JATRO

www.univers

Hidrasec®

Racecadotril
die opioidfreie Alternative

neu

überzeugt durch

→ **innovativen Wirkmechanismus** [3]
Antisekretorische Wirkung
durch Enkephalinasehemmung

→ **schnelle antidiarrhoische Wirksamkeit** [3]
Racecadotril weist dieselbe rasche Wirksamkeit wie Loperamid auf. [4]

→ **gute Verträglichkeit**
Signifikant weniger Obstipation und Blähungen als nach der Behandlung mit Loperamid. [2]
Signifikante Reduktion der Bauchschmerzen bei älteren Patienten. [5]

→ **keine ZNS-Effekte** [3,6]
Wirkt ausschließlich im Darm

Dosierung
Erwachsene

Hidrasec®

initial	täglich
1	1–1–1

max. 7 Tage

green box kassenfrei

Hidrasec® 100 mg
Hartkapseln
20 Stück

(1) Duval-Ilfah Y et al., Aliment Pharmacol Ther. 1999 Dec; 13 Suppl 6:9–14
(2) Roge J et al., Scand J Gastroenterol. 1993 Apr;28(4):352–4
(3) Hidrasec® Fachinformation, Stand April 2017
(4) Prado D, Scand J Gastroenterol. 2002;37(6):656–61
(5) Gallelli L et al., Eur J Clin Pharmacol 2010; 66:137–144
(6) Baumer P et al., Gut. 1992 Jun;33(6):753–8

Fachkurzinformation siehe Seite 45

GPB.HD.191104

EUR 9,– Jahrgang 14/2020 Österreichische Post AG, MZ 09Z038186M, Retouren an PF555, 1008 Wien
ISSN 2306-8213, Universimed CMC GmbH, Markgraf-Rüdiger-Straße 6–8, 1150 Wien

ÖAG Österreichische AIDS Gesellschaft

DEGIT
Österreichische Gesellschaft für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin

1 / 2020

JATROS

www.universimed.com

Infektiologie & Gastroenterologie-Hepatologie

© iStockphoto.com/domin_domin

SARS-CoV-2 | Seite 8

Epidemiologie und Klinik des neuen Coronavirus

UNIVERSIMED
MEDIZIN IM FOKUS

LEITLINIENEMPFOHLEN!
EACS[1], IAS[2], DHHS[3], DÖLL[4]

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

BIKTARVY®

BIKTARVY®▼ kombiniert den Integrase-Inhibitor BICTEGRAVIR mit dem leitlinienempfohlenen Backbone DESCOVY®▼ (TAF/FTC).[1-5]

Hilft HIV-Patienten, einen dauerhaften Behandlungserfolg* zu erreichen[5,6]

Hohe Wirksamkeit†
Über 144 Wochen 0 Resistenzentwicklung‡ bei nicht vorbehandelten HIV-Patienten[6]

Gute Verträglichkeit§
mit signifikant weniger therapieassoziierten NW vs. ABC/3TC/DTG (sekundärer Endpunkt) über 144 Wochen

- ähnlich niedrige Raten der Behandlungsabbrüche vs. ABC/3TC/DTG[6,II,#]

Kleines STR¶
Einnahme zu jeder Tageszeit unabhängig von den Mahlzeiten[5]

GILEAD

Gilead Sciences GesmbH,
Wagramer Straße 19, 1220 Wien

AT-HIV-2020-02-0001, Erstelldatum: Februar 2020

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.[5]

1. European AIDS Clinical Society (EACS). Guidelines. Version 10.0. November 2019. Verfügbar unter: https://www.eacsociety.org/files/2019_guidelines-10.0-english.pdf (Zugriff: November 2019). **2.** Saag MS et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2018 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel., JAMA. 2018; 320(4): 379–396. **3.** US Department of Health and Human Sciences (DHHS). Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents living with HIV. May 2018. Zugriff unter: https://aidsinfo.nih.gov/guidelines. (Zugriff: August 2018). **4.** Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion, Version 8 vom 10.04.2019. Verfügbar unter: http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1 (Zugriff: Juli 2019) **5.** BIKTARVY® Fachinformation, Stand Juni 2019. **6.** Orkin C, et al. Long-term Efficacy and Safety of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in ART-Naïve Adults. Poster PE3/14, presented at European AIDS Conference (EACS) 2019, 6-9 November, Basel, Switzerland. Verfügbar unter: www.gilead-posters.at **7.** Cihlar T. and Fordyce M.: Current status and prospects of HIV treatment. Virol. 2016; 18: 50-56 **8.** University of California, San Francisco (UCSF). Adherence to HIV Antiretroviral Therapy. Verfügbar unter: http://hivinsite.ucsf.edu/InSite?page=kb-03-02-09 **9.** Trottier et al: Tolerability is more important than simplicity for treatment durability. J Int AIDS Soc. 2014; 17(4 Suppl 3): 19765. **10.** Orkin et al: Nucleoside reverse transcriptase inhibitor-reducing strategies in HIV treatment: assessing the evidence. HIV Med. 2018; 19: 18-32

† In Woche 144 der Studie 1489 (Biktarvy® [n=314] vs. ABC/3TC/DTG [n=315]) war die Wirksamkeit 82% vs. 84% (95% CI: -2,6 [-8,5 – 3,4]) und in der Studie 1490 (Biktarvy®[n=320] vs. DTG + FTC/TAF [n=325]) war die Wirksamkeit 82% vs. 84% (95% CI: -1,9 [-7,8-3,9]), Biktarvy® war den anderen Regimen gegenüber in beiden Studien nicht-unterlegen.[6] ‡ In Woche 144 der gepoolten Daten der Zulassungsstudien 1489 und 1490 bei nicht vorbehandelten Patienten gab es 0 Fälle von therapiebedingten Resistenzen in der Biktarvy® (n=0/834), ABC/3TC/DTG (n=0/315) und DTG+FTC/TAF (n=0/325) Gruppe. § In Woche 144 der gepoolten Daten der Zulassungsstudien 1489 und 1490 bei nicht vorbehandelten Patienten, die Biktarvy® erhalten haben, waren die häufigsten berichteten NW (≥ 5%) Übelkeit 4%, Kopfschmerzen 5% und Diarrhoe 5%.[6] II In Woche 144 der gepoolten Daten der Zulassungsstudien 1489 und 1490 bei nicht vorbehandelten Patienten, die Biktarvy® erhalten haben, wurden 26% NW für Biktarvy®, 42% für ABC/3TC/DTG und 29% für DTG+FTC/TAF berichtet. Unter Biktarvy® zeigten sich signifikant weniger therapiebezogene NW, Übelkeit und therapiebezogene Übelkeit als DTG/ABC/3TC (p<0,001)[6] # In Woche 144 der gepoolten Daten der Zulassungsstudien 1489 und 1490 bei nicht vorbehandelten Patienten, wurden 1% NW (n=6/634) bei Biktarvy®, 2% (n=5/315) bei ABC/3TC/DTG und 2% (n=6/325) bei DTG+FTC/TAF berichtet, die zu Studienabbrüchen führten.[6] * Dauerhaftigkeit ist in der HIV definiert als anhaltende Wirksamkeit, die von der Patienten-Adhärenz abhängig ist, Adhärenz wird durch Verträglichkeit und Einfachheit der Therapie beeinflusst.[4,7-10] ¶ Jede BIKTARVY® Tablette misst ca. 15 mm x 8 mm.[5]

Abkürzungen: 3TC: Lamivudin; **ABC:** Abacavir; **BIC:** Bictegravir; **DRV:** Darunavir; **DTG:** Dolutegravir; **FTC:** Emtricitabin; **NRTI:** Nucleosid Reverse Transcriptase Inhibitor; **NW:** Nebenwirkung; **STR:** Single-tablet Regimen; **TAF:** Tenofoviralafenamid; **TDF:** Tenofovirdisoproxilfumarat.

Fachkurzinformationen siehe Seite 45

INFEKTIOLOGIE

ÖEGIT Österreichische Gesellschaft für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin

8 Informations-Update
Epidemiologie und Klinik des neuen Coronavirus SARS-CoV-2
B. Haas, Graz
K. Vander, Graz

12 Giftiger Dienstag
Neue Antibiotika
R. Bellmann-Weiler, Innsbruck

14 Interview
Fledermaustollwut: aktuelle Situation
F. Allerberger, Wien

16 Giftiger Dienstag
Skabies: Fakten, Diagnostik, Therapie
A. Handisurya, Wien

HIV/AIDS

18 Virämie als Maßstab für Gesundheitsprognose und Transmissionsrisiko
U=U: ein Zeichen gegen Diskriminierung
B. Leichsenring, Wien

22 EACS 2019
Langzeitdaten für Biktarvy bei ART-naiven erwachsenen HIV-Patienten präsentiert

HEPATOLOGIE

24 AASLD 2019
NAFLD-„Antifibrotika“ und Hepatitis-C-positive Spenderorgane

28 Neudefinition der Fettlebererkrankung
Sind NASH und NAFLD passé?
P. Ferenci, Wien

GASTROENTEROLOGIE

29 ASCO GI
Gastrointestinale Tumoren: Verbesserung von Früherkennung und Patientenselektion vorantreiben

33 ÖGGH-Wintersymposium 2020
Cholangiokarzinom: dringender Bedarf an effektiven zielgerichteten Therapien

36 Update Gastroenterologie – Stoffwechsel
Laparoskopische Chirurgie: immer Standard?
D. Öfner-Velano, Innsbruck

© iStockphoto.com/Leonsbox

ECCO 2020
12. bis 15. Februar, Wien

38 ECCO 2020
Biologika bei CED: halb volles oder halb leeres Glas?

42 ECCO 2020
Bei CED-Patienten nicht auf die Fatigue vergessen

43 ECCO 2020
Stuhltransplantation auf dem Weg in die klinische Anwendung

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: Margit Botan. Grafik: Alexander Bayer. Lektorat: DI Gerlinde Hinterhölzl, Dr. Patrizia Maurer, Mag. Sabine Wawerda. Produktion & Druck: AV + Astoria (Print Alliance GmbH), 2540 Bad Vöslau. 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

A. Zoufaly, Wien

Sehr geehrte Leserinnen und Leser!

Derzeit dominiert das Coronavirus nicht nur die mediale Berichterstattung, sondern auch den Arbeitsalltag vieler Kolleginnen und Kollegen. Vieles zu Ansteckung, klinischem Verlauf und wirksamen Behandlungsoptionen ist noch ungeklärt und Gegenstand intensiver Forschungsbemühungen. Fakt ist jedoch, dass vulnerable Patientengruppen wie ältere Menschen und chronisch Kranke neben den bereits endemischen Virusinfektionen einer weiteren zusätzlichen Bedrohung gegenüberstehen und besonders geschützt werden müssen. Lesen Sie mehr über Epidemiologie und Klinik von SARS-CoV-2 in einem Bericht von OA Dr. Bernhard Haas und Prim. Dr. Klaus Vander aus Graz.

Eine Virusinfektion, die sich zwar pandemisch ausgebreitet hat, aber aktuell gut kontrolliert ist, ist die HIV-Infektion. Hier hatte man jahrelang Zeit, um in groß angelegten Studien zu untersuchen, dass unter erfolgreicher Therapie das Virus nicht übertragen werden kann. Trotz dieses und vieler anderer Erfolge, die dazu geführt haben, dass die Infektion wie zahlreiche andere chronische Erkrankungen exzellent behandelt werden kann, erfahren Infizierte immer wieder Zurückweisung in Gesundheitseinrichtungen mit teilweise schwerwiegenden Verletzungen des Datenschutzes. Hierzu mehr in dieser Ausgabe in einem Bericht von Mag. Birgit Leichsenring.

Die HIV-Forschungswelt sitzt dieser Tage übrigens vor dem Computer und trifft sich nicht in Boston, wo einer der wichtigsten HIV-Kongresse, die Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), vor Ort abgesagt wurde und nun kurzerhand virtuell abgehalten wird. Die neuen technischen Möglichkeiten bieten Schutz vor Ansteckung und sind klimafreundlich, jedoch darf die Wichtigkeit der Vernetzung auf einem solchen Wissenschaftstreffen, wo abseits der Vortragssäle viele Ideen für Studien und Forschungsvorhaben geboren werden, nicht unterschätzt werden. Welche virtuellen Methoden sich hierfür durchsetzen werden, bleibt abzuwarten.

Eine sichere und bodenständige Methode zur Weiterbildung bleibt indessen in jedem Fall das Lesen von Zeitschriften wie *JATROS*.

Ihr

Priv.-Doz. Dr. Alexander Zoufaly
Präsident der Österreichischen AIDS Gesellschaft (ÖAG)

F. Thalhammer, Wien

Liebe Kollegin, lieber Kollege!

Wir haben ein ungewöhnliches, jedenfalls noch ein sehr ereignisreiches Jahr vor uns, aus infektiologischer Sicht sicher ein höchst interessantes, auch wenn man als waschechter Infektiologe trotzdem darauf verzichten könnte. Dieses hatte eine Novellierung des Epidemiegesetzes zur Folge, welches schlussendlich – schweren Herzens – zur Absage des 14. Österreichischen Infektionskongresses (ÖIK) im Brandlhof führte. Wir werden uns bemühen, Ihnen das eine oder andere Highlight in elektronischer Form als Webinar aufzubereiten und anzubieten. Wir hoffen, Sie alle gesund 2021 zum 15. ÖIK begrüßen zu können, und wünschen unserem Gastgeber, dem Gut Brandlhof, alles Gute. Das Generalthema wird „Infektiologie verbindet – modernes interdisziplinäres Infektionsmanagement“ lauten; von 17. bis 20. März 2021 im Brandlhof in Saalfelden.

Am 17. März haben wir auch unseren „Giftigen Dienstag spezial“ zu Coronaviren erstmalig elektronisch abgehalten. Die Veranstaltung im Van-Swieten-Saal mussten wir absagen. Für die Live-Übertragung hatten sich knapp 4000 Kollegen angemeldet. Da wir mit großem Interesse gerechnet hatten, haben wir die Veranstaltung frei zugänglich gemacht. Im Endeffekt hatten wir 13 391 Besucher beim „Giftigen Dienstag spezial“. Dies ist sicher unsere bestbesuchte „Gift-Veranstaltung“ ever.

Bitte melden Sie sich für unsere elektronischen Veranstaltungen rechtzeitig an – wenn möglich Tage zuvor.

Sie finden auf der Startseite unserer Homepage www.infektiologie.co.at ganz unten eine genaue Beschreibung, wie das funktioniert.

Ich hoffe, Sie alle möglichst bald gesund und immun bei der nächstmöglichen LIVE-Veranstaltung begrüßen zu können.

Mit „coviden“ Grüßen

Ihr

Florian Thalhammer
Präsident der ÖGIT
Klinische Abteilung für Infektionen und Tropenmedizin
MedUni Wien

P.S.: Bitte um Verständnis, dass wir aus organisatorischen Gründen den nicht angemeldeten Teilnehmern weder die DFP-Punkte buchen noch Teilnahmebestätigungen zukommen lassen können.

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

P. Ferenci, Wien
H. Tilg, Innsbruck

Sehr geehrte Leserinnen und Leser!

Bereits von 8. bis 12. November 2019 fand in Boston, USA, der Jahreskongress der American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) statt. Insbesondere zufriedenstellende Daten zu neuen medikamentösen Therapien von nicht-alkoholischen Fettlebererkrankungen (NAFLD), die eine Reduktion des Leberfettes bei gleichzeitiger Verbesserung der Fibrose bewirken würden, lassen weiterhin auf sich warten. Unter den derzeit in Prüfung befindlichen Behandlungsansätzen scheint am ehesten die Aktivierung des Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptors (PPAR) und des Farnesoid-X-Rezeptors (FXR) Erfolg versprechend.

Demgegenüber bereitet die Therapie der chronischen Virushepatitis C mithilfe moderner „direct-acting antiviral agents" (DAA) bei fast allen betroffenen Patienten heute kaum noch Schwierigkeiten, sodass inzwischen auch die Transplantation HCV-infizierter Spenderorgane möglich geworden ist. Mehr dazu lesen Sie in der Kongressberichterstattung ab Seite 26 in dieser Ausgabe.

Die Abgrenzung alkoholbedingter (AFLD) von nicht-alkoholbedingten (NAFLD) Fettlebererkrankungen stellt uns bei der Beurteilung unserer Patienten im klinischen Alltag immer wieder vor Probleme. Einen neuen Vorschlag zur besseren Klassifizierung von Fettleberkrankheiten finden Sie auf Seite 30 dargestellt.

In der Behandlung gastrointestinaler Tumoren zählen, angesichts einiger negativer Phase-III-Studien, aktuell vor allem das gezielte Screening von Risikopatienten und eine optimierte Patientenselektion für personalisierte Therapiestrategien zu den hoffnungsvollsten Möglichkeiten, um die Prognose von GI-Tumor-Patienten weiter zu verbessern. Berichterstattung vom Gastrointestinal Cancers Symposium (ASCO GI), das vom 23. bis 25. Jänner in San Francisco stattfand, lesen Sie ab Seite 31.

Zum wiederholten Male war der Jahreskongress der European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) in Wien zu Gast, heuer vom 11. bis 15. Februar.

Welchen Stellenwert TNF-Blocker in der Behandlung von Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) angesichts einer Vielzahl an neuen Biologikatherapien gegenwärtig noch haben, erfahren Sie in der ausführlichen Kongressberichterstattung ab Seite 40.

Darüber hinaus wurden beim ECCO-Kongress auch neueste Daten zur Stuhltransplantation vorgestellt. Und auch dass CED-Patienten häufig unter Fatigue leiden und daher einem gezielten Screening unterzogen werden sollten, wurde beim ECCO-Kongress eingehend diskutiert. Mehr dazu erfahren Sie in dieser Ausgabe.

Wir wünschen Ihnen eine informative 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

REFERENZEN
OPTICORE® = **OPTI**mized **CO**lonic **RE**lease
1. D'Haens GR et al. Aliment Pharmacol Ther 2017; 46(3): 292–302
2. Fachinformation Yaldigo® 1600 mg, Stand Juli 2018
3. Lauertaxe, Stand Mai 2019
4. Varum F et al. American Association of Pharmaceutical Scientists (AAPS) Annual Meeting, 13.–17. Nov. 2016, Denver, USA; Poster 02W0200

FACHKURZINFORMATION
Yaldigo® 1600 mg – Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung
Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung enthält: 1600 mg Mesalazin.
Sonstige Bestandteile: Magnesiumstearat (E470B), Methacrylsäure–Methylmethacrylat-Copolymer (1:2), Triethylcitrat, Eisenoxid gelb (E172), Eisenoxid rot (E172), Macrogol, mikrokristalline Zellulose, Glycerolmonostearat (40-55), Hypromellose, Maisstärke, Polysorbat 80, Kaliumdihydrogenphosphat, kolloidales Siliciumdioxid, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)
Anwendungsgebiete: Colitis ulcerosa.
- Zur Behandlung akuter Schübe mit leichten bis mittelschwerem Krankheitsverlauf.
- Langzeitbehandlung zur Vermeidung eines Rezidivs.

Gegenanzeigen:
- Überempfindlichkeit gegen Salicylate (einschließlich Mesalazin) oder einen der genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwere Leberfunktionsstörung.
- Schwere Nierenfunktionsstörung (GFR unter 30 mL/min/1.73 m²).

Pharmakotherapeutische Gruppe: Intestinale Antiphlogistika, ATC-Code: A07EC02.

Inhaber der Zulassung:
Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Str. 80, 79618 Rheinfelden
Deutschland

Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:
16 Mai 2019
Stand der Information:
Juli 2018.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen sind der Austria-Codex-Fachinformation zu entnehmen.

B. Haas, Graz
K. Vander, Graz

Informations-Update

Epidemiologie und Klinik des neuen Coronavirus SARS-CoV-2

Da täglich in vielen Medien Meldungen über das neue Coronavirus verlautbart werden, möchten wir ein medizinisch/klinisch relevantes Update bringen. Vonseiten der WHO wurde am 11. Februar 2020 festgelegt, dass das mit dem neuen Coronavirus in Zusammenhang stehende Erkrankungsbild als Covid-19 bezeichnet wird. Die genauen Zahlen an Erkrankungsfällen, schwer verlaufenden Fällen und Todesfällen können mehrmals täglich aktualisiert unter der Webadresse https://www.worldometers.info/coronavirus abgerufen werden. Bei Drucklegung am 19. März 2020 belief sich die Zahl der Erkrankungsfälle global auf ca. 220 000, die der Verstorbenen auf ca. 9000 und die der Genesenen auf ca. 86 000.

KEYPOINTS

- *Mensch-zu-Mensch-Übertragung von SARS-CoV-2 höchstwahrscheinlich durch Tröpfchen aus Atemwegssekreten (möglicherweise auch während Inkubation und Rekonvaleszenz); auch Schleimhautkontakt kontaminierter Hände zu berücksichtigen.*
- *Geschätzte Inkubationszeit 5,2 Tage, 95 % der Patienten innerhalb von 12,5 Tagen symptomatisch (daher Beobachtung/Isolation von Kontaktpersonen für 14 Tage).*
- *Anzahl der Kontaktpersonen, die durch 1 Fall angesteckt werden, liegt zwischen 2,2 und 2,6.*
- *Häufigste beobachtete Komplikationen: u. a. akute Atemnot (ARDS) bei 17%, septischer Schock bei 4%, 11% Mortalität.*

Die hier zusammengefassten Informationen entstammen hauptsächlich den Zeitschriften „The Lancet“ und „New England Journal of Medicine“, WHO Guidances sowie anderen Fachpublikationen, die einem Peer-Review-System unterliegen. Die Namensgebung für das Virus wurde zuletzt rege diskutiert. Die WHO lehnt geografische Hinweise oder Ortsbezeichnungen bei Erkrankungen ab, also sprechen wir vorerst vom SARS-CoV-2.

Neue Erkenntnisse zur Epidemiologie

Die *Mensch-zu-Mensch-Übertragung* von SARS-CoV-2 geschieht höchstwahrscheinlich durch Tröpfchen aus Atemwegssekreten. Kontaminierte Hände, die in der Folge das Virus auf die eigenen Schleimhäute in Mund, Nase oder Augen weitergeben können, sind in der Übertragungskette ebenfalls zu berücksichtigen. Es gibt Hinweise darauf, dass das Virus möglicherweise schon in der Inkubationszeit weitergegeben werden kann und dass es in der Phase der Rekonvaleszenz noch nachgewiesen werden kann.[1,2] Weiters wurde das Virus im ungeformten Stuhl eines Patienten in den USA nachgewiesen,[3] wobei man anmerken muss, dass Durchfall nur bei 2 % der Fälle beschrieben wurde.[4,5]

Die meisten Viren dringen in Zellen mittels einer Rezeptor-vermittelten Endozytose ein. Der *Rezeptor*, den SARS-CoV-2 verwendet, um Zellen der menschlichen Lunge zu infizieren, ist mutmaßlich Angiotensin Converting Encyme (ACE) II. Dieses Zelloberflächenprotein findet sich auf den Zellen von Niere, Blutgefäßen, Herz und den Typ-II-Alveolarepithelzellen der Lunge.[6]

Die *Inkubationszeit* wird in einer epidemiologischen Arbeit mit Befragungen von 425 erkrankten Chinesen, bei denen SARS-CoV-2 nachgewiesen wurde, auf 5,2 Tage geschätzt, wobei 95 % der Patienten innerhalb von 12,5 Tagen symptomatisch werden. Dies unterstützt die derzeitige Praxis, Kontaktpersonen über einen Zeitraum von 14 Tagen zu beobachten bzw. auch abzusondern.[5]

Symptom	Auftreten in %
Fieber	**83**
Husten	**82**
Atemnot	**31**
mehrere Symptome	90
Fieber, Husten **und** Atemnot	15

Tab. 1

Gemäß derselben Arbeit liegt die Anzahl von Kontaktpersonen, welche durch 1 Fall angesteckt wurden, bei 2,2. Ein Report vom Imperial College London, der eine Woche zuvor veröffentlicht wurde, ging von 2,6 (mit einem Unsicherheitsbereich von 1,5–3,5) aus.[7] In der Infektionsepidemiologie wird diese *Basisreproduktionszahl* („basic reproduction number“) als R_0 bezeichnet.

Symptom	Auftreten in %
Muskelschmerzen	11
Verwirrung	9
Kopfschmerzen	8
Halsschmerzen	5
Rhinorrhö	4
Durchfall	2

Tab. 2

© iStockphoto.com/domin_domin

Sie gibt an, wie viele Menschen eine erkrankte Person im Durchschnitt infiziert, falls die betroffene Bevölkerung weder geimpft ist noch anderweitig vor der Übertragung geschützt wird. Zum Vergleich: R_0 liegt bei Masern zwischen 12 und 18 (Durchschnitt 14–15), R_0 bei Pertussis beträgt sie 12–17, bei Polio 6–8 und bei der saisonalen Influenza wird R_0 mit 1,2 bis 2,0 beziffert.[8] Für eine erfolgreiche Bekämpfung einer Infektionskrankheit muss R_0 auf <1 gesenkt werden, d.h., es bedarf einer Reduktion der Zahl der infizierten Kontaktpersonen um 60 %, um den Ausbruch einzudämmen. Da es aber wohl auch zu einer Ansteckung durch asymptomatische Patienten kommen kann (Fälle aus Bayern),[2] stellt dies eine große Herausforderung dar.

Neue Erkenntnisse zur Klinik

Diese basieren v.a. auf einem „Lancet"-Artikel von Chen et al. Darin werden retrospektiv Symptome und Erkrankungsverlauf von 99 Patienten beschrieben, die in den ersten drei Jännerwochen in ein auf Infektionskrankheiten spezialisiertes Krankenhaus in Wuhan aufgenommen worden waren.[4] 67 % von ihnen waren männlich, das Durchschnittsalter lag bei 55,5 Jahren (in einer vorhergegangenen Studie waren es 59 Jahre).[1] 51 % hatten chronische Vorerkrankungen. Die Häufigkeit der klinischen Symptome/Manifestationen bei Aufnahme finden Sie in den Tabellen 1 und 2 dargestellt.

Als Komplikationen wurden u.a. akute Atemnot (ARDS) bei 17 % und septischer Schock bei 4% beschrieben, 11 % verstarben. Patienten in einem kritischen Zustand zeigten häufig eine Reduktion der Zahl peripherer Blutlymphozyten. Ob Immunzellen in die Lungen infiltrieren und dort schwerwiegende Lungenläsionen wie bei SARS verursachen, ist derzeit unklar. Nächste wichtige Schritte sind, die Alveolarmikroumgebung und die Abläufe der Immunantwort im Detail darzulegen und zu verstehen. Damit könnten klinische Stadien definiert und die Pathogenese der Erkrankung dargestellt werden.

Als frühes Warnsignal für die Sterblichkeit wurde der MuLBSTA-Score herangezogen. Dieses 2019 publizierte Prädiktionstool sagt die 90-Tage-Sterblichkeit bei viraler Pneumonie voraus.[9] In den Score gehen sieben Parameter ein (Tab. 3).

Theoretische Therapieansätze und laufende Therapiestudien

Es existiert keine bewiesene und spezifische Therapie gegen das Coronavirus. Von der chinesischen nationalen Gesundheitskommission wird der HIV-Proteasehemmer Lopinavir geboostert mit Ritonavir in Kombination mit aerosoliertem Interferon-α empfohlen. Das unspezifische Virustatikum Remdesivir (GS-5734), ein Nukleotidanalogon-Prodrug der Firma Gilead Sciences, wurde beim ersten amerikanischen SARS-CoV-2-Patienten im Bundesstaat Washington angewandt,[3] weitere klinische Untersuchungen sind im Gange. Die Substanz ist im Rahmen eines Compassionate-Use-Programmes zu beziehen (Details dazu sind bei Bedarf über die Autoren verfügbar). Die Frage, ob es Evidenz für eine Gabe von Kortikoiden bei diffusem Alveolarschaden bzw. septischem Schock gibt, muss derzeit mit Nein beantwortet werden (Current interim guidance from WHO on clinical management of severe acute respiratory infection when SARS-CoV-2 infection is suspected, 28.01.2020, und Russel et al. 2020[10]).

Bezugnehmend auf den mutmaßlichen Rezeptor für SARS-CoV-2, ACE II, hat die britische Firma BenevolentAI ihre Artificial- Intelligence-Systeme befragt. Das auf künstliche Intelligenz in der Pharmaentwicklung spezialisierte Unternehmen hat mit molekularem Modelling, basierend auf Genomsequenzen von Virusproteinen,[11]

MuLBSTA Score	Punkte
multilobuläre Infiltrate	5
Lymphozyten ≤ 800/µl	4
bakterielle Koinfektion	4
derzeitiger Raucher (smoking)	3
Ex-Raucher	2
arterieller Hypertonus	2
Alter ≥ 60 Jahre	2

Punkte	0	6	12	22 (= Maximum)
Mortalität	0,47 %	2,9 %	15 %	> 69 %

Tab. 3

bereits zugelassene Substanzen gescreent. Die Suche fokussierte auf Substanzen, die den viralen Infektionsprozess blockieren könnten. Als potenzieller Kandidat wurde Baricitinib (JAK-Inhibitor, Einsatz bei rheumatoider Arthritis) ausgewiesen.[6] Die Wirkung wäre zweifach: einerseits über die inflammationsmodulierende Hemmung der Januskinase; andererseits reguliert diese Substanz über Hemmung einer Proteinkinase (AAK1) und Bindung an die Cyclin-G-assoziierte Kinase (GAK) ebenso die Endozytose und kann damit die Aufnahme des Virus in die Zielzelle über Endozytose stoppen.

Persistenz auf Oberflächen und Inaktivierung durch Desinfektionsmittel

Die meisten Daten stammen von Untersuchungen mit dem endemischen humanen Coronavirusstamm (HCoV), MERS-CoV und SARS-CoV. Auf unterschiedlichen Oberflächen wie Glas, Stahl, Kunststoff etc. können diese Viren bei Raumtemperatur für einen Zeitraum von 2 Stunden bis zu 9 Tagen infektiös bleiben. Höhere Temperaturen, wie 30 °C oder 40 °C, verringern die Dauer der Infektiosität ebenso wie eine sehr geringe Luftfeuchtigkeit von 30 %. Die gängigen viruziden Desinfektionsmittel auf Alkoholbasis wie auch gelistete Mittel auf Chlor- und PVP-Jod-Basis sind in den standardmäßig angegebenen Einwirkzeiten hocheffektiv gegenüber SARS-CoV-2.[12] Die WHO empfiehlt die sorgsame Reinigung der Umgebungsoberflächen und die Anwendung der gängigen Krankenhaus-Desinfektionsmittel. Wie häufig man bei Krankenhausmitarbeitern nach Patientenkontakt mit Coronavirus kontaminierte Hände fand oder wie hoch die Virusmenge an den Händen nach Berühren von kontaminierten Oberflächen war, wurde bislang nicht ausreichend untersucht. Die WHO empfiehlt, wie auch sonst üblich, eine Händedesinfektion mit alkoholbasiertem Desinfektionsmittel nach dem Ausziehen der Handschuhe. Dass Händehygiene einen protektiven Effekt auf das Gesundheitspersonal hat, zeigte eine Studie zur Zeit der SARS-Epidemie in Taiwan. Das Errichten von Händewaschgelegenheiten in Notfallaufnahmen war die Maßnahme, die mit einem signifikanten Rückgang an Übertragungen von SARS-CoV auf das Gesundheitspersonal assoziiert war.[13] Die Compliance hinsichtlich Händehygiene ist in Ausbruchsituationen oft deutlich größer, wird aber v. a. bei Ärzten weiterhin eine Herausforderung darstellen.

Welche Maßnahmen sind von Krankenhäusern zu treffen bzw. vorzubereiten?

Hinsichtlich krankenhaushygienischer Maßnahmen bei Verdachts- und Erkrankungsfällen von SARS-CoV-2 ist derzeit entsprechend den Vorgaben des Krankenhaushygieneteams vorzugehen (z. B. KAGes-IKM-Fachrichtlinie 38). Die Pflicht der Meldung von Verdachts-, Erkrankungs- und Todesfällen an die lokale Gesundheitsbehörde sei hier nochmals in Erinnerung gerufen. Am 31. Jänner 2020 wurde zudem die Verordnung betreffend die Absonderung Kranker, Krankheitsverdächtiger und Ansteckungsverdächtiger bezüglich SARS-CoV-2 adaptiert (gleiche Handhabe wie bei Masern).

Aus medizinischer Sicht wären für die Behandlung von Verdachts- oder bestätigten Fällen mit SARS-CoV-2-Infektionen krankenhaushygienische Maßnahmen wie bei Influenza ausreichend und es wäre keine Verlegung der Patienten an Spezialeinrichtungen erforderlich. Aufgrund der Neuheit dieser Infektionskrankheit ist jedoch bei labordiagnostischem Nachweis von SARS-CoV-2 eine Einzelfallentscheidung bezüglich der weiteren Betreuung zu treffen. In das Entscheidungsteam sind Mitglieder aus den Fachbereichen Krankenhaushygiene und Mikrobiologie, Infektiologie/Innere Medizin und Intensivmedizin einzubeziehen. ■

Autoren:
OA Dr. **Bernhard Haas**, MBA, FOA
FA für Innere Medizin
Additivfächer Infektiologie und Geriatrie

Prim. Dr. **Klaus Vander**
FA für Hygiene und Mikrobiologie
Institut für Krankenhaushygiene und Mikrobiologie (IKM)

Korrespondenz:
E-Mail: bernhard.haas@kages.at
■16

Quelle:

Aussendung der Steiermärkischen Krankenanstaltengesellschaft m.b.H., Institut für Krankenhaushygiene und Mikrobiologie (IKM), 11. Februar 2020

Literatur:

1 Chan JF et al.: Lancet 2020; published online Jan 24. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30154-9 **2** Rothe C et al.: N Engl J Med 2020; published online Jan 30. DOI:10.1056/NEJMc2001468 **3** Holshue ML et al.: N Engl J Med 2020; published online Jan 31. DOI:10.1056/NEJMoa2001191 **4** Chen N et al.: Lancet 2020; published online Jan 29. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7 **5** Huang C et al.: Lancet 2020; published online Jan 24. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5 **6** Richardson P et al.: Lancet 2020; published online February 3, 2020 https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30304-4 **7** Imai N et al.: Report 3: Transmissibility of 2019-nCoV. [cited 25 Jan 2020]. Available: https://www.imperial.ac.uk/mrc-global-infectious-disease-analysis/news--wuhan-coronavirus/ **8** Biggerstaff et al.: BMC Infectious Diseases 2014, 14:480; http://www.biomedcentral.com/1471-2334/14/480 **9** Guo L et al.: Front Microbiol 03 December 2019; https://doi.org/10.3389/fmicb.2019. 02752 **10** Baillie JK et al. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. Lancet 2020; published online February 6, 2020, https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30317-2 **11** Gruber CC, Steinkellner G: Wuhan coronavirus 2019-nCoV—what we can find out on a structural bioinformatics level. Jan 23, 2020. https://innophore.com/2019-ncov/ (accessed Feb 3, 2020). **12** Günter Kampf G et al.: Journal of Hospital Infection 2020; https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.01.022 **13** Yen MY et al.: Scandinavian Journal of Infectious Diseases 2010; 42: 510-5

JETZT NEU!

VERDACHT AUF CRE-KPC?
TREFFEN SIE DIE RICHTIGE WAHL.[1,2]

VABOREM® – die Fix-Kombination aus Meropenem und Vaborbactam.[3]
Der erste Bor-basierte β-Lactamase Inhibitor mit Hemmwirkung gegenüber KPC zur Therapie von CRE-Infektionen.[1,2]

CRE: Carbapenem-resistente Enterobakterien | KPC: Klebsiella-pneumoniae-Carbapenemase

1. Wunderink_Infect Dis Ther_2018;7:439-455 | **2.** Bassetti M, et al.,: A Post Hoc Analysis. Adv Ther. 2019 May 16. | **3.** VABOREM® Fachinformation

AT-VAB-05-11-2019 | FKI siehe Seite 45

MENARINI

ÖGIT Österreichische Gesellschaft für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin

Giftiger Dienstag

Neue Antibiotika

Neue antibakteriell wirksame Substanzen sind entweder vor Kurzem auf den Markt gekommen oder werden in Kürze verfügbar sein. Viele davon sind Derivate bestehender Substanzen, aber es gibt auch echte Innovationen. Lesen Sie im Folgenden einen kurzen Abriss jener neuen Antibiotika, die bald eine Rolle in der Therapie hartnäckiger Infektionen spielen werden.

KEYPOINTS

- *Resistenzen haben im bakteriellen Bereich in den letzten zehn Jahren stark zugenommen, vor allem im gramnegativen Bereich.*
- *An neuen Antibiotika kommen neue BL/BLI-Kombinationen einschließlich der Kombination von Carbapenem und BLI sowie neue Vertreter der Tetrazykline, der Aminoglykoside, der Polymyxine und nicht zuletzt der erste Vertreter der Siderophor-Antibiotika auf den Markt.*
- *Die meisten neuen Substanzen sind Derivate bestehender Antibiotika.*
- *Cefiderocol und Lefamulin sind als innovative Substanzen zu bezeichnen.*
- *Gegen E. faecium gibt es weiterhin kaum Therapieoptionen.*

Multiresistente bakterielle Erreger haben in den letzten zehn Jahren an Häufigkeit deutlich zugenommen. Zwar gibt es auch im grampositiven Bereich Probleme, wie z. B. durch Vancomycin- oder auch Glykopeptid-resistente Enterokokken; derjenige Bereich, der den Infektiologen am meisten Sorge bereitet, ist jedoch der gramnegative. Hier geht es um ESBL-Bildner wie *E. coli* sowie um Carbapenemasebildende Enterobakterien, etwa Klebsiellen oder Enterobacter.

Einer praxisbezogenen, krankenhaushygienischen Einteilung nach spricht man von 3MRGN, wenn der Erreger gegen Acylaminopenicilline, Cephalosporine der 3. und 4. Generation sowie gegen Chinolone resistent ist; 4MRGN weisen zusätzlich auch noch eine Resistenz gegen Carbapeneme auf und sind damit sehr schwer zu behandeln.

Alte und neue Therapieoptionen

Vorhandene antibiotische Therapieoptionen umfassen Kombinationen von Betalaktamen mit Betalaktamasehemmern (BL/BLI), Carbapeneme, Tigecyclin, Fosfomycin, Aminoglykoside und Colistin. Neu dazu kommen neue BL/BLI-Kombinationen einschließlich der Kombination von Carbapenem und BLI sowie neue Vertreter der Tetrazykline, der Aminoglykoside, der Polymyxine und nicht zuletzt der erste Vertreter der Siderophor-Antibiotika.

Bei ESBL-Bildnern gelten derzeit Carbapeneme als Mittel der Wahl. Außerhalb der Gruppe der Betalaktame bieten sich Tigecyclin, Aminoglykoside, Fosfomycin und Cotrimoxazol an.

Neue Substanzen im Einzelnen

Temocillin ist ein schmal wirksames Carboxypenicillin, das nur gegen gramnegative Enterobakterien wirkt, hier allerdings auch gegen nahezu alle multiresistenten Stämme. Gegen grampositive Bakterien, Anaerobier und *Pseudomonas aeruginosa* ist Temocillin unwirksam. Es hat somit das Potenzial, breit wirksame Substanzen wie insbesondere Carbapeneme einsparen zu helfen.

Ceftarolin wird zu den Cephalosporinen der fünften Generation gezählt, die sich u. a. durch eine Wirksamkeit gegen MRSA auszeichnen, die anderen Cephalosporinen fehlt. Daneben wirkt es auch gegen MRSE, penicillinresistente Pneumokokken und die meisten Ampicillin-sensiblen Enterokokken (nicht aber gegen VRE), weiters auch gegen *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae* und *Moraxella catarrhalis*. Kaum Wirkung zeigt es gegen *Enterobacter spp.*, *Klebsiella oxytoca*, *Serratia marcescens*, *P. aeruginosa*, *St. maltophilia* und *A. baumannii*. Definitiv unwirksam ist es gegen ESBL, KPC, Klasse-B-Metallobetalaktamasen sowie gegen Klasse-C-(AmpC)-Cephalosporinasen.

Ceftolozan/Tazobactam ist die Fixkombination des bakteriziden Cephalosporins Ceftolozan mit dem bereits länger verfügbaren BLI Tazobactam. Die Wirksamkeit dieser Kombination umfasst multiresistente gramnegative Stäbchen, insbesondere ESBL-bildende Enterobacteriaceae oder *P. aeruginosa* (3-MRGN und 4-MRGN). Sie ist in vitro stabil gegen Betalaktamasen der Klasse A (TEM, SHV, CTX-M) sowie einige der Klassen C (AmpC) und D (OXA). Nur eine schwache Wirksamkeit besteht gegen Staphylokokken und Anaerobier, keine Wirksamkeit gegen Metallobetalaktamasen (NDM-1, IMP, VIM) und Carbapenemasen (KPC).

Meropenem/Vaborbactam ist eine Kombination, die gegen viele gramnegative Stämme wirkt, auch solche, die gegen andere Betalaktame resistent sind. Dies umfasst auch Carbapenemase-Bildner (nicht aber MBL und Klasse-D-Betalaktamasen wie OXA 48). Die Indikationen umfassen komplizierte Harnwegsinfekte, Sepsis, Pyelonephritis und nosokomiale bzw. Beatmungspneumonien, insbesondere dann, wenn es sich beim Erreger um Carbapenem-resistente Enterobakterien (CRE) handelt.

Imipenem/Relebactam wirkt gegen Betalaktamasen der Klassen A und C und ist für komplizierte Infektionen der Harnwege und des Abdomens indiziert. Studien zeigten, dass mit dieser Kombination auch die

Therapie bei Erregern möglich ist, die an sich gegen Imipenem resistent sind. Der BLI stellt somit die Wirksamkeit des Carbapenems wieder her.

Plazomicin ist ein neuer Vertreter der Gruppe der Aminoglykoside. Das Wirkspektrum umfasst neben MRSA auch bestimmte multiresistente gramnegative Erreger, wie u. a. Enterobakterien einschließlich KPC-Bildnern. Bei komplizierten Harnwegsinfekten zeigte sich Plazomicin nicht unterlegen gegenüber Meropenem. Im Vergleich mit Colistin zeigte Plazomicin bei CRE-Infektionen eine niedrigere Mortalität und auch weniger renale Nebenwirkungen.

Cefiderocol ist das erste Siderophor-Antibiotikum. Vom antibiotischen Wirkmechanismus her ein Cephalosporin, verfügt diese Substanz über einen Strukturteil, der sich als Siderophor an dreiwertiges Eisen bindet. Das bedeutet, dass dieses Antibiotikum über einen aktiven Fe-Transportmechanismus (und zudem durch passive Diffusion) in die Bakterien aufgenommen wird. Cefiderocol soll gegenüber allen bekannten Betalaktamasen stabil sein (insbesondere KPC, OXA, IMP, VIM und NDM) und somit ein extrem breites Wirkspektrum gegen gramnegative Erreger aufweisen, darunter auch Carbapenem-resistente Stämme. Es wirkt gegen die sogenannte APEKS-Gruppe, das sind *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* und *Stenotrophomonas maltophilia*. Nicht aktiv ist Cefiderocol gegen Anaerobier und grampositive Spezies. Mögliche Indikationen sind Beatmungspneumonien, Sepsis und komplizierte Harnwegsinfekte.

Lefamulin gehört zu den Pleuromutilinen. Diese Substanzen wirken durch Hemmung der 50S-ribosomalen Untereinheit am Peptidyl-Transferase-Zentrum, was zu einer Inhibition der bakteriellen Proteinsynthese führt. Bisher standen Pleuromutiline nur als lokale Substanzen zur Verfügung. Lefamulin ist der erste systemisch verfügbare Vertreter dieser Gruppe. Es weist eine Wirksamkeit gegen CAP-Erreger auf, einschließlich resistenter Pneumokokken, *S. aureus* und *Mycoplasma pneumoniae*, wirkt jedoch nicht gegen *E. faecium*. In einer Phase-III-Studie erwies sich Lefamulin als nicht unterlegen gegenüber Moxifloxacin. Die Substanz kann sowohl i.v. als auch oral verabreicht werden. Lefamulin ist in den USA bereits zugelassen; eine EMA-Zulassung wurde beantragt.

© iStockphoto.com/Sasha Brazhnik

Oritavancin ist ein Vancomycinderivat und wirkt gegen MRSA, Koagulase-negative Staphylokokken, betahämolysierende Streptokokken und *E. faecium* inklusive VRE. Bis zu einer GFR von 30 ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich, ebenso bei leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung. Eine Besonderheit ist die sehr lange terminale Halbwertszeit von 245 Stunden, die Oritavancin auch für die ambulante parenterale Antibiotikatherapie (APAT) interessant macht. Bei Haut- und Weichteilinfektionen ist es Vancomycin nicht unterlegen. Aufgrund der langen Halbwertszeit ist bei bestimmten Infektionen eine Einmaldosierung ausreichend. Zu beachten sind Interaktionen mit Kumarinen und die Kontraindikation bei einer gleichzeitigen Gabe von i.v. unfraktioniertem Heparin.

Eravacyclin ist ein i.v. oder oral anwendbares Tetrazyklinderivat. Sein Wirkspektrum umfasst sowohl gramnegative als auch grampositive und anaerobe Bakterien, nicht jedoch Pseudomonas. Bei gramnegativen Stämmen ist es zwei- bis achtmal so potent wie Tigecyclin. Seine Zulassung umfasst Pneumonie, intraabdominelle Infektionen sowie Haut- und Weichteilinfektionen (einschließlich multiresistenter gramnegativer Enterobakterien).

Omadacyclin ist ebenfalls ein neues Tetrazyklinanalogon, das die bakterielle Proteinsynthese hemmt und gegen MRSA, *E. faecium* (einschließlich VRE), penicillinresistente Pneumokokken und betahämolysierende Streptokokken wirkt. Auch diese Substanz kann i.v. oder oral verabreicht werden.

Neue Chinolone sind Delafloxacin, Nemonoxacin und Avarofloxacin. Bei diesen Inhibitoren der DNA-Gyrase und der bakteriellen Topoisomerase handelt es sich zwar um keine neue Antibiotikaklasse, aber um neue chemische Strukturen, die unterschiedliche, aber mit den bisherigen Fluorchinolonen überlappende Bindungsstellen aufweisen, ohne dass Kreuzresistenzen vorliegen.

Delafloxacin ist seit Dezember 2019 in der EU zugelassen. Es wirkt gegen MRSA, Koagulase-negative Staphylokokken, betahämolysierende Streptokokken, penicillinresistente Pneumokokken, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, Ureaplasmen, Mykoplasmen, Legionellen und Chlamydien. Die Biofilmwirkung dieser Substanz entspricht etwa jener von Vancomycin oder Daptomycin. Sie kann gegen Haut-, Lungen-, Bauch- und Harnwegsinfektionen mit gramnegativen und grampositiven Erregern (inklusive MRSA) eingesetzt werden. ■

Bericht: Dr. **Norbert Hasenöhrl**

■16

Quelle:

„Neue Antiinfektiva 2020“, Giftiger Dienstag mit Univ.-Prof. Dr. Rosa Bellmann-Weiler, Universitätsklinik für Innere Medizin II, MedUni Innsbruck
28. Jänner 2020

Literatur:

bei der Vortragenden

ÖEGIT Österreichische Gesellschaft für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin

Fledermaustollwut: aktuelle Situation

Die sogenannte terrestrische Tollwut ist hierzulande kein Thema mehr, seit Österreich im Jahr 2008 offiziell für frei von terrestrischer Tollwut erklärt wurde. Es gibt jedoch auch die Möglichkeit, dass Tollwut von Fledermäusen übertragen wird. Ob dies ein reales Risiko ist und was man im Verdachtsfall tun sollte, fragten wir Univ.-Prof. Dr. Franz Allerberger, Leiter des Geschäftsfelds für Öffentliche Gesundheit bei der AGES, Wien.

Unser Gesprächspartner:
Univ.-Prof. Dr. **Franz Allerberger**
Leiter Geschäftsfeld Öffentliche Gesundheit
AGES, Wien
E-Mail: franz.allerberger@ages.at

Wie groß ist das Risiko, sich in Österreich durch eine Fledermaus mit Tollwut zu infizieren?

F. Allerberger: Das Risiko ist denkbar gering. Zunächst einmal muss man wissen, dass es seit Beginn der Aufzeichnungen in ganz Europa nicht mehr als fünf Fälle von Tollwut durch Fledermäuse gegeben hat. Nur drei betrafen die Europäische Union und einer davon war aus Afrika importiert.

Es hat hier in der Kommunikation über die Jahre durchaus Missverständnisse gegeben. So war in offiziellen Guidelines der WHO lange zu lesen, dass Tollwut aerogen übertragen werde. Das ist nach heutigem Stand des Wissens nicht korrekt. Entstanden ist diese Vermutung durch zwei Fälle, in denen sich Fledermausforscher in Texas mit dem Rabiesvirus infiziert haben. Dort gibt es eine Höhle, in der zwischen 20 und 100 Millionen (!) Mexikanische Bulldoggfledermäuse leben, eine Fledermausart, die es bei uns in Europa gar nicht gibt. Diese beiden Fälle haben sich übrigens vor mehr als einem halben Jahrhundert ereignet, genauer gesagt 1956.

Zwei der in der EU erworbenen Fälle (beides Infektionen mit dem Europäischen Fledermaus-Lyssavirus 2) betrafen ebenfalls Fledermausschützer, die oft in Höhlen waren und wiederholt gebissen wurden, ein Fall in Schottland, einer in Finnland. Beide Fledermausschützer waren nicht geimpft.

Kurios ist übrigens auch, was in den rezenten britischen Guidelines bezüglich Vorgehen bei Anwesenheit einer Fledermaus und eines Menschen im gleichen Raum steht: Wenn dies in einem Zimmer auf den Britischen Inseln erfolgt, müsse man nichts tun. Ereignet sich ein solcher „Kontakt“ hingegen außerhalb von Großbritannien, so müsse postexpositionell behandelt werden.

Was genau kann man sich denn unter einem Kontakt mit einer Fledermaus vorstellen und wie wahrscheinlich ist ein solcher Kontakt?

F. Allerberger: Nun, zunächst muss man sagen, dass Fledermäuse in Österreich nicht selten sind. Sie leben z. B. in Wien auf fast jedem zweiten Dachboden. Und es kommt immer wieder vor, dass sich eine Fledermaus ins Zimmer einer Wohnung oder eines Hauses verirrt, wenn man am Abend oder in der Nacht lüftet.

Man muss klar sagen: Die bloße Anwesenheit einer Fledermaus im Zimmer oder auf dem Dachboden ist kein Grund für irgendwelche medizinischen Maßnahmen. Dies entspricht auch dem aktuellen Konsensus der österreichischen Experten. Es gibt keine aerogene Tollwut. Etwas anderes ist es, wenn man von der Fledermaus gebissen oder gekratzt wird, dann sollte eine Postexpositionsprophylaxe gegen Tollwut erfolgen, auch wenn das Risiko in Österreich höchst gering ist.

Gibt es denn in Österreich mit Rabies infizierte Fledermäuse?

F. Allerberger: Anders als in Nordamerika, wo nach Bissen von Fledermäusen (meist von Vampirfledermäusen) jährlich ein bis drei echte Tollwutfälle auftreten, wurde in Europa das echte Rabiesvirus bei Fledermäusen noch nie nachgewiesen. Wir haben in den letzten Jahren bei der AGES über 1000 Fledermäuse untersucht und keine einzige Infektion, auch nicht mit einer der anderen Rhabdovirus-Spezies, gefunden. Irgendwann wird es aber so weit sein, dass wir den ersten Befund eines Tollwut-ähnlichen Virus bei einer österreichischen Fledermaus bekommen. Dann ist es wichtig, diesen Befund richtig einzuordnen und nicht überzureagieren.

Zu den Rhabdoviren (zu denen die Lyssaviren gehören) ist Folgendes zu sagen: Es gibt neben dem Rabiesvirus, dem klassischen Tollwutvirus, in der Gattung der Lyssaviren noch 15 andere, ähnliche Viren, die zum Teil auch in den europäischen Fledermauspopulationen zirkulieren. Die meisten davon gehören zur Phylogruppe I und werden höchstwahrscheinlich durch die vorhandenen Impfstoffe mit abgedeckt. Es gibt aber je zwei Spezies, die zur Phylogruppe II bzw. III gehören und nicht durch die zur Verfügung stehenden Impfstoffe abgedeckt werden. Dies wurde erst kürzlich wieder bestätigt.[1] Allerdings gibt es weltweit bisher nur sehr vereinzelt Berichte von humanen Erkrankungsfällen durch diese vom Impfstoff nicht abgedeckten Rhabdoviren.

Was kann der Einzelne tun, um sich zu schützen?

F. Allerberger: Grundsätzlich sollte man keine Wildtiere angreifen, und wenn, dann nur mit Schutzhandschuhen. Die Tollwutimpfung wird zu Recht für die allgemeine Bevölkerung nicht empfohlen, sondern nur als Reiseimpfung und exponierten Personen, wie eben z. B. Fledermausforschern, angeraten.

Gibt es ein Problem mit der Verfügbarkeit der Impfstoffe?

F. Allerberger: Ja. Es gibt in Österreich nur einen zugelassenen Tollwutimpfstoff, Rabipur®, und der ist bzw. war in den letzten Jahren immer wieder einmal nicht verfügbar. Der Grund für diese Lieferengpässe ist eigentlich ein erfreulicher: Er besteht darin, dass Länder wie Indien und China aufgrund ihres wirtschaftlichen Aufschwungs zunehmend mehr Impfstoff kaufen und die Hersteller mit der Produktion kaum nachkommen.

Das Problem, dass jemand für eine Tollwutreiseimpfung in Österreich keinen Impfstoff kriegt, ist durchaus real, das kommt immer wieder vor.

Kann das auch in der postexpositionellen Prophylaxe passieren?

F. Allerberger: Nein, dagegen meinen wir vorgesorgt zu haben. Es gibt für die vom Ministerium benannten Impfstellen Reservedepots. In diesen Impfstellen wird bei Bedarf die postexpositionelle Prophylaxe kostenfrei, d. h. auf Kosten der Sozialversicherungsträger, verabreicht.

Was wäre Ihr Fazit zur aktuellen Situation?

F. Allerberger: Das Risiko einer Fledermaustollwut ist in Österreich extrem gering, aber es ist nicht null. Wenn ein Fledermausbiss stattgefunden hat oder ein Fledermauskontakt zu einem blutigen Kratzer geführt hat, so sollte man die Wunde unverzüglich mit sehr viel Seifenlösung auswaschen, da Rhabdoviren gegen Spülmittel extrem empfindlich sind und unsere Tollwutimpfstoffe leider nicht gegen alle Spezies wirken. Eine sogenannte postexpositionelle Rabiesprophylaxe wird in diesen Fällen – trotz der geringen Wahrscheinlichkeit, dass die ursächliche Fledermaus tatsächlich Rhabdovirus-positiv war – immer angeraten.

Wir wollen aber nicht, dass hunderte Kinder unnötig geimpft werden, nur weil eine Fledermaus in ihr Schlafzimmer geflogen ist. Und wir wollen auch nicht, dass – z. B. auf Dachböden – unnötig Fledermäuse ausgerottet werden. Fledermäuse stehen unter Naturschutz. ■

Das Interview führte
Dr. **Norbert Hasenöhrl**
■16

Literatur:

1 Echevarria JE et al.: Current rabies vaccines do not confer protective immunity against divergent lyssaviruses circulating in Europe. Viruses 2019; 11: doi: 10.3390/v11100892

Neu auf med-diplom.at

Colitis ulcerosa – Kontinuierliche Kontrolle der Krankheitsaktivität und Therapiekonzepte

Assoc. Prof. Priv.-Doz. Dr. Alexander Moschen
Univ.-Prof. Dr. Michael Wolzt

UNIVERSIMED
Medizin im Fokus

Zum DFP-Kurs:

Sponsoring: Merck Sharp & Dohme GmbH

ÖGIT Österreichische Gesellschaft für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin

A. Handisurya, Wien

© feel image

Giftiger Dienstag

Skabies: Fakten, Diagnostik, Therapie

In den letzten Jahren nimmt die Häufigkeit der Skabies in Österreich zu. Die Erkrankung ist nicht immer leicht zu diagnostizieren. Ihre Behandlung ist eigentlich einfach – allerdings müssen gleichzeitig auch alle engen Kontaktpersonen behandelt werden, was in der Praxis oft auf Schwierigkeiten stößt, wie Assoc. Prof. Priv.-Doz. Dr. Alessandra Handisurya, MedUni Wien, bei einem „Giftigen Dienstag" erläuterte.

Skabies wird durch Infestation mit *Sarcoptes scabiei variatio hominis* (Abb. 1) ausgelöst und ist eine stark juckende parasitäre Dermatose, die weltweit mehr als 130 Millionen Menschen betrifft. Die Prävalenz beträgt in Europa und den USA 2–4 %, in Entwicklungsländern ist sie mit 13–46 % erheblich höher. Aber auch hierzulande steigt die Prävalenz der Skabies seit einigen Jahren an, und zwar keineswegs, wie von mancher Seite behauptet wird, lediglich bei Flüchtlingen, sondern quer durch alle Bevölkerungsschichten.

Erreger und Lebenszyklus

Der Skabies-Erreger *Sarcoptes scabiei variatio hominis* gehört zu den Krätzmilben und seine Größe beträgt 0,2–0,5 mm. Die Begattung erfolgt an der Hautoberfläche. Anschließend bohrt sich das Weibchen in die Epidermis und dringt dabei ins Stratum corneum, maximal jedoch bis ins Stratum granulosum vor. Der Grund für die relativ geringe Eindringtiefe besteht darin, dass die Milbe Sauerstoff braucht und diesen über die Hautoberfläche erhält. Im Milbengang legt die Milbe ihre Eier, etwa vier bis fünf pro Tag und ca. 60 über einen Lebenszyklus, der etwa vier bis fünf Wochen dauert. Die Eier werden zu Larven, die wiederum an die Hautoberfläche gelangen und dort über mehrere Nymphenstadien zu erwachsenen Tieren werden, die sich neuerlich vermehren.

Übertragung und natürlicher Verlauf

Die Übertragung erfolgt zumeist über direkten Hautkontakt, es ist jedoch auch eine Übertragung auf dem Weg über unbelebte Gegenstände möglich. Die Übertragung eines einzigen begatteten Milbenweibchens oder mehrerer geschlechtlich unterschiedlich determinierter Larven reicht aus. Wie lang der Hautkontakt dauern muss, damit eine Übertragung stattfinden kann, ist nicht eindeutig zu sagen – laut Literatur sind es zwischen fünf und 20 Minuten. Eine Übertragung durch kurze Kontakte wie Händeschütteln und dergleichen ist jedoch sehr unwahrscheinlich.

Die Zeit bis zum Auftreten von Symptomen hängt davon ab, ob es sich um eine Erstinfestation oder eine Reinfestation handelt. Bei Erstinfestation kommt es zunächst zu einer Milbenvermehrung, die dann zeitverzögert zu einer zellulären Immunantwort führt. Erste Symptome, wie vor allem Juckreiz, sind erst nach zwei bis fünf Wochen zu erwarten. Der Peak der Milbenvermehrung wird nach etwa 16 Wochen erreicht – es können zwischen 50 und 300 Tiere vorhanden sein. Durch die Immunreaktion und das Kratzen nimmt danach die Zahl der Milben wieder ab. Ein immunkompetenter Skabies-Patient beherbergt nach der Initialphase meist etwa fünf bis zehn Milben am Körper.

© Quelle: MedUni Wien, Univ.-Klinik für Dermatologie

Abb. 1: Skabiesmilbe unter dem Lichtmikroskop

Bei der Reinfestation setzen Immunreaktion und Juckreiz bereits nach ein bis vier Tagen ein, die Milbenanzahl steigt wesentlich langsamer an und geht meist über zehn nicht hinaus.

Bei einem Befall mit *Scabies crustosa* (früher: *norvegica*) liegt hingegen zumeist eine Immunsuppression vor. Dies hat zur Folge, dass sich die Milben stark vermehren können – oft beherbergt ein Patient Millionen von Milben. Diese Patienten sind daher auch hochkontagiös. In Relation zu diesem massiven Befall ist der Juckreiz bei *Scabies crustosa* – gerade wegen der mangelnden Immunreaktion – oft nicht sehr ausgeprägt oder fehlt sogar ganz.

Klinik und Diagnostik

Das Hauptsymptom der Skabies ist starker, generalisierter Juckreiz, der vor allem bei Wärme, also z. B. nachts unter der Bettdecke, auftritt. Die Prädilektionsstellen für Milbenbefall sind Areale mit verhältnismäßig hoher Temperatur und dünner Hornschicht, wie die Interdigitalfalten der Hände und Füße, die Handgelenksbeuge- und Ellenbogenstreckseiten, die Axillae, die Perimammär- und -umbilikalregion, der Genitalbereich, die Knöchelregionen und die medialen Fußränder. Bei Erwachsenen sind Kopf, Hals, Handflächen und Fußsohlen meist ausgespart. Es kommt zum Auftreten eines Ekzems mit disseminierten, erythematösen und zum Teil krustösen Papeln, Vesikeln und Papulovesikeln sowie Kratzexkoriationen.

Im Gegensatz zum Erwachsenen können bei Säuglingen und Kleinkindern, auch Gesicht, Kopfhaut sowie Hand- und Fußflächen betroffen sein und müssen daher mitbehandelt werden. Läsionen am Kopf können aber auch bei Patienten im hohen Alter auftreten.

	Permethrin	Benzylbenzoat	Crotamiton	Ivermectin
	5 %-Creme	**25 %- oder 10 %-Emulsion**	**Salbe, Creme, Lotion**	**3 mg-Tabletten**
Wirkung	skabizid + ovozid	skabizid + ovozid	skabizid	skabizid
Anwendung	topisch über 12 Stunden	topisch an 3 aufeinanderfolgenden Tagen für 24 Stunden	topisch an 3 aufeinanderfolgenden Tagen für 24 Stunden	oral 200 µg/kg KG (nüchtern)
Säuglinge	✓ ab 3. Lebensmonat (altersadaptiert)	x	✓	x
Kinder	✓ (altersadaptiert)	✓ 1–12 Jahre: 10 %, ab 12 Jahren 25 %	✓	✓ ab 15 kg KG
Erwachsene	✓	✓ 25-%-Emulsion	✓	✓
Schwangerschaft	✓	möglich	möglich	x
Stillzeit	✓	möglich	möglich	x
Nebenwirkungen	Hautirritation, transiente Parästhenien, ↑ Juckreiz	Hautirritation, ↑ Juckreiz, allerg. Kontaktekzem (Perubalsam)	Hautirritation, ↑ Juckreiz, allerg. Kontaktekzem, bei Ingestion GIT-Beschwerden	transiente Hypereosinophilie, Leberfunktionsstörungen, Hämaturie, ↑Juckreiz

Quellen: Sunderkötter C et al.: J Dtsch Dermatol Ges 2016, hier zitiert nach Handisurya A

Tab. 1: Antiskabiöse Therapieoptionen

Erwachsene, Kinder ab 15 kg KG	**Therapie der 1. Wahl:** Permethrin 5 % + Ivermectin 200 µg/kg KG an Tag 1 und 8 **Alternativ:** Benzylbenzoat an 3 aufeinanderfolgenden Tagen + Ivermectin 200 µg/kg KG an Tag 1 und 8
Kinder < 15 kg KG, Säuglinge	**Therapie der 1. Wahl:** Permethrin 5 % an Tag 1 und 8 (unter Mitbehandlung des Kopfes) **Alternativ (ab dem 1. Lebensjahr):** Benzylbenzoat an 3 aufeinanderfolgenden Tagen (unter Mitbehandlung des Kopfes)
Schwangere, Stillende	**Therapie der 1. Wahl:** Permethrin 5 % an Tag 1 und 8 **Alternativ:** Benzylbenzoat an 3 aufeinanderfolgenden Tagen

Quellen: Österreichische Gesellschaft für Dermatologie und Venerologie (ÖGDV) und Österreichische Gesellschaft für Sexually Transmitted Diseases und dermatologische Mikrobiologie (ÖGSTD)

Tab. 2: Aktuelle Therapieempfehlungen

Zu erwähnen ist auch die „gepflegte Skabies", die bei guter Hygiene auftritt und schwer zu diagnostizieren ist, weil oft nur ein bis zwei Milben vorhanden sind.

Eine Verdachtsdiagnose kann aufgrund von Anamnese und Klinik oft gestellt werden. Die Diagnosesicherung erfolgt mithilfe des mikroskopischen Milbennachweises oder mittels Dermatoskopie, bei der sich die luftgefüllten Gangstrukturen und auch die Milben selbst gut erkennen lassen.

Therapie

Das Therapieziel besteht in der Abtötung der Milben, Larven und Eier und ihrer Eradikation aus dem Umfeld des Betroffenen. Damit sollen die Transmission an nicht befallene Personen und die Reinfestation verhindert werden. Gleichzeitig muss eine symptomatische Therapie des Juckreizes und allfälliger Komplikationen durchgeführt werden.

Um diese Therapieziele zu erreichen, ist die gleichzeitige Behandlung aller engen Kontaktpersonen (wie Mitglieder einer Familie oder Wohngemeinschaft, Sexualpartner, eng vertraute Personen) des Patienten unbedingt erforderlich, auch wenn diese keinen Pruritus oder Hautveränderungen aufweisen. Dies stößt in der Praxis jedoch oft auf Unverständnis bei den Betroffenen und bringt Schwierigkeiten.

Derzeit stehen als Antiskabiosa drei topische und eine systemische Substanz zur Verfügung (Tab. 1). Die aktuellen Therapieempfehlungen der Österreichischen Gesellschaft für Dermatologie und Venerologie (ÖGDV) sind in Tabelle 2 dargestellt.

Als begleitende Hygienemaßnahmen sollten Kleidung und andere Gegenstände mit längerem Körperkontakt gewechselt und bei ≥ 60 °C gewaschen werden.

Fazit

Da eine Skabiesinfestation jeden unabhängig von Alter, Herkunft und sozioökonomischem Status betreffen kann, sollte den Betroffenen unmissverständlich klar gemacht werden, dass die Skabies nicht mit mangelnder Hygiene assoziiert ist, um eine Stigmatisierung zu vermeiden. ■

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

Quelle:

Giftiger Dienstag „Skabies & Co", Vortrag von Assoc. Prof. Priv.-Doz. Dr. Alessandra Handisurya, 29. Oktober 2019, Wien

Literatur:

bei der Vortragenden

B. Leichsenring, Wien

© Juergen Hammerschmid

© iStockphoto.com/Bulat Silvia

Virämie als Maßstab für Gesundheitsprognose und Transmissionsrisiko

U=U: ein Zeichen gegen Diskriminierung

Die Publikation ungewöhnlicher Fallvignetten im „Morbidity and Mortality Weekly Report" der CDC im Juni 1981 kann als Ausgangspunkt der Wahrnehmung der HIV-Epidemie gesehen werden.[1] Seitdem hat sich das Thema HIV/Aids, insbesondere aus wissenschaftlicher und medizinischer Perspektive, verändert. In kaum einem anderen Indikationsgebiet kann von einer derart rasanten und erfolgreichen therapeutischen Entwicklung gesprochen werden. Die unter dem Slogan „U=U" zusammengefasste Erkenntnis dürfte dabei einer der größten Durchbrüche im Bereich HIV/Aids sein.

Therapie als Maßstab individueller Gesundheitsprognose

Nur wenige Jahre nach der Identifikation des HI-Virus als auslösendes Pathogen wurden erste Medikamente zur Behandlung einer HIV-Infektion zugelassen. Diese antiretroviralen Wirkstoffe werden seitdem konstant optimiert und haben mittlerweile eine Effektivität erreicht, die anfangs undenkbar erschien. Unter guten Therapiebedingungen darf heute die Lebenserwartung HIV-positiver Patienten mit jener der Gesamtbevölkerung verglichen werden. Zudem haben sich Therapieregime vereinfacht und Nebenwirkungsprofile signifikant reduziert. Somit hat sich die medizinische Lebensqualität der Patienten bahnbrechend verbessert. Insgesamt gilt die HIV-Infektion heutzutage als gut behandelbare chronische Erkrankung. Voraussetzungen sind allerdings die frühzeitige Diagnose, ein zeitnaher Therapiestart und nachfolgend das Erreichen einer supprimierten Virämie (im Regelfall <50 Kopien/ml). Wie spätestens seit der SMART- und der START-Studie international anerkannt ist, wird die individuelle Prognose maßgeblich durch den Zeitpunkt des Therapiestarts sowie ein anhaltendes virologisches Ansprechen mit einer Viruslast unter der Nachweisgrenze beeinflusst.[2, 3]

Therapieerfolg als Maßstab des Transmissionsrisikos

Parallel zu diesen Entwicklungen verdichteten sich Vermutungen und Daten, dass sich das Transmissionsrisiko proportional zur Viruslast verhält. Therapieerfolg und supprimierte Viruslast fungierten daher nicht nur als Marker für die individu-

elle Gesundheit, sondern auch für die Übertragungswahrscheinlichkeit.

Beobachtungen bezüglich dieses Zusammenhangs sind dabei keine per se aktuelle Entwicklung. Das Zusammentragen diesbezüglicher Daten erfolgt seit mittlerweile über 25 Jahren, welche im Folgenden kurz umrissen werden.

1994 zeigte die ACTG076-Studie eine Reduktion der Mutter-Kind-Übertragungen um 68 % unter der Einnahme des antiretroviralen Wirkstoffs Zidovudin.[4] 1998 wurde dieser Effekt z. B. auch von einem Behandlungszentrum in San Francisco publiziert. Hier sanken Mutter-Kind-Übertragungen dank HIV-Therapie auf annähernd null.[5]

Viruslast und Transmissionsrisiko

2000 folgte die Auswertung der Rakai-Studie aus Uganda, welche sich dezidiert mit der Frage nach dem Einfluss der Viruslast auf eine sexuelle Übertragung befasste.[6] Eingeschlossen waren 415 serodifferente heterosexuelle Paare. Bei den HIV-positiven Partnerinnen bzw. Partnern, deren Viruslast unter 1500/ml lag, kam es zu keinen Übertragungen auf die HIV-negativen Partner oder Partnerinnen. Die Autoren formulierten erstmals die tragende Rolle der Viruslast in Bezug auf eine sexuelle Transmission. (Zitat: „The viral load is the chief predictor of the risk of heterosexual transmission of HIV-1.“) 2005 bestätigte eine Kohorte mit 393 heterosexuellen serodifferenten Paaren in Madrid diese Beobachtung.[7] 2008 publizierte die Eidgenössische Kommission für Aidsfragen (EKAF), dass davon ausgegangen werden kann, dass bei einer Viruslast unter der Nachweisgrenze und Ausschluss anderer sexuell übertragbarer Krankheiten (STD) die Wahrscheinlichkeit einer sexuellen Übertragung vernachlässigbar gering sei.[8] Damit hob die EKAF die vorhandenen Einzelbeobachtungen in Form einer allgemeingültigen These auf eine neue Ebene.

Als Meilenstein gilt die Zwischenauswertung im Jahr 2011 von HPTN052, der

Beispiel 1

Hr. P. beginnt eine ambulante Physiotherapie. Er gibt im Anamnesebogen an, dass er HIV-positiv ist. Die behandelnde Physiotherapeutin vermerkt auf der Terminliste „Achtung Handschuhe!“, vermeidet Berührungen mit Hrn. P., beim Anlegen der Strompads trägt sie stets zwei Paar Handschuhe und sie möchte auch nicht, dass Hr. P. auf der Krankenliege Platz nimmt.

Beispiel 2

Fr. K. muss stationär in einem Spital aufgenommen werden. Auch sie gibt ihre HIV-Infektion freiwillig bekannt. Daraufhin wird sie von der behandelnden Pflegekraft vor allen anderen Patientinnen zur Ursache ihrer Infektion befragt.

ersten randomisierten Studie zu dieser Fragestellung. Unter den etwa 1800 teilnehmenden heterosexuellen serodifferenten Paaren kam es zu keiner einzigen Transmission, sofern die positiven Partner eine HIV-Therapie erhielten.[9] Der Therapiearm mit verzögertem Therapiestart wurde aufgrund dieser eindeutigen Daten geöffnet und allen Teilnehmern wurde die HIV-Therapie angeboten. Die finale Auswertung erfolgte 2016 und bestätigte nochmals die Ergebnisse.

Dennoch ließ HPTN052 Fragen offen, da einerseits ausschließlich heterosexuelle Paare inkludiert waren und andererseits die Paare von häufigem Kondomgebrauch und seltenem Analverkehr berichteten. Die beiden europäischen PARTNER-Studien sollten diese Lücke schließen. Sie inkludierten Paare, die grundsätzlich auch kondomfreien Sex praktizierten, und vor allem zahlreiche schwule Paare, um einen Rückschluss auf (männlichen) Analverkehr zu ermöglichen. Zwischen 2014 und 2019 folgten Interimsanalysen und Endauswertungen beider PARTNER-Studien. Bei PARTNER-1 kam es im Zuge von 58 000 angegebenen kondomfreien Sexualakten zu keiner einzigen HIV-Transmission.[10] PARTNER-2 wertete die Angaben und Ergebnisse aller schwulen Paare aus und registrierte bei 77 000 Malen kondomlosen Analverkehrs keine Übertragung.[11] Gestützt werden die Ergebnisse durch die 2018 veröffentlichte Kohortenstudie OPPOSITES ATTRACT: Bei 17 000-mal angegebenem kondomfreiem Analverkehr kam es zu keiner einzigen HIV-Transmission.[12] Alle drei Studien bezogen sich auf eine Viruslast unter 200/ml als Marker.

Die Datenlage ist mittlerweile umfassend, allerdings aufgrund unterschiedlicher Studienkriterien teils unübersichtlich. Fakt ist, dass bis dato kein Fall einer HIV-Übertragung unter effektiver Therapie veröffentlicht wurde. Um die Summe dieser Beobachtungen zu vereinfachen und leichter kommunizieren zu können, setzt sich international der Slogan „U=U“ durch. Er steht für „undetectable = untransmittable“. U=U bezieht sich derzeit dezidiert auf sexuelle Transmission und auf eine Viruslast unter 200 Kopien/ml, ist unabhängig von der Art des Sexualakts und unabhängig vom Vorliegen anderer STD. Die rein theoretische Restwahrscheinlichkeit einer Übertragung wird den realen Beobachtungen entsprechend mit null angegeben.

U=U ist international von führenden Experten anerkannt. Auch die aktuellen Deutsch-Österreichischen Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion weisen auf den Zusammenhang zwischen Viruslast und Transmissionsrisiko hin und die Österreichische AIDS Gesellschaft unterstützt klar und deutlich die Aussage „U=U“.[13]

Umgang mit HIV im Gesundheitswesen

Der Slogan U=U hat das außergewöhnliche Potenzial, auch gesellschaftlich weitreichende Konsequenzen zu haben. Noch nie gab es in der Geschichte der HIV-Epidemie einen biomedizinischen Aspekt, welcher derart dazu geeignet ist, über reine Wissensvermittlung bestehende Ängste zu nehmen und somit Diskriminierung und Stigmatisierung gegenüber HIV-positiven Menschen abzubauen.

Dies kann vor allem auch im Gesundheitswesen und gemeinsam mit medizinischem Personal genutzt werden. Ungleichbehandlungen, insbesondere in diversen Gesundheitsbereichen, basieren zumeist ausschließlich auf unzureichend zur Verfügung gestellter und vermittelter Information. Dies ist nicht nur individuell für die betroffenen Patienten ein Problem, sondern auch eine vergebene Chance. Mitarbeiter im Gesundheitsbereich tragen nicht nur maßgeblich zur qualitativ hochwertigen Betreuung und Behandlung HIV-positiver Menschen bei. Sie spielen auch eine Schlüsselrolle bei der potenziellen Diagnosestellung und damit folglich auch beim Therapiestart mit all seinen günstigen individuellen und epidemiologischen Auswirkungen.

U=U unterstreicht Schlüsselrolle von medizinischem Fachpersonal

Da dennoch immer wieder von Ungleichbehandlungen berichtet wird (siehe Beispiele), muss festgestellt werden, dass HIV-spezifische Wissensvermittlung für Mitarbeiter der Gesundheitsbereiche noch nicht optimal eingesetzt wird.

Die AIDS-Hilfen Österreichs versuchen die Situation in Bezug auf Ausgrenzung und Diskriminierung zu dokumentieren. Seit Einrichtung einer eigenen Monitoringstelle im Jahr 2013 bezogen sich 137 der 247 gemeldeten Fälle einer Ungleichbehandlung (55 %) auf den Gesundheitsbereich. Häufig betreffen die Berichte die Vergabe von speziellen Randterminen, den Einsatz gesonderter Hygienemaßnahmen oder auch Datenschutzverletzungen. Natürlich muss festgehalten werden, dass viele Ungleichbehandlungen nicht gemeldet werden und hier eventuell der Gesundheitsbereich mehr Aufmerksamkeit erfährt als andere Bereiche. Rein statistisch gesehen ist die Aussage der registrierten Fälle daher limitiert.

Die grundsätzliche Beobachtung, dass ein Großteil gemeldeter Diskriminierungen das Gesundheitswesen betrifft, ist allerdings ein internationales und bekanntes Phänomen. Große länderübergreifende Umfragen ergeben ein identisches Bild und globale Organisationen wie UNAIDS nehmen sich des Themas an.

Auch die Österreichische AIDS Gesellschaft und die AIDS-Hilfen Österreichs fördern daher aktiv den Expertisenaustausch auf diesem Themengebiet. Neben der Vermittlung eines kompetenten fachlichen Umgangs mit dem Thema HIV im beruflichen Kontext kann das Bewusstsein bezüglich U=U grundsätzlich die Wahrnehmung von vermeintlichen Infektionsrisiken ändern und zusätzlich Ängste abbauen. U=U kann somit medizinisches Fachpersonal in einer weiteren Schlüsselrolle bestärken: dem aktiven Abbau von Diskriminierung und Stigmatisierung. ■

Autorin:
Mag. **Birgit Leichsenring**
Medizinische Information und Dokumentation der AIDS-Hilfen Österreichs
Aids Hilfe Wien
E-Mail: leichsenring@aids-hilfe-wien.at

■16

Literatur:

1 Morb Mortal Wkly Rep 1981; 30: 1-3 (www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/june_5.htm) **2** El-Sadr WM et al.: N Engl J Med 2006; 355: 2283-96 **3** Lundgren JD et al.: N Engl J Med 2015; 373: 795-807 **4** Connor EM et al.: N Engl J Med 1994; 331: 1173-80 **5** Beckerman K et al.: Int Conf AIDS 1998, Abstr. 459, http://i-base.info/ttfa/wp-content/uploads/2012/05/Beckerman-Abs459-IAS-geneva-1998.pdf **6** Quinn TC et al.: N Engl J Med 2000; 342: 921-9 **7** Castilla J et al.: J Acquir Immune Defic Syndr 2005; 40: 96-101 **8** Vernazza P et al.: Schweiz Ärzteztg 2008; 89: 165-9 **9** Cohen MS et al.: N Engl J Med 2016; 375: 830-9 **10** Rodger AJ et al.: JAMA 2016; 316: 171-81 **11** Rodger AJ et al.: Lancet 2019; 393: 2428-38 **12** Bavinton BR et al.: Lancet HIV 2018; 5: e438-47 **13** Deutsch-Österreichische Leitlinien, Stand 2019, www.aidsgesellschaft.info/ueber-hiv/leitlinien.htm

Das Plus an Fachwissen

ANALOG + DIGITAL + DIALOG

Die neue Plattform, die Ärzte mit Informationen, Fachwissen und Fortbildung in unterschiedlichen Rollen unterstützt – als Mediziner, als Manager und als Mensch. ALLGEMEINE+ gibt es als Printmagazin, Online-Service-Plattform sowie als österreichweite Veranstaltungsreihe. So sind Sie für die Versorgung Ihrer Patienten bestens gerüstet.

www.allgemeineplus.at

ALLGEMEINE+ PLUS

DAS PLUS AN INFORMATION FÜR IHRE PRAXIS.

EACS 2019

Langzeitdaten für Biktarvy bei ART-naiven erwachsenen HIV-Patienten präsentiert

Beim Kongress der Euopean AIDS Clinical Society (EACS) wurden kürzlich gepoolte Daten aus zwei randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studien (RCT) vorgestellt,[1] in denen Biktarvy® bei therapienaiven Patienten mit einem von zwei Dolutegravir(DTG)-hältigen Regimen verglichen wurde: DTG/Abacavir/Lamivudin (DTG/ABC/3TC) in Studie 1489[2] oder DTG + Emtricitabin/Tenofoviralafenamid (F/TAF) in Studie 1490.[3]

Virussuppression

Es liegen nun Daten nach 144 Wochen vor. Von 1274 Patienten, welche die Therapie mit einem der drei genannten Regime begonnen hatten, waren zu Woche 144 noch 1066 (84 %) in Behandlung. 82 % unter Biktarvy® und 84 % unter den DTG-Regimen waren zu diesem Zeitpunkt noch HIV-supprimiert (HIV-1-RNA <50 Kopien/ml) (Abb. 1). Biktarvy® war bezüglich Virussuppression den anderen Regimen nicht unterlegen.

Resistenzen

Neu aufgetretene Resistenzen unter Therapie wurden in keiner der Gruppen beobachtet.

Unerwünschte Wirkungen

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen („adverse events" – AE), die in irgendeiner der Gruppen mit einer Häufigkeit von ≥ 10 % vorkamen, waren Diarrhö, Kopfschmerzen und Nasopharyngitis.

Hier zeigte sich kein Unterschied zwischen den Gruppen. Lediglich Übelkeit kam unter DTG/ABC/3TC signifikant häufiger vor als in den anderen Gruppen. AE, die zu Studienabbruch führten, kamen lediglich bei sechs Patienten (1 %) unter Biktarvy®, fünf (2 %) unter DTG/ABC/3TC und sechs (2 %) unter DTG + F/TAF vor.

Auch bei Laborveränderungen (erhöhte Kreatinkinase, erhöhtes Nüchtern-LDL) fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Es traten insgesamt elf Todesfälle auf, sechs in der Grup-

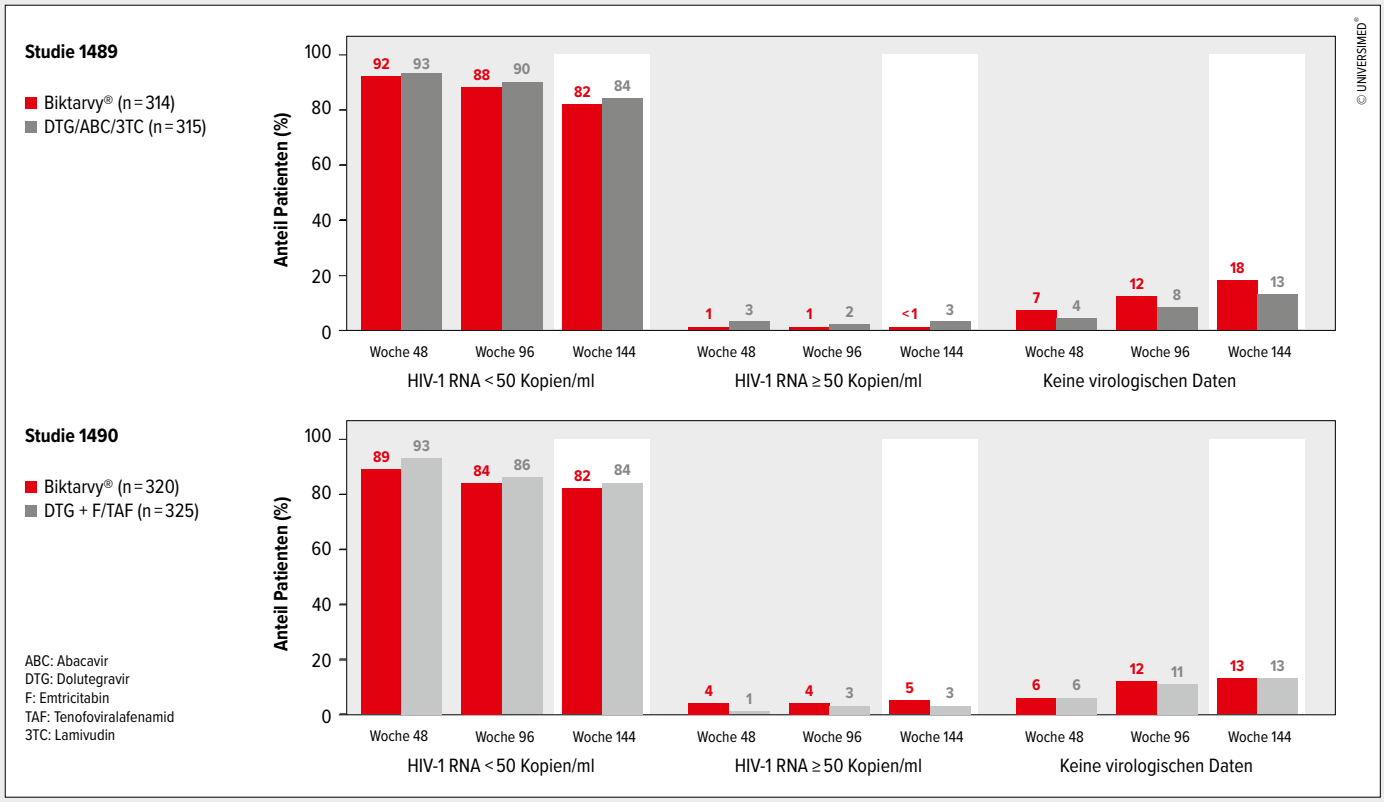


Abb. 1: Virologisches Ansprechen in Woche 48, 96 und 144

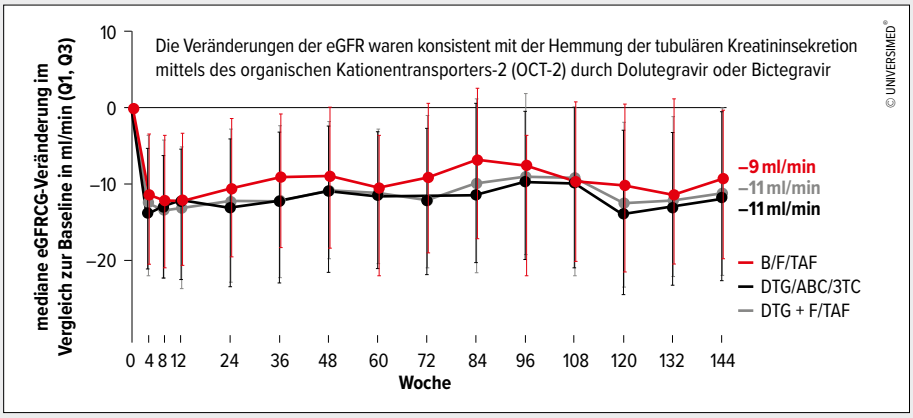


Abb. 2: Veränderungen der eGFR im Vergleich zur Baseline zu Woche 144 insgesamt

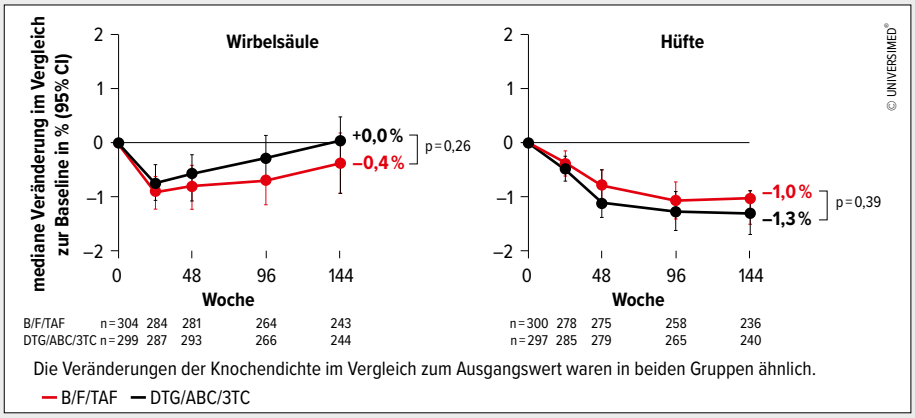


Abb. 3: Prozentuale Veränderung der Knochendichte an Wirbelsäule und Hüfte zu Woche 144

pe unter Biktarvy®, einer in der Gruppe unter DTG/ABC/3TC und vier in der Gruppe unter DTG+F/TAF. Keiner dieser Todesfälle stand laut den untersuchenden Ärzten mit der Studienmedikation in Verbindung.

Gewichtsveränderungen

Eine Gewichtszunahme wurde bei 3 % unter Biktarvy®, bei 4 % unter DTG/ABC/3TC und bei 3 % unter DTG+F/TAF als AE gemeldet, eine Gewichtsabnahme bei 1 % unter Biktarvy® und unter DTG/ABC/3TC und bei 3 % unter DTG+F/TAF. Eine objektive Gewichtszunahme von mehr als 5 % trat bei 48–55 % der Probanden auf, eine Gewichtsabnahme oder keine Gewichtsveränderung bei 21–26 % der Probanden.[1]

Nierenfunktion

Es gab eine geringe Reduktion der eGFR in allen drei Gruppen (–9 ml/min unter Biktarvy® und –11 ml/min unter den DTG-Regimen). Dies ist durch eine Hemmung eines organischen Kationentransporters -2 (OCT-2) durch DTG bzw. Biktarvy® zu erklären. Es gab einen Fall von Nierenversagen unter DTG/ABC/3TC, der jedoch nicht mit der Studienmedikation in Verbindung stand (Abb. 2).

Knochendichte

Die Veränderungen der Knochendichte waren gering, und es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen Biktarvy® und den DTG-Gruppen (Abb. 3).

Lipide

Die Nüchternlipidwerte stiegen in allen Gruppen an, wobei sich hier keine klinisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ergaben.

Fazit

- Biktarvy® blieb auch nach 144 Wochen weiter nicht unterlegen gegenüber den DTG-hältigen Regimen bei therapienaiven Patienten.
- Die Raten der Virussuppression blieben weiterhin in allen Behandlungsarmen hoch.*
- Es entstand gegen keines der verwendeten Regime unter Therapie eine neue Resistenz.
- Unter Biktarvy® zeigten sich signifikant weniger therapiebezogene AE als unter DTG/ABC/3TC.**
- Insbesondere Übelkeit kam unter DTG/ABC/3TC signifikant häufiger vor als unter Biktarvy®.
- Die Veränderungen der Knochendichte und der Nierenfunktionsparameter waren unter Biktarvy® ähnlich wie unter DTG/ABC/3TC.
- Es gab keine Studienabbrüche wegen renaler oder ossärer AE unter Biktarvy® oder den DTG-Regimen.
- Es gab keine relevanten Unterschiede bei den Veränderungen der Nüchternlipide.
- Biktarvy® blieb nach fast drei Jahren effektiv und gut verträglich. ■

Bericht: Dr. **Norbert Hasenöhrl**

*In Woche 144 der Studie 1489 (Biktarvy® [n=314] vs. DTG/ABC/3TC [n=315]) war die Wirksamkeit 82 % vs. 84 % (95 % KI: -2,6 [-8,5 bis 3,4]) und in der Studie 1490 (Biktarvy® [n=320] vs. DTG + FTC/TAF [n=325]) war die Wirksamkeit 82 % vs. 84 % (95 % KI: -1,9 [-7,8 bis 3,9]), Biktarvy® war den anderen Regimen gegenüber in beiden Studien nicht-unterlegen.

**In Woche 144 der gepoolten Daten der Zulassungsstudien 1489 und 1490 bei nicht vorbehandelten Patienten, die Biktarvy® erhalten haben, wurden 26 % NW für Biktarvy®, 42 % für DTG/ABC/3TC und 29 % für DTG+FTC/TAF berichtet. Unter Biktarvy® zeigten sich signifikant weniger therapiebezogene NW, Übelkeit und therapiebezogene Übelkeit als DTG/ABC/3TC (p<0,001).

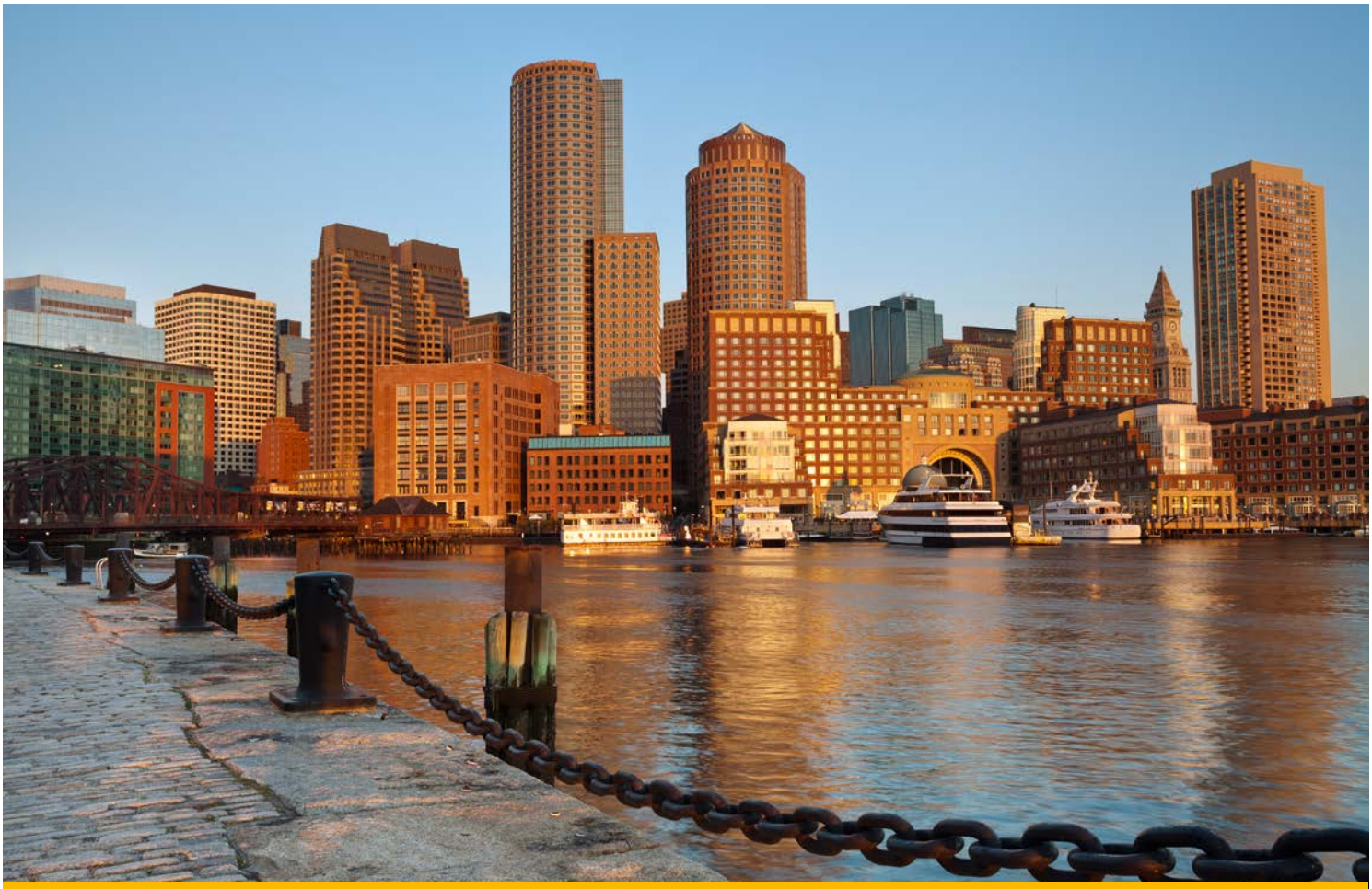
Quelle:

17th European AIDS Conference, 6.–9. November 2019, Basel

Literatur:

1 Orkin C et al.: Long-term efficacy and safety of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in ART-naive adults. 17th European AIDS Conference, Basel. Poster #PE3/14. **2** Gallant J et al.: Bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1489): a double-blind, multicentre, phase 3, randomised controlled non-inferiority trial. Lancet 2017; 390(10107):2063-2072. doi:10.1016/s0140-6736(17)32299-7 **3** Sax PE et al.: Coformulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1490): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. Lancet 2017;390(10107):2073-2082. doi:10.1016/s0140-6736(17)32340-1

Entgeltliche Einschaltung
Mit freundlicher Unterstützung durch die Gilead Sciences GesmbH
Fachkurzinformation siehe Seite 45 | AT-HIV-2020-02-0007



© iStockphoto.com/Rudy/Balasko

The Liver Meeting

8. bis 12. November 2019, Boston

AASLD 2019

NAFLD-„Antifibrotika“ und Hepatitis-C-positive Spenderorgane

Beim Jahreskongress der American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) in Boston war die Spannung erneut groß, welche Therapien für die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) neue Daten liefern würden. Darüber hinaus wurde klar, dass mit den modernen Hepatitis-C-Virus(HCV)-Therapien Organtransplantationen von HCV-positiven Spendern eine gangbare Alternative darstellen und damit der Organpool deutlich vergrößert wird.

ICH BEWIRKE MEHR ALS
HEPATITIS C-PATIENTEN ZU HEILEN.

ICH LEISTE EINEN WICHTIGEN BEITRAG ZUR ELIMINATION.

WELCHE IHRER PATIENTINNEN UND PATIENTEN WERDEN IN 2020 VON EPCLUSA® PROFITIEREN?

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.jhep.2019.08.008

Gilead Sciences GesmbH
Wagramer Straße 19, A-1220 Wien

AT-LVD-2020-03-0001; Erstellungsdatum: März 2020
Fachkurzinformation siehe Seite 45

GILEAD
Creating Possible

Die Ansprüche in der NAFLD-Behandlung sind mittlerweile gestiegen und gehen aus gutem Grund über die reine Reduktion des Leberfettgehaltes hinaus. Eine erfolgreiche Therapie sollte auch eine vorhandene Fibrose reduzieren, da diese mit erhöhter Mortalität assoziiert ist.[1]

Bariatrische Chirurgie der fortgeschrittenen Fettleberhepatitis?

Die bariatrische Chirurgie reduziert wesentlich das Gewicht und metabolisch relevante Faktoren wie Diabetes und dessen Folgen. Zudem nimmt ein erhöhter Leberfettgehalt ab. Jedoch scheint bei einem relevanten Kollektiv von Patienten mit fortgeschrittenem fibrotisch umgebautem Leberparenchym offenbar eine Grenze gesetzt zu sein. Pais und Kollegen biopsierten übergewichtige Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung (Fibrosestadium 3–4 bzw. aktive Steatohepatitis A3/A4 im SAF-Score), die sich einer bariatrischen Operation unterzogen, in einer medianen Nachbeobachtungszeit von 6 (±3) Jahren. Diese Biopsien zeigten eine deutliche Besserung der Leberhistologie bei den meisten Patienten. Bei etwa der Hälfte der Patienten mit vorbestehender schwerer Fibrose war diese jedoch auch noch Jahre nach der Operation nachweisbar.[2]

Metabolische Endoskopie für die Fettleber?

Schon in den letzten Jahren wurden Versuche unternommen, die Lücke zwischen konservativer Therapie und bariatrischer Chirurgie mittels minimal invasiver metabolischer Endoskopie zu schließen. Während es das EndoBarrier®-Programm von GI Dynamics wegen unerwartet hoher Raten an Leberabszessen aktuell schwer hat,[3] stellte Fractyl Laboratories Inc, Lexington, MA, mit Revita® Daten ihres Programms für metabolische Endoskopie vor. Es wird davon ausgegangen, dass hormonelle Signale aus dem Duodenum maßgeblich metabolisch wirksam sind. Bei diesem Verfahren wird mittels Katheter ein Ballon in das Duodenum eingebracht und dort die Mukosa hydrothermal abliert, wodurch ein Stammzell-mediierter Wiederaufbau der mukosalen Oberfläche und somit ein „duodenal mucosal resurfacing (DMR)“ entstehen sollen.[4] Die Revita-2-Studie berichtete Langzeit-Follow-up-Daten von Revita 1: 56 Patienten wurden zur DMR randomisiert, während 52 Patienten einer Sham-Prozedur unterzogen wurden. Mit DMR konnte eine mediane Reduktion des Leberfettgehalts nach 12 Wochen um 5,4% (Sham: −2,4%; $p<0{,}05$) und des HbA_{1c} nach 24 Wochen um 0,6% (Sham: −0,3%; $p<0{,}05$) erzielt werden.[5]

Antifibrotische NAFLD-Medikamente vor der Tür?

Bereits 2019 kam viel Hoffnung hinsichtlich antifibrotischer Therapien für die NAFLD auf. Neben weiteren interessanten Therapietargets scheint die Aktivierung des Peroxisom-Proliferator-aktivierten-Rezeptors (PPAR) und des Farnesoid-X-Rezeptors (FXR) vielversprechend zu sein.

PPAR-Aktivierung

Thiazolidindione bzw. Glitazone wie Pioglitazon sind als orale Antidiabetika für die Anwendung bei Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen. Die für den Diabetes positive Steigerung der Insulinsensitivität durch die Aktivierung von PPAR hat auch für die NAFLD Vorteile. So konnte für Glitazone bereits eine Reduktion von Fibrose und NASH in der Histologie gezeigt werden.[6] Nebenwirkungen wie gesteigerte Herzinfarktraten, Zunahme von Herzinsuffizienz durch vermehrte Wassereinlagerung und möglicherweise Blasenkrebs schränken die Anwendung gegenüber anderen oralen Antidiabetika jedoch wesentlich ein.

Deshalb wurde für die NAFLD versucht, PPARα selektiver zu aktivieren. Für Saroglitazar, einen für PPARα 1000-mal selektiveren Agonisten als für PPARγ, konnten Gawrieh und Kollegen in einer Phase-II-Studie eine signifikante Reduktion von Leberfettgehalt (mit MRT gemessen), Alanin-Aminotransferase (ALT), Insulinresistenz (HOMA-IR) und Dyslipidämie (Serum-Cholesterol und -Triglyzeride) nachweisen. Eingeschlossen wurden insgesamt 106 Patienten mit einer ALT ≥50 U/l und einem BMI ≥25 kg/m². Randomisiert wurde 1:1:1:1 (1 mg, 2 mg, 4 mg, Placebo). Eine Dosis von 4 mg erbrachte signifikant bessere Resultate als geringere Dosierungen. Das Gewicht der Patienten änderte sich im Beobachtungszeitraum nicht.[7]

FXR-Aktivierung

Die Aktivierung des FXR-Rezeptors und damit durch den Fibroblast Growth Factor 19 vermittelte positive metabolische und antifibrotische Effekte bleiben weiterhin attraktive therapeutische Ziele. Nicht zuletzt aufgrund der positiven Daten aus REGENERATE (einer weiterhin laufenden Phase-III-Studie) für die Obeticholsäure (OCA). Heuer wurde mit einer zusätzlichen retrospektiven Analyse der Daten aus REGENERATE auch für Patienten mit früher Fibrose (F1) nach 18 Monaten Behandlung mit OCA eine Reduktion von Fibrose, Steatohepatitis und Leberwerten gezeigt.[8] Intercept Pharmaceuticals hat im September 2019 bei der FDA um die Zulassung von OCA für „Patienten mit Leberfibrose aufgrund von NASH“ angesucht.

Tropifexor ist ebenfalls ein potenter Agonist des FXR-Rezeptors. Die Interimsresultate von Flight-FXR (Part C, Phase IIb) zur Behandlung der fortgeschrittenen NASH (Fibrosegrad 2–3) zur Woche 12 erbrachten eine signifikante Reduktion von Gewicht, Leberfettgehalt, ALT und γGT bei einer Dosis von 200 μg. Dosisabhängig kam es in 0% (Placebo), 2% (140 μg), 6% (200 μg) zu einem Therapieabbruch aufgrund von Juckreiz. Am Ende von Part C (Woche 48) werden die Ergebnisse hinsichtlich einer Verbesserung der Fibrose präsentiert.[9]

Emricasan, ein Pan-Caspase-Inhibitor (5 mg und 50 mg), konnte den primären Endpunkt einer Verbesserung der Fibrose um zumindest einen Grad, ohne die Steatohepatitis über den Beobachtungszeitraum von 72 Wochen zu verschlechtern, nicht erreichen.[10] Selonsertib, ein ASK1-Inhibitor, war als Monotherapie in den STELLAR-3- und -4-Studien ebenfalls erfolglos. Eine Kombination mit Firsocostat (ACC-Inhibitor) und Cilofexor (FXR-Agonist) wird in der ATLAS-Studie (Phase II) evaluiert.[11]

Kombinationstherapie wahrscheinlicher

OCA ist aktuell das Medikament mit dem höchsten Entwicklungsstand als NAFLD-Therapeutikum. Die Datenlage der letzten Jahre lässt vermuten, dass höchstwahrscheinlich ein Therapieansatz benötigt wird, der mehrere Targets angreift.

Manche effektive Therapeutika wie Firsocostat (GS-0976; ACC-Inhibitor mit Reduktion von Fibrosemarkern) brauchen zusätzlich ein Fibrat, da sie Triglyzeride erhöhen.[12]

„Gewichtsverlust ist aktuell die Therapie mit den besten Daten (und geringsten

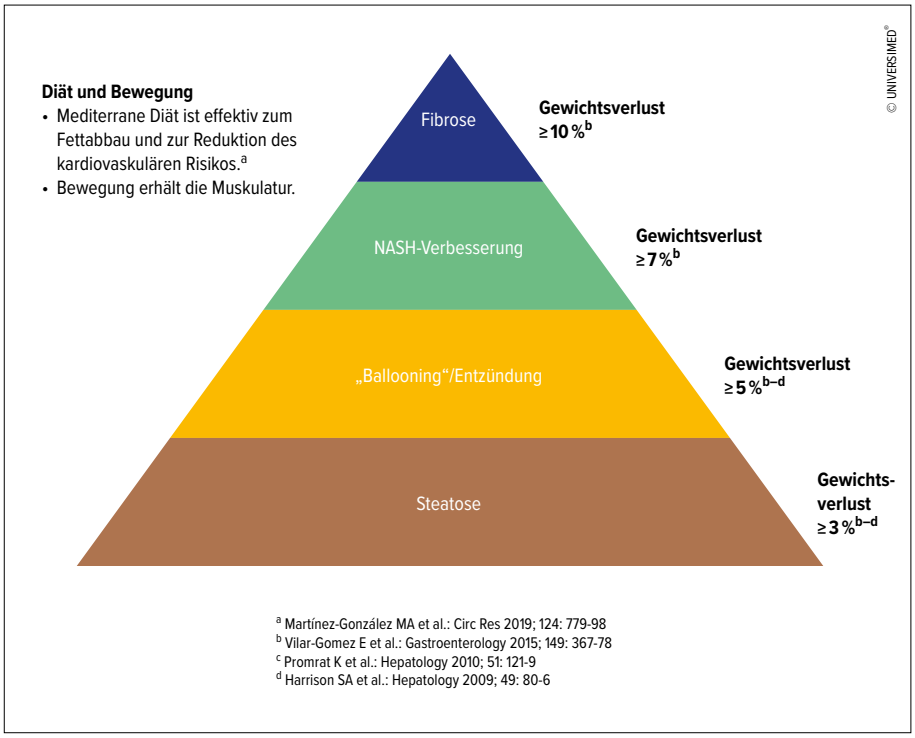


Abb. 1: Der prozentuale Gewichtsverlust macht den Unterschied

Nebenwirkungen, Anm.), um wesentliche Anteile der NAFLD wie Leberfettgehalt und Fibrose zu behandeln (Abb. 1).[13] Hat der Patient eine Indikation für ein Statin, ein Glitazon (PPARγ-Aktivierung) oder einen GLP-1-Agonisten (Gewichtsreduktion), sollten diese verwendet werden", fasste Prof. Don C. Rockey von der Medical University of South Carolina zusammen.[14]

Gute Neuigkeiten für Patienten auf der Transplantations-Warteliste

Nachdem die Behandlung der chronischen HCV aufgrund der potenten „direct-acting antiviral agents" (DAA) aktuell kaum noch Schwierigkeiten mit sich bringt, konzentriert man sich nun auf neue Aufgaben wie die von der WHO angestrebte Elimination der Hepatitis C bis 2030 und die Nutzung HCV-positiver Spenderorgane.

HCV-positive Spenderorgane vergrößern den Organpool

Aufgrund der hohen Heilungsraten wurde bereits damit begonnen, Organe von HCV-positiven Spendern in HCV-negative Empfänger zu transplantieren. Das erhöht die Verfügbarkeit von Organen und verkürzt die Zeit auf der Warteliste ungemein.

Wijarnpreecha und Kollegen berichteten ihre retrospektive multizentrische Kurzzeit-Outcome-Analyse von seit Jänner 2018 an mehreren Mayo-Kliniken prospektiv gesammelten Daten. Nach der Transplantation einer Leber eines HCV-positiven Donors wurde der ursprünglich HCV-negative Empfänger fünf Tage später bereits HCV-RNA-positiv getestet. Die meisten (n = 11) dieser Patienten wurden im Median von 28 Tagen (6–67) nach der Lebertransplantation für 12 Wochen mit Glecaprevir/Pibrentasvir (2 weitere mit Ledipasvir/Sofosbuvir + Ribavirin) behandelt. Nach 8 Wochen Therapie waren alle Transplantierten unter der HCV-RNA-Nachweisgrenze. Alle (n = 9) Patienten, die ihre HCV-Therapie beendeten, erreichten auch eine „sustained virologic response" (SVR) zur Woche 12. Alle anderen Empfänger, die Organe von ehemals HCV-positiven Spendern, jedoch mit seronegativem Befund zum Zeitpunkt der Transplantation (n = 9), erhielten, wurden bis zum Ende einer medianen Beobachtungszeit von 48 Tagen nicht HCV-positiv. Unter den HCV-positiven Organempfängern verstarb einer intraoperativ, einer entwickelte eine HCV-assoziierte akute membranöse Nephropathie und vier weitere eine akute zelluläre Organabstoßung. Die Studienautoren schließen, dass diese positiven Daten eine weitere Verwendung von Organen von HCV-positiven Spendern unterstützen.[15]

Optimales Peritransplantationsregime für HCV-Therapie?

Die logisch folgende Frage ist: Wie kann eine HCV-Transmission durch die Transplantation eines HCV-positiven Spenderorgans auf einen HCV-negativen Empfänger verhindert werden? Diesem Problem gingen Feld und Kollegen nach. Ezetimib 10 mg plus Glecaprevir/Pibrentasvir (300/120 mg) wurde einen Tag vor und für 7 Tage nach der Organtransplantation verabreicht. Ezetimib – ein bekannter Cholesterol-Resorptionshemmer – wurde aufgrund seiner Eigenschaft als HCV-Entry-Inhibitor zusätzlich verabreicht.[16] 20 HCV-negative Empfänger erhielten Organe von HCV-virämischen Spendern (Lungen, Nieren, Herzen sowie kombiniert Niere-Pankreas). Einige der Patienten hatten detektierbare HCV-RNA in den postoperativen Folgeuntersuchungen. Alle Patienten erreichten jedoch unter diesem Therapieregime eine SVR zur Woche 12. Anstiege der Kreatin-Kinase und ALT waren lediglich vorübergehend und die verabreichte Medikation wurde gut vertragen.[17] Damit konnte ein erfolgreiches Kurzzeittherapieregime präsentiert werden, von der Vermeidung einer Transmission sollte vorerst noch nicht gesprochen werden. Ob Ezetimib wirklich ein notwendiger Teil des Regimes ist, muss diese Arbeit aufgrund ihres Designs offenlassen. ■

Bericht: Ing. Mag. Dr. **Christian Kienbacher**
Innere Medizin 1, KH Barmherzige Brüder Wien

■10

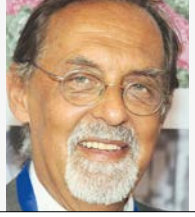
Quelle:

AASLD, 8.–12. November 2019, Boston, USA

Literatur:

1 Dulai PS et al.: Hepatology 2017; 65: 1557-65 **2** Pais R et al.: Hepatology 2019; 70: 44A; AASLD 2019, Oral Abstract #62 **3** Kaplan LM et al.: Diabetes Care 2016; 65(Suppl): A326-LB **4** Cherrington AD et al.: Gastrointest Endosc Clin N Am 2017; 27: 299-311 **5** Bergman J et al.: AASLD 2019, Oral Late-breaking Abstract #2 **6** Musso G et al.: JAMA Intern Med 2017; 177: 633-40 **7** Gawrieh S et al.: AASLD 2019, Oral Late-breaking Abstract #10 **8** Sanyal A et al.: Hepatology 2019; 70(S1): 23A; AASLD 2019, Oral Abstract #34 **9** Sanyal A et al.: AASLD 2019, Oral Late-breaking Abstract #4 **10** Harrison SA et al.: Hepatology 2019; 70(S1): 43A; AASLD 2019, Oral Abstract #61 **11** Harrison SA et al.: Hepatology 2019; 70(S1): 45A; AASLD 2019, Oral Abstract #64 **12** Lawitz EJ et al.: AASLD 2019, Late-breaking Abstract #LP5 **13** Vilar-Gomez E et al.: Gastroenterology 2015; 149: 367-78 **14** Kamal S et al.: Am J Gastroenterol 2017; 112: 1495-505 **15** Wijarnpreecha et al.: Hepatology 2019; 70(S1): 2A; AASLD 2019, Oral Abstract #3 **16** Del Campo JA et al.: World J Gastroenterol 2012; 18: 4481-5 **17** Feld JJ et al.: Hepatology 2019; 70(S1): 27A; AASLD 2019, Oral Abstract #38

P. Ferenci, Wien



Neudefinition der Fettlebererkrankung

Sind NASH und NAFLD passé?

Das Spektrum der Fettlebererkrankungen umfasst die alkoholische (AFLD) und die nicht-alkoholische Fettleberkrankheit (NAFLD). Obwohl die Begriffe in seltenen Fällen für unterschiedliche Erkrankungen verwendet werden, weisen beide Krankheiten eine signifikante Überschneidung von Pathogenese und genetischer Architektur auf und existieren häufig zusammen.

Gemäß dem weltweiten Statusbericht der WHO 2018 sterben jedes Jahr mehr als drei Millionen Menschen an den Folgen des Alkoholkonsums (das sind rund 5 % der weltweiten Todesfälle). Ebenso nimmt die Prävalenz von NAFLD zu, sie betrifft derzeit ein Viertel der Weltbevölkerung.

Nicht-alkoholische Fettleber

Bei der NAFLD sollte die konsumierte Alkoholmenge unter der Schwelle liegen, bei der Alkohol einen signifikanten Einfluss auf den klinischen Phänotyp, das Fortschreiten der Krankheit und die Folgen haben würde (30 g/d für Männer, 20 g/d für Frauen). Leichter (1,0–9,9 g/d) oder mäßiger Alkoholkonsum (10,0–29,9 g/d für Männer; 10,0–19,9 g/d für Frauen) ist bei Patienten mit NAFLD nicht selten. Zum Beispiel trinken fast zwei Drittel der erwachsenen Patienten mit NAFLD in den Vereinigten Staaten moderate Mengen von Alkohol (4 Getränke/Woche).

In Hinsicht auf die Lebererkrankung gibt es seit Langem einen Streit über den Einfluss des moderaten Alkoholkonsums auf die Prognose der NAFLD: Einige Studien weisen auf schützende Effekte hin, wohingegen andere über erhöhte Risiken berichten. Derzeit gibt es keine sichere Grenze für den Alkoholkonsum, weder für Komplikationen, die mit Leberkrankheiten assoziiert sind, noch für mit Herz/Kreislauf assoziierte. Eine Studie an 6732 finnischen Personen ohne Lebererkrankung zeigte nach 11 Jahren Nachbeobachtungszeit, dass Alkoholkonsum ein signifikanter Risikofaktor für das Fortschreiten der Lebererkrankung ist (auch innerhalb der derzeit verwendeten Grenzwerte für NAFLD).[1] Eine Untersuchung von 58 927 koreanischen Patienten mit NAFLD und niedrigem Fibrose-Score verglich Patienten mit mildem oder mäßigem Alkoholkonsum mit solchen, die keinen Alkohol zu sich nahmen. Es zeigte sich, dass selbst geringer Alkoholkonsum signifikant und unabhängig mit einer Verschlechterung der Fibrose assoziiert ist, bewertet durch nicht invasive Marker (AST-zu-Thrombozyten-Verhältnis-Index und Fibrose-4).[2]

NAFLD oder AFLD? – Oft ist es beides

Es ist an der Zeit, dass Ärzte erkennen, dass es innerhalb des Spektrums von Leberfetterkrankungen verschiedene Patientengruppen gibt: solche mit einer echten alkoholbedingten Lebererkrankung (AFLD), solche mit vorherrschender AFLD, die durch metabolische Kofaktoren verstärkt wird, und solche mit einer „echten" NAFLD (Alkoholkonsum gegen null), bei denen das Fortschreiten der Erkrankung auf metabolische Faktoren zurückzuführen ist.

In Wirklichkeit nimmt ein Großteil der Patienten mit Fettlebererkrankungen und metabolischem Syndrom Alkohol in Mengen von um die 30 g/Tag zu sich. Diese Gruppe, die gegenwärtig als NAFLD erfasst wird, kann nicht wirklich als NAFLD-Erkrankung ohne Alkoholkonsum definiert werden. Die Definition umfasst auch nicht die Existenz einer systemischen metabolischen Dysfunktion bei diesen Patienten.

Angesichts dieser akkumulierten Daten scheint es an der Zeit, unsere Definition und Nomenklatur für AFLD und NAFLD zu überarbeiten. Auf der Grundlage aktueller Erkenntnisse könnte man argumentieren, dass die konventionelle Schwelle des Alkoholkonsums für eine Diagnose von NAFLD auf null oder nahe null aktualisiert werden sollte (wie in der ursprünglichen Beschreibung der nicht-alkoholischen Fettleberhepatitis durch Thaler 1962). In der Realität wäre dies aus einer Vielzahl von Gründen unpraktisch, einschließlich, aber nicht beschränkt auf die hohe Prävalenz beider Zustände, ihre überlappenden Merkmale und die methodischen Herausforderungen bei der Bewertung des Alkoholkonsums bei Personen mit NAFLD. Eslam et al. machen einen Vorschlag zur besseren Klassifizierung der Fettleberkrankheiten (Abb. 1).[3] ■

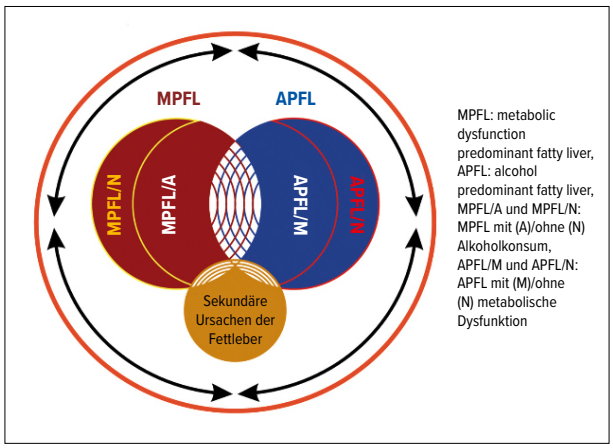


Abb. 1: Spektrum von Fettlebererkrankungen – Überlappung und Unterscheidung der vorwiegend metabolischen Dysfunktion und der vorwiegend alkoholischen Fettleber

Autor:
Prof. **Peter Ferenci**
Universitätsklinik für Innere Medizin III
Klinische Abteilung für
Gastroenterologie und Hepatologie
E-Mail: peter.ferenci@meduniwien.ac.at

■10

Literatur:

1 Aberg F et al.: Interaction between alcohol consumption and metabolic syndrome in predicting severe liver disease in the general population. Hepatology 2018; 67: 2141-9 **2** Chang Y et al.: Nonheavy drinking and worsening of noninvasive fibrosis markers in nonalcoholic fatty liver disease: a cohort study. Hepatology 2019; 69: 64-75 **3** Eslam M et al.: Toward more accurate nomenclature for fatty liver diseases. Gastroenterology 2019; 157: 590-3

© iStockphoto.com/pius99

ASCO GI

23.–25. Jänner 2020, San Francisco

Gastrointestinale Tumoren

Verbesserung von Früherkennung und Patientenselektion vorantreiben

Bei gastrointestinalen Tumoren ziehen sich negative Phase-III-Studien durch alle Entitäten, wie sich in den Vortragssitzungen beim Gastrointestinal Cancers Symposium (ASCO GI) in San Francisco wieder gezeigt hat. Gezieltes Screening von Risikopatienten und eine optimierte Patientenselektion für personalisierte Therapiestrategien gehören daher zu den hoffnungsvollsten Möglichkeiten, um die Prognose von GI-Tumor-Patienten weiter zu verbessern.

Erhalt der Lebensqualität beim Leberzellkarzinom

Eine Ausnahme im Reigen der negativen Studien bildet die IMbrave150-Studie. Die Phase-III-Studie untersuchte die Kombination von Immuntherapie und zielgerichteter Therapie mit Atezolizumab und Bevacizumab in der Erstlinientherapie des nicht resektablen Leberzellkarzinoms (HCC). Beim ESMO Asia wurde bereits die überlegene Wirksamkeit der Kombination gegenüber Sorafenib gezeigt: Die koprimären Endpunkte progressionsfreies Überleben (PFS) (median 6,8 vs. 4,3 Monate; HR: 0,59; p<0,0001) und

Gesamtüberleben (OS) (median nicht erreicht vs. 13,2 Monate; HR: 0,58; p=0,0006) wurden erreicht. Beim ASCO GI präsentierte Daten zeigten auch überlegene Ergebnisse bezüglich der Patientenbefragungen zur Lebensqualität.[1] Im Rahmen der Studie wurde die Lebensqualität mithilfe der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-HCC18 erfasst. 92% der Patienten komplettierten die Fragebögen nahezu über die gesamte Therapieperiode. Im Ergebnis wurde die Lebensqualität, zusammengesetzt aus körperlicher Funktion und Alltagstauglichkeit sowie Symptomlast, unter Atezolizumab plus Bevacizumab signifikant länger erhalten. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität (TTD) betrug median 11,2 vs. 3,6 Monate (HR: 0,63; 95% CI: 0,46–0,85) (Abb. 1). Dabei wurde die körperliche Funktion median 13,1 vs. 4,9 Monate (HR: 0,53; 95% CI: 0,39–0,73) und die Alltagstauglichkeit median 9,1 vs. 3,6 Monate ohne Verschlechterung erhalten. Auch die Verschlechterung einzelner Symptome wie Appetitlosigkeit, Diarrhö, Fatigue und Schmerzen wurde durch Atezolizumab plus Bevacizumab gegenüber Sorafenib signifikant verzögert.

Chemotherapie bleibt Standard beim Cholangiokarzinom

In der Therapie des intrahepatischen Cholangiokarzinoms zählen Cisplatin plus Gemcitabin bislang noch zur Standardtherapie der Erstlinie, mit der etwa die Hälfte der Patienten ein Jahr lang überlebt. In einer vierarmigen randomisierten, placebokontrollierten Phase-II-Studie mit 309 Patienten wurde daher die Zugabe von Ramucirumab oder Merestinib zu Cisplatin/Gemcitabin untersucht.[2] Patienten erhielten im intravenösen Studienteil 2:1-randomisiert Ramucirumab/Chemotherapie (n=106) versus Placebo/Chemotherapie (n=101, gepoolt) und im oralen Studienteil 2:1-randomisiert Merestinib/Chemotherapie (n=102) versus Placebo/Chemotherapie (n=101, gepoolt). Primärer Studienendpunkt war das PFS der experimentellen Regime im Vergleich zum Placebo-Arm. Die Studie erreichte unter keinem der beiden experimentellen Regime den primären Endpunkt. Im Median lebten die Patienten 6,47 (Ramucirumab-Arm; HR: 1,12; p=0,48), 6,97 (Merestinib-Arm; HR: 0,92; p=0,64) und 6,64 Monate (Placebo-Arm). Das Gesamtüberleben war mit einem medianen OS von 10,45, 14,03 und 13,04 Monaten ebenfalls nicht unterschiedlich (Ramucirumab vs. Placebo: HR: 1,34; p=0,09; Merestinib vs. Placebo: HR: 0,95; p=0,76). Es sprachen 31,1% der Patienten auf die Kombination mit Ramucirumab, 19,6% auf die Kombination mit Merestinib und 32,7% auf die alleinige Chemotherapie an. Ein Therapieabbruch aufgrund von Nebenwirkungen erfolgte in 16,3% vs. 15,7% vs. 10% der Fälle.

Biomarker bei NASH ohne Zirrhose für Prävention notwendig

Aufgrund der schlechten Prognose wird für das Leberzellkarzinom von verschiedenen Fachgesellschaften eine präventive Beobachtung der Hochrisikopopulation zur frühzeitigen Intervention empfohlen. Ein Kriterium für die Zuordnung zur Hochrisikogruppe beinhaltet unter anderem das Vorhandensein einer Leberzirrhose. Amit G. Singal vom UT Southwestern Medical Center, Dallas (USA), diskutierte die Surveillance auch von Patienten mit nichtalkoholischer Fettleber, die keine Zirrhose aufweisen.[3]

Die nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH) gehört zu den Risikofaktoren für die Entwicklung eines Leberzellkarzinoms. Die Inzidenz von NASH ist ansteigend und auch das durch NASH verursachte HCC wird weltweit immer häufiger beobachtet. Laut einer großen holländischen Studie weist aber etwa ein Drittel der NASH-Patienten keine Zirrhose auf.[4] Das Risiko für die Entwicklung eines HCC liegt bei dieser Population bei einer kumulativen Inzidenz von unter 0,01% in 100 Patientenjahren.[5] Die Beobachtung von Patienten mit NASH ohne Zirrhose wäre daher nicht kostendeckend und kann derzeit nicht empfohlen werden, so Singal. Allerdings gibt es Ansätze für Biomarker, die mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines HCC einhergehen, wie beispielsweise ein Alter >55 Jahre plus erhöhte ALT-Spiegel.[6] Molekulare Signaturen zur Stratifizierung von Risiko-Biomarkern sind für die bessere Selektion von Risikopatienten hilfreich und notwendig, schloss Singal.

Familiäre Pankreaskarzinome: Screening von Mutationen

Auch für das Pankreaskarzinom gab es keine wesentlichen Therapiefortschritte

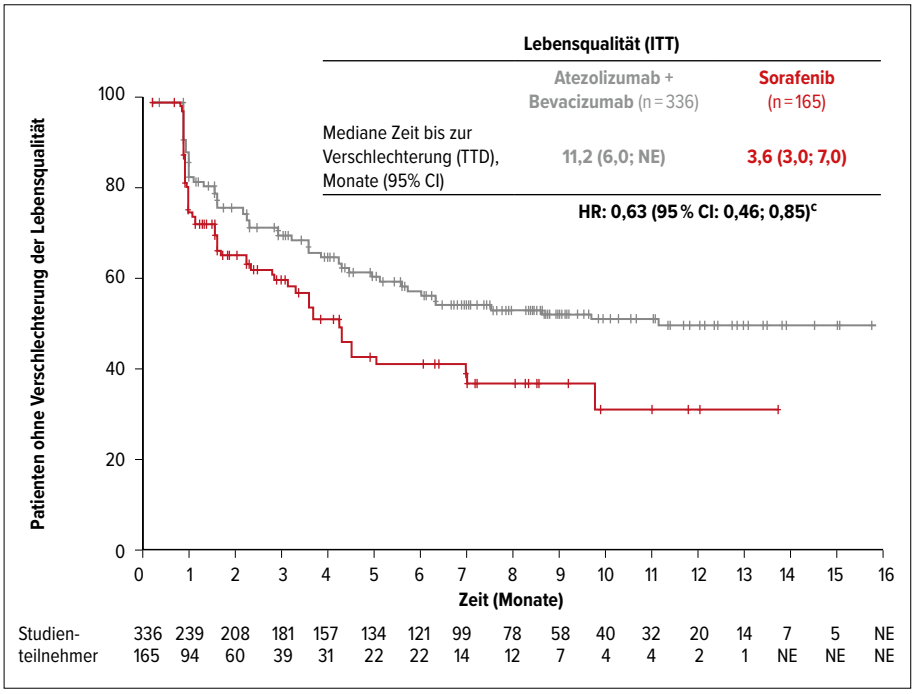


Abb. 1: Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität unter Erstlinientherapie mit Atezolizumab plus Bevacizumab versus Sorafenib[1]

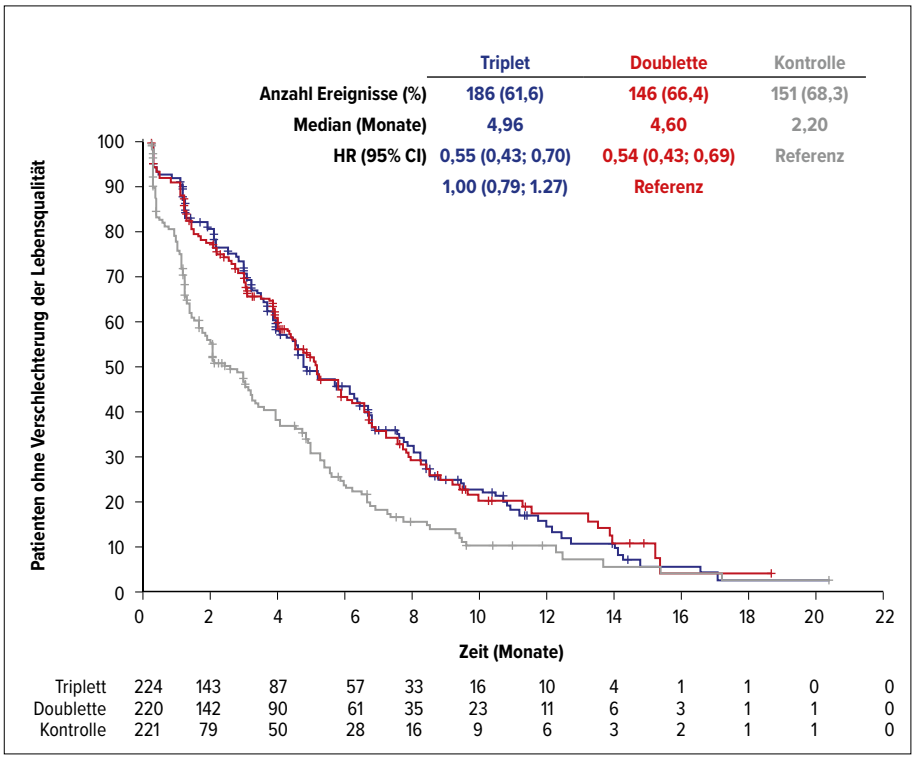


Abb. 2: Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität unter Therapie mit Encorafenib plus Cetuximab plus Binimetinib (Triplet) versus Encorafenib plus Cetuximab (Doublette) versus FOLFIRI/Irinotecan plus Cetuximab (Kontrolle)[9]

zu berichten. Daher spielt die Prävention eine besonders wichtige Rolle. Zu den Risikofaktoren für die Entwicklung eines Pankreaskarzinoms gehören neben dem Rauchen, Übergewicht, Diabetes mellitus, der Blutgruppe (nicht null) und einer Pankreatitis auch spezifische erbliche Faktoren. Beim ASCO GI ging Sapna Syngal, Dana-Farber Cancer Institute, Boston (USA), auf die genetische Prädisposition und Möglichkeiten der Surveillance von genetisch bedingten Risikogruppen ein.[7] Die American Society of Clinical Oncology (ASCO) empfiehlt für alle Patienten mit der Diagnose eines Pankreaskarzinoms die Untersuchung auf erbliche Risikofaktoren. Syngal schlug vor, die genetische Testung auch auf gesunde Personen auszuweiten. Damit wäre es möglich, den Einfluss der Krebsprävention in genetisch dahingehend veranlagten Familien zu verbessern. Lektionen, die daraus gelernt würden, könnten dann der gesamten Bevölkerung in der Prävention des Pankreaskarzinoms nutzen.

Ein Pankreaskarzinom-Screeningprogramm des Johns Hopkins Hospital mit 464 Hochrisikopatienten identifizierte das Risiko für Patienten mit Keimbahnmutationen als höher im Vergleich mit dem Risiko einer vorliegenden Familienhistorie. Das CAPS (Cancer of the Pancreas Screening) Consortium empfiehlt daher, alle Patienten mit STK11-Mutation, Träger einer CDKN2A-Mutation, Träger der Keimbahnmutationen BRCA2, BRCA1, PALB2, ATM, MLH1, MSH2 oder MSH6 und wenigstens einem betroffenen Verwandten ersten Grades sowie Personen mit betroffenen Verwandten ersten Grades, die wiederum einen Verwandten ersten Grades mit Pankreaskarzinom haben, zu screenen.[8] Der Zeitpunkt hänge laut den Consortium-Empfehlungen vom Mutationsstatus und der Familienanamnese ab. Träger einer CDKN2A- oder STK11-Mutation sollten ab einem Alter von 40 Jahren gescreent werden, Verwandte von Pankreaskarzinompatienten ohne bekannte Mutationen ab 50 Jahren oder in einem Alter, das 10 Jahre vor dem Alter liegt, in dem die Krankheit bei demjenigen Verwandten aufgetreten ist, der als Jüngster in der Verwandtschaft erkrankt ist. Letztere Screeningempfehlung gilt auch für Träger der Mutationen von BRCA2, ATM, PALB2, BRCA1 oder MLH1/MSH2. Das Screening sollte alle 12 Monate, bei Vorliegen von Abnormalitäten alle 3 bis 6 Monate, mittels MRT/MRCP und Endosonografie (EUS) erfolgen.

Binimetinib: kein Unterschied beim *BRAF*-mutierten Kolorektalkarzinom

Für die Therapie des *BRAF*^{V600E}-mutierten metastasierten Kolorektalkarzinoms (CRC) mit Krankheitsprogress nach ein oder zwei vorangegangenen Therapielinien untersuchte die dreiarmige Studie BEACON CRC die Hinzunahme von Binimetinib zu Encorafenib plus Cetuximab im Vergleich zu einer Standardtherapie (FOLFIRI plus Cetuximab oder Irinotecan plus Cetuximab). Der primäre Studienendpunkt war das OS im Vergleich von Dreierkombination und Kontrollarm. Es wurden 665 Patienten in die Studie eingeschlossen, die in zwei Dritteln der Fälle eine und in einem Drittel der Fälle ≥ 2 vorangegangene Therapielinien erhalten hatten. Sowohl das zielgerichtete Triplet (HR: 0,52; 95 % CI: 0,39–0,70; p < 0,0001) als auch die Doublette (HR: 0,60; 95 % CI: 0,45–0,79; p = 0,0003) waren der Chemotherapie plus Cetuximab bezüglich des OS signifikant überlegen. Beim ASCO GI wurden die Auswertungen zur Lebensqualität präsentiert.[9] Wie bereits bei den Wirksamkeitsdaten zeigte sich eine Überlegenheit der Chemotherapie-freien Regime gegenüber dem Kontrollarm, aber kein Unterschied zwischen den zielgerichteten Armen mit oder ohne Binimetinib. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität laut EORTC-QLQ-C30-Fragebogen betrug beispielsweise 4,96 und 4,60 Monate in den beiden Chemotherapie-freien Studienarmen und 2,20 Monate im Kontrollarm (Abb. 2).

Kombinationstherapie bei oligometastasiertem Kolorektalkarzinom

In den GONO-Studien TRIBE und TRIBE2 wurden Patienten mit Kolorektalkarzinom entweder mit einer Chemotherapiedoublette (FOLFIRI bzw. FOLFOX)

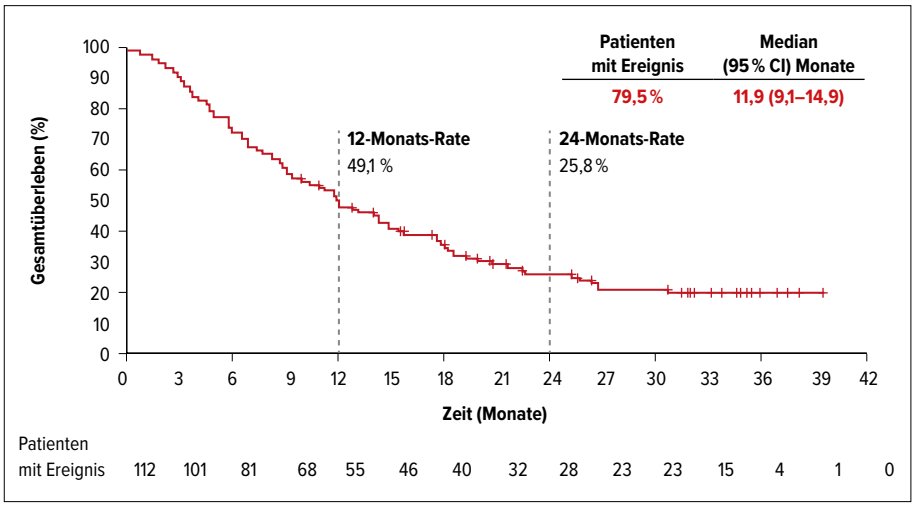


Abb. 3: Gesamtüberleben (OS) unter Pembrolizumab[11]

plus Bevacizumab oder mit der intensivierten Kombination FOLFOXIRI plus Bevacizumab in der ersten Therapielinie behandelt. Eine gepoolte Auswertung der beiden Studien verglich die Therapieregime in Bezug auf eine oligometastasierte Erkrankung (OMD), definiert als bis zu 3 involvierte Organe, bis zu 5 Metastasen, bis zu 3 Metastasen pro Organ, einer maximalen Metastasengröße von 3 cm oder Abwesenheit von Aszites, Peritoneal-, Knochen- und ZNS-Metastasen sowie einer geringen Tumorlast (TB) gegenüber Patienten ohne OMD und mit geringer TB.[10] Untersucht wurden der prognostische Wert der OMD plus geringer TB, der Stellenwert einer intensivierten Chemotherapie und der Einfluss der oligometastasierten Erkrankung auf eine radikale lokale Behandlung (LRT).

Es zeigte sich, dass die – von der ESMO-Definition abweichende – Oligometastasierung mit geringer Tumorlast laut Studiendefinition einen positiven prognostischen Faktor beim metastasierten Kolorektalkarzinom darstellt. Die verbesserte Wirksamkeit durch die Intensivierung der Chemotherapie zeigte sich sowohl bei Patienten mit OMD und geringer TB als auch in der Gruppe der Patienten ohne einen der definierten Parameter. Patienten mit OMD und geringer TB wurden mit größerer Wahrscheinlichkeit einer radikalen lokalen Behandlung während der ersten oder einer nachfolgenden Therapielinie unterzogen. Erhielten Patienten eine LRT, so hatten Patienten mit OMD und geringer TB bei Therapiebeginn eine bessere Prognose als Patienten, die nicht dieser Definition entsprachen. Die Autoren schlossen aus der Studie, dass FOLFOXIRI plus Bevacizumab als effektivere Therapieoption auch Patienten mit oligometastasierter Erkrankung und geringer Tumorlast angeboten werden sollte. Eine radikale lokale Therapie sollte aufgrund des möglicherweise überlebensverlängernden Effekts sorgfältig während aller Therapielinien bei Patienten mit OMD und geringer TB erwogen werden.

Immuntherapie beim Analkarzinom aktiv

Das Analkarzinom gehört zu den eher seltenen Tumoren und geht mit einer schlechten Prognose einher. Die Behandlung erfolgt in der Regel mit Carboplatin plus Paclitaxel in der ersten Therapielinie und einer Kombinationschemotherapie oder einer Immuntherapie in der Zweitlinie. Die einarmige Phase-II-Studie KEYNOTE-158 untersuchte Pembrolizumab bei 112 Patienten mit nicht resezierbarem und/oder metastasiertem Analkarzinom mit wenigstens einer Vortherapie.[11] Primärer Studienendpunkt war das Ansprechen nach RECIST-v1.1-Kriterien. Die mediane Nachbeobachtungszeit der beim ASCO GI präsentierten Auswertung betrug 12 Monate. Die Patienten waren median 61 Jahre alt, mit einem Anteil über 65-Jähriger von 64,3%. 60% der Patienten waren in einem guten Allgemeinzustand (ECOG PS 1) und mehr als die Hälfte der Patienten hatten bereits eine oder zwei Therapielinien erhalten, 18% sogar ≥4 Therapielinien. 93% der Patienten waren vor Studieneinschluss einer Radiatio unterzogen worden. Es sprachen 10,7% der Patienten auf die Therapie an. Mit Bezug auf den PD-L1-Status wurde ein Ansprechen auf Pembrolizumab häufiger bei Patienten mit PD-L1-positiver Erkrankung (14,7% von 75 Patienten) als mit PD-L1-negativer Erkrankung (3,3% von 30 Patienten) beobachtet. Bei den 12 Patienten mit bestätigtem Ansprechen hielt die Remission in 100% der Fälle wenigstens 6 Monate und in 90% der Fälle wenigstens 12 und 24 Monate an. Das PFS betrug median 2,0 Monate mit einer 6-Monats-Rate von 18,9% und einer 12-Monats-Rate von 15%. Im Median lebten die Patienten 11,9 Monate, mit 12- und 24-Monats-OS-Raten von 49,1% und 25,8%. Therapie-assoziierte Nebenwirkungen traten bei 60,7% der Patienten auf, Nebenwirkungen von Grad 3–4 bei 17,9% der Patienten. 4,5% der Patienten brachen die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab. ■

Bericht: Dr. **Ine Schmale**

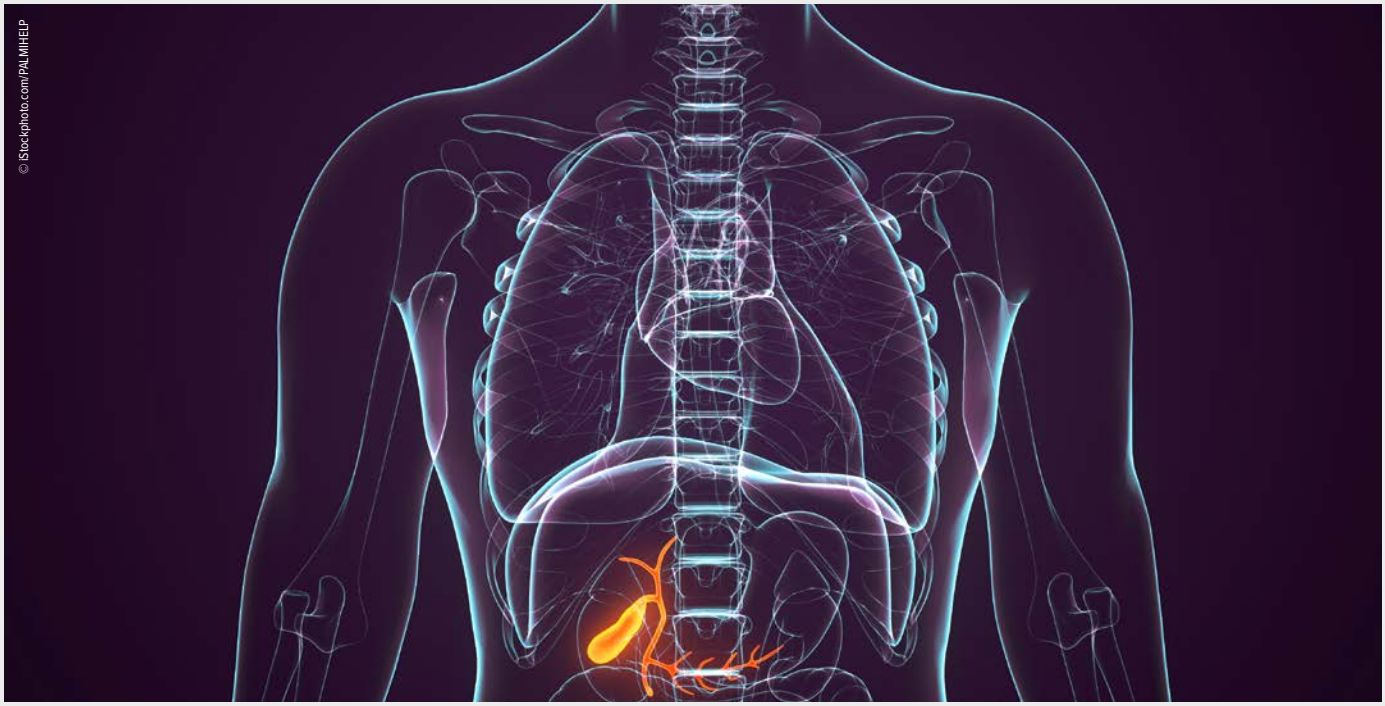
■1502◆

Quelle:

Gastointestinal Cancers Symposium (ASCO GI), 23.–25. Jänner 2020, San Francisco

Literatur:

1 Galle PR et al.: Patient-reported outcomes from the phase 3 IMbrave150 trial of atezolizumab + bevacizumab vs sorafenib as first-line treatment for patients with unresectable hepatocellular carcinoma. ASCO GI 2020, Abstr. #476 **2** Valle JW et al.: Ramucirumab or merestinib or placebo plus gemcitabine and cisplatin as first-line treatment for advanced or metastatic biliary tract cancer: a randomized, double-blind, phase 2 study. ASCO GI 2020, Abstr. #477 **3** Singal AG: NASH and hepatocellular carcinoma: Who needs to be in surveillance? Vortrag beim ASCO GI 2020 **4** Van Meer S et al.: Hepatocellular carcinoma in cirrhotic versus noncirrhotic livers: results from a large cohort in the Netherlands. Eur J Gastro Hep 2016; 28: 352-9 **5** Kanwal F et al.: Risk of hepatocelular cancer in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Gastroenterology 2018; 155: 1828-37 **6** Lee TY et al.: The occurrence of hepatocellular carcinoma in different risk stratifications of clinically noncirrhotic nonalcoholic fatty liver disease. Int J Cancer 2017; 141: 1307-14 **7** Syngal S: Hereditary pancreas cancer: genetics and survaillance of high-risk groups – opportunities for pancreatic cancer interception. Vortrag beim ASCO GI 2020 **8** Goggins M et al.: Management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer: updated recommendations from the International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium. Gut 2020; 69: 7-17 **9** Kopetz S et al.: Encorafenib plus cetuximab with or without binimetinib for BRAF V600E-mutant metastastic colorectal cancer: quality-of-life results from a randomized, three-arm, phase III study versus the choice of either irinotecan or FOLFIRI plus cetuximab (BEACON CRC). ASCO GI 2020, Abstr. #8 **10** Zucchelli G et al.: Oligometastatic colorectal cancer: prognostic implications of tumor load, role of locoregional treatments, and a first-line therapy intensification – a pooled analysis of TIRBE and TRIBE2 studies by GONO. ASCO GI 2020, Abstr. #12 **11** Marabelle A et al.: Pembrolizumab for advanced anal squamous cell carcinoma: results from the multicohort phase II KEYNOTE-158 study. ASCO GI 2020, Abstr. #1



ÖGGH-Wintersymposium 2020

Cholangiokarzinom: dringender Bedarf an effektiven zielgerichteten Therapien

Bislang war für das Cholangiokarzinom keine nachhaltige effektive Therapie verfügbar. Nun besteht Hoffnung, dass mittels zielgerichteter Therapien ein Durchbruch in der Behandlung dieser Tumorentität gelingen könnte. Zurzeit befindet sich eine Reihe an zielgerichteten Substanzen in klinischer Prüfung und einige Studienergebnisse wie jene zum FGFR(„fibroblast growth factor receptor“)-Inhibitor Pemigatinib sind vielversprechend.

Das Cholangiokarzinom (CCA) umfasst ca. 3 % aller adulten Tumoren. Ähnlich wie das Pankreaskarzinom geht es mit einer sehr schlechten Prognose einher – das 5-Jahres-Gesamtüberleben („overall survival“, OS) liegt bei ca. 5–15 %. Das liegt hauptsächlich daran, dass sich der Großteil der CCA bei Diagnose in einem fortgeschrittenen Stadium befindet, >65 % der Patienten bei Diagnose inoperabel sind und selbst bei Operabilität häufig Rezidive auftreten.[1]

Zu den Risikofaktoren für die Entwicklung eines CCA zählen ein Alter >65 Jahre, Adipositas, Diabetes mellitus, chronische Inflammation im hepatobiliären System wie primär biliäre Cholangitis oder primär sklerlosierende Cholangitis, Infektionen mit dem Hepatitis-B- und -C-Virus, Noxen, aber auch genetische Aberrationen wie BRCA(„breast cancer“)1/2-Mutationen, das Lynch-Syndrom etc.[2] Bezüglich der Lokalisation können das intrahepatische (iCCA), das perihiläre (pCCA) und das distale Cholangiokarzinom (dCCA) voneinander unterschieden werden.[1] „In die meisten klinischen Studien können auch die Gallenblasen-CA und die Papillenkarzinome eingeschlossen werden und alle CCA werden unter dem Begriff ‚biliary tract cancer‘ subsumiert“, erläuterte Dr. Andreas Schmiderer, Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität (MU) Innsbruck.

Chemotherapie: nur bescheidene Wirksamkeit

Die gegenwärtig verfügbaren systemischen Therapien zeigen nur eine bescheidene Wirksamkeit: Für die Erstlinie hat sich im adjuvanten Setting vor etwa einem Jahr orales Capecitabin etabliert, das nach der Operation für sechs Monate eingenommen wird. Die Daten basieren auf der Phase-III-Studie BILCAP, in der die Gabe von Capecitabin vs. Observation untersucht wurde und eine Überlegenheit im OS zugunsten der medikamentösen Therapie im Ausmaß von 51,1 vs. 36,4 Monate nachgewiesen werden konnte (Hazard Ratio, HR: 0,81; p=0,097).[3] Als palliative Erstlinientherapie hat sich vor etwa zehn Jahren die Kombination Cisplatin/Gemcitabin (CIS/GEM) etabliert, für die eine OS-Überlegenheit vs. GEM im Ausmaß von 11,7 vs. 8,2 Monate verzeichnet wurde (HR: 0,64; p<0,001).[4] Bis vor Kurzem gab es keinen Behandlungsstandard („standard of care“, SOC) für die Zweitlinie im palliativen Setting. Auf dem ASCO-Kongress 2019 wurden

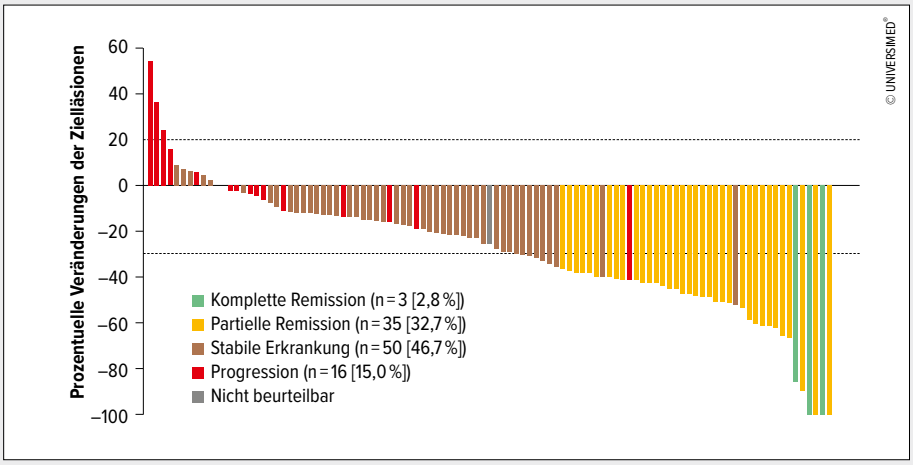


Abb. 1: FIGHT-202 – prozentuelle Veränderung der Targetläsionen im Vergleich zum Ausgangswert bei Behandlungsbeginn[16]

die Ergebnisse der Studie ABC-06 präsentiert, in der eine Überlegenheit von „active symptom control" (ASC) plus mFOLFOX vs. alleinige ASC gezeigt werden konnte: Das OS lag bei 6,2 vs. 5,3 Monate (HR: 0,69; p = 0,031). Die 12-Monats-OS-Rate betrug 25,9 vs. 11,4 %.[5] „Die Studie war zwar positiv, jedoch war nach einem Jahr nur mehr jeder vierte Patient am Leben", kommentierte Schmiderer die Ergebnisse.

Der Status quo in der Therapie des CCA zeigt also auf, wie dringend die Einführung von neuen, effektiven Substanzen ist.

Zielgerichtete Therapien als Hoffnungsschimmer

Neu entwickelte Therapien für die Behandlung von fortgeschrittenen/metastasierten („advanced/metastatic", a/m) CCA hemmen zielgerichtet das Tumorwachstum, indem essenzielle Signalwege blockiert werden. Für diesen Zweck müssen die Tumorzellen genetisch charakterisiert werden.

Zu den „pitfalls" für den Einsatz dieser Therapien zählte Dr. Lukas Niederreiter, Universitätsklinik für Innere Medizin I, MU Innsbruck, zum einen die mangelnde Verfügbarkeit an Tumorgewebe, nachdem nur etwa ein Viertel der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung operabel sind,[1, 6] zum anderen können in der klinischen Routine nur rund 25 % der operativ entfernten CCA-Proben mittels Sequenzierungstechniken genetisch charakterisiert werden und in den meisten Fällen sind diese Resultate auf iCCA-Proben beschränkt.[6, 7]

Allerdings weisen Patienten mit a/m CCA eine zunehmend hohe Mutationslast auf.[8–10] Die Tatsache, dass viele Signalwege in die Entwicklung des CCA involviert sind, macht Hoffnung auf die Identifizierung von weiteren Targets, die für zielgerichtete Strategien infrage kommen könnten.

IDH2- und FGFR2-Inhibition als aussichtsreichste Kandidaten

Zu den vielversprechendsten Ansätzen zählen derzeit die IDH(Isocitrat-Dehydrogenase)1/2- und die FGFR2-Inhibition.

IDH1/2-Mutationen kommen bei 15 bis 20 % der iCCA vor.[11] Der IDH1-Inhibitor Ivosidenib (IVO) wurde im Rahmen der Phase-III-Studie ClarIDHy vs. Placebo untersucht. Die Studie ist auf dem ESMO-Kongress 2019 präsentiert worden. CCA-Patienten (n = 185), die ein bis zwei Vortherapien erhalten hatten, wurden im 2 : 1-Design zur Einnahme von IVO (500 mg täglich) bzw. Placebo (PBO) randomisiert. Bei Betrachtung der Ergebnisse muss berücksichtigt werden, dass Patienten im PBO-Arm die Möglichkeit hatten, im Fall einer Progression in den anderen Behandlungsarm zu wechseln, was mehr als 57 % der Patienten nutzten. Das progressionsfreie Überleben (PFS), der primäre Endpunkt, war unter IVO vs. PBO um 1,3 Monate verlängert (2,7 vs. 1,4 Monate) und dieses Ergebnis war signifikant (HR: 0,37; p < 0,001). Die OS-Raten nach 12 Monaten lagen bei 59 vs. 38 %.[12]

Ein weiteres vielversprechendes Target ist FGFR2: FGFR2-Fusionen oder Rearrangements wurden bei 10 bis 16 % der iCCA nachgewiesen.[13–15] „Durch die Fusion kommt es zu einer konstitutiv aktiven Signaltransduktion, wobei der Fusionspartner von FGFR2 unterschiedlich sein kann", erklärte Niederreiter. Für mehrere FGFR-Inhibitoren liegen bereits vielversprechende Ergebnisse vor, vor allem für Pemigatinib, einen selektiven, oralen Inhibitor von FGFR1, -2 und -3. Die Substanz wurde in der offenen Phase-II-Studie FIGHT-202 an vorbehandelten Patienten mit a/m CCA in drei Kohorten untersucht. Kohorte A (n = 107) umfasste Patienten mit FGFR2-Fusionen oder Rearrangements. Die Patienten erhielten 13,5 mg Pemigatinib täglich zur oralen Einnahme für jeweils zwei Wochen, gefolgt von einer einwöchigen Pause. Als primärer Endpunkt war die objektive Responserate (ORR) definiert: Diese betrug 35,5 % und war unabhängig von der Zahl der Vortherapien. Bei fast der Hälfte der Patienten wurde eine stabile Erkrankung erzielt, 32,7 % erreichten eine partielle und 2,8 % eine komplette Remission (Abb. 1). Die mediane Dauer des Ansprechens betrug 7,5 Monate, das PFS 6,9 Monate. Das mediane OS war zum Zeitpunkt der Datenauswertung noch nicht erreicht. Interessanterweise war BicC1 („bicaudal C") zwar der häufigste Fusionspartner, in Summe noch häufiger waren jedoch unterschiedliche andere Fusionspartner. „Man kann also nicht sagen, dass es einen dominanten oder nur wenige Partner gibt", merkte Niederreiter an. Außerdem sollte beachtet werden, dass das NGS („next generation sequencing")-Panel auch den unbekannten Fusionspartner nachweisen können sollte. Das Ansprechen war jedenfalls unabhängig vom Fusionspartner.[16]

In der offenen, randomisierten Phase-III-Studie FIGHT-302 (NCT03656536) wird Pemigatinib vs. den gegenwärtigen Erstlinien-SOC im palliativen Setting GEM + CIS untersucht. In Österreich besteht die Möglichkeit, Patienten an den teilnehmenden Prüfzentren in diese Studie einzubringen.

Die US-Zulassungsbehörde FDA hat ein beschleunigtes Verfahren für die Entscheidung über die Zulassung von Pemigatinib in der Indikation des vorbehandelten a/m CCA zugesagt.[17] Auch bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) ist die Substanz bereits zur Zulassung eingereicht.[18]

Ausblick in die Zukunft

Zu den weiteren Therapieansätzen, die in Zukunft auch beim CCA zur Anwendung kommen könnten, zählt die duale BRAF/MEK-Inhibition, für die in der Phase-II-Studie ROAR unter dem BRAF-Inhibitor Dabrafenib in Kombination mit dem MEK-Inhibi-

tor Trametinib eine ORR von 42 % und ein medianes OS von 11,7 Monaten nachgewiesen wurden.[19] Unter dem NTRK („neurotrophic tyrosine receptor kinase“)-Inhibitor Larotrectinib wurde bei Patienten mit einer NTRK-Fusion in einer Phase-I/II-Studie eine ORR von 75 % verzeichnet.[20] Bislang liegen nur wenige Daten zur Gabe von PARP- („poly[ADP-ribose]-polymerase“)-Inhibitoren bei Patienten mit einer nachgewiesenen BRCA1/2-Mutation vor, erste Erfahrungen weisen jedoch darauf hin, dass es sich für dieses Patientenkollektiv um eine vielversprechende Option handeln könnte, die im Rahmen größerer klinischer Studien untersucht werden sollte.[21]

Insgesamt gesehen befinden sich zurzeit viele Substanzen als Hoffnungsträger in Form von Mono- oder Kombinationstherapie des CCA in klinischen Prüfungen. Einige Mutationen und Rearrangements wie beispielsweise die FGFR2-Fusionen können bereits früh im Krankheitsgeschehen auftreten. Daher ist es sinnvoll, möglichst früh eine genetische Analyse durchzuführen, um bei vorliegender Mutation die entsprechende zielgerichtete Therapie einzusetzen. Bessere Nachweismethoden zum Monitoring der biomolekularen Evolution des CCA unter Therapie sind dringend erforderlich. „Wünschenswert wäre, wenn wir bei allen Patienten eine sensitive genetische Analyse mittels NGS durchführen könnten, um individuell das Ansprechen voraussagen und jeden Patienten im Rahmen einer personalisierten Medizin behandeln könnten“, so das Fazit von Niederreiter. ■

Bericht:
Mag. Dr. **Anita Schreiberhuber**

Quelle:

Wintersymposium der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie (ÖGGH), 25. Jänner 2020, Wien

Literatur:

1 Valle JW et al.: Canc Discov 2017; doi: 10.1158/2159-8290.CD-17-0245 **2** Banales JM et al.: Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2016; 13: 261-80 **3** Primrose JN et al.: Lancet Oncol 2019; 20: 663-73 **4** Valle JW et al.: N Engl J Med 2010; 362: 1273-81 **5** Lamarca A et al.: ASCO 2019; Abstract #4003 **6** Braconi C et al.: Liver International 2019; https://doi.org/10.1111/liv.14085 **7** Moorcraft SY et al.: Ann Oncol 2018; 29: 230-6 **8** Ahn DH et al.: Cancer 2016; 122: 3657-66 **9** Verlingue L et al.: Eur J Cancer 2017; 87: 122-30 **10** Dong LQ et al.: J Hepatol 2018; 69: 89-98 **11** Borger DR, Zhu AX: Expert Rev Anticancer Ther 2012; 12: 543-6 **12** Abou-Alfa GK et al.: ESMO 2019; Abstract LBA10_PR **13** Graham RP et al.: Hum Pathol 2014; 45: 1630-8 **14** Farshidfar F et al.: Cell Rep 2017; 18: 2780-94 **15** Ross JS et al.: Oncologist 2014; 19: 235-42 **16** Vogel A et al.: ESMO 2019; Abstract #LBA40 **17** www.healio.com/hematology-oncology/gastrointestinal-cancer/news/online/%7B72eca5de-0b02-48cc-8d28-e03c78adcea2%7D/fda-grants-priority-review-to-pemigatinib-for-cholangiocarcinoma (Zugriff: 11. Februar 2020) **18** https://investor.incyte.com/news-releases/news-release-details/incyte-announces-validation-european-medicines-agency-its (Zugriff: 11. Februar 2020) **19** Wainberg ZA et al.: ASCO GI 2019; Abstract #187 **20** Drilon A et al.: N Engl J Med 2018; 378: 731-9 **21** Golan T et al.: Oncologist 2017; 22: 804-10 **22** Dong LQ et al.: J Hepatol 2018; 69: 89-98

Entgeltliche Einschaltung
Mit freundlicher Unterstützung durch die Incyte Biosciences Austria GmbH
AT/OTHR/NP/20/0002

D. Öfner-Velano, Innsbruck

Update Gastroenterologie – Stoffwechsel

Laparoskopische Chirurgie: immer Standard?

Die Frage, ob eine minimal invasive Chirurgie (MIC) in der Allgemein-, Viszeral- oder Thoraxchirurgie immer Standard ist, ist objektiv praktisch nicht zu beantworten und gleicht eher der Ansicht, ob ein Glas halb voll oder halb leer ist.

KEYPOINTS

- *Die MIC ist in der Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie nicht in allen Fällen Standard.*
- *Die Indikation zur MIC muss sorgfältig gestellt werden.*
- *Vorteile der MIC sind vor allem geringere postoperative Schmerzen, raschere Rekonvaleszenz und Mobilisierung der Patienten.*

Harte Evidenz, die alle Confounder in einem äußerst komplexen Kontext berücksichtigt, ist vor allem im onkologischen Bereich nicht gegeben. Daher interpretieren innerhalb der chirurgischen Gemeinde starke Befürworter bis hin zu Fanatikern die vorhandenen Daten als Wegbereitung einer neuen Ära in der Chirurgie und setzen eigennützig die MIC nicht zuletzt auch als PR-Instrument gezielt ein.

Natürlich gibt es auch am anderen Ende eine Minderheit, die MIC komplett ablehnt. Die Mehrzahl stellt aber den Patienten vor die Technik und sieht in der MIC eine Möglichkeit, das postoperative Outcome zu verbessern.

Vorteile der MIC

Die Vorteile eines minimal invasiven Vorgehens – und der Name verrät schon, dass lediglich der Zugang minimal invasiv gestaltet wird und sich das Ergebnis mit dem Standard, dem konventionellen Vorgehen, vergleichen muss – liegen auf der Hand. Abgesehen vom kosmetischen Ergebnis bedeutet minimal invasiv weniger Schmerzen postoperativ, damit schnellere Rekonvaleszenz und damit wieder geringere postoperative Komplikationen, die auf die Immobilität zurückzuführen sind. Konsekutiv verknüpft sind damit kürzere stationäre Aufenthalte, weniger Narbenhernien durch die kleineren Verletzungen der Bauchdecke und ein geringerer intraoperativer Blutverlust, der sich durch den Druck des Pneumoperitoneums erklären lässt.

Die längere OP-Zeit bei minimal invasivem Vorgehen wird in fast allen Studien bestätigt. Vonseiten der Anästhesie gibt es kaum Kontraindikationen für eine MIC, wobei Nebenwirkungen des Pneumoperitoneums (Hyperkapnie) als auch der Lagerung zu berücksichtigen sind. Eine Trendelenburg-Lagerung bringt abgesehen von pulmonalen Nachteilen sogar hämodynamische Vorteile. In einer rezenten Metaanalyse wurden gerade auch bei betagten Patienten (über 85 Jahre) die Vorteile einer MIC in Bezug auf die postoperative Letalität als auch Morbidität hervorgehoben.

Indikationen der MIC

Es gibt für viele Indikationen randomisiert-kontrollierte Studien (CRT), die die Sicherheit und Machbarkeit sowie den einen und anderen Vorteil einer MIC belegen. Die Zahlen von Overviews und Metaanalysen in Bezug auf einen Vergleich zwischen minimal invasiver und konventioneller Chirurgie haben in den letzten Jahren deutlich zugenommen.

Außer Zweifel stehen die Vorteile der MIC bei der Cholezystektomie, Appendektomie und bei funktionellen Eingriffen, vor allem im oberen Gastrointestinaltrakt. In Bereichen, bei denen Diskussion und verstärkte Evidenz vonnöten wären, findet man aber nicht selten in Metaanalysen eine äußerst heterogene Mischung an eingeschlossenen Studien. Als Beispiel sei eine rezent publizierte Metaanalyse von Xiao-Jun Song et al. im Journal „Medicine“ aus 2019 zitiert, die zum Schluss kommt, dass ein minimal invasives Vorgehen beim Kolorektum in Bezug auf die postoperative Morbidität günstiger abschneidet. In dieser Arbeit wurden aber handassistiertes Vorgehen sowie Kolon- als auch Rektumkarzinome eingeschlossen. Gerade beim Rektumkarzinom gibt es zwei rezente CRT, die einen signifikanten Unterschied in der chirurgischen Qualität nachweisen. Der Grad der Verletzung der mesorektalen Faszie, ein in mehreren Studien erwiesener Surrogatparameter für die lokale Tumorkontrolle sowie für das tumorfreie und Gesamtüberleben, war beim konventionellen Vorgehen geringer. Zumindest eine dieser Studien warnte in einer Nachfolgepublikation mit 2-Jahres-Überlebensdaten vor einem laparoskopischen Vorgehen in der Routine, bevor nicht weitere Evidenz vorhanden ist.

Statistisch signifikante Vorteile der MIC klinisch relevant?

Das ist in dem Kontext die zentrale Frage, der im Folgenden im Zusammenhang mit größeren Operationen nachgegangen werden soll. Als Beispiel sollen die CRT beim kolorektalen Karzinom dienen, die alle einen – meist statistisch signifikant – geringeren intraoperativen Blutverlust bei den laparoskopischen Resektionen des Kolons oder Rektums ausweisen. Obwohl meist statistisch signifikant, beträgt die absolute Blutverlustdifferenz im Mittel knapp 100 ml (Abb. 1). Ein Wert, der klinisch kaum relevant ist. Darüber hinaus zeigt eine gerade veröffentliche Studie zur Leberresektion, dass der berechnete absolute Blutverlust von der präoperativen Ausgangssituation abhängig ist. Der Blutverlust ist in beiden Gruppen nicht unterschiedlich, wenn der präoperative Hämo-

globin- oder Hämatokritwert mitberechnet wird. Ähnliches gilt für weitere „weiche" Parameter, wie den meist einen Tag kürzeren stationären Aufenthalt, den geringeren Analgetikaverbrauch an den ersten zwei postoperativen Tagen, um einige Beispiele zu nennen, Parameter, die ein minimal invasives Vorgehen als Standard nicht rechtfertigen.

Auch der Anteil an Narbenhernien muss vor dem Hintergrund, dass unter einem minimal invasiven Vorgehen eine Vielzahl an Techniken subsumiert wird, diskutiert werden, zumal in der Onkologie bei größeren Operationen eine Minilaparotomie zur Präparatbergung zwingend notwendig ist. Zudem wird in den meisten Studien weder bei den laparoskopischen noch bei den konventionellen Operationen eine systematische Optimierung des prä- und postoperativen Verlaufes, etwa die „enhanced recovery after surgery", berücksichtigt.

Ein weiterer wichtiger und kritischer Punkt ist die Konversion vom laparoskopischen zum konventionellen Vorgehen. Hier zeigt wiederum eine Metaanalyse, dass eine Konversion nicht nur statistisch signifikant mit einer höheren postoperativen Letalität und Morbidität einhergeht, sondern dass dieses „cross-over" auch eine beträchtliche Verzerrung der Ergebnisse in den entsprechenden CRT nach sich zieht, die die Daten in einem anderen Licht erscheinen lassen.

Erfahrungen aus Innsbruck

Da die Frage wie eingangs erwähnt in einigen Bereichen, vor allem der onkologischen Chirurgie, auch nach Heranziehen der rezenten Literatur nicht eindeutig zu beantworten ist, hilft vielleicht ein Blick in die Statistik der eigenen Abteilung. Cholezystektomie, Appendektomie (auch Kinder profitieren wegen der niedrigeren Wundinfektionsrate von der laparoskopischen Appendektomie), Ulkusübernähung, Antirefluxchirurgie und bariatrisch-metabolische Chirurgie sowie die Nierenlebendspende werden an der Universitätsklinik für Visceral-, Transplantations- und Thoraxchirurgie der Medizinischen Universität Innsbruck seit Jahren zu nahezu 100 % laparoskopisch durchgeführt. Ähnliches gilt für die Lobektomie, die zu fast 90 % thorakoskopisch durchgeführt wird und bei der es den Anschein hat, dass dabei die Vorteile eines minimal invasiven Vorgehens besonders zum Tragen kommen. Bei den Eingriffen am Kolon und Ösophagus sowie bei der Versorgung von Leistenhernien halten sich MIC und konventionelles Vorgehen die Waage. Letztere minimal invasive Option nimmt zahlenmäßig zu und wird vor allem tagesklinisch angeboten.

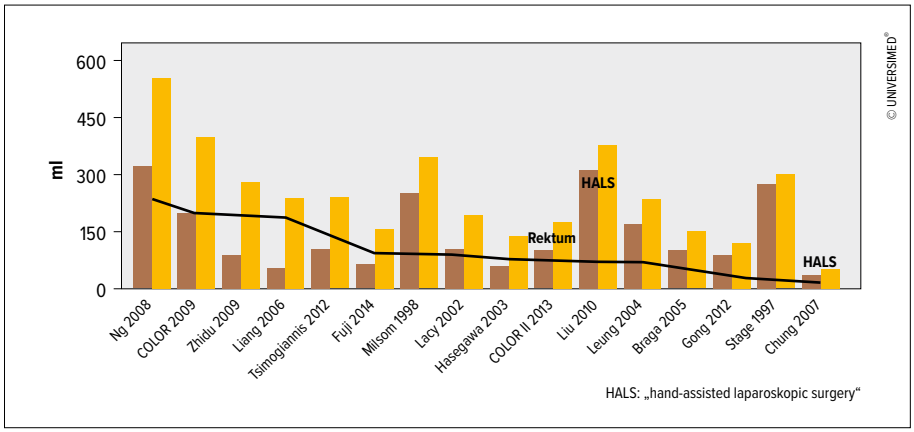


Abb. 1: Blutverlust in Millilitern in CRT zum Kolon- und Rektumkarzinom. Die braunen Balken spiegeln den absoluten Blutverlust in der laparoskopischen, die gelben den in der konventionellen Gruppe wider. Die schwarze Linie zeigt die Differenz zwischen den beiden Gruppen an

Ein geringerer Anteil an MIC ist noch in der Rektumchirurgie festzustellen, wo nur jeder Dritte laparoskopisch operiert wird. Die laparoskopischen onkologischen Magenresektionen werden in letzter Zeit vor allem beim Magenfrühkarzinom unter Einsatz des NIR/ICG forciert angewandt.

Zusammenfassung

Somit kann man festhalten, dass drei Indikationsbereiche für ein minimal invasives Vorgehen unterschieden werden können: ein Bereich, in dem die Intention zu einem rein konventionellen Vorgehen in der Routine nicht mehr angebracht ist; ein weiterer Bereich, in dem man sozusagen nichts falsch macht, wenn man nicht minimal invasiv vorgeht, wobei auch die vorhandenen Ressourcen eine Rolle spielen; und ein dritter Bereich, bei dem die Evidenz zumindest für die Gleichwertigkeit einer MIC noch nicht vollständig gegeben ist. In diesem Bereich sollten Operationen nur unter kontrollierten Bedingungen, am besten in Studien durchgeführt werden.

Zur ersten Gruppe und damit zur „good clinical practice" zählen die laparoskopisch durchgeführte Cholezystektomie, Appendektomie, bariatrisch-metabolische sowie Antirefluxchirurgie wie auch die Ulkusübernähung sowie in Zentren mit Expertise die Nierenlebendspende. Zur zweiten Gruppe, bei der ebenfalls die Machbarkeit und Sicherheit nachgewiesen sind, aber eine individuelle Einschätzung unter Berücksichtigung der Confounder notwendig erscheint, zählen die Versorgung von Leistenhernien (TEP und TAPP sind ebenbürtig), der (Briden-)Ileus, die Kolonresektion bei Divertikulitis und chronisch entzündlichen Darmerkrankungen sowie mit Einschränkungen und mit einem Caveat versehen die Eingriffe beim Kolon- und Rektumkarzinom. Zudem die Ösophagusresektion (entweder total minimal invasiv oder im Hybridverfahren), die Magenresektion oder Gastrektomie beim Frühkarzinom, die videoassistierte (VATS) Lobektomie, die Pankreaslinksresektion und die Leberresektion.

Bedarf an weiteren CRT besteht beim Rektumkarzinom, beim Kolonkarzinom mit kompletter mesokolischer Exzision, bei der Leberlebendspende, beim fortgeschrittenen Magenkarzinom, beim Pankreaskopfkarzinom und bei onkologischen Gallenwegserkrankungen. ■

Autor:
Univ.-Prof. **Dietmar Öfner-Velano**
MAS, MSc, F.A.C.S.
Direktor der Universitätsklinik für Visceral-, Transplantations- und Thoraxchirurgie
Medizinische Universität Innsbruck
E-Mail: dietmar.oefner@i-med.ac.at

■02

Quelle:
Vortrag anlässlich des „Update Gastroenterologie – Stoffwechsel", 14.–16. November 2019, Innsbruck

Literatur:
beim Verfasser

© iStockphoto.com/Leonsbox

15. Kongress der European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO)
12. bis 15. Februar 2020, Wien

Biologika bei CED: halb volles oder halb leeres Glas?

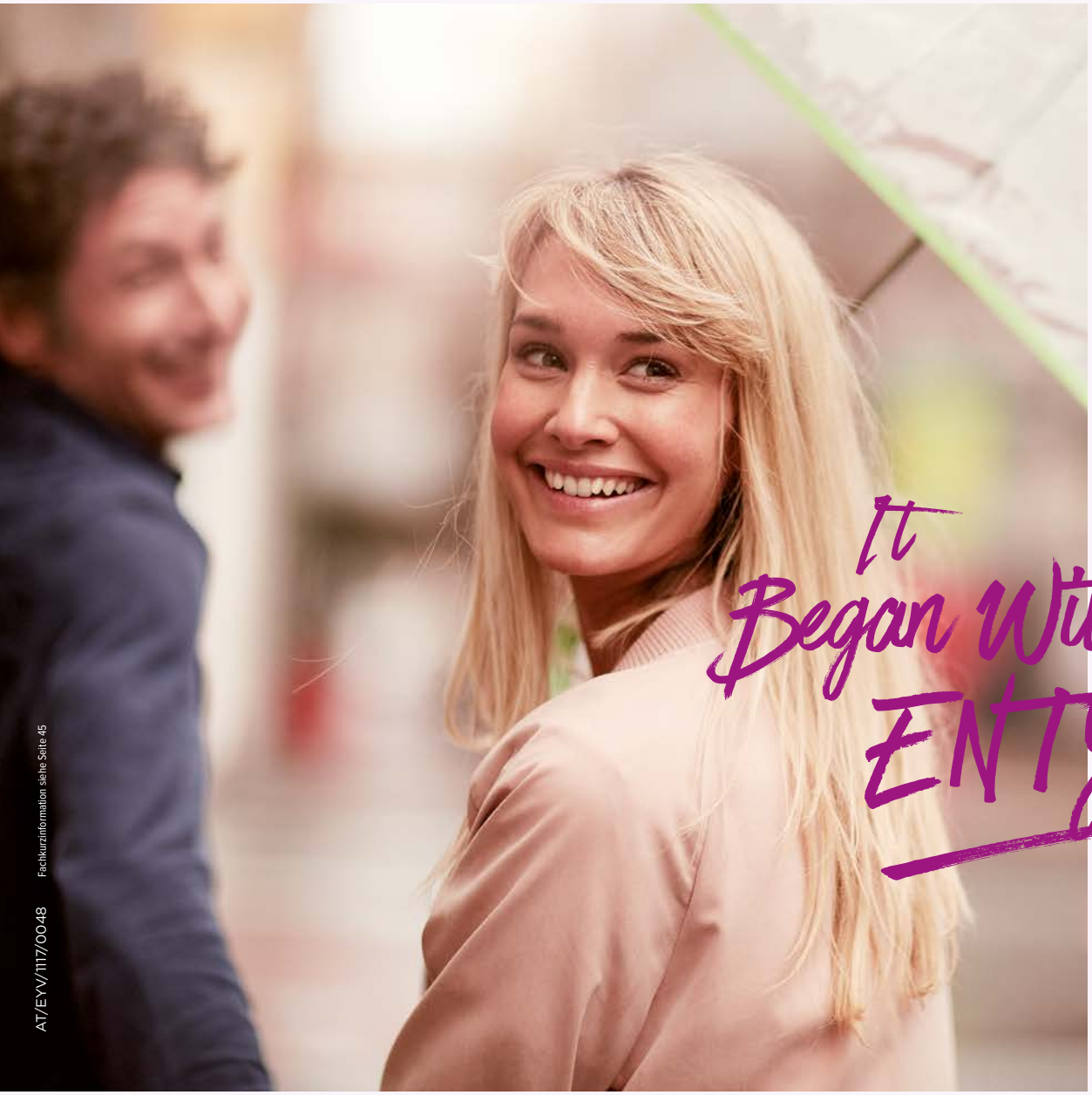
Haben TNF-Antikörper heute noch einen Platz in der Behandlung chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen? Diese provokante Frage stand im Rahmen des ECCO 2020 im Zentrum einer Pro-&-Contra-Session. Die Kontrahenten waren Prof. Dr. Tariq Ahmad von der University of Exeter Medical School und Prof. Dr. James Lindsay, Barts and the London NHS Trust.

Seit der Zulassung der ersten TNF-Antikörper zu Beginn des Jahrtausends konnten die therapeutischen Optionen für Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) deutlich erweitert werden. Mit Vedolizumab und Ustekinumab stehen heute auch Biologika mit alternativen Wirkmechanismen zur Verfügung, die JAK-Inhibitoren stellen eine völlig neue Möglichkeit zum Eingriff in die Entzündungskaskade dar. Gleichzeitig haben Biosimilars die Kosten für den Einsatz der TNF-Inhibition deutlich reduziert. In dieser Situation stelle sich nun die Frage nach dem aktuellen Stellenwert der gegen TNF-alpha gerichteten Therapien – die ohnedies nur sehr begrenzt wirksam sind, wie Lindsay betont. So konnte in der CALM-Studie bei weniger als 50 % der Patienten mukosale Heilung und bei weniger als 30 % biologische Remission erreicht werden.[1] Lindsay unterstreicht, dass dieses suboptimale Ergebnis im Lichte langjähriger Erfahrungen erzielt worden sei. Man habe viel Zeit gehabt, den Einsatz dieser Medikamente zu optimieren, und sei von optimalen Resultaten dennoch weit entfernt.

Erste Daten aus kontrollierten Vergleichsstudien

Angesichts der Entwicklung neuer Biologika und Small Molecules für die Thera-

Zugelassen für Patienten mit moderaten bis schweren aktiven Formen von **Morbus Crohn** oder **Colitis ulcerosa**.



AT/EYV/1117/0048 Fachkurzinformation siehe Seite 45

Entyvio® kann für Ihre CED-Patienten neue Perspektiven eröffnen.

Entyvio® ist das bislang einzige zugelassene **darmselektive Biologikum** und bietet **langfristige Remission** bei einem **günstigen Sicherheitsprofil**.[1,2,3]

1. Loftus EV et al. ECCO 12th Congress 15-18 Feb. 2017, Poster P209
2. Vermeire S et al. DDW 12th 6-9 Mai 2017, Poster SU1931
3. Colombel JF et al. Gut 2017; 66(5): 839-851

Takeda
www.takeda.at

Entyvio®
vedolizumab

BEGIN THE CHANGE

pie der CED waren Vergleichsstudien zwischen alten und neuen Medikamenten dringend erwartet worden. Die erste Arbeit, die Adalimumab und Vedolizumab direkt verglich, war die randomisierte, kontrollierte VARSITY-Studie, die mit einer mukosalen Heilungsrate von weniger als 30 % für Adalimumab ein noch ungünstigeres Ergebnis zeigte. Adalimumab war dabei auch unterlegen im Vergleich zu Vedolizumab – wobei auch mit dem neueren Biologikum lediglich bei deutlich weniger als der Hälfte der Patienen mukosale Heilung oder klinische Remission erreicht wurden.[2] Mehrere weitere Head-to-Head-Studien laufen und die Ergebnisse sollten, so Lindsay, in den kommenden Jahren sukzessive publiziert werden.

Real-World-Daten zeigen, dass rund ein Viertel der Patienten bereits primär nicht auf die Therapie mit Adalimumab ansprechen und weitere 35 % das Ansprechen innerhalb eines Jahres verlieren, woraus sich nach einem Jahr Behandlung ein Anteil der Non-Responder am Patientenkollektiv von mehr als 60 % ergibt[3] – und die Ergebnisse werden durch intensivierte Induktionstherapie, die in Zeiten der kostengünstigeren Biosimilars leichter zu realisieren ist, nicht besser. Ein Teil dieses Problems dürften neutralisierende Antikörper sein, die gegen die ihrerseits immunogenen TNF-Antikörper gebildet werden. Sowohl für Adalimumab als auch für Infliximab lässt sich das Auftreten neutralisierender Antikörper durch zusätzliche Immunmodulation zwar signifikant reduzieren, jedoch keineswegs aus der Welt schaffen. Dieses Problem ist, so Lindsay, bei Einsatz von Infliximab am ausgeprägtesten und mit Small Molecules wie den JAK-Inhibitoren nicht gegeben. Ein weiterer Nachteil der zusätzlichen Immunmodulation durch Kombinationstherapie liegt in einer höheren Inzidenz von Nebenwirkungen.

Weniger Hospitalisierungen und Operationen

Dem hält Ahmad eine rezente Netzwerk-Metaanalyse entgegen, die für Infliximab bei Colitis ulcerosa eine mit den neueren Substanzen durchaus vergleichbare Wirksamkeit zeigt.[4] Ahmad: „Diese Analyse enthält sowohl indirekte Vergleiche der klinischen Studien, unter anderem zu Ustekinumab und Tofacitinib, als auch die direkte Vergleichsstudie von Adalimumab und Vedolizumab.“ Der erhebliche therapeutische Wert der Anti-TNF-Therapien bei CED sei nicht zuletzt am Rückgang chirurgischer Interventionen und anderer für Patienten bedeutsamer Outcomes im Biologika-Zeitalter erkennbar. So lag im Langzeit-Follow-up der klinischen Studien zu Adalimumab und Infliximab das Risiko von Hospitalisierungen und Operationen bei Placebo-Patienten signifikant höher als bei Verum-Patienten.[5, 6] Auch sei es bislang nur für TNF-Antikörper gelungen, die Induktion von Fistel-Remission nachzuweisen.[7]

Vor allem sei jedoch für alle verfügbaren Therapien die Frage zu stellen, ob man es nicht eher mit einem halb leeren als mit einem halb vollen Glas zu tun habe. Denn Langzeitdaten zeigen, so Lindsay, auch für die neueren Biologika Ustekinumab und Vedolizumab einen Verlust des Ansprechens bei einem hohen Anteil der Patienten – nämlich fast einem Drittel pro Patienten-Jahr. Hinzu komme die breitere Indikation der älteren und damit besser untersuchten TNF-Blocker. So konnte beispielsweise für Infliximab die Wirksamkeit bei akuter, schwerer Colitis nachgewiesen werden.[8] Studiendaten sprechen für die gute Wirkung von Adalimumab auf extraintestinale Manifestationen des Morbus Crohn im Allgemeinen und auf Arthritis und Arthralgien im Speziellen[9] sowie für die Wirksamkeit von Infliximab bei Pyoderma gangraenosum.[10] Der Wirkeintritt erfolgt bei luminalem und perianalem Morbus Crohn mit den TNF-Antikörpern und hier besonders mit Infliximab schneller als bei Vedolizumab.[11] Allerdings zeigen Post-hoc-Analysen der Zulassungsstudien auch für Vedolizumab[12] und Tofacitinib[13] schnelle Wirkung auf Stuhlfrequenz und rektale Blutungen.

Sicherheitsdaten: Macht Erfahrung klug?

Von entscheidender Bedeutung für die Wahl des geeigneten Biologikums im klinischen Setting ist nicht zuletzt die Sicherheitsfrage. Hier verweist Lindsay auf das unbestritten erhöhte Infektionsrisiko unter Anti-TNF-Therapien. In einer Kohortenstudie mit fast 200 000 CED-Patienten traten insgesamt 8561 schwere und 674 opportunistische Infektionen auf. Anti-TNF-Therapien und Kombinationen von TNF-Antikörpern mit Immunsuppressiva waren dabei mit den höchsten Risiken assoziiert.[14] Die Kombinationstherapien erwiesen sich auch als assoziiert mit einer signifikanten Erhöhung der Inzidenz von Lymphomen.[15]

In Kohorten mit den neueren Biologika sei, so Lindsay, keine Risikoerhöhung in diesem Ausmaß zu erkennen. Für einen Vergleich von Ustekinumab mit anderen Biologika in einer ausreichend großen Kohorte muss allerdings auf Daten zur Indikation Psoriasis zurückgegriffen werden. So zeigt das PSOLAR-Register für Ustekinumab die geringste und für Infliximab die höchste Inzidenz schwerer Infektionen.[16] Für Vedolizumab zeigte eine retrospektive Analyse von etwas über 1000 Patienten mit Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa im Vergleich zu den Anti-TNF-Therapien nicht einmal eine halb so hohe Inzidenz schwerer Infektionen sowie eine insgesamt niedrigere Nebenwirkungsrate.[17]

Dem hält Ahmad entgegen, dass potenzielle Nebenwirkungen neuer Substanzen oft erst nach relativ langer Beobachtungszeit augenfällig werden. So seien bei 286 seit den 1960er-Jahren vom Markt genommenen Medikamenten zur Gewichtsreduk-

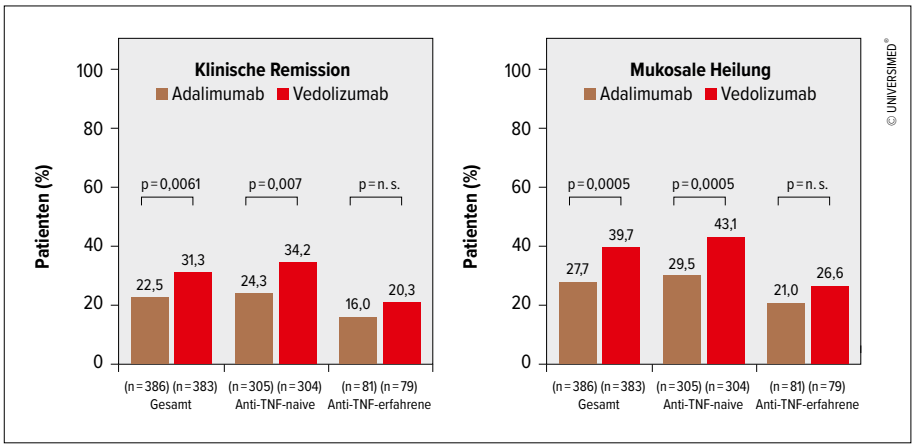


Abb. 1: VARSITY-Studie zeigte Überlegenheit von Vedolizumab gegenüber Adalimumab

tion die Nebenwirkungen im Schnitt erst vier Jahre nach Markteinführung aufgefallen und es habe durchschnittlich zehn Jahre gedauert, bis ein Produkt wieder vom Markt genommen wurde.[18]

Zwar sei angesichts moderner Pharmakovigilanz mit kürzeren Reaktionszeiten zu rechnen, doch bliebe grundsätzlich bei neuen Therapien eine gewisse Vorsicht geboten. Die TNF-Antikörper hätten den Vorzug, dass ihr Nebenwirkungsprofil mittlerweile gut bekannt und gründlich erforscht sei. Auch seien die Daten zu den Nebenwirkungsprofilen von Biologika unter Alltagsbedingungen nicht konsistent. Beispielsweise zeige eine Analyse von MarketScan®- und Medicare-Datenbanken für Adalimumab, Infliximab und Vedolizumab vergleichbare Inzidenzen schwerer Infektionen.[19] Ahmad: „20 Jahre Erfahrung mit den Anti-TNF-Therapien bedeuten letztlich, dass wir wissen, wie wir diese Antikörper im klinischen Alltag sicher einsetzen können. Diese Erfahrung haben wir mit den neueren Biologika noch nicht."

Darüber hinaus sei auch der Kostenfaktor in der klinischen Realität nicht zu vernachlässigen. Für die Zukunft seien Biomarker gefragt, die es ermöglichen, abzuschätzen, welche Patienten auf welchen Wirkmechanismus am besten ansprechen. Dies kann auch genetische Testung inkludieren, um beispielsweise eruieren zu können, welche Patienten möglicherweise eher Antikörper gegen Biologika bilden werden. Dieses Gebiet wird derzeit intensiv beforscht. Bis sich daraus praktische Konsequenzen ergeben, müssen allerdings klinische Studien abgewartet werden. Lindsay weist darauf hin, dass angesichts der insgesamt suboptimalen Wirksamkeit der Biologikatherapien bei CED auch häufig die Frage nach einer Second-Line-Therapie im Raum stehe. Studiendaten zeigen eine eingeschränkte Wirksamkeit eines zweiten TNF-Antikörpers nach primärem oder sekundärem Nichtansprechen auf eine erste Anti-TNF-Therapie.[20] ■

Bericht: **Reno Barth**

■02

Quelle:

Scientific Session 1: „Hot debates in IBD", 15. Kongress der European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO), 13. Februar 2020, Wien

Literatur:

1 Colombel JF et al.: Lancet 2018; 390(10114): 2779-2789 **2** Sands BE et al.: N Engl J Med 2019; 381(13): 1215-1226 **3** Kennedy NA et al.: Lancet Gastroenterol Hepatol 2019; 4(5): 341-353 **4** Singh S et al.: Clin Gastroenterol Hepatol 2020; pii: S1542-3565(20)30044-6. Review. **5** Lichtenstein GR et al.: Gastroenterology 2005; 128(4): 862-9 **6** Panaccione R et al.: Aliment Pharmacol Ther 2010; 31(12): 1296-309 **7** Lee MJ et al.: Clin Gastroenterol Hepatol 2018; 16(12): 1879-1892 **8** Järnerot G et al.: Gastroenterology 2005; 128(7): 1805-11 **9** Louis EJ et al.: Adv Ther 2018; 35(4): 563-576 **10** Brooklyn TN et al.: Gut 2006; 55(4): 505-9 **11** Vasudevan A et al.: World J Gastroenterol 2017; 23(35): 6385-6402 **12** Feagan BG et al.: Clin Gastroenterol Hepatol 2019; 17(1): 130-138 **13** Sandborn WJ et al.: N Engl J Med 2017; 376(18): 1723-1736 **14** Kirchgesner J et al.: Gastroenterology 2018; 155(2): 337-346.e10 **15** Lemaitre M et al.: JAMA 2017; 318(17): 1679-1686 **16** Papp K et al.: J Drugs Dermatol 2015; 14(7): 706-14 **17** Yarur A: Presented at UEGW 2019 **18** Onakpoya IJ et al.: BMC Med 2016; 14(1): 191. Review **19** Osterman M: presented at DDW 2018, Abstract Sa 1711 **20** Gisbert JP et al.: Aliment Pharmacol Ther 2015; 41(7): 613-23

* 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 %.[3,4]

§ 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.** Dubinsky MC et al. P449, World Congress of Gastroenterology, American College of Gastroenterology, October 13–18, 2017, Orlando, FL, USA; **5.** Sandborn WJ et al. P466, Congress of the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO), March 6–9, 2019, Copenhagen, Denmark.

XELJANZ® (Tofacitinibcitrat)
5 mg und 10 mg Tabletten

PP-XEL-AUT-0474/12.2019 © Pfizer Corporation Austria Gesellschaft m.b.H., Wien www.pfizer.at www.pfizermed.at Fachkurzinformation siehe Seite 45

ECCO 2020

Bei CED-Patienten nicht auf die Fatigue vergessen

Fatigue ist bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen häufig und belastend und sollte daher bei allen Patienten mittels Screening erhoben werden. Die Interventionsmöglichkeiten sind aktuell in erster Linie psychosozialer Natur.

Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) leiden nicht nur unter gastrointestinalen Beschwerden. Eines ihrer belastendsten Symptome kann Fatigue sein, wie Prof. Dr. Axel Dignaß, Chefarzt der Medizinischen Klinik I des Agaplesion-Markus-Krankenhauses in Frankfurt am Main, ausführt. Fatigue wird streng genommen als Komorbidität gewertet, steht aber in direktem Zusammenhang mit der Pathophysiologie der Erkrankungen und kann die Lebensqualität und Produktivität der Betroffenen erheblich einschränken.

Fatigue ist charakterisiert durch Schwierigkeiten, Aktivitäten zu beginnen (subjektives Gefühl der Schwäche) oder aufrechtzuerhalten (leichte Ermüdbarkeit). Darüber hinaus bestehen Probleme mit der Konzentration. Fatigue kann akut (bis zu einem Monat), subakut (zwischen einem und sechs Monaten) sowie chronisch (mehr als sechs Monate) auftreten. Fatigue im Zusammenhang mit CED ist typischerweise chronisch und nicht spontan reversibel. Die Prävalenz bei Patienten mit CED wird, je nach Definition und Methode der Erhebung, sehr unterschiedlich angegeben. Jedenfalls ist sie hoch und bewegt sich auch bei Patienten in Remission – je nach Studie – zwischen 15 und 50 %.[1]

Die Genese der Fatigue bei Patienten mit CED ist multifaktoriell. Dignaß nennt als ursächliche Faktoren unter anderem die systemische Inflammation, Veränderungen des Mikrobioms, ungünstige Ernährung, Anämie und gastrointestinale Symptome. Des Weiteren führt Fatigue zu eingeschränkter körperlicher Aktivität, Angst und Depression, die dann ihrerseits im Sinne eines Circulus vitiosus die Fatigue verstärken.[2] Einen wenig verstandenen Faktor stellt dabei die bidirektionale Kommunikation zwischen dem Darmmikrobiom und dem Gehirn dar.[3]

Screening und Assessment möglicher Ursachen essenziell

Das Management der Fatigue sollte grundsätzlich interdisziplinär erfolgen. Zunächst sollten CED-Patienten auf Fatigue gescreent und die Symptomatik sollte detailliert erfragt werden. Darauf aufbauend sollten allgemeine und spezielle Maßnahmen zur Behandlung der Fatigue zum Einsatz kommen und deren Erfolge anschließend evaluiert werden.[4] Für das Screening wird der Einsatz der Visual Analogue Scale (VAS) empfohlen. Werte zwischen 0 und 3 werden als leichte Fatigue eingestuft und erfordern oft lediglich Lifestyle-Beratung. Bei Werten ab 4 sind gezieltere Interventionen indiziert. Über die VAS hinaus wurden verschiedene spezifische Fragebögen und Scores zur Quantifizierung der Fatigue bei CED vorgeschlagen. Es gibt keinen Konsensus, welchen der Vorzug zu geben sei.

In jedem Fall ist ein Assessment möglicher ursächlicher Faktoren erforderlich. Dies inkludiert Entzündung, Schmerz, Schlafstörungen, Anämie und emotionale Belastung. Erforderlich ist nicht zuletzt auch eine Überprüfung der Krankheitsaktivität, da eine aktive entzündliche Darmerkrankung stärker mit Fatigue assoziiert ist als eine CED in Remission.[5] Weiters sollten die Plasmaspiegel wichtiger Mineralien, Spurenelemente und Vitamine bestimmt werden. Auch an Alkohol- oder Drogenkonsum sowie Medikamentennebenwirkungen ist zu denken.

An erster Stelle im Management der Fatigue stehen allgemeine Maßnahmen. Der Patient soll lernen, seinen Tag zu planen und entsprechend seinen Möglichkeiten Prioritäten zu setzen. Die Akzeptanz seines Zustandes durch die Angehörigen ist CED-Patienten dabei sehr wichtig, so Dignaß. An erster Stelle bei den Interventionen steht vermehrte körperliche Aktivität und – wenn möglich – Training. Generell konnte eine Verbesserung der Lebensqualität von CED-Patienten durch mehr Aktivität mittlerweile auch in Studien demonstriert werden.[6] Psychosziale Interventionen und lösungsorientierte Psychotherapie[7] können ebenfalls erforderlich und hilfreich sein. Medikamentöse Therapieoptionen gibt es aktuell nicht. Mehrere Ansätze werden jedoch bei unterschiedlichen Grunderkrankungen in Studien untersucht. So laufen bei onkologischen Patienten Studien mit dem Psychostimulans Methylphenidat in Kombination mit Dexamethason. Eine Pilotstudie zeigte Erfolge mit hoch dosiertem Thiamin bei Patienten nach Schlaganfall. Bei Patienten mit hoher Entzündungslast konnte eine günstige Wirkung von TNF-Antikörper auf die Fatigue gezeigt werden. ■

Bericht: **Reno Barth**

■02

Quelle:

Scientific Session 4: „IBD out of the gut“, 15. Kongress der European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO), 13. Februar, Wien

Literatur:

1 Borren NZ et al.: Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2019; 16(4): 247-259 **2** Hindryckx P et al.: Clin Rev Allergy Immunol 2018; 55(3): 368-378 **3** Borren NZ et al.: Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2019; 16(4): 247-259 **4** Kreijne JE et al.: J Crohns Colitis 2016; 10(1): 105-11 **5** Bager P et al.: Aliment Pharmacol Ther 2012; 35(1): 133-41 **6** Seeger WA et al.: Presented at ECCO 2020, Poster P363 **7** Vogelaar L et al.: Gut 2014; 63(6): 911-8 **8** Loftus EV et al.: Am J Gastroenterol 2008; 103(12): 3132-41

ECCO 2020

Stuhltransplantation auf dem Weg in die klinische Anwendung

Zusammenhänge zwischen dem Darmmikrobiom und chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen sind evident, werden aktuell aber noch wenig verstanden. Dementsprechend stellen sie ein lohnendes Forschungsziel für immer mehr Arbeitsgruppen in aller Welt dar. Im Rahmen des ECCO 2020 in Wien wurden die Ergebnisse mehrerer Studien zu diesem Themenkomplex vorgestellt.

Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED) sind assoziiert mit einer dysregulierten Immunantwort auf eine aberrante Darmflora. Die Stuhltransplantation ist daher eine naheliegende Methode der Intervention, so Dr. Mohammed Nabil Quraishi von der University of Birmingham. Bereits 2018 bestätigte ein Cochrane-Review die Wirksamkeit der Methode – dies allerdings mit Einschränkungen, denn die Studien hatten zu wenig Power, waren heterogen im Design und es blieben Fragen betreffend den Mechanismus.[1]

STOP Colitis: neue Evidenz für Wirksamkeit

Diese Evidenzlücken soll die in zwei Phasen geplante STOP-Colitis-Studie schließen. Phase I war eine mittlerweile abgeschlossene offene Pilotstudie mit 30 Patienten und sollte neben Machbarkeit und Sicherheit auch die Frage nach der optimalen Administration klären. Phase II ist als randomisierte, kontrollierte und multizentrische Studie geplant. Nicht zuletzt sollte die erste Phase der Studie aber auch Antworten auf theoretische Fragen rund um die Fäkaltransplantation liefern. Zu diesem Zweck wurden Biopsien aus der Kolon-Schleimhaut sowohl vor als auch nach insgesamt acht Stuhltransplantationen entnommen. Diese Proben wurden mittels Immunophänotypisierung und Charakterisierung des Transkriptoms (RNA-Sequencing) aufgearbeitet.

Die von Quraishi im Rahmen des ECCO vorgestellten Ergebnisse von zwölf Patienten zeigen bei acht Patienten klinisches Ansprechen und einen signifikanten Anstieg regulatorischer T-Zellen im Blut und in der Darmmukosa und hier besonders der Effector-Memory-Treg-Subpopulation. Auch IL-10 produzierende CD4-Zellen traten nach der Intervention vermehrt auf. Gleichzeitig wurden die Populationen proinflammatorischer Th17-Zellen in der Mukosa IL-17-produzierender CD4-Zellen reduziert. Bei Respondern kam es auch zu einer signifikanten Downregulation von Genen, die mit diversen Abwehrmechanismen gegen Mikroben bzw. mit proinflammatorischen Pathways assoziiert sind. Die Zunahme der IL-10-produzierenden CD4-Zellen wird als Hinweis auf die Induktion peripherer Immuntoleranz in der Darmmukosa gewertet.[2]

Zwillingsstudie: Interaktion von Darmmikrobiom und IgA

Eine weitere im Rahmen des ECCO 2020 vorgestellte Arbeit[3] beschäftigte sich mit der Interaktion zwischen dem Darmmikrobiom und dem Immunsystem, konkret mit gegen Darmbakterien gerichtetem Immunglobulin A, das auf der Oberfläche von Darmbakterien nachgewiesen werden kann („coating“) und so die Interaktion des Immunsystems mit spezifischen Bakterien reflektiert. Für die nun präsentierte Studie wurde das IgA-Coating auf Darmbakterien bei hinsichtlich CED diskordanten Zwillingspaaren untersucht. Der Vorteil dieses Zwillingsmodells liege, so die Autoren, in der Möglichkeit, genetische Einflüsse sowie die Exposition gegenüber möglichen Noxen in der Kindheit zumindest zu reduzieren – und somit andere Faktoren, wie zum Beispiel die Komposition des Darmmikrobioms, besser studieren zu können.

Den Forschern gelang es, 31 hinsichtlich Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa diskordante Zwillingspaare für die Studie zu rekrutieren. Bei 15 Paaren handelte es sich um eineiige Zwillinge. Bei den Probanden wurden aus Stuhlproben IgA-positive und IgA-negative Bakterien identifiziert. In einem nächsten Schritt wurden die Zusammensetzung des gesamten Darmmikrobioms sowie der IgA^+- und IgA^-- Bakterien mittels 16S-rRNA-Sequencing (IgA-SEQ) erhoben. Der Anteil IgA-positiver Bakterien einer Spezies wurde geschätzt anhand des Verhältnisses zwischen der Häufigkeit dieses Bakteriums in der IgA^+-Fraktion und in der Ig^--Fraktion. Die Studie zeigte erhebliche Unterschiede in den IgA^+-Bakterienpopulationen bei Probanden mit oder ohne CED sowie Differenzen zwischen den Krankheitsbildern. Bei Probanden mit Morbus Crohn zeigte *Dorea formicigenerans* häufiger IgA-Coating, während *Parabacteroides sp.*, *Christensenellaceae sp.*, *Clostridium sp.* und *Mollicutes RF39 sp.* seltener IgA-Coating aufwiesen. Bei Probanden mit Colitis ulcerosa wurde IgA-Coating häufiger auf *Ruminococcus gnavus* und *Dorea formicigenerans* gefunden, während *Turicibacter sp.*, *Barnesiellaceae sp.* sowie eine unklassifizierte Clostridiales-Spezies seltener mit IgA belegt waren als bei den gesunden Zwillingen. ■

Bericht: **Reno Barth**

■02

Quelle:

Scientific Session 4: „IBD out of the gut“, 15. Kongress der European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO), 13. Februar 2020, Wien

Literatur:

1 Imdad A et al.: Cochrane Database Syst Rev 2018; 11: CD012774 **2** Quraishi MN et al.: Presented at ECCO 2020, Abstract OP09 **3** Brand E et al.: Presented at ECCO 2020, Abstract OP10

Positive CHMP-Empfehlung

Zulassung der subkutanen Formulierung von Entyvio® (Vedolizumab)

Takeda Pharmaceutical Company Limited (TSE:4502) („Takeda“) gab Anfang März bekannt, dass der Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use [CHMP]) der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) die Zulassung der subkutanen Formulierung des darmselektiv wirkenden Biologikums Vedolizumab (Entyvio®) für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit mittelschwer bis schwer aktiven Formen von Colitis ulcerosa (CU) und Morbus Crohn (MC) empfohlen hat. Takeda plant, Vedolizumab s.c. in einer vorgefüllten Spritze sowie in einem vorgefüllten Pen zur Verfügung zu stellen.

Die Stellungnahme des CHMP wird nun von der Europäischen Kommission überprüft. Im Falle der Zulassung wird Vedolizumab die einzige Erhaltungstherapie für CU und MC in der Europäischen Union mit einer intravenösen und einer subkutanen Therapiemöglichkeit sein. Sie bietet damit den Patienten mehr Optionen für die Applikation ihrer Therapie.

Die positive Stellungnahme des CHMP basiert auf den pivotalen VISIBLE-Studien. Diese Phase-III-Studien untersuchten die Wirksamkeit und Sicherheit einer s.c. Formulierung von Vedolizumab als Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit mittelschwer bis schwer aktiven Formen von CU und MC mit klinischem Ansprechen in Woche 6, nachdem sie zuvor open-label in Woche 0 und 2 Vedolizumab i.v. erhalten hatten.[1–3] Zudem wurden die Daten einer Open-label-Langzeit-Extensions-Studie mit Patienten aus VISIBLE 1 und VISIBLE 2 berücksichtigt.[4] ■

Quelle:

Presseaussendung Takeda Pharma Ges.m.b.H., 2. 3. 2020

Literatur:

1 Sandborn WJ et al.: Gastroenterology 2020; 158: 562-72 **2** Efficacy and safety of vedolizumab subcutaneous (SC) as maintenance therapy in Crohn's disease. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02611817. Last updated: November 12, 2019. Letzter Zugriff: Februar 2020 **3** Vermeire S et al.: 15. Kongress der European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO), 12.–15.02.2020, Wien/Österreich. Abstract #OP23 **4** Vedolizumab subcutaneous long-term open-label extension study. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02620046. Last updated: May 6, 2019. Letzter Zugriff: Februar 2020

Entgeltliche Einschaltung Fachkurzinformation siehe Seite 45 | AT/EFV/0220/0010

Änderung Rezeptpflichtstatus von Hidrasec®

Seit 1. März zur wiederholten Abgabe erhältlich

Hidrasec® 100 mg, die neue opioidfreie Therapiealternative zur symptomatischen Behandlung der akuten Diarrhö bei Erwachsenen, ist seit dem 1. März 2020 zur wiederholten Abgabe in der Apotheke erhältlich. Das bedeutet, dass – sofern vom Verschreibenden auf dem Rezept nicht anders vermerkt – die Abgabe fünfmal wiederholt werden darf.

Richtungsweisend bei akuter Diarrhö

Hidrasec® ist in der Stärke von 100 mg und zu 20 Hartkapseln je Packung erhältlich und angezeigt zur symptomatischen Behandlung des akuten Durchfalls bei Erwachsenen (initial eine Hartkapsel, danach 3 x 1 täglich bei einer Behandlungsdauer von maximal 7 Tagen), wenn die Behandlung der Grunderkrankung nicht möglich ist. Wenn die Behandlung der Grunderkrankung möglich ist, kann Racecadotril als Begleitmedikation angewendet werden.

Innovativer Wirkmechanismus und gute Verträglichkeit

Racecadotril ist ein „pro-drug“, das zu Thiorphan als aktivem Metaboliten hydrolysiert wird, welches das Enzym Enkephalinase blockiert und damit die intestinale Hypersekretion von Wasser und Elektrolyten verringert. Aufgrund des antisekretorischen Wirkmechanismus wird die Peristaltik des Darms nicht beeinflusst.[1] Darüber hinaus weist Racecadotril Vorteile gegenüber der gängigen opioidhaltigen Therapieoption, wie keine Beeinträchtigung des ZNS[1] und signifikant weniger Obstipation und Blähungen nach der Behandlung,[2] auf. Zusätzlich überzeugt Racecadotril mit gleich guter Wirksamkeit.[3] ■

Literatur:

1 Hidrasec-Fachinformation, Stand Dezember 2019 **2** Roge J et al.: Scand J Gastroenterol 1993; 28(4): 352-4 **3** Prado D: Scand J Gastroenterol 2002; 37(6): 656-61

Entgeltliche Einschaltung
Mit freundlicher Unterstützung durch Gebro Pharma GmbH
Fachkurzinformation siehe Seite 45 | GPB.HID 200201

Fachkurzinformation zu Inserat auf Flappe und zu Pharma-News auf Seite 44
Hidrasec 100 mg Hartkapseln. Zusammensetzung: Jede Kapsel enthält 100 mg Racecadotril. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Kapsel enthält 41 mg Lactose-Monohydrat. Hilfsstoffe: Pulver: Lactose-Monohydrat, Vorverkleisterte Maisstärke, Magnesiumstearat, Hochdisperses wasserfreies Siliciumdioxid. Kapselhülle: Gelatine, Titandioxid (E 171), Gelbes Eisenoxid (E 172). Anwendungsgebiete: Hidrasec ist angezeigt zur symptomatischen Behandlung des akuten Durchfalls bei Erwachsenen, wenn die Behandlung der Grunderkrankung nicht möglich ist. Wenn die Behandlung der Grunderkrankung möglich ist, kann Racecadotril als Begleitmedikation angewendet werden. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. ATC-Code: A07XA04. Abgabe: Rezept- und apothekenpflichtig. Packungsgrößen: PVC-PVDC/Aluminium Blister 20 Hartkapseln. Kassenstatus: Green Box. Zulassungsinhaber: Bioprojet Europe Ltd., 101 Furry Park road, Killester, Dublin 5, Irland. Stand der Information: Dezember 2019. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekten entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. Letzte inhaltliche Änderung: 03.02.2020 „wiederholte Abgabe verboten"

Fachkurzinformation zu Inserat auf Seite 2 und zu Artikel auf Seite 22 und 23
Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg 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 50 mg Bictegravir, 200 mg Emtricitabin und Tenofovir alafenamidfumarat, entsprechend 25 mg Tenofovir alafenamid. 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: Juni 2019

Descovy 200 mg/10 mg Filmtabletten. Descovy 200 mg/25 mg Filmtabletten. Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung; antivirale Mittel zur Behandlung von HIV-Infektionen, Kombinationen, ATC-Code: J05AR17. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Tablette enthält 200 mg. Emtricitabin und Tenofovir alafenamidfumarat, entsprechend 10 mg bzw. 25 mg Tenofovir alafenamid. Sonstige Bestandteile: Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat (Ph.Eur.). Filmüberzug: Poly(vinylalkohol), Titandioxid, Macrogol 3350, Talkum, Eisen(II,III)-oxid (E172). Anwendungsgebiete: Descovy wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) angewendet, die mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) infiziert sind. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile. 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 Descovy 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: Juni 2019

Fachkurzinformation zu Inserat auf Seite 11
Bezeichnung des Arzneimittels: Vaborem 1 g/1 g Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Durchstechflasche enthält 1 g Meropenem als Meropenem-Trihydrat und 1 g Vaborbactam. Nach der Rekonstitution enthält 1 ml Lösung 50 mg Meropenem und 50 mg Vaborbactam. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Durchstechflasche enthält 10,9 mmol Natrium (etwa 250 mg). Liste der sonstigen Bestandteile: Natriumcarbonat. Anwendungsgebiete: Vaborem ist zur Behandlung der folgenden Infektionen bei Erwachsenen indiziert: – Komplizierter Harnwegsinfekt (cUTI) einschließlich Pyelonephritis. – Komplizierte intraabdominelle Infektion (cIAI). – Nosokomial erworbene Pneumonie (HAP: hospital-acquired pneumonia) einschließlich Beatmungspneumonie (VAP: ventilator associated pneumonia). Behandlung von Patienten mit Bakteriämie, die im Zusammenhang mit einer der oben genannten Infektionen auftritt oder wenn ein entsprechender Zusammenhang vermutet wird. Vaborem ist auch zur Behandlung von Infektionen durch aerobe gramnegative Organismen bei Erwachsenen mit eingeschränkten Behandlungsmöglichkeiten indiziert. Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile. Überempfindlichkeit gegen jegliche Carbapenem-Antibiotika. Schwere Überempfindlichkeit (z. B. anaphylaktische Reaktion, schwere Hautreaktion) gegen andere Beta-Lactam-Antibiotika (z. B. Penicilline, Cephalosporine oder Monobactame). Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, Carbapeneme, ATCCode: J01DH52. Inhaber der Zulassung: Menarini International Operations Luxembourg S.A., 1, Avenue de la Gare, L-1611, Luxembourg, Luxemburg. Rezeptpflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Weitere Angaben zu den Abschnitten Dosierung und Art der Anwendung, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. Stand der Information: März 2019
▼ 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 veröffentlichten Fachinformation.

Fachkurzinformation zu Inserat auf Seite 25
Epclusa 400 mg/100 mg Filmtabletten. Pharmakotherapeutische Gruppe: Direkt wirkendes antivirales Mittel, ATC-Code: J05AP55. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält 400 mg Sofosbuvir und 100 mg Velpatasvir. Sonstige Bestandteile: 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 und/oder starke Cytochrom P450 (CYP)-Induktoren sind (Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifampicin, Rifabutin und Johanniskraut). Die gleichzeitige Anwendung führt zu einer signifikant verringerten Plasmakonzentration von Sofosbuvir oder Velpatasvir und könnte zu einem Verlust der Wirksamkeit von Epclusa führen. 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: Oktober 2019

Fachkurzinformation zu Inserat auf Seite 39 und Pharma-News auf Seite 44
Entyvio® 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: Jede Durchstechflasche enthält 300 mg Vedolizumab. Nach Rekonstitution enthält 1 ml Infusionslösung 60 mg Vedolizumab. Vedolizumab, ein humanisierter monoklonaler IgG1-Antikörper, durch rekombinante DNATechnik in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) produziert, bindet an das humane α4β7-Integrin. Liste der sonstigen Bestandteile: L-Histidin, L-Histidin-Monohydrochlorid, L-Arginin-Hydrochlorid, Saccharose, Polysorbat 80. Anwendungsgebiete: Colitis ulcerosa: Entyvio ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNFα)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen. Morbus Crohn: Entyvio ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNFα)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Aktive schwere Infektionen wie Tuberkulose (TBC), Sepsis, Cytomegalievirus, Listeriose und opportunistische Infektionen, wie z. B. progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML). Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, selektive Immunsuppressiva, ATC-Code: L04AA33. Inhaber der Zulassung: Takeda Pharma A/S, Dybendal Alle 10, 2630 Taastrup, Dänemark. Abgabe: rezept- und apothekenpflichtig. Informationen zu Besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. [02]

Fachkurzinformation zu Inserat auf Seite 41
▼ 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 5 mg Filmtabletten XELJANZ 10 mg Filmtabletten. XELJANZ 11 mg Retardtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: XELJANZ 5 mg Filmtabletten, XELJANZ 10 mg Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält Tofacitinibcitrat, entsprechend 5 mg bzw. 10 mg Tofacitinib. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 59,44 mg bzw. 118,88 mg Lactose. XELJANZ 11 mg Retardtabletten: Jede Retardtablette enthält Tofacitinibcitrat, entsprechend 11 mg Tofacitinib. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Retardtablette enthält 152,23 mg Sorbitol (Ph.Eur.) (E420). Liste der sonstigen Bestandteile: XELJANZ 5 mg Filmtabletten, XELJANZ 10 mg Filmtabletten: 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). XELJANZ 11 mg Retardtabletten: Tablettenkern: Sorbitol (Ph.Eur.) (E 420), Hyetellose, Copovidon, Magnesiumstearat (Ph.Eur.). Filmüberzug: Celluloseacetat, Hyprolose (E 463), Hypromellose (E 464), Titandioxid (E 171), Triacetin (E 1518), Eisen(III)-oxid (E 172). Drucktinte: Schellack (E 904), Ammoniumhydroxid (E 527), Propylenglycol (E 1520), Eisen(II,III)-oxid (E 172). Anwendungsgebiete: XELJANZ 5 mg Filmtabletten, XELJANZ 10 mg Filmtabletten: 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). XELJANZ 11 mg Retardtabletten: 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). 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: 01/2020. 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 zu Inserat auf Seite 46
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 (20 mg Tabletten: rötlich-braun und gelb; 40 mg Tabletten: rötlich-braun) (E172), Magnesiumstearat, Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer-(I:I) Dispersion 30 %, mikrokristalline Cellulose, synthetisches Paraffin, Macrogol, Polysorbat 80, Crospovidon, 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: 20 mg, 40 mg: 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

stark bei Reflux[1–5]

DuroTIV®

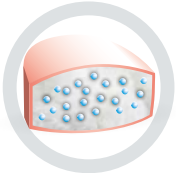
Esomeprazol

GPB.DUR 190101

Fachkurzinformation siehe Seite 45

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

green box kassenfrei



Gebro Pharma