mehrere Jahrzehnte keine Resistenzen gegen Penicillin G entwickelt. Allerdings gibt es immer wieder Verfügbarkeitsprobleme bei Benzathin-Penicillin.

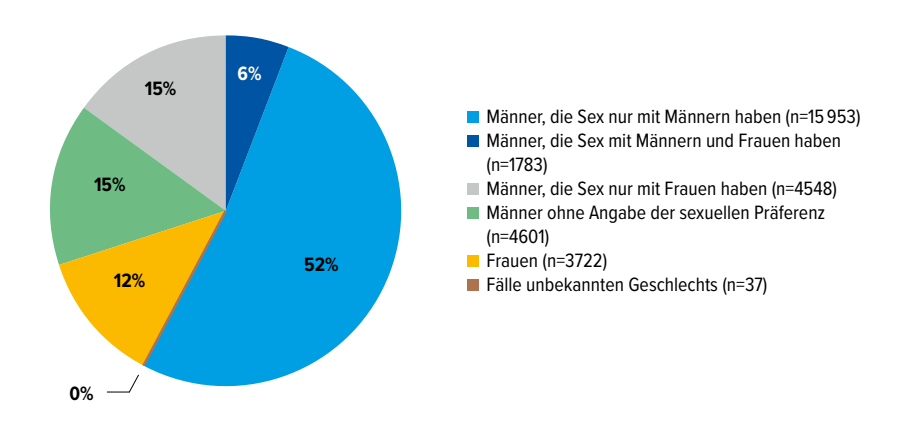


Abb. 1: Verteilung von Syphiliserkrankungen nach Geschlecht und sexueller Präferenz (Quelle: Centers for Disease Control and Prevention (CDC), USA)

Gewisse Ersatzpräparate aus dem Ausland können hier helfen – dabei ist jedoch auf die Dosierung zu achten.

Eine aktuelle Studie (Antonio MB et al., AIDS 2019) zeigt, dass Doxycyclin eine sinnvolle Alternative zu Benzathin-Penicillin sein kann. Im Gegensatz dazu ist Azithromycin keine Alternative, weil insbesondere im asiatischen Raum, aber auch in Europa hohe Resistenzraten vorliegen.

Mycoplasma genitalium

Dieser Erreger wurde 1980 erstmals isoliert. Laut aktuellen Studiendaten ergaben sich folgende Prävalenzzahlen von *Mycoplasma genitalium:* 1,3% in hoch entwickelten und 3,9% in niedrig entwickelten Ländern, 0,8% bei Schwangeren, 3,2% bei MSM, 15,9% bei weiblichen Sexarbeiterinnen und zwischen 4% und 38% bei Patientinnen und Patienten von STD-Kliniken.

Das klinische Spektrum bei Infektionen mit diesem Erreger ähnelt jenem von *Chlamydia trachomatis:* Urethritis, Zervizitis (einschließlich bis zu den Ovarien aufsteigender Infektionen mit der Folge einer Tubenverklebung) und auch Proktitis sind möglich. Sehr häufig kann die Infektion, vor allem bei Frauen, allerdings auch völlig symptomlos verlaufen.

Ein allgemeines Screening auf *Mycoplasma genitalium* wird zurzeit nicht empfohlen, sehr wohl gescreent werden sollten aber Risikogruppen. „Und natürlich sollte dieser Erreger auch differenzialdiagnostisch in Betracht gezogen werden, besonders auch bei therapieresistenten urogenitalen Beschwerden“, forderte Heller-Vitouch. Ein routinemäßig einsetzbarer DNA-Nachweistest ist seit Kurzem erhältlich (wird allerdings von der Sozialversicherung nicht bezahlt).

Die Resistenzproblematik bei *Mycoplasma genitalium* ist erheblich. So wurden aus Großbritannien und Australien 40 bis 50% Resistenzen gegen Azithromycin gemeldet. 12% der Stämme entwickeln erst nach einem Azithromycin-Single-Shot – also unter der Therapie – eine Azithromycin-Resistenz. Und auch kombinierte Resistenzen gegen Makrolide und Fluorchinolone wurden berichtet (8,6% in der Asien/Pazifik-Region).

In Österreich wird Azithromycin derzeit noch als Therapie der Wahl empfohlen, allerdings als prolongiertes Therapieschema (500mg am Tag 1, 250mg an den Tagen 2–5), alternativ dazu Josamycin 3x 500mg über 10 Tage. Therapie der zweiten Wahl ist Moxifloxacin (das jedoch bei komplizierten Infektionen mit *M. genitalium* erste Wahl ist), 400mg einmal täglich über 7 bis 10 (bei komplizierten Infektionen 14) Tage; als Drittlinientherapie kommen Doxycyclin oder Pristamycin infrage.

Skabies

Weltweit sind etwa 204 Millionen Menschen von Skabies betroffen. In Österreich ist es in den letzten Jahren zu einem erheblichen Anstieg von Skabiesfällen gekommen. Ähnliche Anstiege werden auch aus Deutschland und den USA gemeldet.

Für Skabies gibt es eine Reihe von Risikogruppen:

Kinder sind eine unterschätzte Infektionsquelle mit einer tendenziell höheren Skabiesprävalenz, als sie sich bei Erwachsenen findet. Die Skabies ist bei Kindern häufig milbenreich, sie wird oft unzureichend behandelt (Gesicht und Capillitium müssen hier mitbehandelt werden!), es kommt schnell wieder zu intensiverem Körperkontakt und somit zu potenzieller Reinfestation.

Immunsupprimierte und immobile ältere Personen weisen ein erhöhtes Risiko für eine Scabies crustosa auf; in entsprechenden Einrichtungen kann es zu Ausbrüchen kommen.

Risikogruppen für sexuell übertragbare Erkrankungen sind auch Risikogruppen für Skabies, da es durch intensiven Körperkontakt häufig zu Übertragungen kommt.

Bei *Migranten und Schutzsuchenden* muss das Thema Skabies differenziert diskutiert werden. Eine massive Zunahme von Skabiesinfektionen im Rahmen von Flüchtlingsbewegungen ist für Europa nur für die Zeit der beiden Weltkriege belegbar; damals herrschten jedoch hygienische Bedingungen, die mit den heutigen nicht vergleichbar sind. Zwar kommen viele Schutzsuchende, darunter auch viele Kinder, aus Ländern mit erhöhter Skabiesprävalenz, und in Flüchtlingseinrichtungen herrscht auch eine hohe Personendichte. Daraus eine erhöhte Skabiesgefährdung für die einheimische Bevölkerung abzuleiten, ist jedoch deshalb falsch, weil der für eine Übertragung notwendige intensive Hautkontakt in den seltensten Fällen vorliegt.

Ob die erhöhte Skabiesinzidenz in Österreich mit Veränderungen in einer oder mehreren Risikogruppen zu tun hat, kann vermutet, jedoch derzeit nicht belegt werden.

Mögliche Gründe für Therapieversagen sind fehlerhafte Anwendung der Permethrincreme (z.B. zu kurze Einwirkzeit, Aussparung des Kopfes bei Kleinkindern) oder Reinfestation. Resistenzen gegen Permethrin sind prinzipiell möglich, konnten bislang jedoch nicht nachgewiesen werden. Da bei extern angewendeten Therapien häufig Complianceprobleme bestehen, kann bei Therapieversagen Ivermectin zur peroralen Einnahme verwendet werden. Dieses muss für optimale Wirksamkeit auf nüchternen Magen und zwei Stunden vor der nächsten Nahrungsaufnahme eingenommen werden. Eine gleichzeitige Resistenz der Skabieserreger sowohl gegen Permethrin als auch gegen Ivermectin ist extrem unwahrscheinlich.

Einen umfassenden Überblick über die Therapie und teilweise auch die Diagnostik geben die neuen, 2018 erschienenen ÖGSTD-Leitlinien, die von der Homepage der Gesellschaft (www.oegstd.at) heruntergeladen werden können. ■

Bericht:
Dr. **Norbert Hasenöhrl**
■16

Quelle:

„Geschlechtskrankheiten – Herausforderung durch Resistenz“, Giftiger Dienstag mit Dr. Claudia Heller-Vitouch, 29. Jänner 2019, Wien

VIROLOG: „Let's talk about SEXuell übertragbare Krankheiten"

HIV heute gut kontrollierbar – Zahl der STI-Neuinfektionen allerdings weiterhin steigend

Während die Zahl der Neuinfektionen mit dem HI-Virus in Österreich seit Jahrzehnten konstant bis rückläufig ist, wird bei den Inzidenzraten anderer sexuell übertragbarer Infektionen (STI), etwa mit Syphilis oder Chlamydien, seit einigen Jahren ein kontinuierlicher Anstieg verzeichnet. Aktuelle epidemiologische Daten und der Stand des Wissens in Diagnostik und Therapie von STI wurden im Rahmen einer Veranstaltung von Gilead Sciences in Wien diskutiert.

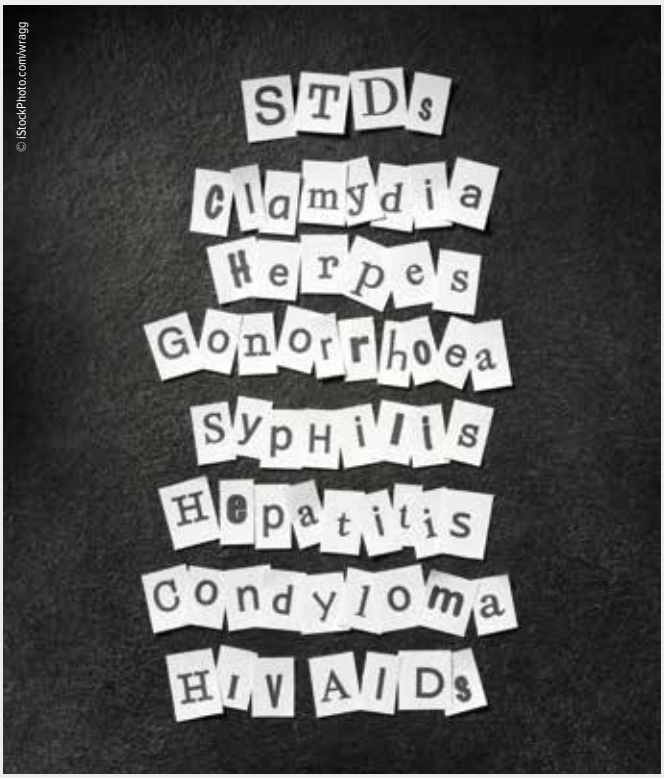
HIV-Bestandsaufnahme

Nach wie vor zählt die HIV-Infektion zu den schwerwiegendsten sexuell übertragbaren Erkrankungen, dank guter Behandlungsoptionen mittels antiretroviraler Therapien (ART) gleicht sich die Lebenserwartung HIV-infizierter Patienten in Europa allerdings stetig derjenigen der Allgemeinbevölkerung an.[1]

Für Prof. Dr. Hans-Jürgen Stellbrink vom Infektionsmedizinischen Centrum Hamburg (ICH) war insbesondere das Konzept der Tripeltherapie bei der Entwicklung moderner ART entscheidend, d.h. die Kombination dreier antiretroviraler Wirkstoffe unterschiedlicher Substanzklassen in einem gemeinsam einzunehmenden Therapieregime. Neben der Verbesserung der antiviralen Wirksamkeit rückte dabei zusehends die Optimierung des Toxizitätsprofils in den Fokus von Forschung und Entwicklung.

Als jüngste ART-Substanzklasse zeichnen sich Integrase-Strang-Transfer-Inhibitoren (INSTI) durch eine hohe antivirale Effizienz und ein gutes Sicherheitsprofil aus, weshalb internationale Therapie-Guidelines heute durchwegs deren Einsatz in der First-Line-Therapie empfehlen (Tab. 1). Mit der Zulassung von Biktarvy® (Bictegravir/Emtricitabin/Tenofovir-alafenamid) durch die Europäische Arzneimittelbehörde EMA steht seit dem Vorjahr ein weiteres INSTI-basiertes Single-Tablet-Regimen (STR) zur Behandlung HIV-1-infizierter Patienten zur Verfügung.[2]

Wie Prof. Stellbrink berichtet, wurden am ICH seit Juli 2018 insgesamt 784 Patienten auf Biktarvy® eingestellt, wovon 99% von einer zuvor bestehenden ART auf das neue Präparat wechselten. Gründe für den Therapiewechsel bestanden unter anderem in der Vermeidung von Nebenwirkungen anderer ART-Substanzen sowie in der Reduktion potenzieller Arzneimittelinteraktionen, der Pillengröße und der Kosten für die ART. Insgesamt wurde Biktarvy® vom Großteil der Patienten bislang sehr gut vertragen, erklärte Prof. Stellbrink. In ca. 30 Fällen (4%) musste das STR aus verschiedenen Gründen abgesetzt werden, wobei überwiegend subjektive Unverträglichkeiten im Vordergrund standen.



© iStockPhoto.com/wragg

Rückkehr der Syphilis

Dass der epidemiologische Trend bei Neuinfektionen mit STI wie Syphilis, Gonorrhö oder Chlamydien im Gegensatz zur Inzidenz von HIV-Infektionen steht, betont Univ.-Prof. Dr. Angelika Stary, Fachärztin für Dermatologie und Venerologie am Pilzambulatorium Wien. Die gemeldeten Fallzahlen aus Österreich stehen dabei durchwegs im Einklang mit den Meldungen aus anderen europäischen Ländern, wobei insbesondere die Risikogruppe der MSM („men who have sex with men") im Verhältnis zur Allgemeinbevölkerung stärker betroffen ist.

Ein wenig erfreuliches Comeback ist aktuell für die Syphilis festzustellen: Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit (BMfG) zufolge ist die Zahl der gemeldeten Fälle von 1985 bis 2018 um ca. 200 pro Jahr gestiegen und schwankt aktuell zwischen 400 und 500 Infektionen jährlich. Allein am Pilzambulatorium Wien wurden von 2012 bis 2018 insgesamt 219 Fälle einer primären Syphiliserkrankung diagnostiziert, wovon 87% auf männliche Patienten entfielen. Ein Screening bzw. Case Finding ist vor allem bei Schwangeren, Blutspendern und Neudiagno-

Seit 1. April in der gelben Box (RE1).[1]

BIKTARVY®

Neu. Einfach. Stark in der HIV-Therapie.[2]

Vereint den neuen Integrase-Inhibitor BICTEGRAVIR[2-3] mit dem leitlinienempfohlenen[4-8] Backbone DESCOVY® (TAF/FTC) in einem anwenderfreundlichen Single-Tablet-Regime (STR).

Hohe Wirksamkeit* bei null Resistenzentwicklung in umfassendem Phase-III-Studienprogramm[9-13]

Verträglichkeit: Ein gutes Sicherheitsprofil[9-12,*]

Kleines STR: Einnahme zu jeder Tageszeit unabhängig von den Mahlzeiten[2]

GILEAD

Gilead Sciences GesmbH,
Wagramer Straße 19, 1220 Wien

BIK/AT/19-03//1078 // Erstelldatum: März 2019

FTC: Emtricitabin; **STR:** Single-Tablet-Regime;
TAF: Tenofoviralafenamid.

BIKTARVY®
Bictegravir 50mg/Emtricitabin 200mg/
Tenofoviralafenamid 25mg Filmtabletten

Referenzen:

1. Erstattungskodex des Hauptverbands der österreichischen Sozialversicherungen: http://www.erstattungskodex.at **2.** BIKTARVY® Fachinformation, Stand Oktober 2018. **3.** Tsiang M, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2016; 60(12): 7086–7097. **4.** European Aids Clinical Society (EACS). Leitlinien Version 9. Oktober 2018. Unter: http://www.eacsociety.org/files/2018_guidelines-9.1-english.pdf (Zugriff: März 2019). **5.** US Department of Health and Human Sciences (DHHS). Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents living with HIV. März 2018. Unter: https://aidsinfo.nih.gov/guidelines (Zugriff: April 2018). **6.** Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion, Version 7 vom 29.11.2017. Unter: http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1 (Zugriff: April 2018). **7.** BHIVA guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2015 (2016 interim update). Unter: http://www.bhiva.org/guidelines.aspx (Zugriff: April 2018). **8.** Günthard HF, et al. Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults. 2016 recommendations of the International **9.** Gallant J, et al. Lancet. 2017; 390:2063–2072. **10.** Sax PE, et al. Lancet. 2017; 390:2073–2082. **11.** Daar E. et al. Lancet HIV. 2018 Jun 15. pii: S2352-3018(18)30091-2. doi: 10.1016/S2352-3018(18)30091-2. **12.** Molina et al. Lancet HIV 2018; 5: e357–65 (doi.org/10.1016/S2352-3018(18)30092-4) **13.** Kityo C, et al. CROI 2018, 4.–7. März, Boston, MA, USA. Poster 500. www.gilead-posters.at

* Primäre Endpunkte: Anteil Patienten mit HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml zu Woche 48 (in Studien mit nicht vorbehandelten Erwachsenen und einer vorgegebenen Nicht-Unterlegenheitsgrenze von -12 %) bzw. HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 48 (in Studien mit virologisch-supprimierten Patienten und einer Nicht-Unterlegenheitsgrenze von 4 %), basierend auf dem FDA-Snapshot-Algorithmus.

Fachkurzinformation siehe Seite 48

Leitlinie	Region	Rev.	Empfohlene Regime
DHHS[3]	US	Oktober 2018	BIC/TAF/FTC, DTG/ABC/3TC, DTG + TDF/FTC oder TAF/FTC, RAL + TDF/FTC oder TAF/FTC
IAS-USA[4]	US	Juli 2018	BIC/TAF/FTC, DTG/ABC/3TC, DTG + TAF/FTC
EACS[5]	EU	Oktober 2018	DTG/ABC/3TC, DTG + TAF/FTC oder TDF/FTC, BIC/TAF/FTC, RAL + TAF/FTC oder TDF/FTC, RPV/TAF/FTC oder RPV/TDF/FTC, DRV/r oder DRV/c + TAF/FTC oder TDF/FTC
BHVA[6]	UK	August 2016	TDF/FTC oder TAF/FTC + ATV/r oder DRV/r oder DTG oder EVG/c oder RAL oder RPV
DÖLL[7]	AT/DE	November 2017	TAF/FTC oder TDF/FTC oder ABC/3TC + DTG oder RAL oder (TAF/FTC/)EVG/c oder RPV oder DRV/r/c

Tab. 1: Integrase-Inhibitoren in der First-Line-ART laut internationalen Therapie-Guidelines

sen anderer STI empfohlen, ebenso bei HIV-, Hepatitis-B- und -C-Positiven, bei Verdacht auf Neurosyphilis, MSM, SexarbeiterInnen und Personen mit Hochrisikoverhalten.

Chlamydien auf dem Vormarsch

Lymphogranuloma venereum (LGV) bzw. die Infektion mit *Chlamydia trachomatis* ist eine der vier Infektionskrankheiten, deren Meldung, Behandlung und Überwachung im Geschlechtskrankheitengesetz geregelt sind, ruft Assoc. Prof. Priv.-Doz. Dr. Georg Stary von der Universitätsklinik für Dermatologie am Wiener AKH in Erinnerung.

Während LGV in der Vergangenheit vorwiegend in tropischen Regionen Afrikas, Indiens, Südostasiens und Südamerikas endemisch war, wurde 2003 erstmals ein Ausbruch in Europa beobachtet, von dem 12 HIV-positive MSM in Rotterdam betroffen waren. Seitdem wurden aus mehreren weiteren europäischen Ländern Fälle gemeldet. 2008 wurde auch in Österreich ein Ausbruch mit einem neuen *C.-trachomatis*-L2-Stamm beschrieben.[8]

Prof. Stary zufolge setzt sich das Patientenkollektiv, das am Wiener AKH behandelt wird, überwiegend aus MSM zusammen, die großteils HIV-positiv (67–100%) und älter als 35 Jahre alt sind. Vorherrschend sind bei diesen Patienten vor allem rektale Symptome. Der Ursprung der neuen Variante von *C. trachomatis* L2b, die in Wien identifiziert wurde, lässt sich bis in die USA der 1980er-Jahre zurückverfolgen.

„U=U“: Therapie als Prävention

Während die Situation hinsichtlich steigender Inzidenzzahlen bei anderen STI also keineswegs unter Kontrolle ist, bestehen für die HIV-Infektion inzwischen konkrete Strategien zur Eindämmung der globalen Pandemie, die auf wissenschaftlicher Evidenz basieren und auch bereits Wirkung zeigen. Dem Konzept von „treatment as prevention“ folgend, treten Experten seit Jahrzehnten dafür ein, die Erkenntnis stärker im öffentlichen Bewusstsein zu verankern, wonach das Erreichen einer effizienten Virussuppression bei den infizierten Patienten den wirksamsten Schutz der Allgemeinheit vor Übertragungen darstellt.

Das Prinzip „undetectable = untransmittable (U=U)“ ist in der HIV-Medizin heute vielfach durch Studiendaten belegt, wie Prof. Stellbrink erläutert. Bereits vor dem Jahr 2000 konnten Daten aus Kohortenstudien eine präventive Wirkung der ART bei Mutter-auf-Kind-Übertragungen (MTCT) und in der postexpositionellen Prophylaxe (PEP) zeigen. Im Jahr 2011 gelang erstmals die experimentelle Bestätigung einer wirksamen Reduktion (–96%) der HIV-Transmission durch den sofortigen Start einer ART bei HIV-diskordanten heterosexuellen Paaren (n=1763).[9] Im Rahmen der PARTNER-2-Studie wurde bei serodiskordanten MSM (n=927), die umgerechnet 77 000-mal Sex ohne Kondom hatten, keine einzige HIV-Transmission nachgewiesen, die auf den HIV-infizierten und virussupprimierten Partner zurückzuführen war.[10] Die Gefahr, dass ein virussupprimierter HIV-positiver Mensch andere Menschen mit dem HI-Virus ansteckt, ist demnach vernachlässigbar klein – dennoch sollte, um ein mögliches Restrisiko zu minimieren, „safer sex“ praktiziert werden.[11]

Neue Leitlinien zur Therapie von STI

Aktuelle Empfehlungen zur Behandlung der relevantesten STI hat die Österreichische Gesellschaft für STD und dermatologische Mikrobiologie (ÖGSTD) in neuen Therapie-Leitlinien zusammengefasst, die im November 2018 publiziert wurden.[12] ■

Die Therapie-Leitlinien der ÖGSTD finden Sie hier

Bericht: Mag. **Thomas Schindl**

Quelle:

„Let's talk about SEXuell übertragbare Krankheiten“, Veranstaltung von Gilead Sciences GesmbH, 22. Februar 2019, Wien

Literatur:

1 Lohse N et al.: Ann Intern Med 2016; 165(10): 749-50 **2** Biktarvy® Fachinformation, Stand Oktober 2018 **3** US Department of Health and Human Sciences (DHHS). Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents living with HIV. März 2018; online abrufbar unter: https://aidsinfo.nih.gov/guidelines (Zugriff: April 2018). **4** Antiretroviral Drugs for Treatment and Preventionof HIV Infection in Adults 2018 Recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel - Juli 2018; online abrufbar unter: https://www.iasusa.org/wp-content/uploads/guidelines/arv/arv_2018.pdf (Zugriff: März 2019) **5** European Aids Clinical Society (EACS) Guidelines, Version 9.1 – Oktober 2018; online abrufbar unter: http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-gu **6** BHIVA guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2015 (2016 interim update); online abrufbar unter: http://www.bhiva.org/guidelines.aspx (Zugriff: April 2018). **7** Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion, Version 7 - 29. November 2017; online abrufbar unter: http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1 (Zugriff: April 2018). **8** Stary G et al.: Sex Transm Dis 2008; 35(4): 377-82 **9** Cohen M et al.: N Engl J Med 2011; 365: 493-505 **10** Rodger A et al.: AIDS 2018, Abstract WEAX0104LB **11** www.preventionaccess.org (Zugriff: März 2019) **12** Österreichische Gesellschaft für STD und dermatologische Mikrobiologie (ÖGSTD): Leitlinien zur Therapie der klassischen Geschlechtskrankheiten und Sexually Transmitted Infections. November 2018; online abrufbar unter: http://www.oegstd.at/res/Buch_Therapieleitlinien_2018.pdf (Zugriff: März 2019)

Entgeltliche Einschaltung
Mit freundlicher Unterstützung durch die Gilead Sciences GesmbH
Fachkurzinformation siehe Seite 48 | BIK/AT/19-03//1078, Erstellt: März 2019

A. Zoufaly, Wien

© iStockphoto.com/apichart

Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI)
4. bis 7. März 2019, Seattle

CROI 2019

Zweiter Fall einer dokumentierten „Heilung“ von HIV und zahlreiche neue Studiendaten zur ART

Auf der Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), die als bedeutendster HIV-Kongress einmal jährlich stattfindet, versammelten sich heuer von 4. bis 7. März erneut Tausende Biowissenschaftler, Epidemiologen und HIV-Behandler aus aller Welt in Seattle.

Fortschritte und Rückschläge im Kampf gegen die HIV-Epidemie

Gleich zu Beginn legte Dr. Anthony Fauci, Direktor des National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) den Plan der US-Behörde zur Beendigung der Aidsepidemie in 10 Jahren dar. Derzeit gibt es in den USA jährlich ca. 38 000 HIV-Neuinfektionen. Als wichtigste Maßnahmen zur Eindämmung der Epidemie nannte Fauci die Therapie und den Präventionseffekt durch die Therapie („treatment as prevention“, TasP). Hinzu kommt die Präexpositionsprophylaxe (PreP) als wirkungsvoller Schutz vor Neuansteckung mit einer projizierten Wirksamkeit von >95%. Theoretisch könnte durch TasP und PreP die

Epidemie rasch beendet werden, in der Praxis sieht es aber noch anders aus. Landesweit sieht man in den USA noch keinen Rückgang der Neuinfektionen, der Zugang zu medizinischer Versorgung und die Aufnahme der PreP in die Erstattung bleiben manchen Bevölkerungsschichten verwehrt, dennoch ist in Städten wie San Francisco, New York und Washington DC bereits eine deutliche Abnahme der Zahl an Neuinfektionen zu verzeichnen.

Um Hotspots mit erhöhter HIV-Inzidenz rasch zu erkennen, wurden Behördenfunktionen zusammengelegt. Neue Methoden aus der molekularen Epidemiologie helfen den Centers for Disease Control and Prevention (CDC), zusammenhängende Infektionen (ohne Möglichkeit, die Ansteckungsrichtung nachzuweisen) rasch zu erkennen und Präventionsbemühungen damit gezielter einzusetzen.

Seinen Vortrag schloss Fauci mit der Feststellung, dass es (zumindest in den USA) keine weiteren Entschuldigungen gebe: „Wir haben die Werkzeuge in der Hand, um die HIV-Epidemie zu beenden", so Fauci.

Prinzipiell wären diese Bemühungen auch hierzulande wünschenswert, um die Epidemie möglichst rasch zu beenden, allerdings müssten beispielsweise erst die gesetzlichen Grundlagen für eine konsequente Meldung der Neuinfektionen geschaffen werden.

Ansätze der Vakzineentwicklung

In den letzten Jahren weit fortgeschritten ist die Erforschung von wirksamen Antikörpern, die HIV neutralisieren können. Immerhin entwickeln 5–10% der HIV-Infizierten nach 2–3 Jahren neutralisierende Antikörper. Dies dauert deshalb so lange, weil passende Antikörper erst mehrere Mutationen und repetitive Runden einer Affinitätsreifung benötigen, um Epitope des HI-Virus, die zum Großteil mit Glykanen geblockt sind, zu erkennen und zu binden. Eine Vakzine muss daher diese nahezu komplette Anpassung simulieren. Konventionelle Vakzinedesigns greifen hier nicht. Möglicherweise könnte eine sogenannte sequenzielle Vakzinierung mit mehreren Impfstoffen, die unterschiedliche Epitope erkennen, Erfolg haben.

Die besten Chancen auf Erfolg einer Impfung scheinen Kinder zu haben, deren Immunsystem nach der Geburt noch relativ unbefangen im Umgang mit Umweltepitopen ist. Eine Vakzinierung mit herkömmlich entwickelten HIV-Impfstoffen, die bei Erwachsenen insuffiziente Schutzraten gezeigt haben, ist bei kleinen Kindern ca. 20-mal wirksamer und kann einen lang anhaltenden Schutz bieten.

STI-Raten nehmen weiter zu

Ein weiterer thematischer Schwerpunkt galt heuer den sexuell übertragbaren Infektionen (STI), die gemeinsam mit HIV oder unabhängig davon auftreten können. Die WHO geht derzeit von jährlich 376 Millionen neuen STI bei 15–49-Jährigen aus (verursacht durch Chlamydien, Gonorrhö, Syphilis und Trichomonaden). Probleme sind u.a. Resistenzentwicklungen bei Gonorrhö, das Wiederauftreten von „Klassikern" wie der LGV-Proktitis und eine steigende Inzidenzrate von Syphilis. In den USA gibt es jedes Jahr 918 Fälle von kongenitaler Syphilis. Andere STI nehmen seit 2011 ebenso zu: Raten rektaler und pharyngealer Besiedelungen mit *Chlamydia trachomatis* (CT) und *Neisseria gonorrhoeae (*GC) sind im Kollektiv HIV-Positiver stets höher. Nach wie vor unklar ist, was eine pharyngeale Besiedelung durch Neisserien bedeutet, welche Rolle sie für die Gesundheit der Betroffenen spielen, wie lange diese infektiös sind und wie viele Infektionen spontan ausheilen. Interessant ist überdies, dass Daten aus Neuseeland zeigten, dass die Meningitis-B-Impfung (OMV-Vakzine) mit einer reduzierten Gonorrhöinzidenz vergesellschaftet war. Die Effektivität dieser Vakzine, die dem bei uns verwendeten Bexsero ähnlich ist, betrug immerhin 33%.

In der französischen Ipergay-PreP-Studie reduzierte Doxycyclin die Chlamydien- und Syphilisinzidenz um 70%. Klar ist, dass so eine Dauereinnahme von Antibiotika auch zu Problemen führt (u.a. zu Resistenzen, Effekten auf das Mikrobiom, Dysbiose bei Frauen, abnorme Gewichtszunahme unter längerer Anwendung bei einem Viertel der Patienten).

Die Behandlung von STI spielt jedoch auch eine Rolle, wenn wir die HIV-Epidemie beenden wollen. Je mehr wir von „undetectable is untransmittable" (U=U) sprechen, desto mehr nimmt der Kondomgebrauch ab und die STI-Raten nehmen zu. Die mukosale Inflammation, die durch STI sogar bei asymptomatischen Trägern ausgelöst wird, führt zu einem erhöhten Ansteckungsrisiko. In Modelldaten bei MSM („men who have sex with men") wird angenommen, dass ca 10% der HIV-Ansteckungen durch Chlamydien und Gonokokkeninfektion mit verursacht werden! Für die Zukunft brauchen wir neue Tests, lückenlose Screeningprogramme für asymptomatische Personen und Strategien zur Behandlung von Sexualpartnern.

Erneuter Fall einer dokumentierten „Heilung" von HIV

Große Aufregung gab es nach der Vorstellung des „Londoner Patienten", der nach Transplantation eines Spenderknochenmarks ohne CCR5-Rezeptor aufgrund eines fortgeschrittenen Hodgkin-Lymphoms nach mittlerweile 18 Monaten ohne antiretrovirale Therapie frei von HIV ist. Das bedeutet: Bislang kann selbst in genauesten Untersuchungen kein HIV bei dem Patienten nachgewiesen werden. Obwohl die Nachbeobachtungszeit noch kürzer ist als bei dem sehr ähnlichen Fall des „Berliner Patienten", der bereits 8 Jahre ohne ART und ohne viralen Rebound lebt, könnte der Londoner Patient der zweite Mensch sein, der nachweislich von seiner HIV-Infektion geheilt wurde.

Auch aus Düsseldorf ist ein ähnlicher Fall bekannt. Wieder wurde dabei CCR5-freies Knochenmark (das homozygot bei 1% der europäischen Bevölkerung vorkommt) in einen Patienten transplantiert und dieser ist seit nunmehr 4 Monaten ohne ART frei von zirkulierendem Virus.

Die genannten Beispiele belegen allesamt, dass eine Heilung unter gewissen Bedingungen denkbar ist, allerdings darf nicht vergessen werden, dass bislang alle geheilten Patienten an einer anders nicht zu behandelnden hämatologischen Erkrankung litten und die Heilung der HIV-Infektion dabei eigentlich nur ein Nebeneffekt der erfolgreichen Krebsbehandlung war.

Interessant war auch eine Studie zu Pembrolizumab bei HIV-infizierten Patienten mit soliden Krebserkrankungen. Der PD-1-Inhibitor kann anscheinend latente HIV-infizierte Zellen aktivieren und in Zukunft vielleicht eine Rolle bei der Anwendung sogenannter „Kick and kill"-Strategien spielen.

Eine neue Präzisierung des Risikos für das Auftreten von Neuralrohrdefekten bei

Embryonen unter laufender Dolutegravir(DTG)-Therapie beziffert dieses als absolut gering (unter 0,7%), allerdings noch immer als 6–7-fach erhöht im Vergleich mit anderen ART-Regimen inklusive solcher mit anderen Integrasehemmern (INSTI). Dieser Zusammenhang wird derzeit nur in Ländern beobachtet, wo keine Folsäuresubstitution während der Schwangerschaft durchgeführt wird. Insgesamt ist das Risiko somit etwas niedriger als ursprünglich angenommen, wobei die Empfehlung, DTG nicht im ersten Trimester und bei Frauen mit Kinderwunsch einzusetzen, bestehen bleibt. In den Ländern Afrikas, in denen dieses Signal erkannt wurde, sind prinzipiell der Vorteil für die Mutter durch die sehr potente Viruslastunterdrückung, die auch die wichtigste Voraussetzung für die Verhinderung einer Mutter-auf-Kind-Übertragung (MTCT) bleibt, und das insgesamt sehr niedrige Fehlbildungsrisiko für das Kind gegeneinander abzuwägen. Vermutlich wäre auch die Folsäuresupplementation wichtig. Längere Beobachtungen aus diversen Schwangerschaftsregistern werden die Assoziation weiter präzisieren.

Neue Daten zur PreP

Weltweit profitieren etwa 500 000 Menschen von dem effektiven Schutz vor einer HIV-Ansteckung durch eine PreP.

In der DISCOVER-Studie wurde bei über 5000 MSM und Transgender-Frauen eine PreP mit Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat (F/TDF, Truvada®) versus Emtricitabin/Tenofoviralafenamid (F/TAF, Descovy®) verglichen. Nach 48 Wochen zeigte sich die Nichtunterlegenheit der TAF-basierten PreP, mit einer tendenziell (aber nicht signifikant) niedrigeren Ansteckungsrate unter TAF. Bei den insgesamt 7 Ansteckungen, die im TAF-Arm auftraten, hatte ein Studienteilnehmer eine nicht erkannte HIV-Infektion zu Baseline, 5 hatten nicht nachweisbare Wirkstoffspiegel und damit die PreP nicht genommen. Im TAF-Arm gab es keine versus 4 Resistenzen im TDF-Arm. Insgesamt wurden in beiden Armen sehr wenige Nebenwirkungen beobachtet. Wie in den TAF-Therapiestudien zeigte sich bei TAF im Vergleich zu TDF eine bessere Knochen- und Nierenverträglichkeit. Die Rate an sexuell übertragbaren Infektionen in der Studie war hoch, die Schutzrate bezüglich einer HIV-Ansteckung sehr hoch. Im TDF-Arm kann, verglichen mit historischen Daten, von einer Reduktion der HIV-Neuinfektionsrate von 98% ausgegangen werden. Teilnehmer im TAF-Arm nahmen hingegen im Schnitt 1kg mehr zu als im TDF-Arm.

Gewichtszunahme unter Integrasehemmern

Die Gewichtszunahme unter einer Therapie mit Integrasehemmern (INSTI), die deutlicher ausgeprägt ist als etwa bei Protease-Hemmern (PI) und vor allem bei nicht nukleosidischen Reverse-Transkriptasehemmern (NNRTI), war Gegenstand mehrerer Vorträge und Diskussionen. Besonders ausgeprägt schien bei Patienten, die in der NA-ACCORD-Studie eine ART begannen, die Gewichtszunahme unter Dolutegravir (+6kg) zu sein, gefolgt von Raltegravir (+4,9kg) und Elvitegravir (+3,8kg nach 2 Jahren Therapie).

Neben einem (negativen) Einfluss der Integrasehemmer auf die Appetit- und Insulinregulation ist vor allem denkbar, dass sich Patienten, die einen Integrasehemmer erhalten, aufgrund der guten Verträglichkeit der Therapie gesünder fühlen und beispielsweise mehr essen und auch Alkohol trinken. In einer Studie wurde gezeigt, dass vor allem Patienten mit erhöhter Inflammation zu Baseline (ausgedrückt durch höhere sCD163-Spiegel im Plasma) nach ART-Beginn mit INSTI zu einer deutlicheren Gewichtszunahme neigten. Ursache für die Gewichtszunahme könnte somit auch eine stärkere Reduktion der Inflammation durch eine INSTI-hältige Therapie sein.

Neue Entwicklungen von injizierbaren Therapien

Die lange erwarteten 48-Wochen-Daten der injizierbaren Kombination aus Cabotegravir und lang wirksamem Rilpivirin (CARLA) wurden ebenfalls auf der CROI vorgestellt. In der ATLAS-Studie wurden insgesamt 616 therapienaive Patienten untersucht, immerhin waren darunter auch 33% Frauen. Die Intervention bestand aus einer Injektion der lang wirksamen Substanzen alle 4 Wochen versus eine konventionelle orale antiretrovirale Therapie (cART). Der Studienendpunkt wurde nach 48 Wochen erreicht, es zeigte sich eine ausgezeichnete Wirksamkeit in beiden Studienarmen (92,5% <50c/ml mit CARLA und 95,5% mit cART). Damit konnte die Nichtunterlegenheit der Injektionstherapie demonstriert werden. Die Verträglichkeit war in beiden Armen sehr gut, 21% der Patienten mit der Injektionstherapie gaben leichtgradige Schmerzen und Schwellungen im Bereich der Injektionsstelle an. Nur wenige (1,7%) zeigten schwerere Reaktionen.

In der „Open-label"-Studie FLAIR wurden Patienten, die unter einer ART mit Triumeq voll virussupprimiert waren, auf eine Therapie mit CARLA umgestellt, die Vergleichsgruppe wurde auf Triumeq belassen. Nach 48 Wochen zeigten sich exakt gleich hohe Raten von Virussuppression von 93,3% in beiden Armen. Die Reaktionen an der Einstichstelle waren etwas ausgeprägter als in der ATLAS-Studie. Fast 30% der Studienteilnehmer hatten durchgehend lokale Reaktionen nach jeder der 4-wöchentlichen Injektionen. Abgesehen davon gab es jedoch eine gute Verträglichkeit und antivirale Effektivität. Bei 3 Patienten im CARLA-Arm mit dem HIV-Subtyp A6 zeigten sich INSTI- und NNRTI-Resistenzen. Ob dies mit dem insgesamt recht seltenen Subtyp zusammenhängt, ist Gegenstand weiterer Untersuchungen.

Als interessante experimentelle Substanz wurde auf der CROI ein neuer Kapsid-Inhibitor vorgestellt, der aufgrund einer sehr niedrigen wirkungsvollen Konzentration und der schlechten Löslichkeit ideal als lang wirksame (injizierbare) Medikation infrage kommt. Nach einer einmaligen Injektion im Rahmen einer Phase-I-Studie mit gesunden Probanden zeigten sich auch noch 24 Stunden nach Exposition relevante Wirkspiegel. Die Substanz wurde gut vertragen und soll weiter klinisch getestet werden. ■

Autor:
Priv.-Doz. Dr. **Alexander Zoufaly**
Oberarzt an der Infektionsambulanz
4. Medizinische Abteilung
Kaiser-Franz-Josef-Spital, Wien
Praxis für Infektions- und Reisemedizin
Tropeninstitut Mariahilf
Otto-Bauer-Gasse 15/11, 1060 Wien
Web: www.infektionen.wien
E-Mail: zoufaly@infektionen.wien

■16

L. Meemken, Wien

Wechselwirkungsmanagement

Geringes Interaktionspotenzial neu zugelassener ART-Substanzen

Welche Wechselwirkungen werden mit den neu zugelassenen Medikamenten Doravirin (Pifeltro®) und Bictegravir (Bictarvy®) erwartet?

Interaktionspotenzial Doravirin

Doravirin gehört zu der Substanzklasse der nicht nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) und ist zugelassen für Patienten ab einem Alter von 18 Jahren. Die Tablette von 100mg wird einmal täglich unabhängig vom Essen eingenommen.

Wechselwirkungsmechanismus

Doravirin wird wie alle NNRTI und Proteaseinhibitoren (PI) über das Isoenzym CYP3A4 abgebaut und kann an dieser Stelle mit anderen Medikamenten in Wechselwirkung treten.

So können Arzneimittel, die CYP3A induzieren oder inhibieren, die Doravirin-Spiegel beeinflussen und damit die Eliminierung beschleunigen bzw. verzögern.

Doch anders als bei den alten NNRTI beeinflusst Doravirin selbst die Wirkspiegel der Begleitmedikation kaum. Denn Doravirin hat nur eine leichte induzierende Wirkung auf CYP3A4. Wechselwirkungen über Transporter werden nicht beschrieben.

CYP3A4-Induktoren der Begleitmedikation

In Kombination mit CYP3A-Induktoren werden erniedrigte Doravirin-Spiegel und damit eine verminderte Wirkung von Doravirin erwartet. Deshalb sind die folgenden klassischen CYP3A4-Induktoren mit Doravirin kontraindiziert:

- Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenobarbital, Phenytoin
- Rifampicin, Rifapentin
- Johanniskraut (Hypericum perforatum)
- Mitotan
- Enzalutamid
- Lumacaftor

Zu den moderaten CYP3A4-Induktoren gehören die folgenden Medikamente:

- Bosentan
- Dabrafenib
- Lesinurad
- Nafcillin
- Modafinil
- Rifabutin
- Telotristat
- Thioridazin

Wenn die Gabe gemeinsam mit Doravirin unvermeidbar ist, ist die Doravirin-Dosis von 100mg 1x täglich auf 2x täglich zu erhöhen. Ein Einnahmeabstand von 12 Stunden sollte eingehalten werden. Außer im Fall von Rifabutin handelt es sich jedoch um theoretische Überlegungen, die nicht auf Studiendaten basieren. Deshalb sollte die Wirksamkeit von Doravirin mit den genannten Medikamenten engmaschig kontrolliert werden.

CYP3A4-Inhibitoren der Begleitmedikation

Bei Kombination von Doravirin mit Arzneimitteln, die das Isoenzym CYP3A hemmen, kann es zu erhöhten Doravirin-Plasmakonzentrationen kommen. Es ist jedoch keine Dosisanpassung erforderlich.

Induzierende Wirkung von Doravirin auf andere Arzneimittel

Die gemeinsame Anwendung von Doravirin mit dem CYP3A-Substrat Midazolam führte zu einer 18%igen Abnahme der Midazolam-Spiegel, was auf eine schwach induzierende Wirkung von Doravirin auf das Isoenzym CYP3A4 hinweisen könnte. Daher ist bei Arzneimitteln, die sensible CYP3A-Substrate sind sowie eine geringe therapeutische Breite besitzen (z.B. Tacrolimus, Sirolimus) Vorsicht geboten. Doch grundsätzlich sind keine klinisch relevanten Wechselwirkungen aufgrund des induzierenden Effektes von Doravirin zu erwarten.

Interaktionspotenzial Bictegravir

Bictegravir gehört zur Substanzklasse der Integrase-Strang-Transfer-Inhibitoren (INSTI) und wird mit den NRTI Emtricitabin (FTC) und Tenofoviralafenamid (TAF) in einem Single-Tablet-Regime (STR) kombiniert. Es ist für Patienten ab einem Alter von 18 Jahren zugelassen. Die Tablette wird einmal täglich unabhängig vom Essen eingenommen. Sie sollte nicht zerkleinert, zerkaut und geteilt werden.

Wechselwirkungsmechanismus

Bictegravir wird ebenfalls über das Isoenzym CYP3A4 und die Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase (UGT1A1) abgebaut. Begleitmedikamente, die diese beiden Enzyme induzieren können, senken die Bictegravir-Spiegel und damit die Wirksamkeit.

Die folgenden klassischen Induktoren des Isoenzyms CYP3A4 und UGT1A1 sind mit Bictegravir kontraindiziert:

- Rifampicin
- Carbamazepin
- Oxcarbazepin
- Phenytoin
- Phenobarbital
- Johanniskraut (Hypericum perforatum)

CYP3A4/UGT1A1-Inhibitoren hemmen den Abbau von Bictegravir. Atazanavir gehört zu den potenten CYP3A4/UGT1A1-Inhibitoren, die vermieden werden sollten. Mit Makroliden ist Vorsicht geboten. Es gibt keine Studien zu der Kombination. Aber für Azole wird keine Dosisanpassung empfohlen.

Transportermoleküle OCT2 und MATE1

Bictegravir hemmt außerdem den renalen organischen Kationen-Transporter (OCT2) und den Multidrug- und Toxin-Extrusion-Transporter 1 (MATE1). Auf diesem Wege können zum Beispiel wie bei Dolutegravir die Metformin-Plasmakonzentrationen erhöht werden. Der Anstieg der Metformin-Spiegel ist klinisch nicht relevant.

Wechselwirkungen mit Mineralien

Alle Integraseinhibitoren bilden mit polyvalenten Kationen Komplexe und können die gastrointestinale Resorption verhindern, was zu einem Abfall der Integrasehemmer-Konzentrationen im Blut führen kann. Das gilt auch für Bictegravir. Zu den Kationen gehören Aluminium, Kalzium, Eisen und Magnesium. Sie sind in Medikamenten wie Antazida und Laxanzien oder in Nahrungsergänzungsmitteln wie Multivitaminpräparaten, Protein-Shakes und hoch dosierten Kalzium-Tabletten bei der Therapie von Osteoporose und Allergien enthalten. Die Produkte, die diese Kationen enthalten, sollten aufgrund der Komplexbildung nicht mit Bictegravir zusammen eingenommen werden, sondern in einem Abstand von ≥2 Stunden vor oder nach der Einnahme von Bictegravir. Eine Ausnahme bilden Kalzium und Eisen. Die beiden Kationen können gleichzeitig mit Bictegravir eingenommen werden, wenn es mit der Nahrung kombiniert wird. Protonenpumpenhemmer und H2-Blocker sind mit Bictegravir wie auch mit den anderen Integrasehemmern problemlos einzunehmen.

Ausgelassene oder erbrochene Dosen von Doravirin und Bictegravir

Immer wieder fragen Patienten, was sie tun sollen, wenn sie vergessen haben, die Tablette einzunehmen. Bei Doravirin wird empfohlen, die Dosis nach Vergessen der Tablette innerhalb von 12 Stunden und bei Bictegravir nach 18 Stunden nachzuholen. Sollte dieser Zeitraum bereits überschritten sein, ist auf den Zeitpunkt der nächsten Dosis zu warten. Die Dosis sollte nicht verdoppelt werden. Eine Übersicht über die Möglichkeiten einer nachträglichen Einnahme von vergessenen Tabletten finden Sie unter: www.patinka.at. Sollte die Bictegravir-Dosis innerhalb einer Stunde erbrochen werden, ist eine weitere Dosis einzunehmen. Ansonsten ist die nächste Einnahme abzuwarten. ■

Autorin: **Leonie Meemken**
Pharmazeutin
E-Mail: info@meettheexperts.at
Web: www.meettheexperts.at

■16

Quellen:

Fachinformation Biktarvy®, Firma Gilead, Oktober 2018; Fachinformation Delstrigo®, Firma Merck Sharp & Dohme, Jänner 2019; Liverpooler Interaktionsdatenbank www.hiv-druginteractions.org/checker; Datenbank des General Hospital in Toronto, Kanada, http://app.hivclinic.ca

Begleitmedikamente	Bictegravir	Doravirin
Säureblocker: Antazida, Protonenpumpenhemmer	Antazida im Abstand von ≥2 Stunden**	keine Interaktionen**
Antihypertensiva: ACE-Inhibitoren, Ca-Blocker (z.B. Amlodipin)	keine Interaktionen*	keine Interaktionen**
Antibiotika: Makrolid-Antibiotika	↑ Bictegravir** Vorsicht geboten	keine Interaktionen
Antiepileptika: Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenobarbital, Phenytoin	↓ Bictegravir Kontraindikation** theoretische Alternative: Gabapentin, Levetiracetam Pregabalin	↓ Doravirin Kontraindikation** theoretische Alternative: Gabapentin, Levetiracetam Pregabalin
Antidiabetika: Metformin, Canagliflozin, Liraglutid, Sitagliptin	Metformin 39% ↑**	keine Interaktionen*
Antidiarrhoika: Telotristat	↓ Bictegravir*	↓ Doravirin** 2x 100mg (Abstand 12h)
Arzneimittel gegen Gicht: Lesinurad	↓ Bictegravir*	↓ Doravirin** 2x 100mg (Abstand 12h)
Antituberkulostatika: Rifampicin* Rifapentin**	↓ Bictegravir** Kontraindikation* nicht empfohlen**	↓ Doravirin Kontraindikation**
Rifabutin (300mg QD)	↓ Bictegravir** nicht empfohlen	↓ Doravirin** 2x 100mg (Abstand 12h)
Antipsychotika: Thioridazin, Modafinil	↓ Bictegravir*	↓ Doravirin** 2x 100mg (Abstand 12h)
Sertralin	keine Interaktion**	keine Interaktion*
Johanniskraut	↓ Bictegravir, Kontraindikation**	↓ Doravirin, Kontraindikation**
Antimykotika: Ketoconazol, Fluconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol	Voriconazol: Bictegravir AUC 61% ↑ keine Dosisanpassung**	keine Interaktionen**
Behandlung der zystischen Fibrose: Lumacaftor	↓ Bictegravir*	↓ Doravirin Kontraindikation**
Endothelin-Rezeptor-antagonisten: Bosentan	↓ Bictegravir*	↓ Doravirin** 2x 100mg (Abstand 12h)
Antivirale Wirkstoffe gegen Hepatitis C	keine Interaktionen*	keine Interaktionen**
Antiretrovirale Wirkstoffe gegen HIV	Atazanavir AUC 306% ↑** Vermeiden	keine Interaktionen**
Immunsuppressiva: Tacrolimus, Sirolimus	↑ Tenofovir* über P-gp-Inhibition Nierenfunktion überwachen	↓ Tacrolimus ↓ Sirolimus*
Ciclosporin	↑ Bictegravir*, ↑ Tenofovir Nierenfunktion engmaschig kontrollieren	keine Interaktionen
Opioide: Methadon, Buprenorphin	keine Interaktionen	keine Interaktionen
Orale Kontrazeptiva	keine Interaktionen	keine Interaktionen
Sedativa/Hypnotika: Midazolam	keine Interaktionen	keine Interaktionen
Statine: Rosuvastatin, Simvastatin, Atorvastatin	keine Interaktionen	keine Interaktionen
Zytostatika: Dabrafenib, Mitotan	↓ Bictegravir* ↓ Bictegravir*	↓ Doravirin, 2x 100mg (Abstand 12h)** Kontraindikation**
Enzalutamid	↓ Bictegravir*	↓ Doravirin, Kontraindikation**
Nahrungsergänzungsmittel, gepufferte Arzneimittel	Aluminium, Kalzium, Eisen Magnesium, Sucralfat Abstand von >2 Stunden	keine Interaktionen*

* aufgrund von theoretischen Überlegungen, keine Studiendaten, ** laut Fachinformation

Tab. 1: Wechselwirkungen von Doravirin und Bictegravir mit anderen Arzneimitteln

M. Cornberg, Hannover

Chronische Virushepatitis (B bis E)

Aktuelle Therapieempfehlungen

Chronische Virusinfektionen der Leber können zu einer Leberzirrhose führen und sind ein Risiko für die Entstehung eines hepatozellulären Karzinoms (HCC). In den letzten Jahren hat es verschiedene Neuigkeiten zu den chronischen Virushepatitiden gegeben. So hat sich die Therapie der chronischen Hepatitis C revolutioniert und die chronische Hepatitis B ist mit der antiviralen Therapie sehr gut kontrollierbar.

Fast alle Patienten können mittlerweile von der chronischen Hepatitis C geheilt werden. Konzepte zur Heilung der chronischen Hepatitis B werden evaluiert. Die chronische Hepatitis D ist weiterhin schwierig zu behandeln, allerdings gibt es Hoffnung, dass es bald neue Medikamente mit besserer Verträglichkeit und Wirksamkeit gibt. In den letzten Jahren wurde deutlich, dass auch die Hepatitis E chronisch verlaufen kann, insbesondere Patienten nach einer Organtransplantation sind betroffen.

Chronische Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion

In Deutschland leben ca. 250 000 bis 400 000 Menschen mit einer chronischen HCV-Infektion. Ziel der Therapie der chronischen Hepatitis C ist die Heilung der chronischen Infektion und der damit verbundenen Morbidität und Mortalität. Stellvertretend für die Ausheilung der Hepatitis C hat sich der Surrogatmarker einer „sustained virological response“ (SVR; HCV-RNA-negativ 12 bzw. 24 Wochen nach Therapieende) etabliert.[1] Mit der Einführung der direkt antiviralen Medikamente (DAA) ist seit 2014 kein Interferon alfa zur Behandlung der HCV-Infektion mehr notwendig.[1] Aufgrund der sehr hohen Ansprechraten von mittlerweile >95% bei einer Therapiedauer von nur 8 bis 12 Wochen ist die Behandlung sehr einfach geworden. Prinzipiell könnte man aktuell sogar fast alle Patienten unabhängig von HCV-Genotyp für 12 Wochen mit einem pangenotypischen Behandlungsregime behandeln und würde immer eine Heilungsrate >95% erreichen. Alternative DAA-Kombinationen, die nur bei den HCV-Genotypen 1 und 4 wirksam sind, werden aufgrund geringerer Kosten aber weiterhin eingesetzt (Tab. 1).

Die erfolgreiche Therapie der chronischen Hepatitis C verhindert Komplikationen der Infektion wie Leberzirrhose und reduziert das HCC-Risiko.[2] Es ist auch gezeigt worden, dass die antivirale Therapie und HCV-Elimination die klinische Symptomatik bei extrahepatischen Manifestationen verbessert. Eine Verbesserung der Kryoglobulinämie, der Insulinresistenz und der Müdigkeit sowie die Reduktion des Risikos für kardiovaskuläre Komplikationen sind dokumentiert.[3, 4]

Aufgrund der hohen Heilungsraten von >95% ist theoretisch eine nahezu vollständige Elimination der HCV-Infektionen in Deutschland bis 2030 mit ausschließlichem Einsatz von antiviralen Medikamenten möglich.[5] Allerdings sind Re-Infektionen in Hochrisikogruppen häufig und viele Patienten mit chronischer Hepatitis C sind bislang noch nicht identifiziert, sodass eine Elimination nur gelingen kann, wenn Screening- und Behandlungskonzepte bei Hochrisikopatienten verbessert werden.

Chronische Hepatitis-B-Virus(HBV)-Infektion

In Deutschland gibt es vermutlich 400 000 bis 500 000 Patienten mit einer chronischen HBV-Infektion, d.h. Personen, die HBsAg-positiv sind.

Liegt eine Behandlungsindikation vor, gibt es zwei verschiedene Therapiekonzepte. Die Behandlung mit pegyliertem Interferon alfa (PEG-IFN) ist in erster Linie eine immunmodulatorisch wirkende Therapie, die zeitlich (i.d.R. 48 Wochen) begrenzt ist, aber mit nicht unerheblichen Nebenwirkungen verbunden ist. Die Behandlung mit direkt antiviral wirkenden Nukleosidanaloga (NA) ist dagegen sehr gut verträglich, sie müssen aber meist über einen längeren Zeitraum, meist dauerhaft, eingenommen werden.[6] Beide Therapieoptionen haben dementsprechend Vor- und Nachteile. Von einer Behandlung mit PEG-IFN profitieren häufiger Patienten mit niedriger HBV-DNA, höheren Leberwerten und dem HBV-Genotyp A.[6] Mithilfe der Quantifizierung des HBsAg können Patienten, die keine große Chance auf ein Therapieansprechen haben, nach 12 Wochen identifiziert werden.[7] Aufgrund der Nebenwirkungen der PEG-IFN-Therapie und der doch letztendlich geringen Anzahl von Patienten, die einen HBsAg-Verlust erreichen, werden die meisten Patienten mit NA behandelt. NA wirken ausschließlich auf die reverse Transkription, sie haben daher im Gegensatz zu IFN allerdings kaum einen Einfluss auf die intrahepatische cccDNA und die HBsAg-Produktion.[7] Aufgrund der nur sehr langsamen Kinetik des HBsAg unter NA wurde berechnet, dass die Dauer einer Therapie bis zum HBsAg-Verlust vermutlich im Mittel mehr als 50 Jahre beträgt.[7] In den meisten Fällen kann eine Therapie nur sicher beendet werden, wenn ein HBsAg-Verlust erreicht wird.[7] Insofern ist die Therapie mit NA meist eine langjährige und oft lebenslange Therapie. Aktuell wird aber diskutiert, ob die Therapie mit NA bereits vor Erreichen des HBsAg-Verlusts sicher beendet werden kann. Ein Abbruch der Therapie führt in den meisten Fällen zu einer Reaktivierung des Virus.[8] Interessant ist aber, dass bei einigen dieser Patienten das Immunsystem stimuliert wird und nachfolgend ein Abfall des HBsAg erreicht wird.[9] Biomarker zur Vorhersage, welcher Patient von einem frühzeitigen Abbruch profitiert, werden zurzeit evaluiert. Aufgrund der insgesamt geringen Rate an HBsAg-Verlust mit den

Virushepatitis	Besonderheiten der Therapie
HCV	• Zugelassene DAA: Sofosbuvir/Ledipasvir (Harvoni), Sofosbuvir/Velpatasvir (Epclusa), Glecaprevir/Pibrentasvir (Maviret), Grazoprevir/Elbasvir (Zepatier), Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (Vosevi) • Therapiedauer 8–12 Wochen • Heilung der HCV-Infektion in >95% • Die Auswahl der DAA-Kombination richtet sich nach HCV-Genotyp/Subtyp, Höhe der HCV-RNA, vorbestehenden NS5A-RAS, Fibrosegrad, Vorbehandlungen. • Zukünftiges Ziel ist die Elimination der HCV-Infektion. An Risikogruppen angepasste Konzepte sind wichtig.
HBV	• Zugelassene Therapien: PEG-Interferon alfa, Tenofovir (TDF, TAF), Entecavir • Individuelle Therapieindikation anhand von HBV-DNA und ALT und ggf. Fibrosegrad (Messung mit nicht invasiven Methoden möglich). • Therapieauswahl (PEG-IFN oder NA) anhand von HBV-DNA, Höhe der Alanin-Aminotransferase (ALT) (HBV-Genotyp, wenn vorhanden) • Response-gesteuerte PEG-IFN-Therapie anhand von HBsAg-Werten • Therapiestopp der NA-Therapie in der Zukunft anhand von Virus- und Wirtsfaktoren? • Zukünftig verschiedene neue Therapieoptionen mit Ziel der funktionellen Heilung (HBsAg-Verlust)
HDV	• Therapie aktuell nur mit PEG-IFN (mindestens 48 Wochen) • Zukünftig weitere Therapieoptionen (z.B. Lonafarnib oder Myrcludex)
HEV	• Individuelle Anpassung der Immunsuppression bei chronischer HEV-Infektion. Ribavirin-Therapie ist off-label und bislang nicht gut standardisiert. Heilungsrate bei 70–80%. • Neue Therapieoptionen sind dennoch notwendig.

DAA: direct acting antivirals; NA: Nukleos(t)idanaloga

Tab. 1: Zusammenfassung der Therapie der chronischen Virushepatitis

gegenwärtigen Therapiekonzepten werden aktuell verschiedene neue Therapiekonzepte in präklinischen und frühen klinischen Studien untersucht.[10]

Viele Patienten mit einer chronischen HBV-Infektion haben allerdings eine sehr gute Prognose und sind als niedrig virämische inaktive Virusträger zu definieren, die i.d.R. keine antivirale Therapie benötigen.[6] Achtung: Es kann hier unter Immunsuppression zu schwerwiegenden Reaktivierungen kommen. Daher ist in dieser Situation doch eine Therapie mit Entecavir oder Tenofovir notwendig.[6] Eine klare Therapieindikation besteht, wenn die HBV-DNA als Marker für die Replikation einen Wert >2000 IU/ml übersteigt und gleichzeitig erhöhte Leberwerte oder eine deutliche Leberfibrose vorliegen. Bei einer Leberzirrhose und nachweisbarer HBV-DNA sollte immer behandelt werden.[6] Eine Besonderheit stellen Schwangere mit einer HBV-DNA >200 000 IU/ml dar. Hier sollte unabhängig von Leberwerten und -fibrose eine Behandlung mit Tenofovir erfolgen, um eine Infektion des Kindes zu verhindern.[6]

Chronische Hepatitis delta (HDV)

Die Hepatitis D ist abhängig von einer Hepatitis-B-Virus-Infektion, da es die Hülle (HBsAg) für den Eintritt in die Leberzelle benötigt. Ca. 5 bis 10% der HBV-Infizierten haben eine HBV/HDV-Koinfektion.[11] Die chronische Hepatitis D ist mit einer sehr raschen Progression zur Leberzirrhose verbunden. Als Therapiemöglichkeit steht derzeit nur PEG-IFN zur Verfügung.[12] Die Erfolgsaussichten (HDV-RNA Suppression) einer PEG-IFN-Therapie, die meist 48 Wochen durchgeführt wird, liegen bei ca. 25 bis 30%, wobei allerdings späte Virusreaktivierungen vorkommen.[12] Die Therapie mit PEG-IFN kann allerdings bei vielen Patienten mit Hepatitis D nicht eingesetzt werden, weil Kontraindikationen bestehen und sehr oft die Leberzirrhose bereits fortgeschritten ist.

Neue Therapiemöglichkeiten werden aktuell in Phase-II-Studien getestet. Da die Hepatitis D einen „Orphan Disease"-Status hat, können Medikamente schneller entwickelt werden. Aussichtsreiche Kandidaten für eine baldige Zulassung sind der Prenylierungsinhibitor Lonafarnib und der HBV/HDV-Eintrittsinhibitor Myrcludex, ein Lipopeptid, das die Funktion des HBV-Rezeptors NTCP in sehr geringer Konzentration blockiert.[13, 14]

Chronische Hepatitis-E-Virus(HEV)-Infektion

Hepatitis E ist eine vermeintlich reiseassoziierte, selbstlimitierende Erkrankung, die in seltenen Risikogruppen zu einem Leberversagen führen kann. Allerdings werden zunehmend autochthone, in Deutschland erworbene Hepatitis-E-Fälle berichtet. In diesen Fällen wird eine zoonotische Übertragung des HEV angenommen, jedoch ist eine Übertragung auch über den Blutweg und fäkal-oral bei Infizierten möglich. Hierbei handelt es sich um Infektionen mit einem anderen Genotyp (G3 anstatt z.B. G1 in Südostasien).

Je nach Assay weisen bis zu 30% der Bevölkerung Antikörper gegen Hepatitis E auf, sodass Infektionen wahrscheinlich häufiger vorkommen als bislang angenommen. In Deutschland gibt es vermutlich 400 000 Infektionen pro Jahr, die allerdings meist asymptomatisch verlaufen. Bei immunkompetenten Menschen ist die Erkrankung selbstlimitierend. Bei immuninkompetenten Menschen, besonders nach Organtransplantationen, wird in manchen Fällen auch von einer chronischen HEV-Infektion berichtet, die eine Intervention notwendig macht.[15]

Neben einer Reduktion immunsuppressiver Medikamente ist eine Therapie mit Ribavirin möglich. Bislang gibt keine prospektiven randomisierten Studien, sondern nur Fallserien, die aber eine Wirksamkeit von Ribavirin bei HEV-Infektion bei ca. 70 bis 80% der Patienten belegen. Für die Zukunft sind weitere antivirale Medikamente wünschenswert, da Ribavirin vor allem bei transplantierten Patienten häufig eine Anämie verursacht, sodass die Dosis reduziert werden muss oder das

Medikament erst gar nicht eingesetzt werden kann. Es gibt erste Hinweise darauf, dass das Nukleotidanalogon Sofosbuvir (zugelassen bei der HCV-Infektion) auch eine antivirale In-vitro-Wirksamkeit gegen HEV hat.[16] Es gibt bereits Fallberichte, die einen Abfall der HEV-RNA unter Sofosbuvir beobachtet haben.[17] Eine prospektive Studie mit 10 Patienten läuft. ■

Autor:
Univ.-Prof. Dr. **Markus Cornberg**[1, 2, 3, 4]
[1] Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover
[2] Centre for Individualised Infection Medicine (CiiM), c/o CRC Hannover
[3] Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI), Braunschweig
[4] Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF), Hannover-Braunschweig
E-Mail: cornberg.markus@mh-hannover.de
■1016

Interessenkonflikte:

MC: Honorare für Vortragstätigkeit oder Beratertätigkeit für Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Falk Foundation, Gilead Science, Merck (MSD), Novartis, Roche Pharma, Roche Diagnostics, Siemens. Forschungsunterstützung durch Roche Pharma

Literatur:

1 EASL 2017: EASL recommendations on treatment of hepatitis C. J Hepatol 2016; 66: 153-94 **2** Backus LI et al.: Impact of sustained virologic response with direct-acting antiviral treatment on mortality in patients with advanced liver disease. Hepatology 2019; 69: 487-97 **3** Cacoub P et al.: Long-term efficacy of interferon-free antiviral treatment regimens in patients with hepatitis C virus-associated cryoglobulinemia vasculitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2019; 17: 518-26 **4** Nahon P et al., ANRS COCG: Eradication of hepatitis C virus infection in patients with cirrhosis reduces risk of liver and non-liver complications. Gastroenterology 2017; 152: 142-56.e2 **5** Wedemeyer H et al.: Strategies to manage hepatitis C virus (HCV) disease burden. J Viral Hepat 2014; 21 Suppl 1: 60-89 **6** Cornberg M et al.: Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis B virus infection - the German guideline. Z Gastroenterol 2011; 49: 871-930 **7** Cornberg M et al.: The role of quantitative hepatitis B surface antigen revisited. J Hepatol 2017; 66: 398-411 **8** Papatheodoridis G et al.: Discontinuation of oral antivirals in chronic hepatitis B: a systematic review. Hepatology 2016; 63: 1481-92 **9** Höner Zu Siederdissen C et al.: Viral and host responses after stopping long-term nucleos-(t)ide analogue therapy in HBeAg-negative chronic hepatitis B. J Infect Dis 2016; 214: 1492-7 **10** Bartenschlager R et al.: Personalized treatment of viral hepatitis of the present and the future: hepatitis B, C, delta, and E. Internist (Berl) 2017; 58: 666-74 **11** Wedemeyer H, Manns MP: Epidemiology, pathogenesis and management of hepatitis D: update and challenges ahead. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2010; 7: 31-40 **12** Wranke A, Wedemeyer H: Antiviral therapy of hepatitis delta virus infection - progress and challenges towards cure. Curr Opin Virol 2016; 20: 112-8 **13** Koh C et al.: Oral prenylation inhibition with lonafarnib in chronic hepatitis D infection: a proof-of-concept randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2A trial. Lancet Infect Dis 2015; 15: 1167-74 **14** Bogomolov P et al.: Treatment of chronic hepatitis D with the entry inhibitor myrcludex B: first results of a phase Ib/IIa study. J Hepatol 2016; 65: 490-8 **15** Pischke S et al.: Hepatitis E in Germany – an under-reported infectious disease. Dtsch Arztebl Int 2014; 111: 577-83 **16** Dao Thi VL et al.: Sofosbuvir inhibits hepatitis E virus replication in vitro and results in an additive effect when combined with ribavirin. Gastroenterology 2016; 150: 82-5.e4 **17** van der Valk M et al.: Sofosbuvir shows antiviral activity in a patient with chronic hepatitis E virus infection. J Hepatol 2017; 66: 242-3

NACHRUF

ÖGGH trauert um Dr. Wolfgang Eigner und Dr. Armin Schietz

Mit großer Bestürzung und in tiefer Anteilnahme haben wir die Nachricht von dem Flugzeugunglück, bei dem Univ.-Ass. Dr. Wolfgang Eigner und Ass. Dr. Armin Schietz ums Leben gekommen sind, erhalten. Die jungen Kollegen waren überaus engagierte und geschätzte Mitglieder der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie (ÖGGH).

Herr Univ.-Ass. Dr. Eigner war nach Abschluss seines Studiums an der Medizinischen Universität Wien zuletzt an der Klinischen Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie der Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, unter der Leitung von Univ.-Prof. Dr. Michael Trauner tätig.

Herr Ass. Dr. Schietz begann nach dem Medizinstudium in Wien zunächst die Ausbildung zum Arzt für Allgemeinmedizin am Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern in Linz und war zuletzt an der von Univ.-Prof. Dr. Rainer Schöfl geleiteten Abteilung für Innere Medizin 4 am Ordensklinikum Linz tätig.

Beide standen kurz vor dem Abschluss ihrer Facharztausbildung, waren neben

Univ.-Ass. Dr. Wolfgang Eigner

Ass. Dr. Armin Schietz

ihrer fachlichen Kompetenz und ihrem hohen klinischen Engagement für ihre positive Einstellung zu Kollegen und Patienten an ihren Abteilungen bekannt und wurden deswegen überaus geschätzt. Neben dem hohen klinischen Einsatz für ihre Patienten haben sie auch über ihre Abteilungen hinaus gewirkt. So zeugt eine Reihe von Publikationen von ihrem großen wissenschaftlichen Interesse und ihren Anstrengungen für unser Fachgebiet. Sie haben sich trotz ihres jungen Alters auch innerhalb unserer Gesellschaft einen hervorragenden Ruf erworben. So wurde Univ.-Ass. Dr. Wolfgang Eigner 2017 der Cornelia-Wiedner-Preis der ÖGGH für Entzündungsforschung und intestinale Inflammation verliehen.

Wir trauern um zwei hervorragende junge Kollegen, die leider viel zu früh und jäh aus dem Leben gerissen wurden. Unser tiefstes Mitgefühl und unsere Anteilnahme gelten den Familien, Freunden und Kollegen an den jeweiligen Abteilungen. ■

Für den Vorstand der ÖGGH, 13. März 2019
Univ.-Prof. Dr. **Herbert Tilg**
Univ.-Prof. Dr. **Harald Hofer**
Univ.-Prof. Dr. **Michael Trauner**
Univ.-Prof. Dr. **Rainer Schöfl**

M. Effenberger, Innsbruck

Autoimmunhepatitis

Eine Herausforderung in Diagnostik und Therapie

Autoimmunhepatitis ist als chronische inflammatorische Lebererkrankung definiert, die mit erhöhten Serumglobulinwerten und Autoantikörpern im Serum einhergeht.[1] Hier wird ein interessanter Fall präsentiert, in dem eine Patientin eine akute Leberschädigung aufgrund einer Autoimmunhepatitis ohne ausreichendes Ansprechen auf Steroidtherapie entwickelte.

Anamnese

Eine 28-jährige, leicht adipöse Patientin (BMI 27,3; 89kg KG) stellt sich während ihrer dritten Schwangerschaft in der 28. Schwangerschaftswoche mit Pruritus am ganzen Körper in der gynäkologischen Ambulanz vor. Anamnestisch gibt die Patientin an, dass der Pruritus seit mehreren Tagen progredient sei. Zusätzlich habe sie einen ausgeprägten Leidensdruck bei Insomnie aufgrund des Pruritus. Die beiden vorangegangenen Schwangerschaften seien komplikationslos verlaufen, ähnliche Symptome nie zuvor aufgetreten. Die Patientin hat keine Vorerkrankungen und keine rezenten viralen oder bakteriellen Infekte.

Klinische Untersuchung

In der initialen laborchemischen Untersuchung zeigen sich bei der Patientin Bilirubin mit 1,35mg/dl (Normbereich 0,00–1,14mg/dl), GOT mit 298U/l (Normbereich 10–35U/l), GPT mit 422U/l (Normbereich 10–35U/l) und Gamma-GT mit 20U/l (Normbereich 6–42U/l) leicht erhöht. Blutbild, CRP-Wert und Nierenfunktionsparameter zeigen keine Auffälligkeiten.

Bildgebend zeigt sich in der Sonografie eine prominente Leber, mit offener Arteria hepatica und Vena portae, ohne Hinweis auf Raumforderungen. Die weiteren Organe stellen sich unauffällig dar. Es werden zunächst eine Therapie mit Ursodesoxycholsäure (12mg/kg KG) und eine Lokaltherapie begonnen. Während der Schwangerschaft bleiben Symptome und laborparametrische Auslenkungen konstant.

Weiterer Verlauf

Eine Woche post partum präsentiert sich die Patientin mit dem Bild einer akuten Leberschädigung („acute liver injury“): Bilirubin 16,32mg/dl, GOT 492U/l, GPT 732U/l, Gamma-GT 125U/l, INR 1,2; Quick 47% und PTT 41 Sekunden, worauf die Patientin an die Universitätsklinik Innsbruck transferiert wird.

In der weiteren laborchemischen Diagnostik kann eine virale Hepatitis (Hepatitis-A- bis -E-Antikörper und PCR-negativ) ausgeschlossen werden. Ebenso sind die Immunserologie und die PCR für Herpes simplex, Ebstein-Barr-Virus, Zytomegalievirus und Parvovirus B19 negativ. Bei unauffälliger genetischer Analyse für Morbus Wilson, Hämochromatose und Alpha-1-Antitrypsinmangel ist eine metabolische Genese des akuten Leberversagens ebenso auszuschließen. Bei anamnestisch fehlender Einnahme von hepatotoxischen Substanzen und bildgebendem Ausschluss einer vaskulären Genese wie Budd-Chiari-Syndrom, einer Schockleber mittels MRT des Abdomens oder eines akuten Rechtsherzversagens mittels Echokardiografie bleibt die Genese der Lebererkrankung zunächst unklar.

Diagnose einer Autoimmunhepatitis

Allerdings weisen bestimmte Laborparameter der Patientin auf eine mögliche Autoimmunhepatitis hin:

- Erhöhtes Immunglobulin G: 1720mg/dl (Normwert 720–1480mg/dl)
- Positiv auf antinukleäre Antikörper (ANA): 1:160
- Positiv auf „smooth muscle antigen“ (SMA)
- Die weiteren spezifischen Antikörper – lösliches Leber/Pankreas-Antigen (SLA/LP), Leber-Nieren-Mikrosomen-Autoantikörper (LKM1, LKM3), Leberzytosol-Antigen Typ 1 (LC1) und Ro52-Antikörper – sind negativ.

Es erfolgt bei weiterhin bestehenden Einschränkungen von INR, Quick und PTT eine transjuguläre Leberbiopsie. Histologisch zeigt sich ein hepatitisches Bild mit ausgeprägter Interface-Hepatitis und -Fibrose, die histologisch typisch für eine Autoimmunhepatitis sind. Dies erhärtet den Verdacht auf eine Autoimmunhepatitis. Mithilfe des Autoimmunhepatitis-Scores wird die Diagnose einer Autoimmunhepatitis Typ I gestellt (Tab. 1).[2]

Therapie und weiterer Verlauf

Es wird eine Therapie mit systemisch wirkenden Steroiden (1mg/kg KG) eingeleitet.[3] Nach zweiwöchiger Behandlung stabilisiert sich die Leberfunktion, INR und Quick normalisieren sich und das Bilirubin sinkt auf 5,5mg/dl. Parallel wird eine Therapie mit 50mg Azathioprin pro Tag gestartet und wöchentlich um 50mg gesteigert, bis die Azathioprin-Zieldosis von 2mg/kg KG erreicht ist.

Die Patientin entwickelt jedoch eine ausgeprägte Leukopenie von 0,8G/l (Normwert 4–10G/l), sodass die Therapie beendet werden muss. Es kommt zu einem neuerlichen Anstieg der Transaminasen (GOT, GPT, Gamma-GT) und des Immunglobulins G.

Weil es keinen Hinweis auf eine Leberzirrhose gibt, wird eine Behandlung mit dem lokal wirkenden Steroid Budesonid mit 9mg pro Tag begonnen. Auch darunter zeigt sich keine Besserung der Leberfunktionsparameter. Entsprechend mehreren Fallserien wird eine Therapie mit Mycophenolat-Mofetil (1000mg 2x täglich) eingeleitet. Auch hiermit kann keine biochemische Remission (Normalisierung der Immunglobuline) oder histologische Remission (normale Histologie oder minimale Hepatitis [HAI <4]) erreicht werden. Daher wird die Therapie nochmals modifiziert und auf Tacrolimus (Zielspiegel 6–8μg/l) umgestellt. Unter dieser Behandlung erreicht die Patientin eine dauerhafte Remission (Abb. 1).[4, 5]

Zusammenfassung

Der Fall zeigt einen besonders schweren Verlauf einer Autoimmunhepatitis, die auf multiple Therapiekonzepte kein Ansprechen zeigte. Dies ist ein außergewöhnlicher Verlauf einer seltenen hepatologischen Krankheit, deren Genese nicht eindeutig geklärt ist.

Hintergrund: Autoimmunhepatitis

Die Autoimmunhepatitis ist eine seltene chronische Erkrankung der Leber, die mehrheitlich bei Frauen (im Verhältnis 3:1) in jedem Lebensalter auftreten kann. In Europa findet man 15–25/100 000 Erkrankungen mit tendenzieller Zunahme der Fälle.[6] Die klinische Präsentation ist mannigfaltig: 66% der Patienten präsentieren sich mit unspezifischen Symptomen wie Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Schmerzen im rechten oberen Quadranten, Unwohlsein, Anorexie, Übelkeit, Gewichtsverlust, Juckreiz und Polyarthralgie; 25% der Patienten präsentieren sich mit einem akuten Leberversagen; 33% der Patienten werden erst im Stadium der Zirrhose diagnostiziert.

Die Autoimmunhepatitis ist mit einer Vielzahl anderer Krankheiten, wie der primär sklerosierenden Cholangitis, der primär biliären Cholangitis oder anderen Autoimmunerkrankungen (z.B. Thyreoditis Hashimoto, Diabetes mellitus 1, Zöliakie), assoziiert. Des Weiteren kann sie durch bestimmte Medikamente (z.B. Interferon, Nitrofurantoin) oder eine Schwangerschaft ausgelöst werden.[7]

Feature/Parameter	Grenzwert	Score
ANA oder SMA+	≥1:40	+1*
ANA oder SMA+	≥1:80	+2*
oder LKM+	≥1:40	+2*
oder SLA/LP+ any titer		+2*
IgG oder γ-Globulin-Level	> oberhalb der Obergrenze	+1
	>1,1x oberhalb der Obergrenze	+2
Leber-Histologie (Evidenz für Hepatitis notwendig)	Typisch für AIH	+2
	Kompatibel mit AIH	+1
	Atypisch	0
Virushepatitis	Ja	0
	Nein	+2

* nicht mehr als 2 Punkte für alle Merkmale möglich

Autoimmunhepatitis Typ 1 (ca. 90%)	Autoimmunhepatitis Typ 2 (ca. 10%)	Autoimmunhepatitis Typ 3
ANA ++	Anti-LKM1 ++	ANA ++
SMA ++ oder	Anti-LC1 ++	Anti-Ro 52++
Anti-SLA/LP ++	Anti-LKM3 ++	Anti-SLA/LP ++
HLA-DR3-, DR4- und DR13-Assoziation	HLA-DR3- und DR7-Assoziation	HLA-DR3-, DR4- und DR13-Assoziation
Histopathologie ++	Histopathologie ++	Histopathologie +++
Gutes Ansprechen auf Therapie (Relapsgefahr)	Schlechtes Ansprechen auf Therapie (häufig bei Jugendlichen)	Gutes Ansprechen auf Therapie (Relapsgefahr)

Tab. 1: Autoimmunhepatitis-Score und Einteilung

Die Diagnostik der Autoimmunhepatitis ist schwierig, denn neben erhöhten Leberwerten sind lediglich die Immunglobuline erhöht und spezifische Antikörper (ANA, SMA, LKM, SLA/LP) positiv. Bei dem Verdacht auf eine Autoimmunhepatitis ist eine Leberbiopsie zur Diagnosesicherung wichtig.

Therapie der Autoimmunhepatitis

Die Therapie gestaltet sich oft langwierig und schwierig. Initial wird eine Therapie mit systemischen Steroiden begonnen (1mg/kg KG/d). Bei einem Abfall von Bilirubin unter 6mg/dl kann jederzeit eine Behandlung mit Azathioprin gestartet werden, idealerweise zwei Wochen nach Beginn der Steroidtherapie. Die Gabe von systemischen Steroiden bzw. Budesonid, das bei nicht zirrhotischen Patienten das systemische Steroid ersetzen kann, soll über sechs bis zwölf Monate reduziert werden. Bei anhaltender serologischer Remission (Immunglobulin G im Normbereich) oder histologischer Remission (mHAI <4/18) kann nach 24 Monaten eine Beendigung der Therapie eingeleitet werden. Es zeigt sich bei diesen Patienten eine hohe Rezidivrate (50–90%), die typischerweise in den 12 Monaten nach der Therapiebeendigung auftritt.

Sollte keine serologische oder histologische Remission erreicht werden, steht für die Zweitlinientherapie die Immunsuppression, derzeit Mycophenolat-Mofetil (MMF) und Calcineurin-Inhibitoren (CNI) wie Cyclosporin oder Tacrolimus, zur Ver-

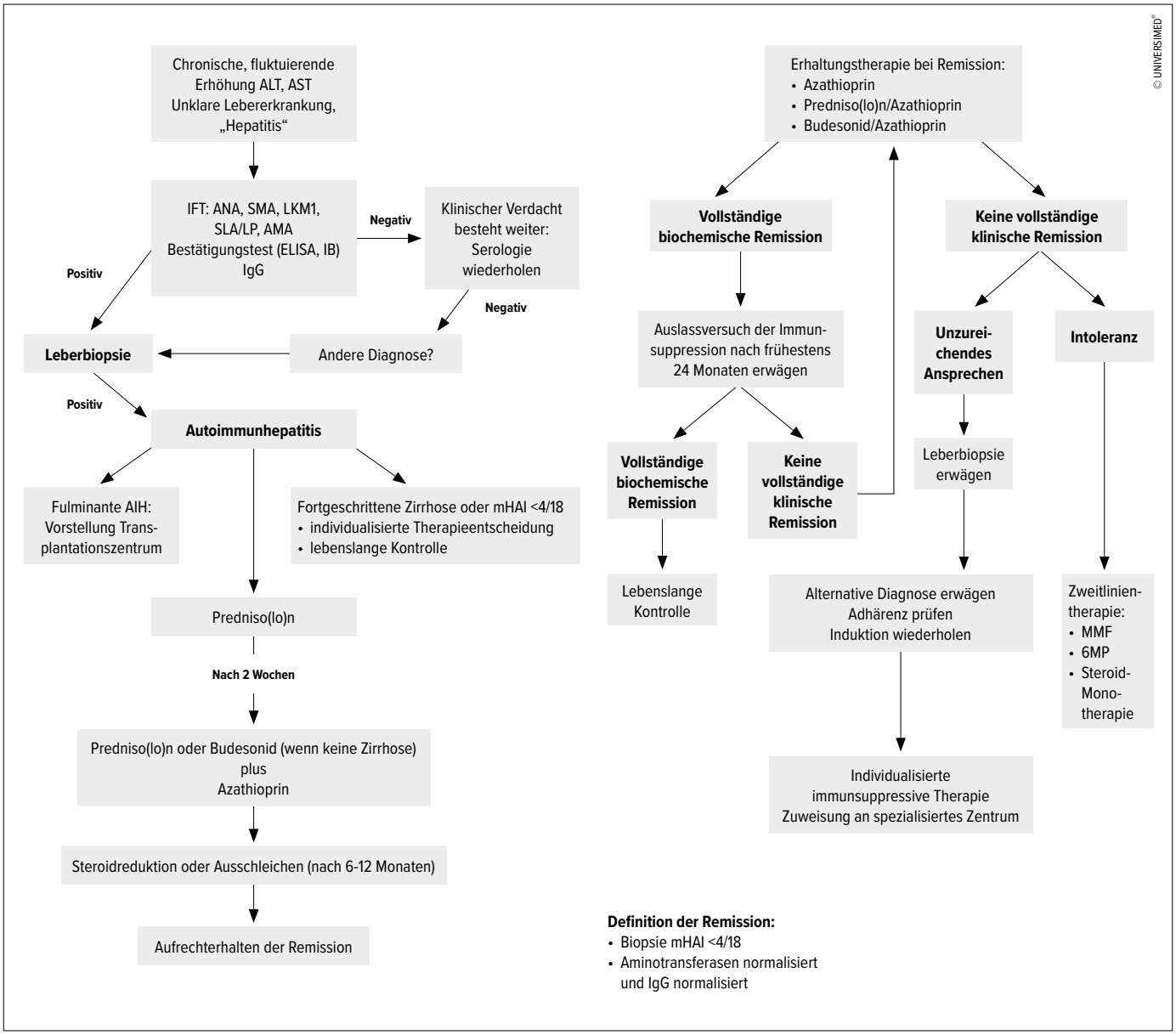


Abb. 1: Diagnose/Standardtherapie

fügung. Es gibt jedoch keine Daten aus randomisierten Studien dazu. Die Dosis für MMF, einen reversiblen Hemmer der Inosinmonophosphat-Dehydrogenase, der die Proliferation von T- und B-Lymphozyten beeinflusst, soll 2g/d betragen. Für Cyclosporin A, einen direkten Hemmer des Enzyms Calcineurin, ist eine Dosis von 2–3mg/kg KG/d anzustreben, bei Tacrolimus, das spezifisch in die Signaltransduktion und in die Aktivierung von T-Zellen eingreift, ist eine Dosis von 1 bis 6mg/d mit einem Zielspiegel von 6 bis 8mg/dl wünschenswert.

Andere Substanzen werden in Einzelberichten als effektiv beschrieben. Dazu gehören Cyclophosphamid (1–1,5mg/kg/d), Rituximab (1000mg alle 2 Wochen), Infliximab (5mg/kg KG in Woche 0, 2, 6 und 8) und Methotrexat. Allerdings werden für diese Substanzen noch randomisierte Studien in der Indikation der Autoimmunhepatitis benötigt.[8, 9] ■

Autorin:
Dr. **Maria Effenberger**
Universitätsklinik für Innere Medizin I, Innsbruck
E-Mail: maria.effenberger@tirol-kliniken.at
■10

Literatur:

1 Stirnimann G et al.: Recurrent and de novo autoimmune hepatitis. Liver Transpl 2019; 25: 152-66 **2** Hennes EM et al.: Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. Hepatology 2008; 48: 169-76 **3** Anand L et al.: Flare of autoimmune hepatitis causing acute on chronic liver failure (ACLF): diagnosis and response to corticosteroid therapy. Hepatology 2018; doi: 10.1002/hep.30205. Epub ahead of print **4** Luth S et al.: Serologic markers compared with liver biopsy for monitoring disease activity in autoimmune hepatitis. J Clin Gastroenterol 2008; 42: 926-30 **5** Liwinski T, Schramm C: Autoimmune hepatitis - update on clinical management in 2017. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2017; 41: 617-25 **6** Feld JJ, Heathcote EJ: Epidemiology of autoimmune liver disease. J Gastroenterol Hepatol 2003; 18: 1118-28 **7** Gronbaek L et al.: Extrahepatic autoimmune diseases in patients with autoimmune hepatitis and their relatives: a Danish nationwide cohort study. Liver Int 2019; 39: 205-14 **8** Haridy J et al.: Methotrexate therapy for autoimmune hepatitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2018; 16: 288-9 **9** European Association for the Study of the Liver: EASL Clinical Practice Guidelines: autoimmune hepatitis. J Hepatol 2015; 63: 971-1004

Sofosbuvir/Velpatasvir

Hohes virologisches Ansprechen in klinischen Studien und im klinischen Alltag

Sofosbuvir/Velpatasvir (Epclusa®) ist das einzige pangenotypische, panfibrotische, Proteaseinhibitor-freie Single-Tablet-Regimen (STR) zur Behandlung der Hepatitis C. Aktuelle Real-World-Daten untermauern Wirksamkeit und Verträglichkeit von Sofosbuvir/Velpatasvir im klinischen Alltag und zeigen SVR-Raten von bis zu 100%.

Die Zulassung von Epclusa® beruht auf einem Programm von Phase-III-Studien, in denen die Wirksamkeit von Sofosbuvir/Velpatasvir (SOF/VEL) in verschiedenen Patientenpopulationen untersucht wurde. In die Studie ASTRAL-1 waren 624 therapienaive oder vorbehandelte (32%) Patienten eingeschlossen, die mit einem der HCV-Genotypen (GT) 1, 2, 4, 5 oder 6 infiziert waren und mit Epclusa® oder Placebo über 12 Wochen behandelt wurden. Dabei wurden Patienten mit Infektion mit den HCV-GT 1, 2, 4 und 6 im Verhältnis 5:1 in den SOF/VEL-Arm oder die Placebogruppe randomisiert. Aufgrund der geringen Zahl der Patienten mit HCV-GT-5-Infektion erhielten diese alle Sofosbuvir/Velpatasvir. Auch Patienten mit kompensierter Zirrhose waren in die Studie eingeschlossen. In der SOF/VEL-Gruppe erreichten 99% der Patienten eine anhaltende virologische Response (SVR). Dieses Ziel wurde bei keinem einzigen Patienten in der Placebogruppe erreicht. Schwere Nebenwirkungen traten bei 2% der Patienten unter SOF/VEL auf.[1]

Auch der schwierige Genotyp 3 spricht an

Der Nachweis der Wirksamkeit beim HCV-GT 3 erfolgte in der randomisierten, offenen Phase-III-Studie ASTRAL-3. Auch in dieser Studie waren vorbehandelte und nicht vorbehandelte Patienten sowie Patienten mit kompensierter Zirrhose eingeschlossen. Endpunkt war die SVR 12 Wochen nach Ende der Therapie. Dabei erwies sich Epclusa® gegenüber Sofosbuvir/Ribavirin als überlegen. Häufigste Nebenwirkungen waren Fatigue, Kopfschmerzen, Nausea und Schlaflosigkeit.[2]

Weitere Phase-III-Studien untersuchten den Einsatz von Sofosbuvir/Velpatasvir in einer schwierigen Patientenpopulation. Bei Patienten mit chronischer HCV-Infektion, die nach der Behandlung mit einer direkten antiviralen Therapie („direct-acting antiviral agent“, DAA) kein dauerhaftes virologisches Ansprechen zeigen, sind die weiteren therapeutischen Optionen begrenzt. Vor diesem Hintergrund wurde in zwei Studien (POLARIS-1 und POLARIS-4) der Einsatz von Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir in mit DAA-haltigen Regimen vorbehandelten Populationen untersucht.

In POLARIS-1 wurden Patienten eingeschlossen, die mit einem NS5A-Inhibitor vorbehandelt worden waren, die Patienten in POLARIS-4 hatten zuvor keine Therapie mit einem NS5A-Inhibitor erhalten. Die Studien zeigten für die Dreifachkombination Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (Vosevi®) hohe SVR-Raten in der vorbehandelten Population. In POLARIS-1 wurde bei 96% der Patienten in der SOF/VEL- und bei keinem Patienten in der Placebogruppe eine SVR erreicht. In POLARIS-4 lag das Ansprechen unter Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir bei 98% im Vergleich zu 90% unter Sofosbuvir/Velpatasvir. Auch in den POLARIS-Studien waren Fatigue, Kopfschmerzen, Nausea und Schlaflosigkeit die häufigsten unerwünschten Wirkungen. In den Gruppen mit aktiver Therapie lag in beiden Studien die Abbruchrate wegen Nebenwirkungen bei maximal 1%.[3]

Wirksamkeit bei Patienten mit aktuellem Drogenkonsum

Die SIMPLIFY-Studie untersuchte Wirksamkeit und Sicherheit von Sofosbuvir/Velpatasvir in einer weiteren schwierigen Patientenpopulation: bei Personen mit intravenösem Drogenkonsum. Während eine DAA-Therapie bei Patienten in Substitutionsprogrammen Standard ist, war die Datenlage zu Personen mit aktuellem i.v. Drogenkonsum bislang eher dünn. Diese Patienten waren aus klinischen Studien ausgeschlossen. SIMPLIFY wurde als Open-Label-Studie in 19 Zentren in 7 Ländern durchgeführt. Eingeschlossen wurden DAA-therapienaive Patienten mit Infektion mit den HCV-GT 1–6, die in den vergangenen 6 Monaten intravenös Drogen konsumiert hatten. Die Adhärenz wurde mit elektronischen Medikamentenpackungen überprüft. Die Patienten erhielten über 12 Wochen Sofosbuvir/Velpatasvir, primärer Endpunkt war die SVR zu Woche 12 (SVR12). Die Studie zeigte, dass auch eine Population aktueller Drogenkonsumenten gut mit Sofosbuvir/Velpatasvir behandelt werden kann. Bei 94% der Patienten wurde ein anhaltendes virologisches Ansprechen erreicht. Nur bei einem Patienten kam es zu einer Reinfektion

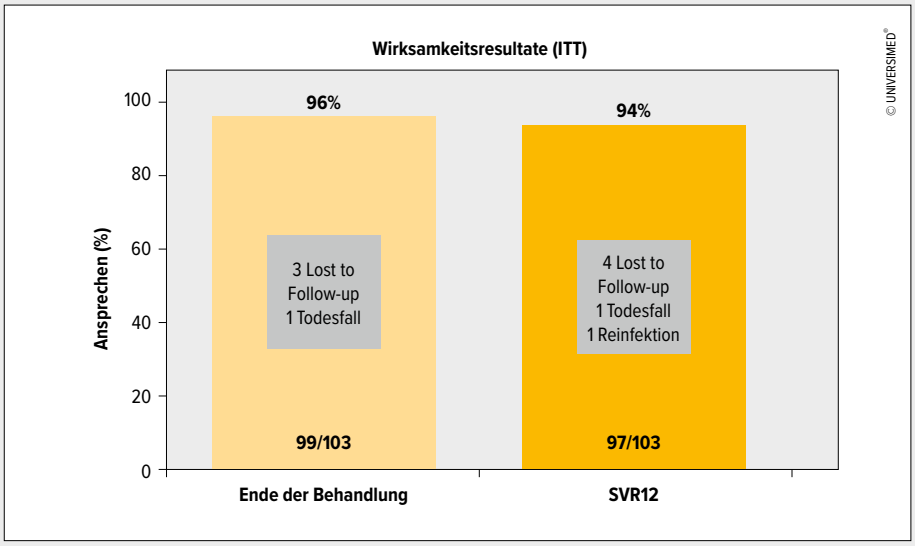


Abb. 1: SIMPLIFY: SOF/VEL über 12 Wochen führte bei Patienten mit rezentem intravenösem Drogenkonsum unabhängig von anhaltendem Drogenkonsum zu hohen SVR12-Raten (Quelle: Grebely J et al. INHSU 2017)[4]

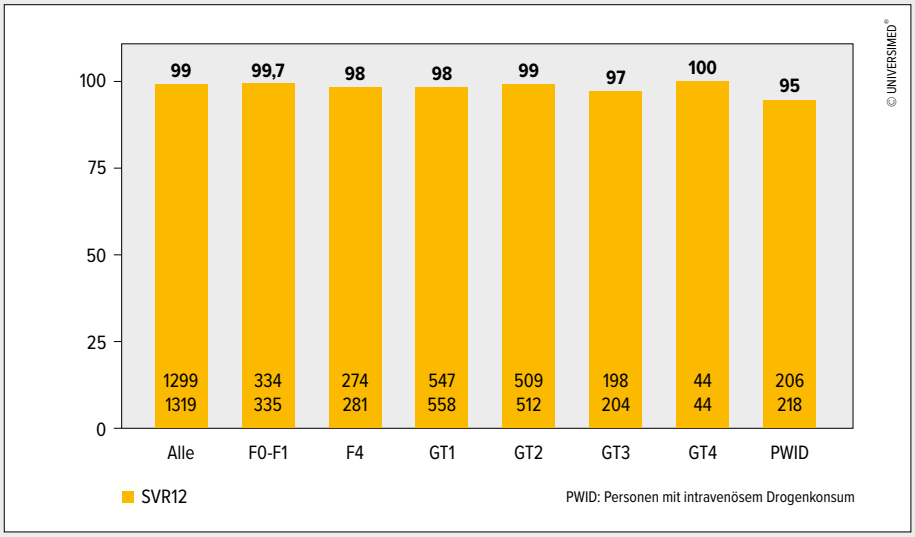


Abb. 2: Hohe SVR12 unter SOV/VEL, unabhängig von Genotyp, Zirrhosegrad oder intravenösem Drogenkonsum (Quelle: Mangia A et al. 2018)[5]

(Abb. 1). Der Drogenkonsum hatte keinen Einfluss auf die Wirksamkeit oder Verträglichkeit der Therapie.[4]

Sofosbuvir/Velpatasvir im klinischen Alltag

Mittlerweile sind auch Daten aus zahlreichen Real-World-Studien zum Einsatz von Epclusa® verfügbar. So untersuchte eine Studie die Wirksamkeit und Sicherheit von Sofosbuvir/Velpatasvir bei mittlerweile 1429 Patienten in der italienischen Region Apulien und fand unabhängig von HCV-GT und Fibrosegrad eine SVR12 von mehr als 99%. In das Register wurden mit unterschiedlichen Genotypen infizierte Patienten sowohl ohne als auch mit Zirrhose unterschiedlicher Grade eingeschlossen und zwischen Juni 2017 und Mai 2018 mit SOF/VEL 400/100mg über 12 Wochen behandelt. Bei einigen mit Genotyp 3 Infizierten kam zusätzlich Ribavirin (RBV) zum Einsatz. Zum Zeitpunkt der Auswertung hatten 1319 Patienten die Therapie bereits 12 Wochen hinter sich. Der Einsatz von RBV war die Ausnahme: Von den 1319 ausgewerteten Patienten hatten 96,6% kein RBV erhalten. Es wurden sowohl Intention-to-Treat- als auch Per-Protocol-Analysen durchgeführt. Die häufigsten Genotypen waren GT 1 und GT 2, die zusammen mehr als drei Viertel der Infektionen ausmachten. Weiters waren 204 Patienten mit GT 3 und 44 Patienten mit GT 4 infiziert. Infektionen mit den GT 5 und 6 wurden nicht gefunden.

Die Auswertung des Registers ergab in dieser Real-World-Population ähnlich hohe SVR-Raten wie in den klinischen Studien. In der ITT-Analyse zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Subgruppen: Die Patienten sprachen unabhängig von Genotyp, Zirrhosegrad oder intravenösem Drogenkonsum gut auf SOF/VEL an. Bei Patienten mit Fibrosegrad 0–1 lag die SVR12 bei 99,7%. Über das gesamte Kollektiv wurde mit zusätzlichem Einsatz von RBV eine SVR12 von 92,7% erreicht im Vergleich zu 98,7% ohne RBV. Bei Patienten mit intravenösem Drogenkonsum lag die SVR12 bei 94,5% – unabhängig von der konkomitanten Einnahme legaler oder illegaler Substanzen (Abb. 2).[5]

Daten zum Einsatz der Dreifachkombination Vosevi® liefert die Frankfurt Resistance Database. Im Rahmen einer rezent präsentierten Analyse wurden die Charakteristika von 31 Patienten ausgewertet, die nach Versagen eines DAA-Regimes mit Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir behandelt wurden. Diese retrospektive Analyse liefert die erste Real-World-Evidenz zum Einsatz dieser Kombination bei vorbehandelten Patienten. Die Analyse fand bei HCV-GT-1- und -GT-4-Patienten eine SVR12 von 100% sowie von 89% bei HVC-GT 3, was bedeutet, dass es bei einem mit HCV-GT 3 infizierten Patienten zu virologischem Versagen kam. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir unabhängig von Zirrhose, Vortherapien oder RAS eine wirksame Retherapie ist.[6] ■

Bericht: **Reno Barth**

Literatur:

1 Feld JJ et al.: N Engl J Med 2015; 373: 2599-607 **2** Foster GR et al.: N Engl J Med 2015; 373: 2608-17 **3** Bourlière M et al.: N Engl J Med 2017; 376: 2134-46 **4** Grebely J et al.: INHSU 2017, #THU-1040 **5** Mangia A et al.: AASLD 2018, Poster 600 **6** Vermehren J et al.: EASL 2018, #THU-347

Entgeltliche Einschaltung
Mit freundlicher Unterstützung durch Gilead Sciences GesmbH
Fachkurzinformation siehe Seite 48
HCV/AT/19-03//1350, Datum der Erstellung: März 2019

HCV in Österreich: Handlungsbedarf gegeben

An der Universität Innsbruck wurden im Rahmen einer Studie tatsächliche HCV-Diagnosen mit epidemiologischen Schätzungen verglichen. Ergebnis: Es besteht Handlungsbedarf, wenn das von der WHO vorgegebene Ziel einer Elimination von HCV erreicht werden soll.[1] Wir sprachen mit dem Leiter der Forschungsgruppe, Univ.-Prof. Dr. Heinz Zoller von der Innsbrucker Universitätsklinik für Innere Medizin I.

Unser Gesprächspartner:
Univ.-Prof. Dr. **Heinz Zoller**
Hepatologisches Labor Innsbruck
Universitätsklinik für Innere Medizin I
Medizinische Universität Innsbruck
E-Mail: heinz.zoller@i-med.ac.at

Herr Professor Zoller, Sie fanden in Ihrer Studie Hinweise auf eine zu niedrige Detektionsrate von HCV-Infektionen in Tirol. Wie gelangten Sie zu diesem Ergebnis?

H. Zoller: Wir haben die Hepatitis-C-Neudiagnosen der letzten 15 Jahre in Tirol verglichen mit einem vom Center for Disease Analysis entwickelten Modell, das eine Abschätzung der HCV-Prävalenz in einer Region erlaubt. Wir haben also tatsächlich diagnostizierte Infektionen mit den erwarteten Infektionen verglichen. Das ist in Tirol möglich, weil wir aufgrund der hohen Zentralisierung sicher sein können, dass alle diagnostizierten Fälle auch tatsächlich bei uns gemeldet werden.

Tirol bietet sich also als Region für eine derartige Studie besonders an. Doch wie weit kann man die Ergebnisse zum Beispiel auf Wien übertragen?

H. Zoller: Insgesamt ist das Verhältnis zwischen Stadt- und Landbevölkerung entscheidend dafür, wie viele Infektionen diagnostiziert werden. Insofern kann man Tirol sicher schwer mit Wien vergleichen. Man könnte argumentieren, dass in Wien die Zahl der HCV-Infizierten aufgrund des verbreiteteren i.v. Drogenabusus höher ist. Man könnte auch argumentieren, dass in Tirol aufgrund der längeren Zufahrtszeiten zu den Zentren weniger Diagnosen gestellt werden. Die Annahme, dass rund ein Drittel der Infektionen unerkannt bleibt, dürfte aber im Wesentlichen auf ganz Österreich zutreffen.

Kann man bei den Diagnosen einen Trend erkennen?

H. Zoller: Bei den Neudiagnosen sehen wir, dass es bei den Infektionen um das Jahr 2000 einen Peak gegeben hat – das sind die älteren Patienten. Wir sehen aber auch einen kleineren Gipfel bei jüngeren Patienten und können davon ausgehen, dass es nach wie vor Neuinfektionen gibt. Für Tirol schätzen wir die Zahl auf rund 70 bis 80 pro Jahr. Das heißt, jede Woche stecken sich ein bis zwei Personen mit dem HCV an.

Und wie kommt es zu diesen Übertragungen? Wer zählt zu den Risikogruppen?

H. Zoller: Der häufigste Übertragungsweg ist heute der intravenöse Drogenkonsum. In Österreich entfallen die Neuinfektionen fast zur Gänze auf diese Population. Zwei Drittel der Bürde durch Hepatitis C tragen Personen in Opiatsubstitution oder mit intravenösem Drogenkonsum. Eine gewisse Rolle spielt auch Migration durch die Zuwanderung von Personen aus Regionen mit hoher HCV-Prävalenz.

Die WHO plant ja die Elimination von HCV. Bewegen wir uns in diese Richtung?

H. Zoller: In einem weiteren Schritt haben wir die Behandlungszahlen in die berechneten Infektionszahlen modelliert. Und diese Berechnung ergab, dass wir, wenn wir nur Fälle behandeln, die über opportunistisches Screening entdeckt werden, die von der WHO vorgegebenen Ziele im Rahmen der geplanten Elimination von HCV nicht erreichen werden. Es wird also zusätzliche Anstrengungen brauchen. Bis 2030 müssen wir 996 Infizierte behandeln, um auf diesem Weg 1250 Fälle von Hepatitis C zu heilen oder zu verhindern. Wir nehmen eine Heilungsrate von 125 Prozent an, weil wir da auch die verhinderten Neuinfektionen hineinrechnen. Besonders bei den Personen mit intravenösem Drogenkonsum verhindert die Therapie der Infizierten, dass sich weitere Personen anstecken.

Wie lässt sich diese suboptimale Situation verbessern?

H. Zoller: Um mehr behandeln zu können, müsste man mehr diagnostizieren. Wie wollen wir das erreichen? Wir müssen zunächst die Stakeholder an einen Tisch bringen. Ansprechpartner sind die Amtsärzte, die einerseits die Meldung der HCV-Infektionen entgegennehmen, andererseits aber auch die Bewilligung zur Opiatsubstitution erteilen. Das bedeutet, dass die relevanten Informationen zu dieser Patientengruppe bei den Amtsärzten zusammenlaufen. Wir müssen durchsetzen, dass Substitutionspatienten und andere Personen, die intravenös Drogen konsumieren, einmal im Jahr auf HCV getestet werden. Dann müssen wir für einen niedrigschwelligen Zugang zur Therapie sorgen, damit diese Patienten auch sofort behandelt werden.

Außerdem wollen wir erreichen, dass der Test auf HCV bei Personen im Alter zwischen 45 und 65 Jahren in die Gesundenuntersuchungen aufgenommen wird. ■

Interview: **Reno Barth**

Literatur:

1 Schaefer B et al.: Disease burden of hepatitis C in the Austrian state of Tyrol. Epidemiological data and model analysis to achieve elimination by 2030. PLoS One 2018; 13(7): e0200750

Entgeltliche Einschaltung
Mit freundlicher Unterstützung durch die Gilead Sciences GesmbH
Fachkurzinformation siehe Seite 48
HCV/AT/19-03//1350, Datum der Erstellung: März 2019

JEDER GEHEILTE PATIENT BRINGT UNS EINEN SCHRITT NÄHER ANS ZIEL.*

EPCLUSA®▼
sofosbuvir/velpatasvir

GEMEINSAM HEILEN WIR,
GEMEINSAM ELIMINIEREN WIR.

* EASL definiert Heilung als SVR12: Sustained Virological Response, kein Nachweis HCV-spezifischer RNA 12 Wochen nach Therapieende. (EASL - European Association for the Study of the Liver). J Hepatol 2018. Article in press. DOI: https://doi.org/10.1016/j.hep.2018.03.026

Gilead Sciences GesmbH
Wagramer Straße 19, A-1220 Wien

EPC/AT/19-02//1112; Erstellungsdatum: Februar 2019
Fachkurzinformation siehe Seite 48

GILEAD

T. Resch, Innsbruck
S. Schneeberger, Innsbruck

Lebertransplantation – die Zukunft bei kolorektalen Lebermetastasen?

Die Hälfte aller Patienten mit kolorektalem Karzinom (CRC) entwickelt im Laufe ihres Krankheitsverlaufes Lebermetastasen. Besteht hierbei keine Möglichkeit zur chirurgischen Resektion, so galt dies lange als Zustand mit infauster Prognose. Wie auf der diesjährigen 35. ACO-ASSO-Jahrestagung – Kolorektales Karzinom dargestellt, ergeben sich für diese Situation nunmehr durch rezente Erkenntnisse in der Transplantationsmedizin neue Behandlungsmöglichkeiten.

KEYPOINTS

- *Entgegen den enttäuschenden Ergebnissen in den frühen 1990er-Jahren attestieren aktuelle Studien der LT für hepatale, nicht resektable CRC-Metastasen ein 5-Jahres-Überleben, welches sich jenem der LT aus benigner Indikation annähert.*
- *Moderne Split-Leber-Protokolle stellen einen möglichen Lösungsansatz dar, eine Lebertransplantation für CRC-Metastasen trotz der existierenden Organknappheit durchführen zu können.*
- *Die LT, eingewoben in ein multimodales Therapiekonzept, könnte somit in absehbarer Zukunft für nicht resektable Lebermetastasen eines CRC eine valide Therapieoption darstellen.*
- *Wesentlich ist nun die Generierung höherer Fallzahlen innerhalb multizentrischer, prospektiver Studien, um definitive Gewissheit bzgl. Sicherheit und Effizienz der Anwendung an einer breiten Patientenschaft zu erlangen.*

Das hepatisch metastasierte CRC

Mit jährlich über 1,2 Millionen neu diagnostizierten Fällen repräsentiert das CRC die weltweit dritthäufigste Form von Krebs. Trotz deutlicher Verbesserung der Überlebensraten innerhalb der letzten Jahre bleibt einem beträchtlichen Anteil dieser Patienten ein kurabler Therapieansatz verwehrt. Dies ist vor allem dem Umstand geschuldet, dass das CRC in der Hälfte der Fälle eine Metastasierung aufweist. Hierbei sind vor allem Leber und Lunge als häufigste Zielorgane betroffen. Die chirurgische Resektion solcher CRC-Metastasen stellt die aktuell einzige valide Therapieform dar – auch wenn die konsekutiven Rezidivraten mit Angaben zwischen 30 und 58% nach wie vor sehr hoch sind.[1] Eine chirurgische Resektabilität ist allerdings lediglich in etwa 20–25% gegeben. Fehlt diese Option, so ist die Prognose unter alleiniger Chemotherapie mit einem sich gegen null annähernden 5-Jahres-Überleben in der überwiegenden Zahl der Fälle als infaust zu erachten.[2] Vergegenwärtigt man sich diese Zahlen, so wird nachvollziehbar, dass bereits vor über 20 Jahren Versuche unternommen wurden, einer fehlenden Resektabilität mit anderweitigen therapeutischen Alternativen zu begegnen – allen voran jene der Lebertransplantation (LT).

Lebertransplantation in der onkologischen Therapie

Die LT, und somit die Resektion aller Lebermetastasen mit maximalem Abstand zum Tumor durch Ersatz der Leber als Instrument der onkologischen Therapie, findet heute vor allem in der Behandlung des hepatozellulären Karzinoms (HCC) Anwendung. In Anbetracht der exzellenten Ergebnisse wurde die Indikation zunehmend auch auf andere neoplastische Entitäten ausgeweitet, so etwa auf das epithelioide Hemangioendotheliom (HEHE), neuroendokrine Tumoren (NET) und innerhalb klinischer Studien rezent sogar auf das hiläre Cholangiokarzinom (h-CCA).[3]

Lebertransplantation beim hepatisch metastasierten CRC

Es ist somit wenig verwunderlich, dass das Konzept, die LT auch in der Therapie von nicht resektablen, hepatalen CRC-Metastasen zu etablieren, keineswegs neu ist. Bereits Ende der 1980er- bzw. Anfang der 1990er-Jahre wurden erste Transplantationen durchgeführt.[4] Diese mussten jedoch in Anbetracht unzureichender Ergebnisse, insbesondere eines niedrigen Gesamtüberlebens, eingestellt werden. Der Ansatz wurde zwischenzeitlich verlassen – auch wenn die ungünstigen Ergebnisse zu einem großen Teil wohl durch andere Einflussfaktoren als die maligne Indikation bedingt waren. Dies wird umso offensichtlicher, wenn man bedenkt, dass die damalige Mortalität nach LT bei 30% lag.[5]

Erst die innerhalb der letzten Jahrzehnte erfolgten zahlreichen Verbesserungen hinsichtlich des radiologischen Stagings und des perioperativen Managements der LT sowie die Etablierung moderner, immunsupprimierender Substanzen mit einem etwas besseren onkologischen Wirkungsprofil (z.B. der mTOR-Inhibitor Rapamycin) bereiteten die Basis der Reevaluation der LT zur Behandlung des hepatal metastasierten CRC.[1]

SECA-I

Die Anwendung der LT zur Behandlung nicht resektabler Lebermetastasen eines CRC wurde im Rahmen des SECA-I-Trials mit großem Erfolg verwirklicht. 2013 wurden die Erkenntnisse aus dieser in Oslo durchgeführten, prospektiven Pilotstu-

die in den „Annals of Surgery“ veröffentlicht. Sie beinhaltete 21 CRC-Patienten mit ausschließlich die Leber betreffenden, nicht resektablen Metastasen und vorangegangener Sanierung des Primums plus zumindest 6 Monaten Chemotherapie. Das Gesamtüberleben nach 1, 3 und 5 Jahren betrug 95%, 68% und 60%. Diese beeindruckenden Ergebnisse zeigten, dass mittels LT Überlebensraten erreicht werden können, welche mit jenen von Patienten nach LT mit benigner Indikation verglichen werden können. Rezidive von Metastasen, vor allem in der Lunge, wurden häufig beobachtet, waren in der Mehrzahl der Fälle jedoch einer Resektion zugänglich.[6]

Bemerkenswert ist auch eine Nachuntersuchung einer Subgruppe von Patienten, welche trotz besonders schweren Krankheitsverlaufs in die SECA-I-Studie eingeschlossen wurden. Alle sechs Patienten wiesen zu diesem Zeitpunkt sowohl einen extensiven Tumorload auf (8–35 Filiae, die größten zwischen 2,8 und 13 cm) als auch gleichzeitig eine progressive Erkrankung unter laufender Chemotherapie. Die Analyse ergab ein Gesamtüberleben nach Transplantation von 41 Monaten, mit einem Kaplan-Meier-kalkulierten 5-Jahres-Überleben von 44%. Somit konnte selbst dieser Subgruppe ein deutlich besseres Outcome attestiert werden, als bislang durch jedwede andere publizierte Therapieoption beschrieben wurde.[7]

SECA-II

Trotz oder vielleicht gerade wegen ihrer bestechend guten Ergebnisse warf die SECA-I-Studie eine Reihe wesentlicher Fragen auf. So etwa, ob man eine LT auch Patienten mit resektablen Metastasen zukommen lassen sollte. Immerhin liegt das akzeptierte 5-Jahres-Überleben nach Resektion bei 40–50% und <40% bei Vorliegen von mehr als 3 Metastasen, was jeweils ein geringeres Überleben verglichen mit SECA-I darstellt.[8] Genau dieser Frage widmet sich die nachfolgende SECA-II-Studie des Teams aus Oslo. Die als Phase-III-Studie konzipierte, randomisierte Studie vergleicht Überleben sowie Quality of Life (QoL) bei Patienten mit hepatalen CRC-Metastasen nach Resektion oder LT. Der primäre Endpunkt ist das Gesamtüberleben nach 10 Jahren.[1] Eine erste Zwischenauswertung von 15 Patienten, präsentiert am Annual Congress of the International Liver Transplantation Society in Lissabon 2018, ist vielversprechend: Auch bei diesem Patientenkollektiv wird von einem 5-Jahres-Überleben berichtet, welches jenem von LT-Patienten mit nicht maligner Indikationsstellung gleicht.[8]

RAPID

Auch wenn die beschriebenen Ergebnisse überzeugen, so lässt sich das Gewicht eines kritischen Arguments nicht leugnen: Wird ein Lebertransplantat an einen Patienten mit CRC alloziert, so fehlt dieses in Zeiten der noch immer vorhandenen Organknappheit einem anderen Patienten auf der Warteliste. Diesem moralisch-ethischen Dilemma konnte 2015 mit dem sogenannten RAPID-Protokoll wirkungsvoll begegnet werden (RAPID: Resection And Partial Liver Segment 2/3 Transplantation With Delayed Total Hepatectomy). Nach diesem neuartigen Ansatz werden anstatt der gesamten Spenderleber nur deren Segmente II und III verwendet, während die Segmente I und IV–VIII an einen zweiten Patienten transplantiert werden. Da die Segmente II und III für einen erwachsenen Empfänger in der Regel zu klein sind, erfolgt zunächst nur die Resektion der Segmente I–III beim Empfänger. Diese werden nun durch das Spender-Split-Graft ersetzt. Durch Drosselung der Blutzufuhr zu der verbliebenen (tumorbefallenen) Restleber wird das Wachstum der transplantierten Leber ermöglicht. Eine Entfernung der kranken Restleber erfolgt erst nach einigen Wochen, wenn das Split-Graft zu einer ausreichenden Größe herangewachsen ist.[9]

„Erst die innerhalb der letzten Jahrzehnte erfolgten zahlreichen Verbesserungen hinsichtlich des radiologischen Stagings und des perioperativen Managements der LT sowie die Etablierung moderner, immunsupprimierender Substanzen mit einem etwas besseren onkologischen Wirkungsprofil (z.B. der mTOR-Inhibitor Rapamycin) bereiteten die Basis der Reevaluation der LT zur Behandlung des hepatal metastasierten CRC.“

Nach Erstbeschreibung der Machbarkeit wird das RAPID-Konzept in Oslo aktuell im Rahmen eines prospektiven Trials an einem größeren Patientenkollektiv angewandt (NCT02215889). Mit Spannung dürfen auch die Ergebnisse der laufenden LIVERT(W)OHEAL-Studie der Universität Tübingen, Deutschland, erwartet werden, die das RAPID-Konzept im Rahmen einer Leberlebendspende anwendet (NCT03488953).[8] ■

Autoren:
Dr. **Thomas Resch**
Ao. Univ.-Prof. Dr. **Stefan Schneeberger** MBA
Univ.-Klinik für Viszeral-,
Transplantations- und Thoraxchirurgie
Medizinische Universität Innsbruck
E-Mail: thomas.resch@i-med.ac.at
E-Mail: stefan.schneeberger@i-med.ac.at
■1502

Literatur:

1 Moris D et al.: Liver transplantation for unresectable colorectal liver metastases: a systematic review. J Surg Oncol 2017; 116(3): 288-97 **2** Misiakos EP et al.: Current treatment for colorectal liver metastases. World J Gastroenterol 2011; 17(36): 4067-75 **3** Resch T et al.: Liver transplantation for hilar cholangiocarcinoma (h-CCA): Is it the right time? Transl Gastroenterol Hepatol 2018; 3: 38 **4** Muhlbacher F et al.: Is orthotopic liver transplantation a feasible treatment for secondary cancer of the liver? Transplant Proc 1991; 23(1 Pt 2): 1567-8 **5** Toso C et al.: Liver transplantation for colorectal liver metastasis: survival without recurrence can be achieved. Liver Transpl 2017; 23(8): 1073-6 **6** Hagness M et al.: Liver transplantation for nonresectable liver metastases from colorectal cancer. Ann Surg 2013; 257(5): 800-6 **7** Dueland S et al.: Is liver transplantation an option in colorectal cancer patients with nonresectable liver metastases and progression on all lines of standard chemotherapy? Ann Surg Oncol 2015; 22(7): 2195-200 **8** Andres A et al.: Transplantation for colorectal metastases: on the edge of a revolution. Transl Gastroenterol Hepatol 2018; 3: 74 **9** Line PD et al.: A novel concept for partial liver transplantation in nonresectable colorectal liver metastases: the RAPID concept. Ann Surg 2015; 262(1): e5-9

M. Mandorfer, Wien

Alpha-1-Antitrypsin-Mangel

Die Leber im Fokus

Der folgende Artikel gibt einen Überblick über aktuelle Erkenntnisse zur Pathogenese und zu den therapeutischen Maßnahmen beim Alpha-1-Antitrypsin-Mangel mit Leberbeteiligung beim erwachsenen Patienten.

Pathogenese

Beim Gesunden wird Alpha-1-Antitrypsin, ein Serinproteaseinhibitor (daher rührt der Genname SERPINA1), in den Hepatozyten gebildet. Es wird in die Blutzirkulation freigesetzt, über die es unter anderem die Lunge erreicht. Dort verhindert es als Inhibitor der Neutrophilenelastase den Abbau von Elastin. Fehlt Alpha-1-Antitrypsin in der Lunge („loss of function"), kommt es zur Ausbildung des panlobulären Emphysems.[1] Zusätzlich dürften auch zirkulierende Polymere (extrazellulärer „toxic gain of function") eine Rolle spielen.

Bei der Leberbeteiligung durch das Pi*Z-Allel handelt es sich im Gegensatz dazu um einen intrazellulären „toxic gain of function". Das missgefaltete Protein akkumuliert in den Hepatozyten und es bilden sich Einschlusskörperchen, die mittels Periodic-Acid-Schiff-Diastase(PAS-D)-Färbung dargestellt werden können. Beim Pi*Null-Allel fehlt dieser „toxic gain of function". Daher kommt es trotz schwerster Lungenbeteiligung („loss of function") zu keiner Lebererkrankung.

Der direkte Zusammenhang zwischen Akkumulation des missgefalteten Proteins und der Entwicklung einer Leberfibrose/-zirrhose wurde zwar seit Langem postuliert, konnte jedoch erst durch eine rezente, auf den Leberbiopsien von 94 Pi*ZZ-Patienten basierende Arbeit von Clark et al. hinreichend belegt werden.[2] In dieser zeigte sich ein klarer Zusammenhang zwischen der Menge an PAS-D-gefärbten Granulae (intrazellulärer „toxic gain of function") und dem Leberfibrosegrad.

Epidemiologie und Diagnostik der Leberbeteiligung

Pi*ZZ bzw. Pi*SZ

Während die Lebererkrankung im Kindes- und Jugendalter bereits umfangreich untersucht wurde, liegen wenige Daten zur Häufigkeit und Schwere der bereits 1986 beschriebenen Leberbeteiligung im Erwachsenenalter vor.[3] Studien zu dieser Fragestellung wurden besonders dadurch erschwert, dass Leberbiopsien nur bei selektionierten Patienten (z. B. mit einer erhöhten Vortestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Leberfibrose) durchgeführt werden können, womit darauf basierte Studien den Grad der Leberfibrose in der Regel überschätzen („Spitze des Eisberges").[4]

Umgekehrt zeigt nur ein kleiner Teil der Patienten mit Alpha-1-Antitrypsin-Mangel erhöhte Leberenzyme. Dies legt nahe, dass sie, zumindest bei Anwendung der üblichen Cut-off-Werte, wenig sensitiv für die Detektion einer Leberbeteiligung sind.[5] Dies bestätigte sich mit Ausnahme der γ-Glutamyltransferase (GGT) auch in der rezenten Biopsie-kontrollierten Arbeit von Clark et al.[2] Nicht invasive, Ultraschall-basierte Elastografieverfahren wie die transiente Elastografie (TE) erlauben es, den Grad der Leberfibrose/-verfettung abzuschätzen. Sie wurden vor Kurzem auch für den Alpha-1-Antitrypsin-Mangel durch einen Vergleich mit dem diagnostischen Goldstandard, der Leberbiopsie, validiert.[2] Um die Evidenzlücke „Prävalenz der Leberbeteiligung im Erwachsenenalter" zu schließen, wurden eine österreichische und eine europaweite Studie initiiert, in denen Betroffene systematisch mittels TE untersucht wurden.

In die österreichische Studie wurden sowohl Patienten (28 Pi*ZZ und 3 Pi*SZ) als auch Angehörige (Pi*MZ und Pi*MS) eingeschlossen. Bei Patienten (Pi*ZZ/Pi*SZ) wurde in 23 % eine signifikante Leberfibrose (Lebersteifigkeit ≥ 7,1 kPa) festgestellt; erfreulicherweise lag die Häufigkeit der fortgeschrittenen Leberfibrose (≥ 9,5 kPa – Patienten mit hohem Risiko, Komplikationen einer Leberzirrhose zu entwickeln) bei nur 3 %.[6] Während die Prävalenz der signifikanten Leberfibrose (24 %) mit jener, die in der europäischen Studie beobachtet wurde, vergleichbar war, lag die Prävalenz der fortgeschrittenen Leberfibrose europaweit höher (14 %, obwohl über einen höheren Cut-off von ≥ 10 kPa definiert). Diese mutmaßliche Diskordanz ist wahrscheinlich auf die geringe Fallzahl bzw. die große Schwankungsbreite in der österreichischen Studie zurückzuführen.[6,7]

Interessanterweise fand sich bei 65 % der Patienten der österreichischen und 61 % der Patienten der europäischen Kohorte (Pi*ZZ/Pi*SZ) ein Hinweis auf das Vorliegen einer Leberverfettung.[6,7] Dies ist besonders vor dem Hintergrund der Resultate der europäischen Studie relevant, die noch nicht als Originalarbeit publiziert ist. Sie konnte nämlich einen Zusammenhang zwischen Leberverfettung/Adipositas und dem Vorliegen einer Leberfibrose herstellen.[7] Diese Beobachtung deckt sich auch mit den Ergebnissen von histologischen Untersuchungen: Dawwas et al. beobachteten einen Zusammenhang zwischen Leberfibrose und hohem BMI.[4] Clark et al. beschrieben das assoziierte metabolische Syndrom als Hauptrisikofaktor.[2] Folglich dürfte das Vorliegen einer Fettleber oder einer Adipositas das Risiko erhöhen, eine Leberfibrose und in weiterer Folge -zirrhose zu entwickeln. Dies könnte sich durch den damit einhergehenden Stress auf das endoplasmatische Retikulum („2nd hit") erklären. Darüber hinaus ist das männliche Geschlecht ein reproduzierbarer Risikofaktor für das Vorliegen einer Leberfibrose.[2,7,8]

Von den laborchemischen Parametern ist die GGT am engsten mit dem Vorliegen einer Leberfibrose assoziiert, wobei die optimalen Cut-offs mit 21,5 (signifikante Leberfibrose) bzw. 36 IU/ml (fortgeschrittene Leberfibrose) innerhalb des Referenzbereiches vieler Labors liegen.[2] Für den Pi*SZ-Genotyp wurden in einem Abstract kürzlich dem Pi*ZZ-Genotyp ähnliche Prävalenzdaten präsentiert.[9]

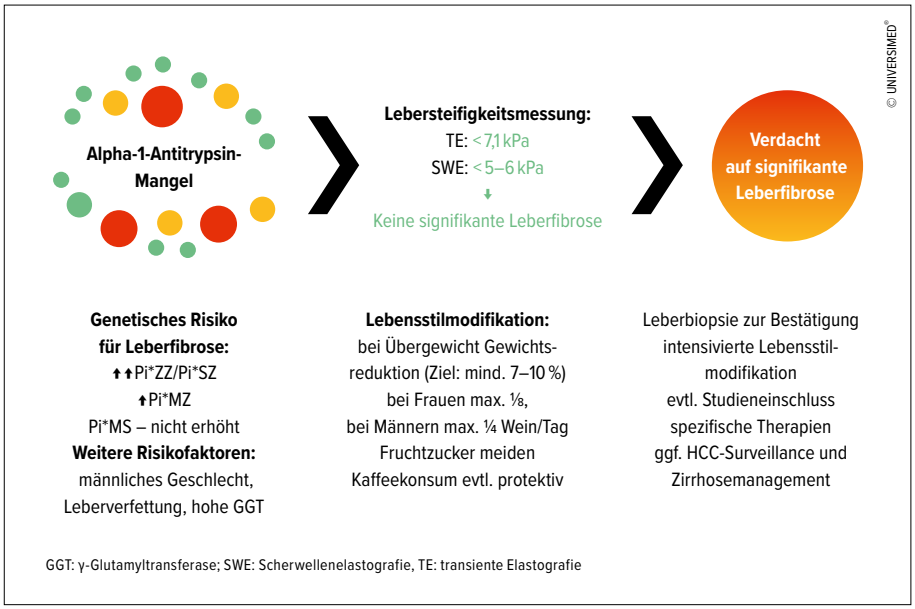


Abb. 1: Risikostratifizierung und Therapie bei Alpha-1-Antitrypsinmangel

Zusammenfassung (Abb. 1)

*Bei circa einem Viertel der Patienten gehen der Pi*ZZ- bzw. Pi*SZ-Genotyp mit einer Leberfibrose und damit seiner Leberbeteiligung einher. Männliches Geschlecht, das Vorliegen der miteinander assoziierten Faktoren Übergewicht, metabolisches Syndrom und Fettleber sowie hohe (aber nicht unbedingt erhöhte) GGT-Werte sind Risikofaktoren für das Vorliegen einer Leberfibrose. Da der Verlauf der Erkrankung durch Lebensstilmodifikation aller Wahrscheinlichkeit nach positiv beeinflusst werden kann und auch spezifische Therapien absehbar sind, sollte jeder Pi*ZZ- bzw. Pi*SZ-Patient mittels eines nicht invasiven Verfahrens untersucht werden. Auch bei Pi*MZ-Patienten ist zumindest bei weiteren Noxen (metabolische Risikofaktoren oder relevanter Alkoholkonsum) die Durchführung einer solchen nicht invasiven Untersuchung anzuraten, während beim Pi*MS-Genotyp aus derzeitiger Sicht keine spezifischen Maßnahmen ergriffen werden müssen.*
Sollte ein Hinweis auf eine zumindest signifikante Leberfibrose (Lebersteifigkeit ≥7,1kPa mittels TE oder ≥5–6 kPa mittels Scherwellenelastografie, SWE, gemessen) vorliegen, ist eine Überweisung an ein hepatologisches Zentrum zur weiteren Abklärung (ggf. Leberbiopsie) angezeigt.[15] Bei Übergewicht spielt die Gewichtsreduktion (Ziel: mind. 7–10 %) eine zentrale Rolle in der Lebensstilmodifikation. Laufende klinische Studien untersuchen die Effektivität einer Reduktion der Produktion des missgefalteten Proteins mittels der RNAi ARC-AAT bzw. einer Steigerung des Abbaus durch Carbamazepin. Sofern bereits eine „compensated advanced chronic liver disease" (cACLD)/Zirrhose vorliegt, darf nicht auf die HCC-Surveillance bzw. das Zirrhosemanagement vergessen werden.[16]

Pi*MZ und Pi*MS

Auch bezüglich des Pi*MZ-Genotyps gibt es neue Erkenntnisse: Bei Vorliegen anderer Lebererkrankungen (z. B. alkoholische und nicht alkoholische Fettleber) stellt die Heterozygotie den stärksten bisher beschriebenen genetischen Risikofaktor für die Entwicklung einer Leberzirrhose dar (Odds-Ratios von ca. 6 bis 7). Daher sollte die zugrunde liegende Lebererkrankung bei diesen Hochrisikopatienten besonders konsequent behandelt werden.[10] Dementsprechend zeigte sich bei Patienten mit einer klinisch signifikanten portalen Hypertonie als Ausdruck einer fortgeschrittenen Lebererkrankung auch eine erhöhte Prävalenz des Pi*Z-Allels.[6] Dieses dürfte auch über die Entwicklung einer Leberzirrhose hinaus noch das Fortschreiten der Lebererkrankung begünstigen.[11] Entwarnung darf aus der Sicht des Hepatologen hingegen bei Pi*MS gegeben werden – hier fand sich keine Risikoerhöhung, was sich durch die deutlich geringere Polymerisationstendenz des S-Proteins erklärt.[1]

Allgemeinmaßnahmen

Für den Alpha-1-Antitrypsin-Mangel liegen keine spezifischen Empfehlungen vor. Da aber eine enge Assoziation metabolischer Faktoren mit dem Vorliegen einer signifikanten Leberfibrose besteht, wird auf die Empfehlungen für Patienten mit „non-alcoholic fatty liver disease" (NAFLD) verwiesen.[12] Bei Übergewicht ist eine Gewichtsreduktion (Ziel: mindestens 7–10 %) anzustreben. Diese sollte, vor allem bei Alpha-1-Antitrypsin-Mangel mit Lungenbeteiligung, nur unter ärztlicher Aufsicht durchgeführt werden. Sie gelingt am besten durch eine Reduktion der Kalorienzufuhr (anzustrebendes Defizit 500 bis 1000 kcal/Tag) und drei- bis fünfmal pro Woche körperliches Training (in Summe 150–200 min/Woche). Die Alkoholmenge sollte bei Frauen maximal ein Achtel, bei Männern maximal ein Viertel Wein pro Tag betragen. Fruchtzucker (Fructose; besonders süße Getränke und Fertigprodukte) ist zu vermeiden. Es gibt auch Hinweise, dass die Einhaltung einer mediterranen Diät bzw. reichlich Kaffeekonsum vorteilhaft sind.

Spezifische Therapien

Erfreulicherweise sind auch über diese Lifestyle-Maßnahmen hinausgehende, medikamentöse Therapieoptionen für die Leberbeteiligung bei Alpha-1-Antitrypsinmangel absehbar. Die Akkumulation des missgefalteten Proteins ergibt sich aus einem Ungleichgewicht zwischen Produktion und Abbau. Somit basieren die Therapieansätze auf:

- einer Reduktion der Produktion: Durch eine Hepatozyten-gezielte RNA-Interferenz mittels der RNAi ARC-AAT konnte sowohl bei gesunden Probanden als auch bei Pi*ZZ-Patienten eine deutliche und lang anhaltende Reduktion des zirkulierenden Alpha-1-Antitrypsins erzielt werden.[13] Therapieziel wäre es, durch eine temporäre Reduktion der Produktion eine histologische Verbesserung zu erzielen. Diese Substanz

wird im Rahmen einer Phase-II/III-Studie in Kürze auch in Österreich verfügbar sein. Es ist jedoch in Anbetracht des Grundsatzes „primum non nocere" anzumerken, dass diese Therapie nur bei Patienten mit signifikanter Lebererkrankung und unter engmaschiger lungenfachärztlicher Kontrolle/Substitutionstherapie Anwendung finden sollte.

- einer Steigerung des Abbaus: Carbamazepin induziert Autophagie, wodurch in einer experimentellen Studie die Menge an hepatozellulären Einschlusskörperchen reduziert werden konnte.[14] Eine entsprechende multizentrische Phase-II-Studie wird derzeit in den USA durchgeführt. ■

Autor:
Priv.-Doz. Dr. med. univ. et scient. med.
Mattias Mandorfer
Vienna Hepatic Hemodynamic Lab
Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie
Universitätsklinik für Innere Medizin III
Medizinische Universität Wien
E-Mail: mattias.mandorfer@meduniwien.ac.at

■1007◆

Literatur:

1 Lomas DA et al.: Update on alpha-1 antitrypsin deficiency: new therapies. J Hepatol 2016; 65: 413-24 **2** Clark VC et al.: Clinical and histologic features of adults with alpha-1 antitrypsin deficiency in a non-cirrhotic cohort. J Hepatol 2018; 69: 1357-64 **3** Eriksson S et al.: Risk of cirrhosis and primary liver cancer in alpha 1-antitrypsin deficiency. N Engl J Med 1986; 314: 736-9 **4** Dawwas MF et al.: Prevalence and risk factors for liver involvement in individuals with PiZZ-related lung disease. Am J Respir Crit Care Med 2013; 187: 502-8 **5** Clark VC et al.: Liver test results do not identify liver disease in adults with alpha(1)-antitrypsin deficiency. Clin Gastroenterol Hepatol 2012; 10: 1278-83 **6** Mandorfer M et al.: Liver disease in adults with alpha1-antitrypsin deficiency. United European Gastroenterol J 2018; 6: 710-8 **7** Hamesch K et al.: Liver fibrosis and metabolic alterations in adults with homozygous alpha1-antitrypsin deficiency (PiZZ genotype). J Hepatol 2018; 68: S80 **8** Bowlus CL et al.: Factors associated with advanced liver disease in adults with alpha1-antitrypsin deficiency. Clin Gastroenterol Hepatol 2005; 3: 390-6 **9** Pereira V et al.: Liver disease in alpha-1 antitrypsin deficiency: from non-invasive evaluation to liver biopsy. Hepatology 2018; 68: 720A-1A **10** Strnad P et al.: Heterozygous carriage of the alpha1-antitrypsin PiZ variant increases the risk to develop liver fibrosis. Z Gastroenterol 2018; 56: A2.7 **11** Schaefer B et al.: Heterozygosity for the alpha-1-antitrypsin Z allele in cirrhosis is associated with more advanced disease. Liver Transpl 2018; 24: 744-51 **12** European Association for the Study of the Liver, European Association for the Study of Diabetes, European Association for the Study of Obesity: EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol 2016; 64: 1388-402 **13** Turner AM et al.: Hepatic-targeted RNA interference provides robust and persistent knockdown of alpha-1 antitrypsin levels in ZZ patients. J Hepatol 2018; 69: 378-84 **14** Hidvegi T et al.: An autophagy-enhancing drug promotes degradation of mutant alpha1-antitrypsin Z and reduces hepatic fibrosis. Science 2010; 329: 229-32 **15** Mulazzani L et al.: Different techniques for ultrasound liver elastography. J Hepatol 2019; in press **16** Reiberger T et al.: Austrian consensus guidelines on the management and treatment of portal hypertension (Billroth III). Wien Klin Wochenschr 2017; 129: 135-58

Vedolizumab (Entyvio®)

Überlegene Rate an klinischen Remissionen vs. Adalimumab in der weltweit ersten Head-to-Head-Studie zur Colitis ulcerosa

Vedolizumab ist Adalimumab überlegen beim Erreichen klinischer Remission und Mukosaheilung zu Woche 52 bei Patienten mit moderat bis schwer aktiver Colitis ulcerosa.

Takeda gab kürzlich die Ergebnisse der Phase-IIIb-VARSITY-Head-to-Head-Studie bekannt, in der gezeigt werden konnte, dass das darmselektive Biologikum Vedolizumab (Entyvio®) dem Anti-Tumor-Nekrose-Faktor-Alpha(Anti-TNFα)-Biologikum Adalimumab (Humira®) bei der Erreichung der klinischen Remission* bei Patienten mit moderat bis stark aktiver Colitis ulcerosa in Woche 52 signifikant überlegen war. Die Daten zeigten mit einer statistischen Signifikanz, dass zu Woche 52 31,3% (n=120/383) der Patienten, die Vedolizumab intravenös (i.v.) erhielten, den primären Endpunkt der klinischen Remission erreichten, im Vergleich zu 22,5% (n=87/386) der Patienten, die mit Adalimumab subkutan (s.c.) behandelt wurden (p=0,0061). Diese Ergebnisse wurden am 9. 3. 2019 im Rahmen einer mündlichen Präsentation (OP34) auf dem 14. Kongress der Europäischen Organisation für Crohn's und Colitis (ECCO) in Kopenhagen, Dänemark, veröffentlicht.[1] Darüber hinaus war die Behandlung mit Vedolizumab zu Woche 52 mit signifikant höheren Raten an Mukosaheilung verbunden**: 39,7% der Patienten, die mit Vedolizumab behandelt wurden, im Vergleich zu 27,7% der Patienten, die mit Adalimumab behandelt wurden, konnten das Behandlungsziel der Mukosaheilung erreichen (p=0,0005). Ein statistisch nicht signifikanter Unterschied zugunsten von Adalimumab zeigte sich bei dem Prozentsatz der Patienten, die zu Studienbeginn orale Kortikosteroide einnahmen, diese absetzen konnten und sich zu Woche 52 in klinischer Remission*** befanden.

Obwohl die Studie nicht dem Vergleich der Sicherheit der beiden Biologika diente, wiesen Patienten unter Therapie mit Vedolizumab im Verlauf von 52 Wochen eine geringere Rate unerwünschter Ereignisse auf als Patienten unter Therapie mit Adalimumab (62,7% vs. 69,2%). Auch die Infektionsraten waren unter Vedolizumab geringer als unter Adalimumab (33,5% vs. 43,5%). Die Rate an schwerwiegenden Nebenwirkungen war unter Vedolizumab ebenfalls niedriger als unter Adalimumab (11% vs. 13,7%).[1] ■

* Primärer Endpunkt: klinische Remission, definiert als vollständiger Mayo-Score ≤2 Punkten und kein Subscore >1 Punkt[2]
** Sekundärer Endpunkt: Mukosaheilung, definiert als endoskopischer Mayo-Subscore ≤1 Punkt. Mayo-Score: Messinstrument zur Bewertung der Krankheitsaktivität bei Colitis ulcerosa anhand klinischer und endoskopischer Parameter[2]
*** Sekundärer Endpunkt: Kortikosteroid-freie Remission, definiert als Patienten, die zur Basislinie (Woche 0) orale Kortikosteroide verwendeten, die Einnahme einstellten und sich zu Woche 52 in klinischer Remission befanden[2]

Literatur:

1 Schreiber S et al.: VARSITY: A double-blind, double-dummy, randomised, controlled trial of vedolizumab versus adalimumab in patients with active ulcerative colitis. Presented at the 14th Congress of the Crohn's and Colitis Organisation (ECCO), Copenhagen, Denmark. Oral presentation #OP34 (Saturday March 9, 2019, 09:40-09:50). **2** An efficacy and safety study of vedolizumab intravenous (IV) compared to adalimumab subcutaneous (SC) in participants with ulcerative colitis. ClinicalTrials.gov. Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02497469. Last updated: February 18, 2019. Last accessed: February 2019.

M. Thumshirn, Basel

Ernährung und Reizdarm

FODMAP-Diät – der neue Hype?

Die Diagnose Reizdarmsyndrom (RDS) kann basierend auf den sogenannten Rom-IV-Kriterien mit großer Sicherheit klinisch gestellt werden.[1] Es sollte keine Ausschlussdiagnose sein. Die Diagnose sollte sich auf die typische Symptomatik und eine individuelle, problemorientierte Diagnostik stützen.[1]

KEYPOINTS

- *FODMAPs sind kurzkettige, schwer resorbierbare Kohlenhydrate mit gastrointestinaler Wirkung. Durch ihren endoluminalen osmotischen Effekt, erhöhte Gasproduktion und dadurch intestinale Distension verschlechtern sie Symptome wie Blähungen und abdominelle Schmerzen bei RDS-Patienten.*
- *Positive Studienresultate zur Wirksamkeit einer FODMAP-Diät bei RDS sind kritisch zu bewerten. Die Auswirkung auf das Darmmilieu und der Langzeiteffekt sind noch nicht ausreichend untersucht.*
- *Eine diätetische Beratung (FODMAP-Diät oder konventionelle RDS-Diät) bei motivierten Patienten ist sinnvoll, sollte aber gemeinsam mit einer professionellen Ernährungsberatung erfolgen.*

Einleitung

Die Pathogenese des RDS ist multifaktoriell und wird durch eine Kombination oder komplexe Interaktion verschiedener Faktoren erklärt.[2] Die wichtigsten sind Motilitätsstörungen, eine Störung der gastrointestinalen Sensorik (viszerale Hypersensitivität) und psychosoziale Einflüsse. Verschiedene Motilitätsprobleme können beim Reizdarmsyndrom nachgewiesen werden, z.B. eine beschleunigte oder verzögerte intestinale Transitzeit, ein verstärkter gastrokolischer Reflex oder eine funktionelle Defäkationsstörung mit konsekutiver Obstipation. Die viszerale Hypersensitivität kann sowohl durch eine Herabsetzung der Reizschwelle der sensorischen Innervation des Magen-Darm-Traktes als auch durch eine abnorme Wahrnehmung sensibler viszeraler Stimulationen im zentralen Nervensystem bedingt sein. Viszerale sensible Nerven werden durch eine Vielzahl osmotischer, chemischer und mechanischer endoluminaler Stimuli aktiviert. Experimentelle und klinische Studien konnten mehrere dieser Mechanismen oder Stimuli identifizieren. Diese umfassen eine abnorme mukosale Immunreaktion, ausgelöst durch eine Gastroenteritis (postinfektiöses Reizdarmsyndrom), verschiedene diätetische Komponenten (malabsorbierte Zucker wie Laktose und Fruktose), eine veränderte intestinale Bakterienflora (Dysbiose) sowie endoluminale Substanzen wie kurzkettige Fettsäuren und Gallensalze.

FODMAPs und deren gastrointestinale Effekte

Viele Patienten beschreiben eine Zunahme ihrer Beschwerden nach Genuss bestimmter Nahrungsstoffe wie Fett, rohes Gemüse, Früchte und Milchprodukte.

FODMAP steht als Abkürzung für „**F**ermentable **O**ligo-, **D**i-, **M**onosaccharide **A**nd **P**oyols“. Bei den FODMAPs handelt es sich um kurzkettige Kohlenhydratverbindungen, z.B. Fruktose (Monosaccharid), Laktose (Disaccharid), Fruktane (Oligosaccharide) und mehrwertige Alkohole (Polyole; z.B. Sorbit).

FODMAPs werden im Dünndarm nur schlecht resorbiert und führen als osmotisch wirksame Substanzen zu einem intraluminalen Wassereinstrom und damit zu einer luminalen Distension. Schließlich werden die nicht resorbierten FODMAPs im Kolon durch die mikrobielle Flora verstoffwechselt, wodurch kurzkettige Fettsäuren, Hydrogen und Methan entstehen. Neben einer vermehrten intestinalen Gasbildung kann die Kolonmotilität indirekt auch durch Fettsäuren beeinflusst werden. Bei Patienten mit viszeraler Hypersensitivität können durch diese intraluminalen Stimuli Reizdarmsymptome induziert oder verstärkt werden.

Konzept und Auswirkungen der FODMAP-Diät

Eine FODMAP-arme Diät (meist abgekürzt als FODMAP-Diät bezeichnet) sollte unter professioneller Leitung im Rahmen einer Ernährungsberatung durchgeführt werden und umfasst drei Phasen: eine 1. Phase der FODMAP-Restriktion über 4 bis 8 Wochen, eine 2. Phase der FODMAP-Wiedereinführung über 6 bis 10 Wochen und eine 3. Phase der individuellen Anpassung (Personalisation).

Als Hilfsmittel werden dem Patienten Nahrungsmittellisten ausgehändigt, die die Auswahl der gewünschten Nahrungsmittel erleichtern. Zusätzlich stehen Smartphone-Applikationen oder webbasierte Tabellen zur Verfügung. Ziel der Ernährungsberatung ist, eine ausgewogene Ernährung sicherzustellen. Dies ist von besonderer Bedeutung, da die FODMAP-Diät den Genuss vieler komplexer Kohlenhydrate und Ballaststoffe einschränkt, die für die Funktion des Darmes als wichtig erachtet werden. Unter Studienbedingungen war bei einem Teil der Studienpatienten im Verlauf der Diät auch eine Gewichtsreduktion zu verzeichnen.

Die Langzeitfolgen einer strikten FODMAP-armen Diät sind bisher unbekannt. Aufgrund neuerer Studien ist zu vermuten, dass eine Veränderung der Darmflora mit unklaren Folgeerscheinungen auftreten könnte.

Diäten mit unterschiedlichem FODMAP-Gehalt können die bakterielle Zusammensetzung des Stuhles verändern.[3] Durch die

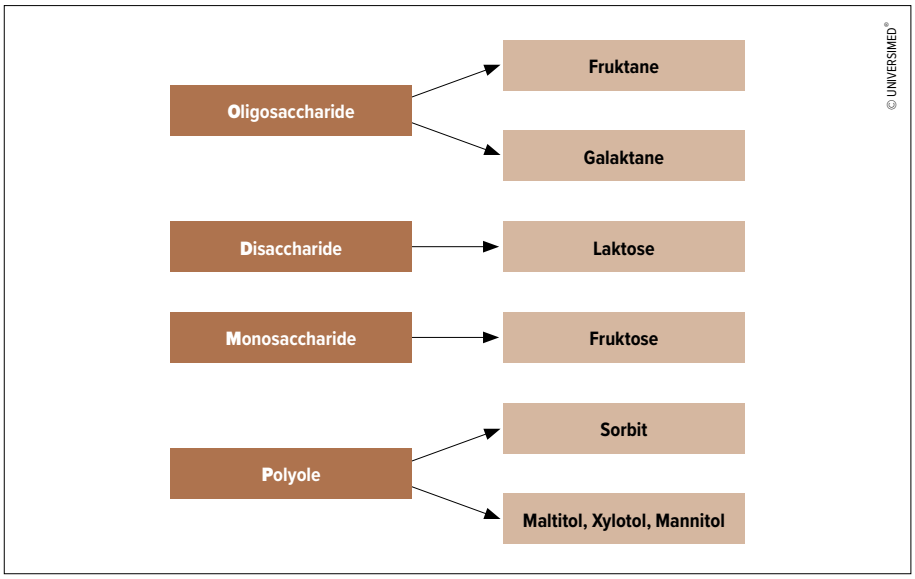


Abb. 1: FODMAP-Komponenten (nach Gibson PR, Shepherd SJ: Aliment Pharmacol Ther 2005; 21: 1399-409)

FODMAP-Diät wurde eine Reduktion der bakteriellen Vielfalt nachgewiesen. Dabei war aber kein Effekt auf die Vielfalt von Bakterien mit vermeintlich positivem Einfluss im Kolonmilieu zu verzeichnen. Eine FODMAP-reiche Diät stimulierte dagegen spezifische Bakteriengruppen mit vermutetem Benefit für die Gesundheit.[3]

Evidenz pro FODMAP-Diät

Mehrere wissenschaftliche Studien konnten zeigen, dass eine FODMAP-Diät zur signifikanten Verbesserung von Reizdarmsymptomen führen kann. In einer prospektiven Crossover-Studie behandelte eine australische Forschergruppe 30 RDS-Patienten und acht gesunde Probanden als Kontrollgruppe über je drei Wochen mit einer typischen australischen Diät oder einer FODMAP-armen Diät. Die FODMAP-arme Diät verringerte sowohl bei Reizdarmpatienten mit Diarrhö als dominantem Symptom als auch bei Reizdarmpatienten mit Obstipation als dominantem Symptom signifikant Blähungen, Flatulenzen und abdominelle Schmerzen. Bei gesunden Kontrollpersonen konnte dagegen kein unterschiedlicher Effekt der Kostformen auf gastrointestinale Symptome beobachtet werden.[4]

In einer kürzlich publizierten Metaanalyse wurden neun Studien zur FODMAP-Diät systematisch hinsichtlich Patientencharakteristika, Auswahl der Kontrollgruppen, Interventionsdauer und -design sowie Studienendpunkte verglichen. Diese Metaanalyse weist zusammenfassend einen positiven Effekt der FODMAP-Diät mit Reduktion gastrointestinaler Beschwerden und Verbesserung der Lebensqualität auf. Allerdings diskutieren die Autoren auch, dass der Langzeiteffekt einer FODMAP-armen Diät und deren Wirksamkeit im Vergleich zu anderen Therapien unbekannt bleiben.[5]

Evidenz kontra FODMAP-Diät

Obwohl die FODMAP-Diät bereits zu einem festen Bestandteil in der Behandlung des Reizdarmsyndroms geworden ist, wird zunehmend Kritik an diesem Therapiekonzept publiziert.

Eine Multicenterstudie mit 76 RDS-Patienten konnte keinen signifikanten Unterschied zwischen einer Behandlung mit einer FODMAP-armen Diät und einer konventionellen RDS-Diät aufzeigen. Mit beiden Diätformen konnten Reizdarmsymptome gleichermaßen verbessert werden.[6]

Ein aktueller systematischer Review zur Qualität von Studien mit FODMAP-armer Diät weist auf mehrere Fehler im Studiendesign und bei der Studienmethodik sowie auf eine Missinterpretation der Daten hin. Diese Analyse umfasst neun randomisierte kontrollierte Studien mit insgesamt 542 Patienten. Kritisiert wird z.B. die Patientenselektion vorwiegend aus spezialisierten Kliniken, die eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse in den Praxisalltag erschwert. Auch sei die korrekte Verblindung der Studienteilnehmer in vielen Studien nicht gewährleistet (ca. 80% der Studienteilnehmer konnten die Art der Diät identifizieren). Zudem werden in keiner Studie die Wiedereinführungsphase der FODMAP-Diät oder der Langzeiteffekt der Diät untersucht.[7] Die Autoren einer weiteren, ähnlichen Metaanalyse schlussfolgern, dass aufgrund der eingeschränkten Qualität der Studien die Evidenz für die Wirksamkeit einer FODMAP-armen Diät gering ist.[8] ■

Autorin:
PD Dr. **Miriam Thumshirn**
Chefärztin, Abteilung Gastroenterologie
St. Claraspital, Basel
E-Mail: miriam.thumshirn@clarunis.ch
■02

Literatur:

1 Lacy BE et al.: Bowel disorders. Gastroenterology 2016; 150: 1393-407 **2** Camilleri M: Peripheral mechanisms in irritable bowel syndrome. NEJM 2012; 367: 1626-35 **3** Halmos EP et al.: Diets that differ in their FODMAP content alter the colonic luminal microenvironment. Gut 2015; 64: 93-100 **4** Halmos EP et al.: A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome. Gastroenterology 2014; 146: 67-75 **5** Schumann D et al.: Low fermentable, oligo-, di-, mono-saccharides and polyol diet in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. Nutrition 2018; 45: 24-31 **6** Böhn L et al.: Diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome as well as traditional dietary advice: a randomized controlled trial. Gastroenterology 2015; 149: 1399-407 **7** Krogsgaard LR et al.: Systematic review: quality of trials on the symptomatic effects of the low FODMAP diet for irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther 2017; 45: 1506-13 **8** Dionne J et al.: A systematic review and meta-analysis evaluating the efficacy of a gluten-free diet and a low FODMAPs Diet in treating symptoms of irritable bowel syndrome. Am J Gastroenterol 2018; 113: 1290-9

© Barbara Klaczak

J. Gruber, Innsbruck

Aktuelle Therapieoptionen bei Gicht

Gicht: neue Medikamente und Ernährung

Die Gicht ist zwar eine seit dem Altertum bekannte Erkrankung, die schon früh als eigene klinische Entität erfasst wurde. Der Einfluss der Natriumuratkristalle auf das Immunsystem und die genaue Rolle der Gichtkristalle für die Entstehung der Entzündung waren aber lange nicht bekannt. Sie ist in den letzten Jahren aufgrund neuer pathophysiologischer Erkenntnisse, besonders durch die Entdeckung der verschiedenen Formen des Zellunterganges, in den Blickpunkt gerückt. Dadurch ergeben sich neue Optionen in der Beeinflussung der Entzündung und damit in der Behandlung des akuten Gichtanfalles sowie der chronischen Gicht.

Zelltod

Natriumuratkristalle aktivieren mehrere „signalling pathways“, induzieren dadurch verschiedene Formen des Zelltodes (Apoptose, Ferroptose, Nekroptose) und führen zur Nekroinflammation (Abb. 1).

Kristall-induzierte zytotoxische Effekte

Monosodiumurat(MSU)-Kristalle induzieren eine epitheliale und mesenchymale Zellnekrose durch eine „receptor-interacting protein kinase 3“(RIPK3)-mediierte Phosphorylierung einer „mixed lineage kinase domain-like“ (MLKL). Diese Form einer regulierten Nekrose wird Nekroptose genannt und wird durch extrazelluläre Signale mithilfe von Tumornekrosefaktor(TNF)-Rezeptor 1, „Toll-like receptor“-(TLR)-4, TLR-3 oder CD-95 getriggert. MSU induziert über denselben Weg auch die Nekrose in neutrophilen Zellen. Diese als neutrophile Nekroptose bezeichnete Form des Zelltodes ist ein zentraler Prozess bei einer akuten Gichtarthritis. Dabei werden vom zerstörten Gewebe Alarmine wie z.B. Interleukin(IL)-1α und „neutrophil-extracellular traps“ (NETs) freigesetzt.

Auch scheint die Apoptose, eine Form des programmierten Zelltodes, bei der Urat-induzierten Nephropathie eine Rolle zu spielen. Ein mitochondrialer Caspase-abhängiger Pathway führt in humanen Nierenzellen durch Induktion von oxidativem Stress zu dieser Art des Zelltodes. Wenn der Apoptoseweg blockiert ist, kann durch TNF auch die Nekroptose getriggert werden.

MSU-Kristalle können auch eine weitere Form des Zelltodes, die Ferroptose, induzieren, direkt durch Supprimierung der Glutathionperoxidase-4 (GPX-4) oder durch Inhibierung von System Xc-, einem Cystin-Glutamat-Antiporter, der die zelluläre Verfügbarkeit von Cystein und Glutathion limitiert. Diese Form des Zelltodes ist morphologisch durch das Vorhandensein von kleineren Mitochondrien mit kondensierten mitochondrialen Membranverdichtungen, die Reduzierung der Cristae und die Ruptur der äußeren mitochondrialen Membran charakterisiert. Der Nukleus hat eine normale Größe und es fehlt die Kondensation des Chromatins. GPX 4, „heat shock protein beta-1“ (HSPB1) und „nuclear factor erythroid 2-related factor 2“ (NRF2) fungieren als negative Regulatoren einer Ferroptose durch Limitierung der Produktion von „reactive oxygen species“ (ROS) und Reduzierung der zellulären Eisenaufnahme.

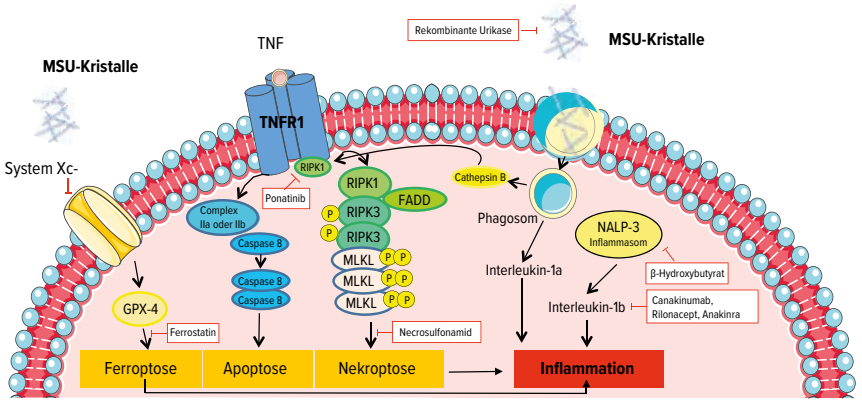
Inflammation

Kristall-induzierte Inflammation

Durch einen Kristall-induzierten Zelltod können in diesen Zellen proinflammatorische Moleküle, z.B. Alarmine, Proteasen oder sogenannte „damage-associated molecular patterns“ (DAMPs) freigesetzt werden. Diese Moleküle haben die Fähigkeit, TLR zu aktivieren. DAMPs inkludieren Nukleoproteine, Histone, ATP und auch die Harnsäure. Durch diese Aktivierung induzieren die Zellen die Expression und Sekretion von Zytokinen sowie Kininen und führen zu einer lokalen Vasodilatation, Schmerzen sowie zu einer endothelialen Dysfunktion mit erhöhter vaskulärer Permeabilität und Adhäsion von Leukozyten. Eine lokale Aktivierung von Komplement kann ebenfalls involviert sein. Dies führt zu den typischen klinischen Symptomen einer Entzündung.

NALP3-Inflammasom

Kristalle können jedoch eine Inflammation auch direkt triggern. Sowohl MSU- als auch CPPD-Kristalle können das NALP3-Inflammasom aktivieren. Inflammasome sind Multiproteinkomplexe, bestehend aus zytosolischen Proteinen wie NLRP3 und ASC, welche die Aktivierung von inflammatorischen Caspasen mediieren. Diese intrazellulären Sensoren sind in der Lage, fremde und körpereigene „danger signals“ zu erkennen und eine Immunantwort zu induzieren. Ein wichtiger Vertreter ist das „NACHT-, LRR-, and pyrin domain-containing protein“(NALP)-Inflammasom. NALPs gehören gemeinsam mit den „nucleotide binding oligomerization domain containing proteins“ (NOD) und anderen Proteinen zur Gruppe der „NOD-like receptors“ (NLR). Zusammen mit den membranassoziierten TLR sind die zytosolisch gelegenen NLR ein Teil des angeborenen Immunsystems und spielen



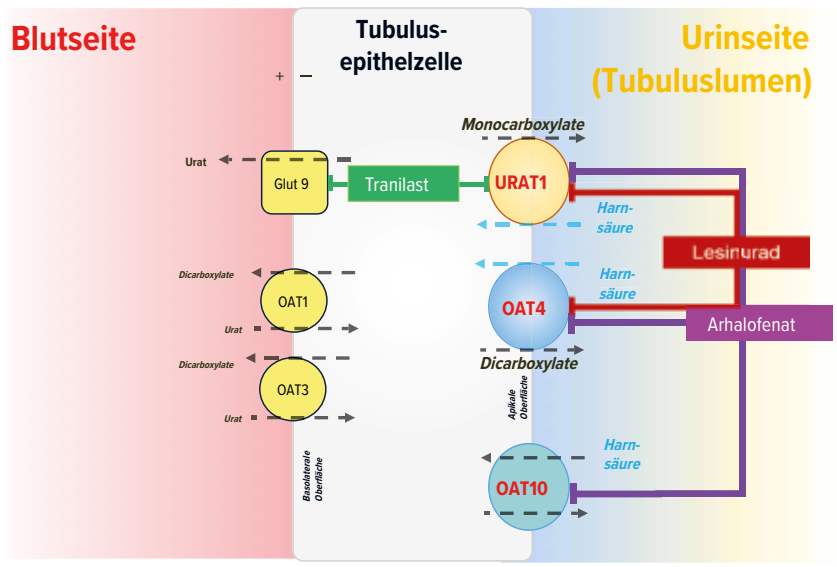
Natriumuratkristalle induzieren verschiedene Formen einer Nekroinflammation. Zu einer Ferroptose (eisenabhängiger nichtapoptischer Zelltod) kommt es direkt durch Supprimierung der Glutathion-peroxidase-4 (GPX-4) oder durch Inhibierung von System Xc-, bei der Apoptose ist Caspase 8 involviert. Ein RIPK3-MLKL-abhängiger Pathway induziert die Nekroptose.
MSU-Kristalle aktivieren das NALP3-Inflammasom und führen dadurch zur Bildung von Interleukin-1β. Potenzielle sowie bereits verfügbare therapeutische Optionen sind in den roten Rechtecken dargestellt.

ASC: apoptosis associated speck like protein
CARD: caspase recruitment domain
GPX-4: glutathione peroxidase-4
FADD: fas-associated protein with death domain
HSPB1: heat shock protein beta-1
MMP-9: matrix metalloproteinase-9
MLKL: mixed lineage kinase domain-like
MIP-2: macrophage inflammatory protein-2
MyD88: myeloid differentiation primary response protein 88
NACHT: NAIP (neuronal apoptosis inhibitory protein), CIITA (MHC class II transcription activator), HET-E (incompatibility locus protein from *Podospora anserina* and TP1(telomerase-associated protein)
NALP3: NACHT, LRR, and pyrin domain-containing protein
NFκ-B: nuclear factor κB
NRF2: nuclear factor erythroid 2-related factor 2
NLR: NOD-like receptor
NOD: nucleotide binding oligomerization domain containing protein
RIPK3: receptor-interacting protein kinase 3
TLR: toll-like receptor
TNFR: tumor necrosis factor (TNF) receptor

Abb. 1: Nekroinflammation sowie NALP3-Inflammason-induzierte Mechanismen der Gichtarthritis

eine wesentliche Rolle bei der Erkennung und der Antwort auf körperfremde Signale. In einer ersten Phase internalisieren Phagozyten die Natriumuratkristalle. Sobald die Partikel phagozytiert sind, stimulieren sie wahrscheinlich über zwei verschiedene Mechanismen das Inflammasom, wobei ein Weg ROS und der zweite Phagozytenproteasen involviert.

Nach der Bindung des Liganden und Freisetzung der NACHT-Domäne wird NALP3 aktiviert und rekrutiert dann zwei Adapterproteine (ASC und Cardinal) sowie Caspase 1. Dieser „Inflammasom" genannte Komplex aktiviert IL-1β über die im Oligomer zusammengeführten Caspase-1-Dimere.



Glut: Glukosetransporter; URAT: Urattransporter; OAT: organic anion transporter

Abb. 2: Wirkungsmechanismus neuer Medikamente bei Gicht

Interleukin-1

In der ersten Phase sezernieren die durch NALP3 aktivierten Monozyten IL-1β. In einer zweiten Phase werden vor allem Synoviozyten aktiviert und durch Vermittlung vom IL-1-Rezeptor und MyD88 die Chemokine Interleukin-8 oder MIP-2 induziert. IL-1 wird hauptsächlich von Monozyten als Antwort auf Infektion oder immunologische Reize produziert. Es verursacht Fieber, niedrigen Blutdruck und die Induktion von anderen proinflammatorischen Zytokinen wie Interleukin-6 (IL-6). Neben einem natürlichen IL-1-Rezeptor-Antagonisten (IL-1RA) bestehen zwei verschiedene Formen von IL-1, nämlich IL-1α und -β. IL-1α und -β werden in einer Proform gebildet, die 31 kd groß ist, wobei pro-IL-1α biologisch aktiv, pro-IL-1β aber biologisch nicht aktiv ist. Beide Formen werden in eine reife Form übergeführt, pro-IL-1β durch „interleukin-1 converting enzyme" (ICE), pro-IL-1α kann z.B. durch Calpain gespalten werden oder durch andere noch nicht näher aufgeklärte Prozesse extrazellullär transportiert und dort durch Proteasen gespalten werden.

Neue Medikamente

Aus diesen pathophysiologischen Mechanismen ergeben sich therapeutische Optionen, die schon in der klinischen Praxis eingesetzt werden und viele neue Möglichkeiten für die zukünftige Behandlung eröffnen (Abb. 1).

Zugelassen wurde inzwischen Lesinurad, ein Hemmer der Harnsäuretransporter URAT1 und OAT4, in Kombination mit einem Xanthin-Oxidase-Inhibitor bei Gichtpatienten, die den Harnsäurezielwert im Serum mit einer adäquaten Dosis eines Xanthin-Oxidase-Inhibitors allein nicht erreicht haben. Interessante neue Entwicklungen sind Arhalofenat, das neben der Blockade von Transportersystemen (URAT1, OAT4, OAT10) auch die IL-1β- Produktion hemmt, und Tranilast, das noch zusätzlich eine antiinflammatorische Aktivität hat (Abb. 2).

Gewichtsreduktion, Trinkmenge und Diät

Langsame Gewichtsreduktion

Bei Übergewicht ist eine langsame Gewichtsreduktion anzustreben, weil mit einer Adipositas erhöhte Serumharnsäurespiegel assoziiert sind. Fastenkuren sind jedoch unbedingt zu vermeiden, da diese aufgrund der Ketoazidose Gichtanfälle provozieren können. Daneben soll auch auf regelmäßige körperliche Aktivität geachtet werden.

Genügende Trinkmenge

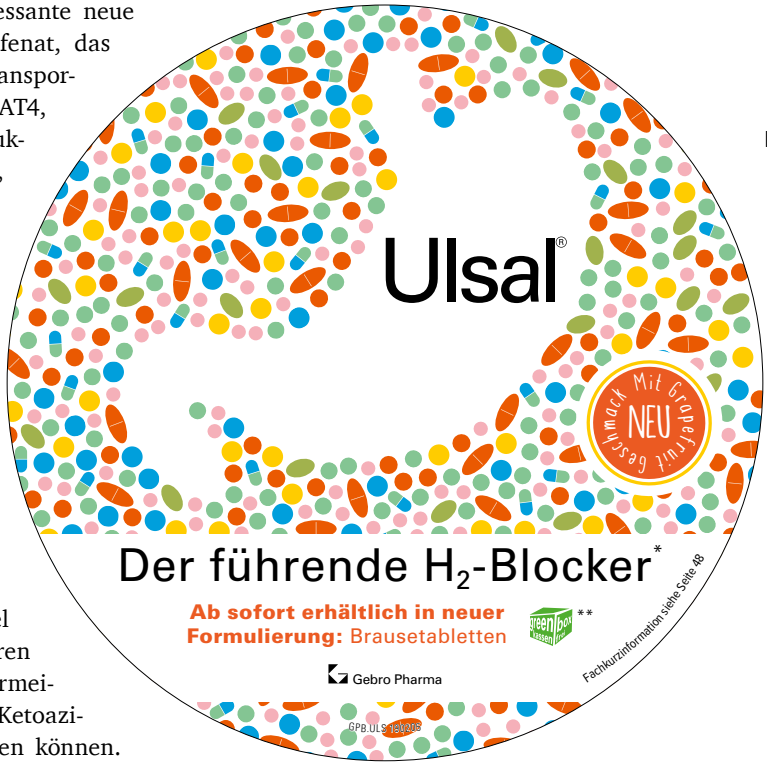
Die Trinkmenge sollte mindestens zwei Liter pro Tag betragen, wobei am besten zuckerlose, nicht alkoholische Getränke geeignet sind. Diese Flüssigkeitszufuhr ist insbesondere bei einer Urolithiasis mit Harnsäuresteinen mit gleichzeitiger Alkalinisierung des Urins zu empfehlen.

Auf die Ernährung achten

Regelmäßiger Verzehr von Fleisch und Innereien erhöht die Serumharnsäure und damit das Gichtrisiko nicht nur wegen der damit verbundenen Zufuhr von Purinen, sondern auch wegen der ungesättigten Fette, die die Insulinresistenz erhöhen und dadurch die Harnsäureausscheidung vermindern.

Dagegen erhöhen protein- und purinreiche pflanzliche Produkte die Harnsäure nicht.

Der Konsum von Milchprodukten vermindert die Serumharnsäure und damit das Gichtrisiko. Milchproteine wie Kasein und Laktalbumin, die urikosurisch wirken, dürften dafür verantwortlich sein. Zusätzlich haben Milchbestandteile wie Glykomakropeptid antiinflammatorische Eigenschaften.



Keine gesüßten Limonaden

Zugeführte Fruktose wird in der Leber phosphoryliert, wodurch ATP verbraucht und über Adenin zu Harnsäure abgebaut wird. Zusätzlich führt Fruktose zu einer erhöhten Insulinresistenz und zu einer Gewichtszunahme.

Kaffeekonsum

Regelmäßiger Kaffeekonsum senkt die Serumharnsäure und damit das Auftreten von Gichtanfällen. Wahrscheinlich wirken Inhaltsstoffe des Kaffees über eine Verminderung der Insulinresistenz und eine Hemmung der Xanthinoxidase.

Vitamin-C-Gabe

Die Einnahme von Vitamin C vermindert die Serumharnsäure, wobei eine Risikominderung bei einer Dosis von mindestens 500mg pro Tag auftritt. ■

Autor:
Univ.-Doz. Dr. **Johann Gruber**
Leiter Rheumatologie
Univ.-Klinik für Innere Medizin II
Innsbruck
E-Mail: johann.gruber@i-med.ac.at
■0221

Literatur:
beim Verfasser

C. Margreiter, Innsbruck

© Clemens Unterwurzacher

Typ-1-Diabetes

Pankreastransplantation als Therapieoption

Seit Durchführung der ersten Bauchspeicheldrüsenverpflanzung im Jahre 1966 hat sich auf diesem Gebiet eine beachtliche Entwicklung vollzogen.[1] Dabei konnte sich die Pankreastransplantation zu einem etablierten Verfahren in der Therapie des insulinpflichtigen Diabetes mellitus entwickeln, wobei Fortschritte in der operativen Technik, der Organkonservierung und der Immunsuppression zu einer deutlichen Verbesserung der Patienten- und Transplantatüberlebensraten führten.[2]

Einführung

Eine langfristige und vollständige Wiederherstellung des Blutzuckergleichgewichtes kann trotz alternativer Methoden bisher nur durch eine Pankreastransplantation erreicht werden, da trotz exakter intensivierter exogener Insulintherapie hyper- und hypoglykämische Episoden persistieren. Bei beinahe allen insulinpflichtigen diabetischen Patienten kommt es nach 10 bis 15 Jahren zu Sekundärkomplikationen, jedoch nur bei 50% der Patienten werden diese auch symptomatisch. Zum Zeitpunkt der Diagnose ist es allerdings nicht möglich, die für die Folgen der Blutzuckerschwankungen suszeptibleren Individuen zu erkennen.

Auch wenn es sich bei der Pankreastransplantation nicht um einen unmittelbar lebensrettenden Eingriff handelt, so kommt es doch zu einem positiven Effekt in Bezug auf die Mortalität und Morbidität (Sekundärkomplikationen) und die Lebensqualität der Patienten im Langzeitverlauf (Abb. 1).[3] Dies wird besonders bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz deutlich: Liegt die durchschnittliche Lebenserwartung eines dialysepflichtigen Typ-1-Diabetikers auf der Warteliste zur Transplantation (ohne Transplantation) bei 8 Jahren, so steigt sie bei einer Nierentransplantation auf 12,9 Jahre. Im Falle einer kombinierten Nieren-Pankreas-Transplantation steigt die durchschnittliche Überlebenszeit auf 23,4 Jahre.[4]

Gemäß dem Internationalen Pancreas Transplant Register (IPTR) sind die Transplantationszahlen weltweit rückläufig, was mit einer besseren internistisch-nephrologischen Therapie und Betreuung der Diabetiker zusammenhängt, deren Dialysepflicht nicht mehr früh, sondern erst im fortgeschrittenen Spätsyndrom erfolgt, wo eine kombinierte Nieren-Pankreas-Transplantation oft keine sinnvolle Option mehr darstellt.[3] Weltweit wurden bisher ca. 40 000 Pankreastransplantationen durchgeführt, die Mehrzahl davon innerhalb der USA (Abb. 2).[5]

Indikation zur Pankreastransplantation

Die Indikation zur Pankreastransplantation muss immer in Zusammenhang mit der jeweils bestehenden Funktionseinschränkung der Nieren und dem generellen klinischen Status des Patienten gesehen werden (Abb. 3).[3] Bei Typ-1-Diabetikern mit präterminaler bzw. terminaler Niereninsuffizienz stellt die Nierentransplantation sicher im Moment das beste Nierenersatzverfahren dar. In Hinblick auf das begrenzte zusätzliche Risiko durch eine Pankreastransplantation ist die Indikation zur simultanen Nieren-Pankreas-Transplantation grundsätzlich gegeben. Eine präemptive Nieren-Pankreas-Transplantation bei stark eingeschränkter Nierenfunktion (GFR <40 ml/min), aber noch nicht eingetretener Dialysepflicht erscheint als ideal. Eine Pankreas-nach-Nieren-Transplantation ist beispielsweise bei einem erfolgreich nierentransplantierten Typ-1-Diabetiker möglich. Eine alleinige Pankreastransplantation ist nur in sehr ausgewählten Fällen indiziert, zum Beispiel im Fall eines sehr schwer kontrollierbaren „brittle Diabetes“ mit lebensbedrohlichen Hypo- und Hyperglykämien. Auch kann eine Transplantation bei diabeti-

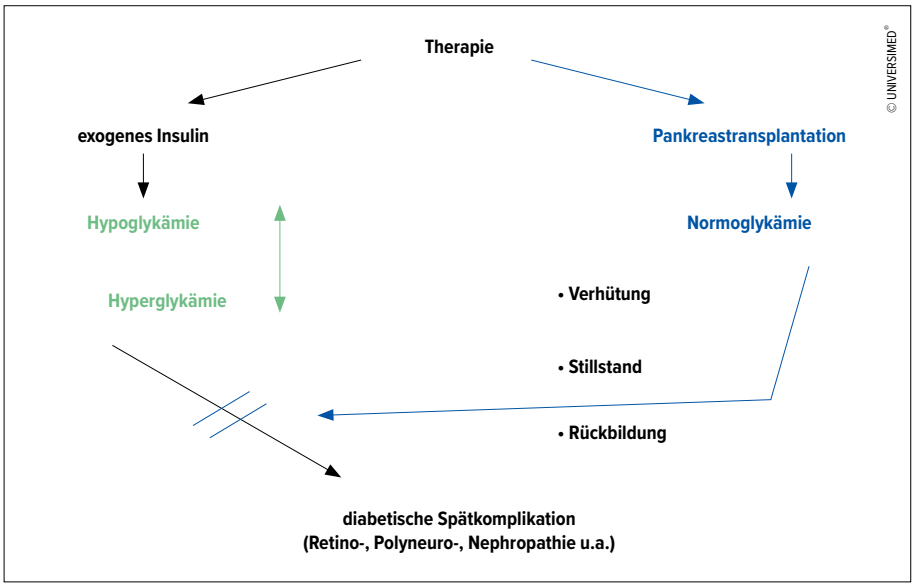


Abb. 1: Therapeutische Optionen beim Typ-1-Diabetes[3]
(mit freundlicher Genehmigung von H. Arbogast, München)

schen Sonderformen wie dem LADA („late autoimmune diabetes in adults“) oder einigen MODY-Typen („maturity onset of diabetes in the young“) erwogen werden. Auch der pankreoprive Diabetes oder der Gestationsdiabetes stellen seltene Indikationen zur alleinigen Pankreastransplantation dar. Ebenfalls nur Einzelfällen vorbehalten bleiben sollte eine kombinierte Nieren-Pankreas-Transplantation Typ-2-Diabetikern, welche sämtliche diätetischen Maßnahmen ausgeschöpft haben und eine Nierentransplantation benötigen.

Auswahl der geeigneten Empfänger

Ziel der Voruntersuchungen vor der Listung ist es, vor allem das perioperative Risiko zu senken. Zusätzlich zu den obligaten Untersuchungen wie für eine alleinige Nierentransplantation sollten folgende Befunde vorliegen: Serum-HbA_{1c}, ophthalmologischer Status, Status der peripheren Gefäße inklusive der Beckengefäße, Gastro- und Koloskopie sowie ein neurologischer Status mit Bestimmung der Nervenleitgeschwindigkeit. Bezüglich des Empfängeralters zeigte eine Studie keinen Überlebensunterschied im Vergleich von jüngeren Empfängern mit Empfängern über 60 Jahre.[6] Als Kontraindikationen für eine Pankreastransplantation gelten eine schwere (koronare) Herzerkrankung, eine periphere arterielle Verschlusskrankheit Grad 4, das Vorhandensein eines Malignoms, eine Infektion, eine schwere psychische Erkrankung oder Incompliance. Die durchschnittliche Wartezeit für zur Pankreastransplantation gelistete Patienten beträgt in Österreich ca. 6 Monate. Es besteht ein im Vergleich zu Leber- und Nierentransplantationen eher ausgewogenes Verhältnis zwischen benötigten Organen und verfügbaren Spenderorganen. Der Bedarf an Spenderorganen in Österreich liegt bei ca. 3 bis 5 pro 1 Million Einwohner.

Ablauf der Transplantation

Als Organspender kommen grundsätzlich alle kreislaufstabilen, hirntoten Patienten zwischen 10 und 50 Jahren infrage, bei kurzem Intensivaufenthalt, geringem Katecholaminbedarf zur Kreislaufunterstützung und ohne Pankreaserkrankung.

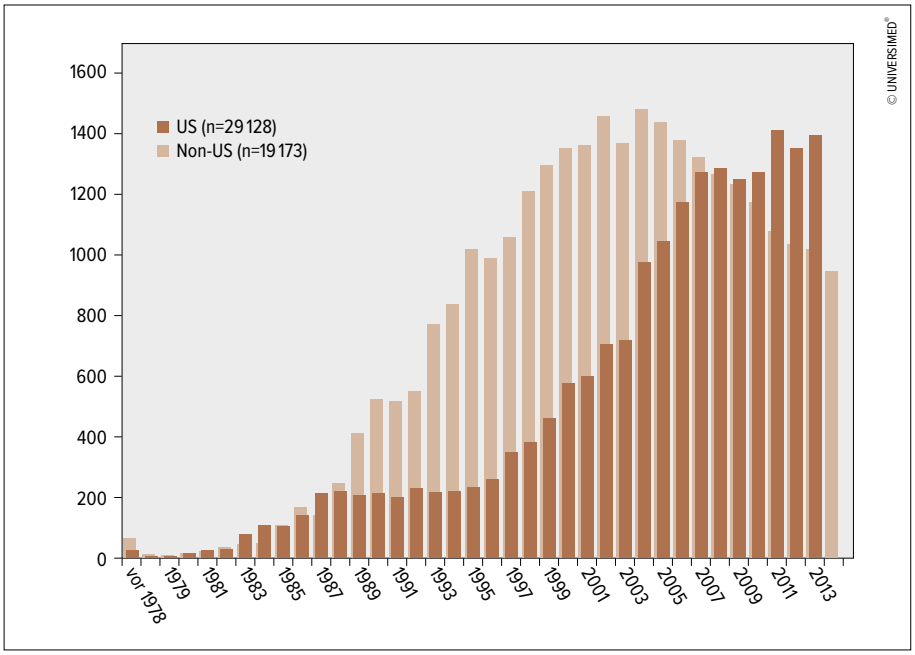


Abb. 2: Transplantationen weltweit[5]

Beginn der Erkrankung	beginnend	Spätsyndrom	ausgeprägt
exogene Insulinzufuhr	Proteinurie Neuropathie Brittle-Diabetes	Niereninsuffizienz	schwere Makroangiopathie
keine Indikation	Indikation zur alleinigen Pankreas- oder Inseltransplantation	Indikation zur Pankreas- und Nierentransplantation	Kontraindikation gegen Pankreastransplantation

Abb. 3: Richtiger Zeitpunkt der Indikationsstellung zur Pankreastransplantation[3]
(mit freundlicher Genehmigung von H. Arbogast, München)

Im Rahmen der Entnahmeoperation und der Präparation muss auf eine besonders behutsame Behandlung des weichen, parenchymatösen Organs geachtet werden. Die kalte Ischämiezeit sollte 12 Stunden nicht überschreiten. Die größte chirurgische Herausforderung ist das Management des exokrinen Saftes. Die derzeit gängigste Technik umfasst eine heterotope Transplantation der gesamten Drüse über eine mediane Laparotomie mit Gefäßanschluss an die Arteria iliaca communis rechts und die Vena cava und exokrine enterale Drainage mittels Dünndarmanastomose des anhaftenden Duodenalsegmentes an das obere Jejunum. Dabei ist gegebenenfalls auch ein endoskopischer Zugang zur Beurteilung des Transplantates möglich. Die zumeist simultan mittransplantierte Niere wird linksseitig an die äußeren Beckengefäße implantiert, der Ureter anschließend an die Blase. Postoperative Komplikationen lassen sich grob in drei Gruppen unterteilen: chirurgische, infektiologische und immunologische. Zu den häufigsten gehören Transplantatthrombosen (oft abstoßungsgetriggert), Wundinfektionen, Pankreasfisteln und die Transplantatpankreatitis, wobei die Rate an technischen Komplikationen bei 7 bis 9% liegt.[8]

Immunsuppression

Durch Verbesserung der immunsuppressiven Protokolle konnte die Rate an Abstoßungen innerhalb der ersten 12 postoperativen Monate auf unter 10% gesenkt werden.[9] Gängige Protokolle umfassen

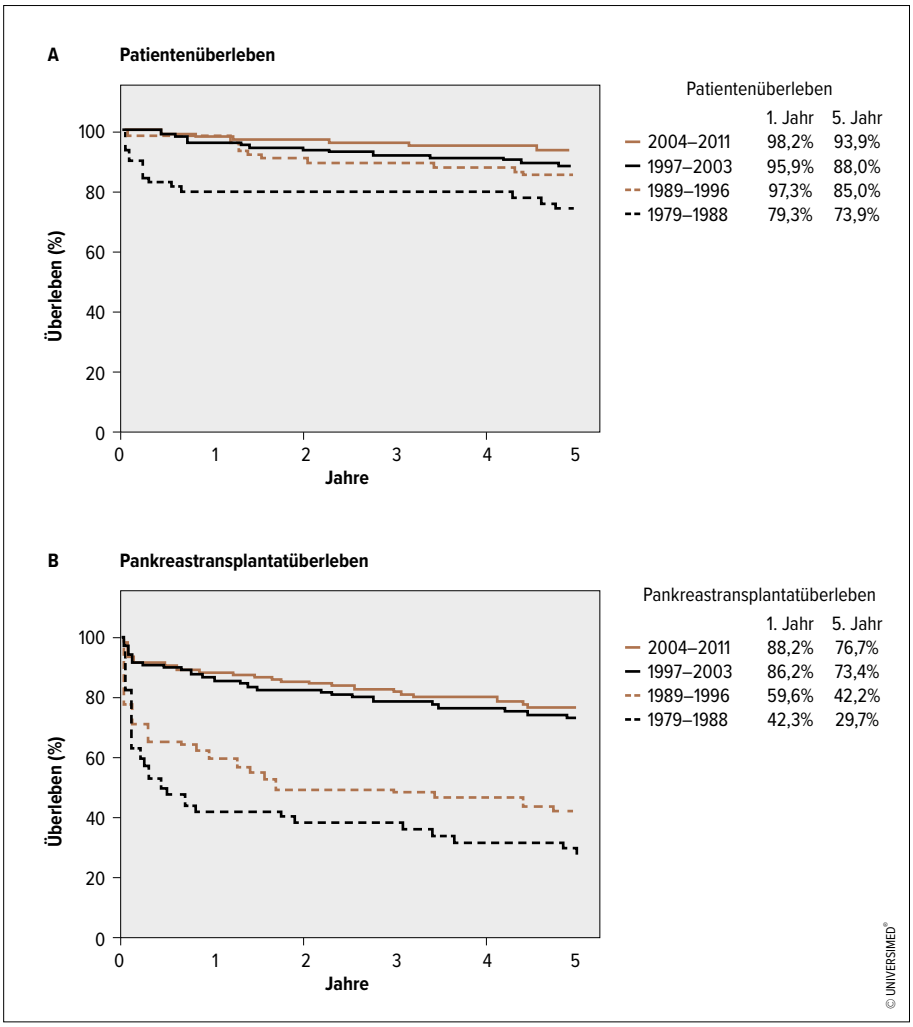


Abb. 4: Patienten- und Transplantatüberleben nach kombinierter Nieren-Pankreas-Transplantation im Kollektiv der Transplantationschirurgie Innsbruck entsprechend vier Zeitabschnitten[7]

zumeist eine Vierfachtherapie mit einer Induktionstherapie mit einem antilymphozytären Antikörper (Thymoglobulin) in Kombination mit Tacrolimus (Prograf, Advagraf), Mycophenolatmofetil (Cellcept, Myfortic) und Prednisolon. Die Dauertherapie wird als Dreifachtherapie fortgeführt, wobei aufgrund der diabetogenen Nebenwirkung Wert auf ein sehr frühes Ausschleichen des Kortisons gelegt wird.

Ergebnisse und Prognose

Gemäß Daten des International Pancreas Transplant Registry (IPTR) und im eigenen Kollektiv liegen die 1-Jahres-Patientenüberlebensraten bei der kombinierten Nieren-Pankreas-Transplantation deutlich über 95%, die 1- und 5-Jahres-Transplantatüberlebensraten bei über 88% bzw. 76% (Abb. 4).[10] Auch wenn die Akzeptanz in der diabetologischen Community vielerorts immer noch zurückhaltend ist, hat sich das Verfahren als sicherer Standardeingriff etabliert. Die Transplantatverluste durch chronische Abstoßung sind in der Gruppe der simultanen Nieren-Pankreas-Transplantation überraschend gering. Die Transplantation führt zu einer vollständigen Normalisierung des Glukosestoffwechsels, die Patienten benötigen kein exogenes Insulin mehr, müssen keine Diät mehr halten und haben ein völlig normales Blutzuckertagesprofil sowie einen normalen HbA_{1c}-Wert. Dadurch kann das Auftreten oder Fortschreiten von diabetischen Spätschäden verhindert bzw. verzögert werden. Es gibt allerdings bei den diabetischen Spätschäden immer einen „point of no return“, nach dessen Überschreitung keine Verbesserung mehr eintritt. Patienten mit geringen Spätschäden profitieren daher von einer Pankreastransplantation am meisten. Unabhängig davon berichten aber praktisch alle Patienten nach einer erfolgreichen Transplantation von einer eklatanten Zunahme an Leistungsfähigkeit, allgemeiner Lebensqualität und subjektivem Wohlbefinden. Neben diesen bereits frühzeitig nachweisbaren Effekten der Pankreastransplantation ist zwischenzeitlich klar, dass langfristig, d.h. über einen Zeitraum von 10 Jahren, die Lebenserwartung von niereninsuffizienten Typ-1-Diabetikern nach erfolgreicher Nieren-Pankreas-Transplantation hochsignifikant besser ist als nach isolierter Nierentransplantation. Dies ist vor allem auf eine verringerte kardiovaskuläre Mortalität zurückzuführen. Unter diesem Aspekt sollte grundsätzlich bei jedem Patienten ohne relevante Kontraindikation die kombinierte Nieren-Pankreas-Transplantation der isolierten Nierentransplantation vorgezogen werden.[10] ■

Autor:
PD Dr. **Christian Margreiter**
Universitätsklinik für Visceral-, Transplantations- und Thoraxchirurgie
Medizinische Universität Innsbruck
E-Mail: christian.margreiter@tirol-kliniken.at

■0213

Literatur:

1 Kelly WD et al.: Allotransplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy. Surgery 1967; 61: 827-37 **2** White SA et al.: Pancreas transplantation. Lancet 2009; 23: 1808-17 **3** Arbogast H: Indikation und Ergebnisse der simultanen Nieren-Pankreastransplantation. Nephrologe 2011; 6: 418-27 **4** Ojo AO et al.: Long-term benefit of kidney-pancreas transplants in type 1 diabetics. Transplant Proc 2001; 33: 1670-2 **5** Gruessner AC, Gruessner RW: Pancreas transplantation of US and non-US cases from 2005 to 2014 as reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry (IPTR). Rev Diabet Stud 2016; 13: 35-58 **6** Shah AP et al.: Impact of recipient age on whole organ pancreas transplantation. Clin Transplant 2013; 27: E49-55 **7** Ollinger R et al.: Evolution of pancreas transplantation: long-term results and perspectives from a high-volume center. Ann Surg 2012; 256: 780-6; discussion 786-7 **8** Troppmann C: Complications after pancreas transplantation. Curr Opin Organ Transplant 2010; 15: 112-8 **9** Sutherland DE et al.: Lessons learned from more than 1,000 pancreas transplants at a single institution. Ann Surg 2001; 233: 463-501 **10** Jänigen M, Hopt U: Pankreastransplantation. Kap. 23 in: Becker H, Ghadimi BM: Allgemein- und Viszeralchirurgie II. Urban und Fischer, 2015

Reizdarmsyndrom

Hypnose ist eine der effektivsten Behandlungsoptionen

70 Prozent der Menschen mit Reizdarmsyndrom sprechen auf einen ganzheitlichen Ansatz mit Hypnosebehandlung gut an.

Zahlreiche Forschungsarbeiten der letzten Jahre drehen sich um die Magen-Darm-Flora, um den Ursachen des Reizdarmsyndroms auf die Spur zu kommen. Als Therapie des Reizdarms werden häufig eine eigene Diät oder Probiotika verschrieben, aber auch die zielgerichtete Hypnose sorgt für eine Linderung der Symptome.

Betroffene mit psychischem Stress zeigen eigene Darmbakteriensignatur

So konnte eine Studiengruppe der MedUni Wien rund um die Internistin und Psychotherapeutin Univ.-Prof. Dr. Gabriele Moser von der Klinischen Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie zeigen, dass Menschen mit Reizdarmsyndrom und Stressbelastung eine ganz spezielle Darmbakteriensignatur aufweisen. „Ein Vergleich von ausgefüllten Stress-Fragebögen mit dazugehörenden Stuhlproben hat einen Zusammenhang zwischen spezifischen Darmbakterienvorkommen und psychischen Belastungen wie Stress, Depression oder Angstzuständen gezeigt. Das untermauert die Bedeutung der sogenannten Darm-Hirn-Achse, also den Zusammenhang zwischen dem Mikrobiom im Darm und der Psyche“, erklärt Prof. Gabriele Moser.

Aus diesem Grund zielen viele Forschungs- und Behandlungsansätze darauf ab, die Darmflora von Betroffenen mittels probiotischer Ernährungsdiät (z.B. mit Nahrungsergänzungsmitteln) in ein bestmögliches Gleichgewicht zu versetzen. Besser wirkt der ganzheitliche psychosomatische Ansatz, wie die Forschergruppe um Gabriele Moser in einer weiteren Studie herausfand. So hatten Patienten nach erfolgter Hypnosebehandlung eine deutliche Verminderung ihrer Symptome gezeigt, die Darmbakterienzusammensetzung hatte sich im Zuge der Therapie allerdings nicht verändert. „Tiefergehende Studien müssen herausfinden, ob sich auf anderer Ebene, z.B. beim Stoffwechsel der Bakterien, etwas verändert hat, denn die ursprüngliche Zusammensetzung der Darmflora blieb gleich“, versucht Moser die Diskrepanz zu erläutern.

Auf die psychosomatisch ganzheitliche Behandlung des Reizdarmsyndroms mit Hypnose sprechen bis zu 70 Prozent der Behandelten positiv an. Bei rein symptomatischen oder probiotischen Ernährungstherapien ist dieser Prozentsatz viel geringer. „Der Einfluss des Mikrobioms auf Psyche und Nervensystem ist ein spannendes Forschungsfeld. Zur Behandlung des Reizdarmsyndroms reichen rein biologische Ansätze nicht aus, da braucht es auch psychosoziale Ansätze, die derzeit bei den Betroffenen viel mehr erreichen. Menschen mit schwerem Reizdarmsyndrom leiden häufig unter Traumatisierungen oder enormen Stressbelastungen und brauchen eine integrierte psychosomatische Behandlung.“ ■

„Patienten, die stressbedingt unter dem Reizdarmsyndrom leiden, haben eine eigene markante Zusammensetzung an Darmbakterien. Zur Behandlung ihrer Symptome ist eine ganzheitliche psychosomatische Therapie mit Hypnose deutlich wirksamer als nur eine rein symptomatische Behandlung oder probiotische Therapien.“

Univ.-Prof. Dr. **Gabriele Moser**
Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien

Kontakt und weiterführende Informationen

Die Liste aller Hypnotherapeuten in Österreich, die von Prof. Moser ausgebildet wurden, sowie die Verrechnungsmodalitäten findet man unter www.gabrielemoser.at. Einige Spitäler bieten Hypnotherapie als Gruppentherapie an, z.B. das AKH Wien ohne Selbstbehalt (Gastroenterologie: Psychosomatische Ambulanz). Hier bekommt man den Erstgesprächstermin nur mit eindeutiger Diagnose „Reizdarmsyndrom“ über eine Facharztzuweisung.

Studienteilnahme für Patienten mit Reizdarmsyndrom:
Tel.: 01 40400 49700
jeden Montag und Mittwoch zwischen 8 und 11 Uhr, ab April 2019

Bericht: Dr. **Christine Dominkus**
■02

Quelle:

Presseaussendung MedUni Wien, 5. März 2019

Literatur:

• Peter J, Moser G et al.: Psychosomatic Medicine 80(8): 698-709; DOI: 10.1097/PSY.0000000000000630 • Peter J, Moser G et al.: International Journal of Molecular Sciences 2018; 19: 3619; DOI:10.3390/ijms19113619

Auszeichnung für Prim. Univ.-Doz. Dr. Alexander Haushofer

Hohe Verdienste im Bereich Labormedizin

Dem Leiter des Instituts für Medizinische und Chemische Labordiagnostik am Klinikum Wels-Grieskirchen, Prim. Univ.-Doz. Dr. Alexander Haushofer, wurde das Goldene Ehrenzeichen für Verdienste um die Republik Österreich verliehen. Damit wurden seine unermüdlichen Aktivitäten zur Förderung seines Fachbereiches offiziell gewürdigt.

© BMASGK

Abb.: Prim. Univ.-Doz. Dr. Alexander Haushofer (li.) und Dr. Clemens Martin Auer, Sonderbeauftragter für Gesundheit, Bundesministerium für Arbeit, Soziales Gesundheit und Konsumentenschutz

Nach dem Medizinstudium (Promotion 1984) arbeitete Prim. Haushofer zunächst als Gastarzt am Pharmakologischen Institut der Universität Wien. Danach leitete er fünf Jahre die humanmedizinische Abteilung eines pharmazeutischen Unternehmens (heutige Sanochemia AG). Während dieser Zeit absolvierte er die Ausbildung zum Facharzt für medizinische und chemische Labordiagnostik am Institut für Laboratoriumsmedizin des KH der Stadt Wien Lainz, wo er nach absolvierter Facharztausbildung bis 2001 tätig war. 2003 habilitierte er an der Medizinischen Universität Graz. Bis 2012 war er leitender Oberarzt des Instituts für Laboratoriumsmedizin am Landesklinikum (heutiges Universitätsklinikum) St. Pölten. Seit November 2012 ist Prim. Haushofer Leiter des Instituts für Medizinische und Chemische Labordiagnostik am Klinikum Wels-Grieskirchen.

Gestaltung und Ausbau des Faches medizinische und chemische Labordiagnostik (Laboratoriumsmedizin) im Rahmen der stetigen Erweiterung der diagnostischen Möglichkeiten des Faches waren Prim. Haushofer stets ein großes Anliegen. Darüber hinaus ist er seit 2005 Vorstandsmitglied der Österreichischen Gesellschaft für Labormedizin und Klinische Chemie (ÖGLMKC), der er bis 2016 acht Jahre lang als Präsident vorstand. ■

Quelle:

Presseinformation Jänner 2019

Tofacitinib (Xeljanz®): Oraler Januskinase-Hemmer zur Therapie der Colitis ulcerosa seit 1. März 2019 in der gelben Box

Tofacitinib (Xeljanz®) hat im Sommer 2018 die EMA-Zulassung zur Therapie bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa erhalten. Nach der EMA-Zulassung für rheumatoide Arthritis (März 2017) und Psoriasisarthritis (Juni 2018) können somit auch Patienten mit Colitis ulcerosa in Österreich von dieser neuen innovativen Therapieoption profitieren.

Die empfohlene Dosis zur Einleitung der Therapie mit Tofacitinib beträgt zweimal täglich 10mg oral über einen Zeitraum von 8 oder 16 Wochen und zweimal täglich 5mg für die Erhaltungstherapie. Bei einigen Patienten, z.B. solchen, bei denen eine vorhergehende Therapie mit Tumor-Nekrose-Faktor(TNF)-Antagonisten versagt hatte, sollte in Betracht gezogen werden, die Behandlung mit zweimal täglich 10mg in der Erhaltungsphase fortzusetzen, um den Therapieerfolg aufrechtzuerhalten. Patienten, bei denen das Ansprechen während der Erhaltungstherapie mit zweimal täglich 5mg Tofacitinib nachlässt, könnten von einer Dosiserhöhung auf zweimal täglich 10mg Tofacitinib profitieren. Bei Patienten, die auf die Behandlung mit Tofacitinib angesprochen haben, können Kortikosteroide gemäß Behandlungsstandard reduziert und/oder abgesetzt werden.[2] Mit der Entscheidung zur Rückerstattung hat der österreichische Hauptverband einen weiteren Meilenstein in der Behandlung von Patienten mit Colitis ulcerosa gesetzt. Gastroenterologen in Österreich verfügen so über eine zusätzliche innovative Option zur Therapie ihrer Patienten mit Colitis ulcerosa. ■

Regeltext für Xeljanz® gemäß Erstattungsregel des EKO (RE2):

- Mittelschwere bis schwere aktive Colitis ulcerosa bei Erwachsenen bei Versagen, Unverträglichkeit oder Kontraindikation der konventionellen Therapien; Erstverordnung und engmaschige Kontrollen durch eine Fachärztin/einen Facharzt mit Additivfach Gastroenterologie
- Keine Fortsetzung der Behandlung der PatientInnen, die innerhalb von 8 bis 16 Behandlungswochen nicht klinisch ansprechen[1]

Literatur:

1 Erstattungskodex 1. März 2019 **2** Aktuelle Fachinformation Xeljanz

Weitere Informationen:

Pfizer Corporation Austria GmbH, Floridsdorfer Hauptstraße 1, 1210 Wien, www.pfizermed.at

Entgeltliche Einschaltung
Mit freundlicher Unterstützung durch die Pfizer Corporation Austria GmbH
Fachkurzinformation siehe Seite 48 | PP-XEL-AUT-0339/01.2019

Das Plus an Fortbildung

ANALOG + DIGITAL + DIALOG

Das neue Fortbildungsformat, das Allgemeinmediziner mit relevanten Informationen, aktuellem Fachwissen und Diplomfortbildung auf unterschiedliche Herausforderungen vorbereitet – als Mediziner, als Manager und als Mensch. In **österreichweiten Veranstaltungsreihen** erfahren Sie mit uns alles Wissenswerte rund um Fachthemen und können die aufbereiteten Inhalte im Printmagazin sowie auf der Online-Service-Plattform beziehen. So sind Sie für die Versorgung Ihrer Patienten bestens gerüstet!

www.allgemeineplus.at

ALLGEMEINE PLUS

DAS PLUS AN INFORMATION FÜR IHRE PRAXIS.

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 2 und zum Artikel auf Seite 46

▼Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation.
XELJANZ 5mg Filmtabletten. XELJANZ 10mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält 5mg bzw. 10mg Tofacitinib (als Tofacitinibcitrat). Liste der sonstigen Bestandteile: Tablettenkern: mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat (Ph. Eur.). Filmüberzug: Hypromellose 6cP (E 464), Titandioxid (E 171), Lactose-Monohydrat, Macrogol 3350, Triacetin (E 1518), Indigocarmin-Aluminiumsalz (E 132) (nur 10-mg-Stärke), Brillantblau-FCF-Aluminiumsalz (E 133) (nur 10-mg-Stärke). Anwendungsgebiete: Rheumatoide Arthritis: Tofacitinib ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Tofacitinib kann als Monotherapie gegeben werden, wenn MTX nicht vertragen wird oder wenn eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation). Psoriasis-Arthritis: Tofacitinib ist in Kombination mit MTX indiziert zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis (PsA) bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Colitis ulcerosa: Tofacitinib ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (CU), die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile, aktive Tuberkulose (TB), schwere Infektionen wie z. B. Sepsis oder opportunistische Infektionen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation), schwere Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation), Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation). Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, selektive Immunsuppressiva, ATC-Code: L04AA29. Inhaber der Zulassung: Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Brüssel, Belgien. Stand der Information: 11/2018. Rezeptpflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Angaben zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

Fachkurzinformation zum Artikel auf den Seiten 14 bis 16 und zum Inserat auf Seite 15

Biktarvy 50mg/200mg/25mg Filmtabletten. Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung; antivirale Mittel zur Behandlung von HIV-Infektionen, Kombinationen, ATC-Code: J05AR20. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:
Jede Filmtablette enthält Bictegravir-Natrium, entsprechend 50mg Bictegravir, 200mg Emtricitabin und Tenofoviralafenamidfumarat, entsprechend 25mg Tenofoviralafenamid. Sonstige Bestandteile: Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat. Filmüberzug: Poly(vinylalkohol), Titandioxid (E171), Macrogol, Talkum, Eisen(III)-oxid (E172), Eisen(II,III)-oxid (E172). Anwendungsgebiete: Biktarvy wird zur Behandlung von Erwachsenen angewendet, die mit dem humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) infiziert sind. Bei dem HI-Virus dürfen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir nachgewiesen worden sein. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile. Gleichzeitige Anwendung mit Rifampicin und Johanniskraut (Hypericum perforatum). Inhaber der Zulassung: Gilead Sciences Ireland UC, Carrigtohill, County Cork, T45 DP77, Irland. Rezept- und apothekenpflichtig, NR. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, sowie Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.
▼Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Jeder Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu Biktarvy ist zu melden an Gilead Sciences GesmbH, Fax-Nr.: +43 (0)1 260 83 99, E-Mail: AustriaSafetyMailbox@gilead.com, und/oder über das nationale Meldesystem an das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Traisengasse 5, 1200 Wien, Österreich, Fax: +43 (0) 50 555 36207, Website: www.basg.gv.at. Stand der Information: Oktober 2018

Fachkurzinformationen zu den Artikeln auf Seite 28 bis 30 sowie zum Inserat auf Seite 31

Epclusa 400mg/100mg Filmtabletten. Pharmakotherapeutische Gruppe: Direkt wirkendes antivirales Mittel, ATC-Code: J05AP55. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält 400mg Sofosbuvir und 100mg Velpatasvir. Tablettenkern: Copovidon, Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) Filmüberzug: Poly(vinylalkohol), Titandioxid, Macrogol, Talkum, Eisen(III)-oxid Anwendungsgebiete: Epclusa wird bei Erwachsenen zur Behandlung der chronischen Hepatitis C Virusinfektion (HCV) angewendet. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile. Anwendung zusammen mit starken P-gp- und starken CYP-Induktoren: Arzneimittel, die starke P-Glykoprotein (P-gp)-Induktoren oder starke Cytochrom P450 (CYP)-Induktoren sind (Rifampicin, Rifabutin, Johanniskraut [Hypericum perforatum], Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin). Die gleichzeitige Anwendung führt zu einer signifikant verringerten Plasmakonzentration von Sofosbuvir oder Velpatasvir, was einen Verlust der Wirksamkeit von Epclusa nach sich ziehen kann. Inhaber der Zulassung: Gilead Sciences Ireland UC, Carrigtohill, County Cork, T45 DP77, Irland. Rezept- und apothekenpflichtig, NR. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, sowie Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.
▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Jeder Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu Epclusa ist zu melden an Gilead Sciences GesmbH, Fax-Nr.: +43 (0)1 260 83 99, E-Mail: AustriaSafetyMailbox@gilead.com, und/oder über das nationale Meldesystem an das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Traisengasse 5, 1200 Wien, Österreich, Fax: +43 (0) 50 555 36207, Website: www.basg.gv.at
Stand der Information: März 2019

Vosevi 400mg/100mg/100mg Filmtabletten. Pharmakotherapeutische Gruppe: Direkt wirkendes antivirales Mittel, ATC-Code: J05AP56. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält 400mg Sofosbuvir, 100mg Velpatasvir und 100mg Voxilaprevir. Sonstige Bestandteile: Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 111 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat). Tablettenkern: Hochdisperses Siliciumdioxid, Copovidon, Croscarmellose-Natrium, Lactose (als Monohydrat), Magnesiumstearat , Mikrokristalline Cellulose. Filmüberzug: Eisen(II,III)-oxid (E172), Eisen(III)-oxid (E172), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172), Macrogol, Poly(vinylalkohol), Talkum, Titandioxid (E171). Anwendungsgebiete: Vosevi wird bei Erwachsenen zur Behandlung der chronischen Hepatitis C-Virusinfektion (HCV) angewendet. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile. Gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die starke P-Glykoprotein (P-gp)-Induktoren und/oder starke Cytochrom P450 (CYP)-Induktoren sind (z.B. Rifampicin, Rifabutin, Johanniskraut [Hypericum perforatum], Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin). Gleichzeitige Anwendung mit Rosuvastatin oder Dabigatranetexilat. Gleichzeitige Anwendung mit Ethinylestradiol-haltigen Arzneimitteln, wie kombinierte orale Verhütungsmittel oder vaginale Hormonringe. Inhaber der Zulassung: Gilead Sciences Ireland UC, Carrigtohill, County Cork, T45 DP77, Irland. Rezept- und apothekenpflichtig, NR. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, sowie Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.
▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Jeder Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu Vosevi ist zu melden an Gilead Sciences GesmbH, Fax-Nr.: +43 (0)1 260 83 99, E-Mail: AustriaSafetyMailbox@gilead.com, und/oder über das nationale Meldesystem an das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Traisengasse 5, 1200 Wien, Österreich, Fax: +43 (0) 50 555 36207, Website: www.basg.gv.at
Stand der Information: März 2019

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 41

Ulsal 150mg und 300mg Brausetabletten; Zusammensetzung: 1 Tablette enthält 150mg bzw. 300mg Ranitidin als Ranitidinhydrochlorid. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 150mg: 60,00mg Aspartam, 375,60mg Sorbitol, 649,39mg Natrium. 300mg: 40,00mg Aspartam, 376,20mg Sorbitol, 649,39mg Natrium.Hilfsstoffe: Natriumhydrogenkarbonat, Natriumdihydrogencitrat, Dinatriumhydrogencitrat, Sorbitol, Grapefruitaroma, Aspartam, Leucin, Natriumbenzoat, Simethicon. 300 mg zusätzlich: Acesulfam-K. Anwendungsgebiete: Erwachsene 150mg: Zur Behandlung von Ulcus duodeni, benignem Ulcus ventriculi, Anastomosenulcera, Refluxösophagitis, Zollinger-Ellison-Syndrom. In Kombination mit Antibiotika ist durch eine Eradikation von Helicobacter pylori eine Prävention von Rezidivulcera 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. 300mg: 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 Ulcustherapeutika 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 in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min). Pharmakotherapeutische Gruppe: Histamin-H2-Rezeptor-Antagonist, ATC Code: A02B A02; Packungsgrößen: 150mg: 20, 50 Stück; 300mg: 10, 30 Stück. Abgabe: Rezept- und apothekenpflichtig. Kassenstatus: Green Box. Zulassungsinhaber: Gebro Pharma GmbH, 6391 Fieberbrunn. Stand der Information: Oktober 2017. 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.
*Quintiles IMS Daten TOTA MAT 12/2018 nach Absatz und Umsatz
**Stand Warenverzeichnis, Februar 2019

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 50

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 Saccarose, Glycerolmonostearat 40–55, Hydroxypropylcellulose, Hypromellose, Eisenoxid (20mg Tabletten: rötlich-braun und gelb; 40mg Tabletten: rötlich-braun) (E172), Magnesiumstearat, Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer-(I:I) Dispersion 30 %, mikrokristalline Cellulose, synthetisches Paraffin, Macrogol, Polysorbat 80, Crospovidon, Natriumstearylfumarat, 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 geheilter 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 geheilter 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: 20mg, 40mg: Blisterpackungen zu 7, 14, 30 Stück. Kassenstatus: Green Box. Zulassungsinhaber: Gebro Pharma GmbH, 6391 Fieberbrunn. Stand der Information: April 2016. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekten entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

(1) Labenz et al., Aliment Pharmacol Ther 2005; 21: 739–746
(2) Castell et al., J Gastroenterol 2002;97: 575–583
(3) Richter et al., Am J Gastroenterol 2001; 96:656–665
(4) Miner P et al., Am J Gastroenterol 2003; 98: 2616–2620
(5) Labenz et al., Aliment Pharmacol Ther 2005; 22: 803–811

52. Jahrestagung

30. Fortbildungskurs

13. – 15. Juni 2019 | Congress Innsbruck

Kongresspräsident: Herbert Tilg

Kongresssekretäre: Robert Koch, Heinz Zoller

Fortbildungskurs: Peter Ferenci, Michael Gschwantler

Information / Kongressbüro:
MAW-Kongressbüro ÖGGH
E-Mail: oeggh.jahrestagung@media.co.at
Tel.: +43 / 1 / 531 16-70

ÖGGH Österreichische Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie

www.oeggh.at

stark bei Reflux[1–5]

DuroTIV®

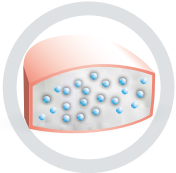
Esomeprazol

GPB.DUR 190101

Fachkurzinformation siehe Seite 48

Mikro-Pellet-Galenik + wasserlöslich, trinkbar + sondengängig + laktosefrei

green box kassen frei



Gebro Pharma