EUR 7,–
Jahrgang 8 | 2014

P.b.b.
Retouren an PF555, 1008 Wien
GZ 10Z038186M
ISSN 2306-8213

Universimed CMC GmbH
Markgraf-Rüdiger-Straße 6–8, 1150 Wien

JATROS

Medizinisches Fachjournal

Infektiologie & Gastroenterologie-Hepatologie

2014/2

OEGIT
Österreichische Gesellschaft für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin

8. Österreichischer Infektionskongress

Emerging Infections in Europa

ab Seite 6

Österreichische AIDS Gesellschaft
ÖGMM
INFEKTIONSNETZ ÖSTERREICH
www.infektionsnetz.at

MiPath E-Learning – wissenschaftliche Inhalte mit Expertenkommentaren zu komplizierten* und invasiven† Infektionen

Melden Sie sich jetzt KOSTENLOS an unter **www.mipath.eu**

MiPath E-Learning bietet:

- Verschiedene Fachgebiete im Fokus: Hämatoonkologie, Intensivmedizin und Infektionskrankheiten/Mikrobiologie
- Aktuelle und relevante Inhalte über die Behandlung invasiver† Pilzerkrankungen und komplizierter* bakterieller Infektionen
- Expertenkommentare und evidenzbasierte Empfehlungen zur integrierten Versorgung
- Österreichspezifische Webseite und E-Learning-Module mit deutschen Untertiteln
- Angebot verschiedener E-Learning-Module in unterschiedlicher Länge
- Optimiert für iPad und iPhone – für uneingeschränkten mobilen Zugriff

*Nosokomiale Pneumonie durch grampositive Bakterien, komplizierte Haut- und Weichteilinfektion durch grampositive Bakterien
†Invasive Aspergillose, invasive Candidiasis

CIMM Conversations in Medical Mycology | MiPath | CAT Conversations in Antibiotic Therapy

Die Webseite www.mipath.eu wird gestaltet und finanziert von
Pfizer International Operations, RCS 491 295 671, Paris, Frankreich

VFE-006-14/1/10.04.2014

C. F. R. Hatz, Basel

INHALT

Infektiologie

OEGIT Österreichische Gesellschaft für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin

Neue Entwicklungen:
Emerging Infections in Europa 6

Pneumologie:
Therapie akuter COPD-Exazerbationen 8
T. Welte, Hannover

Nosokomiale Infektionen:
Infektionen durch venöse Katheter 10
R. Krause, Graz

Nephrologie:
Infektionsbedingte Nephropathien 11

Gastroenterologie:
Clostridium-difficile-Infektion 12
C. Högenauer, Graz

„Pro und Contra"-Diskussionen –
Spannende Kontroversen 13

Hämatologie:
Differenzialdiagnosen von Lymphknotenschwellungen 16
W. R. Sperr, Wien

HIV/Aids

CROI 2014
Was gibt es Neues? 18
A. Zoufaly, Wien, K. Grabmeier-Pfistershammer, Wien

CROI 2014
Neue pharmakologische Studiendaten 23
L. Meemken, Wien

HIV-Therapie
Mit Dolutegravir neue Maßstäbe setzen 26

Hepatologie

EASL 2014
Innovationen in der HCV-Therapie dominieren den Kongress 29

Spontan bakterielle Peritonitis schließt therapeutisches Fenster für Betablocker bei Leberzirrhose und Aszites 33
M. Mandorfer, Wien

Hepatitis und Sexualität 38
E. Bragagna, Wien

Gastroenterologie

ECCO 2014 – spannende Erkenntnisse
bei CD und Bestätigung der Daten bei UC 41

ECCO 2014 – bessere Versorgung von
CED-Patienten in Österreich gefordert 44
G. Novacek, Wien

ECCO 2014 – mikroskopische Kolitis
= chronisch entzündliche Darmerkrankung? 46
C. Langner, Graz

ECCO 2014 – 6-TGN-Spiegel bei CU-Patienten
unter Therapie mit Azathioprin 49
C. Primas, Wien

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: Mag. Sandra Winter-Toman. Externer Redakteur: Dr. Norbert Hasenöhrl. Projektleitung: Mag. René Milich. Grafik: Albert Ressi. Lektorat: DI Gerlinde Hinterhölzl, Dr. Patrizia Maurer, Mag. Sabine Wawerda, Mag. Josef Weilguni. Druck: AV + Astoria Druckzentrum GmbH, 1032 Wien. 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 22,–, Einzelheft EUR 7,– inkl. MwSt. und Versand innerhalb von Österreich; im Ausland zzgl. Versandspesen. Das Medium *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.

UNIVERSIMED publishing medical innovation

F. Thalhammer, Wien

Sehr geehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege!

Dank Ihrer regen Teilnahme und der Unterstützung durch unsere Sponsoren war der 8. Österreichische Infektionskongress wieder eine Erfolgsgeschichte: Die Teilnehmerzahlen stiegen neuerlich um etwa 10% auf 450 Teilnehmer und die Sponsoren aus den Gebieten der diagnostischen und therapeutischen Industrie auf 28 Aussteller. Auch wissenschaftlich war der ÖIK mit 60 eingereichten Abstracts sehr erfreulich. Ebenso konnte die Österreichische Gesellschaft für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin (OEGIT) zahlreiche neue Mitglieder gewinnen. Ein kleiner Hinweis sei gestattet: Den Mitgliedern stehen die meisten der ausgezeichneten Vorträge des Kongresses online als pdf-Dokument zur Verfügung – einen kleinen Vorgriff finden Sie in der vorliegenden Ausgabe von *JATROS Infektiologie & Gastroenterologie-Hepatologie*.

Den Eröffnungsvortrag hielt in gewohnt exzellenter Weise Univ.-Prof. DDr. Wolfgang Graninger, mein langjähriger Chef und erster Ordinarius der Klinischen Abteilung für Infektionen und Tropenmedizin. Diese Ära wird Ende September zu Ende gehen. Anlässlich seiner Emeritierung wird am 1. Oktober 2014 um 11 Uhr ein Abschiedssymposium zu seinen Ehren stattfinden. Nähere Details werden folgen, bitte halten Sie sich aber den Termin jetzt schon frei!

Neben dem Österreichischen Infektionskongress hat in Barcelona auch der ECCMID stattgefunden, der inzwischen der größte Infektionskongress weltweit ist. Bei diesem Kongress wurde Assoc.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Michael Ramharter mit dem „Young Investigator Award for Research in Clinical Microbiology and Infectious Diseases" ausgezeichnet. Herzliche Gratulation, lieber Michael!

Die Verhandlungen mit dem Bundesministerium für Gesundheit und der Österreichischen Ärztekammer zwecks Überführung des Additivfachs „Infektionen und Tropenmedizin" des Sonderfachs Innere Medizin in das Sonderfach „Innere Medizin und Infektionen/Tropenmedizin" sind am Laufen.

Mit kollegialen Grüßen

Ihr

Florian Thalhammer
Präsident der OEGIT

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**, Wien; Univ.-Prof. Dr. **E. Presterl**, Wien; Ass.-Prof. Dr. **A. Rieger**, Wien; Univ.-Prof. Dr. **T. Staudinger**, Wien; Ao. Univ.-Prof. Dr. **F. Thalhammer**, Wien; Prim. 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

Liebe Leserinnen und Leser!

H. Tilg, Innsbruck

P. Ferenci, Wien

Es freut uns, dass wir Ihnen in der vorliegenden Ausgabe von *JATROS Infektiologie & Gastroenterologie-Hepatologie* Höhepunkte von einigen der bedeutendsten internationalen Kongresse unserer beiden Fachgebiete präsentieren können.

Bereits von 20. bis 22. Februar fand heuer der Jahreskongress der European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) in Kopenhagen statt. Im Vorfeld des Kongresses wurde auch die Versorgungssituation von Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) in Europa angesprochen. Die konkreten Versorgungsziele, die im Rahmen der Initiative „IBD 2020" von der ECCO definiert wurden, sollten in vollem Umfang auch für Österreich gelten, forderte Univ.-Prof. Dr. Gottfried Novacek, Wien, als Leiter der CED-Arbeitsgruppe der ÖGGH. Diese Ziele umfassen unter anderem, dass der rasche Zugang zu einer spezialisierten und multidisziplinären Versorgung sowie zu einer korrekten Diagnose für alle CED-Patienten sichergestellt sein muss. „Die Rahmenbedingungen einer guten Versorgung für CED-Patienten sollten auch in den Zielsteuerungsverträgen des Bundes und der Länder verankert werden", so Novacek.

Das zentrale Thema der Jahrestagung der European Association for the Study of the Liver (EASL), 9. bis 13. April in London, waren heuer unangefochten die rasanten und nahezu unüberschaubaren Entwicklungen im Bereich der Hepatitis-C(HCV)-Therapie. In einem EASL-Wrap-Up-Meeting am 9. Mai in Wien betonte Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Vogel, Innsbruck, dass „eine enorme Dynamik im Bereich der HCV-Therapien zu verzeichnen ist, eine gewaltige Menge an Informationen präsentiert wurde und zwar de facto vielversprechende Studienergebnisse vorliegen, aber angesichts der großteils geringen Patientenzahlen wenig evidenzbasierte Daten verfügbar sind, die einen Aufschluss darüber geben könnten, wie das Management der HCV zukünftig ‚sicher' zu gestalten ist". Dem entsprach die EASL auch mit einer Überarbeitung der aktuellen Guidelines zur Behandlung der HCV*. Anschließend an die Zusammenfassung der wichtigsten Studienergebnisse, die beim EASL-Kongress präsentiert wurden, finden Sie auch Antworten auf praxisrelevante Fragen zum Einsatz der neuen HCV-Therapien.

Wir wünschen Ihnen eine interessante und informative Lektüre!

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

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

* http://files.easl.eu/easl-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-C

Wissenschaftlicher Beirat – Gastroenterologie & Hepatologie

OA Dr. **H. Bognar**, Krems; Univ.-Prof. Dr. **C. Datz**, Oberndorf; Univ.-Prof. Dr. **I. Graziadei**, Innsbruck; 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**, Linz; Priv.-Doz. DDr. A. **R. Moschen**, Innsbruck; Univ.-Prof. Dr. **M. Peck-Radosavljevic**, Wien; 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

Neue Entwicklungen

Emerging Infections in Europa

Weltweit gibt es tatsächlich neue Infektionen, wie z.B. MERS-CoV im Nahen Osten. Auch Viren wie Chikungunya oder Dengue haben in den letzten zehn Jahren kleinere Ausbrüche in einzelnen europäischen Ländern verursacht. Die eigentlichen Probleme in Österreich und anderen europäischen Ländern liegen aber bei altbekannten Erkrankungen wie Masern, Diphtherie oder Influenza, die unter Kontrolle sein könnten, wenn die Durchimpfungsraten höher wären, erläuterte der Infektionsexperte Prof. Dr. Christoph Hatz aus der Schweiz.

C. F. R. Hatz, Basel

Unter „emerging infections“ werden nicht nur tatsächlich neue Infektionen (wie z.B. MERS-CoV) subsumiert, sondern auch „re-emerging infections“, also bereits zurückgedrängte Infektionen, die wieder verstärkt auftreten (wie z.B. die Diphtherie in unseren Breiten); eine dritte Gruppe sind Infektionen, die sich aufgrund des Klimawandels und/oder der zunehmenden Reiseaktivität vieler Menschen in neue Klimazonen ausbreiten.

Chikungunya-Fieber

„Ein Beispiel für die letztgenannte Kategorie war der Ausbruch von Chikungunya-Fieber in zwei kleinen Dörfern in Italien mit ca. 100 Fällen“, erklärte Univ.-Prof. Dr. Christoph F. R. Hatz, Chefarzt am Schweizerischen Tropen- und Public-Health-Institut, Basel, und am Zentrum für Reisemedizin, Universität Zürich. „Dieser Ausbruch konnte auf den Indexfall eines Inders zurückgeführt werden, der in Italien lebt und Anfang Juli 2007 krank aus Indien zurückkam. Bis Mitte September waren 254 Fälle aufgetreten; ein 83-jähriger Patient mit Komorbiditäten starb.“ Als Vektor wurde Aedes albopictus identifiziert, eine Mücke, die sich mittlerweile über den gesamten Mittelmeerraum und nach Westeuropa (Spanien, Frankreich, England, Benelux, Westen Deutschlands, Dänemark) ausgebreitet hat. „Aedes albopictus scheint ein guter Vektor für Chikungunya-Viren, aber nur ein mittelmäßiger für Dengue-Viren zu sein“, bemerkte Hatz.

Typisch für Chikungunya-Fieber ist schlagartig einsetzendes Fieber mit Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und vor allem Gelenksschmerzen, die in einigen Fällen über Monate persistieren können. Die Gelenke sind geschwollen, jedoch kaum gerötet; der Gelenkbefall ist symmetrisch, betroffen sind vor allem kleine Gelenke (Hände, Füße, Finger), Schultern und Knie sind typischerweise weniger stark betroffen. Das Fieber dauert zumeist kürzer als bei Dengue-Infektion.

Dengue-Fieber

Ein Ausbruch von Dengue-Fieber mit 2.000 Fällen wurde Ende 2012 auf Madeira festgestellt, nachdem zuvor einzelne Fälle in Südfrankreich und Kroatien aufgetreten waren. Sowohl für Chikungunya- als auch für Dengue-Fieber gilt, dass derzeit nur eine symptomatische Therapie (v.a. Paracetamol und viel Flüssigkeit) möglich ist. Entscheidend ist der Mückenschutz (Vektorkontrolle). „Eine Dengue-Impfung ist bis jetzt leider nicht auf den Markt gekommen; diesbezügliche Versuche sind vorläufig gescheitert“, erläuterte Hatz.

KeyPoints

- Neben FSME-Viren und Borrelien gibt es eine Reihe anderer Erreger, die ebenfalls, wenn auch nicht allzu häufig, von Zecken übertragen werden können.
- Wirkliche „emerging infections“ wie SARS oder MERS-CoV spielen derzeit in Österreich keine Rolle; die Entwicklung muss aber aufmerksam beobachtet werden.
- Hämorrhagische Fieber, wie sie z.B. durch das Ebola-Virus und eine Reihe anderer viraler Erreger ausgelöst werden, sind hierzulande eine absolute Rarität.
- Die tatsächlichen Probleme liegen auf dem Gebiet von Krankheiten, die mittels Impfung verhindert werden könn(t)en: Dazu gehören z.B. Masern, Diphtherie und Influenza.

Im Gegensatz zu Chikungunya stehen bei Dengue die Muskelschmerzen und die Hyperästhesie im Vordergrund. Das Fieber ist oft sehr hoch und dauert länger als bei Chikungunya. Neben Muskelschmerzen gehören auch Kopf- und Gliederschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, respiratorische Symptome, Lymphknotenschwellung und Exanthem zu den typischen Symptomen. Es kommt zunächst zu einer generalisierten Rötung in den ersten zwei Tagen, dann am dritten bis fünften Tag zu einem masernartigen Hautausschlag.
„Die Befürchtung, an einer Dengue-Zweitinfektion zu sterben, ist in aller Regel unbegründet", so Hatz weiter, „wenngleich das Risiko für eine schwere Infektion bei einer Dengue-Zweiterkrankung höher ist als bei der ersten Infektion; aber mit ausreichender supportiver Therapie ist auch in diesem Fall das Mortalitätsrisiko sehr gering."

	Virus	Krankheit	Vektor
Filoviridae	Ebola	Ebola-HF	?
	Marburg	Marburg-HF	?
Bunyaviridae	Hanta	Hanta-HFRS	Nagetiere
	Krim-Kongo	Krim-Kongo-HF	Zecken
	Rift Valley	Rift-Valley-Fieber	Mücken
Flaviviridae	Gelbfieber	Gelbfieber	Mücken
	Dengue	Dengue-HF	Mücken
	Omsk	Omsk-HF	Zecken
	Kyasanur	Kyasanur-FD	Zecken
Arenaviridae	Junin	Argentinisches HF	Nagetiere
	Machupo	Bolivianisches HF	Nagetiere
	Guanarito	Venezolanisches HF	Nagetiere
	Sabia	Brasilianisches HF	Nagetiere
	Lassa	Lassa-Fieber	Nagetiere

HF: hämorrhagisches Fieber; HFRS: hämorrhagisches Fieber mit renalem Syndrom; FD: Forest Disease
Quelle: C. F. R. Hatz

Tab. 1: Virale hämorrhagische Fiebererkrankungen

Durch Zecken übertragene Erreger und Hantaviren

Während auch in der Bevölkerung gut bekannt ist, dass FSME und Borrelien von Zecken übertragen werden, gibt es in Wirklichkeit eine erheblich größere Anzahl von Erregern, die auf diesem Weg verbreitet werden. Allerdings handelt es sich dabei um nicht sehr häufige Ereignisse. Zu diesen Erregern gehören verschiedene Rickettsien-Spezies (so sind z.B. 36% aller Ixodes-rhizinus-Zecken in Österreich mit Rickettsia helvetica infiziert), Coxiella burneti, Anaplasma phagocytophilum, Ehrlichia-Spezies, Francisella tularensis, Bartonellen, Babesien, das Krim-Kongo-Fieber-Virus und eben das FSME-Virus und Borrelia burgdorferi.
„So sind z.B. Lymphadenopathien im Kopf-Hals-Bereich durch Rickettsia slovaca, die durch Zecken übertragen wird, keine häufigen Ereignisse, aber sie kommen vor", berichtete Hatz.
Hantaviren sind weltweit verbreitet, bestimmte Spezies gibt es auch in Österreich, der Schweiz und Süddeutschland. Auch aus der Steiermark wurden in den vergangenen Jahrzehnten sporadisch Fälle von Hantavirusinfektionen berichtet. Überträger sind kleine Nagetiere wie z.B. Mäuse.

Virales hämorrhagisches Fieber

Das Ebola-Virus, ein Filovirus, gehört zu jenen Viren, die ein hämorrhagisches Fieber (HF) auslösen können. Einen Überblick über die HF-Erreger gibt Tabelle 1.
Ausbrüche von Ebola-Infektionen kommen nur in Afrika vor, obwohl das Virus sporadisch auch außerhalb von Afrika nachgewiesen wurde – nach Laborunfällen sowie bei Reisenden, die zuvor in afrikanischen Ländern waren.

SARS, MERS-CoV vs. Masern und Influenza

Sowohl SARS als auch MERS-CoV sind zweifellos „emerging infections", haben aber hierzulande bisher keine Bedeutung erlangt. „Wir sprechen aber lieber über diese Art von Infektionen als über jene Probleme, die wir selbst lösen müssten", kritisierte Hatz. Dazu gehört z.B. die viel zu hohe Maserninzidenz in vielen europäischen Ländern, zu denen auch Österreich gehört. Mit einer Inzidenz von 1,0 bis 9,9 pro 100.000 Einwohner im Jahr 2011 gehört Österreich, ebenso wie Deutschland und die Schweiz, zu den Ländern mit großer Masernhäufigkeit.

Ähnliches gilt für die Influenza. Bei der Grippeimpfung ist Österreich leider europäisches Schlusslicht mit einer Durchimpfungsrate von unter 10% – und Health Care Workers sind hier keine Ausnahme.
„Es besteht kein Zweifel, dass sich mittels einer konsequenten Impfstrategie gegen Influenza die Zahl der Krankheitsfälle drastisch reduzieren lässt", betonte der Experte. Dies zeigte sich am Beispiel Japans, das in den Sechzigerjahren des 20. Jahrhunderts eine obligatorische Grippeimpfung für Kinder einführte, woraufhin die Überschussmortalität bis in die Achtzigerjahre dramatisch abnahm, nach Abschaffung der Impfpflicht jedoch fast ebenso dramatisch wieder anstieg. ■

Literatur beim Vortragenden

Bericht:
Dr. Norbert Hasenöhrl

Quelle:
„Emerging Infections in Europa",
Vortrag von Univ.-Prof. Dr. Christoph F. R. Hatz,
im Rahmen des Symposiums 6,
„Seltene Organinfektionen",
am 8. Österreichischen Infektionskongress,
4. April 2014, Saalfelden

Pneumologie

Therapie akuter COPD-Exazerbationen

Die Basis für die Therapie der akuten COPD-Exazerbation (AECOPD) ist ein systemischer Glukokortikoidstoß. Die Wirkung von Antibiotika bei AECOPD beruht wenigstens zum Teil auch auf nicht antibiotischen Effekten. Die Zukunft liegt möglicherweise in der Beeinflussung und Stabilisierung bzw. Wiederherstellung eines gesunden Atemwegsmikrobioms, erklärte Univ.-Prof. Dr. Tobias Welte, Klinik für Pneumologie, Hannover.

T. Welte, Hannover

„Zunächst möchte ich Ihnen einen Überblick geben, wo wir in der Behandlung akuter COPD-Exazerbationen, kurz AECOPD, heute stehen“, begann Welte seinen Vortrag. Daten einer Kohorte von über 73.000 COPD-Patienten zeigen, dass die Lebenserwartung nach der ersten Hospitalisierung wegen AECOPD nur 3,6 Jahre beträgt und dass jede akute Exazerbation das Risiko für weitere AECOPD erhöht und die Zeit bis dahin verkürzt (Abb. 1).[1] „Damit ist die AECOPD selbst der stärkste Risikofaktor für weitere Exazerbationen“, erläuterte Welte.

Therapie der AECOPD – aktueller Stand

„Die Basis jeder AECOPD-Therapie ist der Steroidstoß“, betonte Welte. Eine Schweizer Arbeit aus 2013 zeigte klar, dass eine fünftägige Therapie mit systemischen Glukokortikoiden (30–50mg Prednisolon-Äquivalent pro Tag) einer 14 Tage dauernden Therapie nicht unterlegen ist.[2] „Damit sind fünf Tage Steroidtherapie neuer Standard bei AECOPD, das wird auch in allen neuen Guidelines stehen“, hielt Welte fest. „Bei Intensivpatienten geben wir zumeist 50mg i.v. und noch am selben Tag 50mg oral, Letzteres dann weiter durch fünf Tage“, so der Pneumologe.
Etwa 30% aller AECOPD sind nicht infektiösen Ursprungs, sondern zumeist durch Umweltfaktoren wie Luftverschmutzung ausgelöst. „Es gibt Daten, die zeigen, dass allein in den Tagen nach Silvester die Inzidenz von AECOPD auf das Drei- bis Vierfache ansteigt“, berichtete Welte. Aber auch Inversionswetterlagen erhöhen die Exazerbationsrate. Von den ca. 70% AECOPD, die infektiöser Genese sind, werden die meisten (50% der Gesamtzahl) durch Viren ausgelöst. Die häufigsten bakteriellen Erreger sind H. influenzae, S. pneumoniae, M. catarrhalis, Enterobacteriaceae und P. aeruginosa. „Wir müssen uns aber bewusst machen, dass der einzige Erreger, der bei AECOPD prognostische Relevanz hat, der Pseudomonas ist“, ergänzte Welte. Pseudomonas aeruginosa ist assoziiert mit einem Versagen nicht invasiver Beatmung bei schwerer COPD,[3] kommt jedoch nur in 1 bis 2% aller AECOPD als Erreger vor.
„Noch etwas sollte man wissen, nämlich dass bei chronischer bakterieller Besiedelung der Atemwege der exazerbationsauslösende Keim nicht der kolonisierende Erreger ist, sondern ein anderer, von außen hinzukommender Stamm“, fügte Welte hinzu.
Antibiotika reduzieren das Exazerbations- und auch das Letalitätsrisiko bei AECOPD,[4] allerdings muss man etwa 100 Patienten behandeln, um bei drei bis fünf von ihnen einen Erfolg zu sehen. „Die restlichen 95 Patienten werden also umsonst mit Antibiotika behandelt, was im Sinne der ‚Antibiotic Stewardship‘ eigentlich unverantwortlich ist“, so Welte. Andere Studien bestätigen diese Ergebnisse.[5, 6] Als Biomarker zur Beantwortung der Frage, welchen Patienten mit AECOPD eine Antibiotikatherapie wirklich hilft, ist am ehesten das C-reaktive Protein (CRP) geeignet, nicht jedoch die Sputumpu-

KeyPoints

- Systemischer Steroidstoß durch fünf Tage ist heute Standard bei AECOPD.
- V.a. Patienten mit AECOPD und hohem CRP sollten auch antibiotisch behandelt werden; Therapiedauer ebenfalls 5–7 Tage; bei Therapieversagern an Komorbiditäten denken.
- Patienten mit >2 Exazerbationen/Jahr unter inhalativer oder oraler Antibiotikatherapie oder mit schneller Lungenfunktionsverschlechterung sollten eine Dauertherapie mit Makroliden erhalten (Azithromycin 3x 500mg/Woche oder 250mg tägl.)
- Therapieerfolg nach 3–6 Monaten kontrollieren, Sputum nach einem Jahr; ist der Erreger eliminiert: Therapie beenden; persistiert der Erreger: Therapie fortsetzen; Kontraindikation: kardiales Risiko (QT-Zeit!).

rulenz.[5, 7] „Allerdings könnte man sich natürlich fragen, ob Patienten mit einem hohen CRP nicht in Wirklichkeit eine Pneumonie haben“, schränkte Welte ein. „Aber pragmatisch gesehen kann man derzeit sagen, dass man AECOPD-Patienten mit hohem CRP antibiotisch behandeln sollte; bei allen anderen sollte man sich das gut überlegen“, so der Pneumologe. Wenn man ein Antibiotikum gibt, so liegt die Standardtherapiedauer bei fünf bis sieben Tagen. „Bei Therapieversagern sollte man nicht so sehr an ein Versagen des Antibiotikums, sondern eher an Komorbiditäten denken“, betonte Welte.

Pleiotrope Effekte von Antibiotika

„Wenn im Sputum von COPD-Patienten Bakterien nachgewiesen werden, d.h. wenn eine Kolonisation vorliegt, so sollte es möglich sein, mittels Antibiotikagabe die Häufigkeit von AECOPD zu reduzieren“, folgerte er. „Wir haben aber z.B. für Moxifloxacin gesehen, dass das nicht gut funktioniert[8] – aber das ist nicht bei allen Antibiotika so.“

So fand sich für Makrolide wie Erythromycin und Azithromycin eine Reduktion der AECOPD-Rate um ca. 20%.[9, 10] „Das Seltsame an der Sache war aber, dass die meisten Erreger, die in diesen Studien gefunden wurden, gar nicht empfindlich gegenüber Makroliden waren“, berichtete Welte. Besonders gut scheinen Makrolide bei COPD-Patienten mit Bronchiektasien zu wirken.[11–13] „Ebenfalls für einen nicht antibiotischen Effekt der Makrolide spricht die Tatsache, dass die Reduktion der Exazerbationsrate in diesen Studien trotz Wiederbesiedlung des Respirationstrakts erhalten blieb. Außerdem profitierten vor allem jene Patienten, die mit Pseudomonas aeruginosa besiedelt waren“, so Welte. „Man muss sich allerdings bewusst sein, dass man bei diesen Patienten Makrolide später nicht mehr zur Therapie von AECOPD einsetzen kann“, schränkte der Pneumologe ein. „Außerdem muss man bedenken, dass Makrolide, ebenso wie Chinolone, die QT-Zeit verlängern, was zu einem Anstieg der Rate an plötzlichem Herztod führen kann, vor allem wenn die Patienten andere QT-Zeit-verlängernde Medikamente, wie z.B. Amiodaron, einnehmen.“[14]

Nicht antibiotische Wirkmechanismen der Makrolide sind vor allem die antiinflammatorische Wirkung (TNF-α, IL-8), die Reduktion der neutrophilen Granulozyten und die Inhibition des Quorum-Sensing im Biofilm (v.a. bei Pseudomonas; bezeichnet das Herunterregulieren von Resistenzgenen in Bakterien, besonders von Genen, die die Biofilmbildung steuern und dadurch die Antibiotikawirkung abschwächen). Außerdem reduzieren Makrolide den gastroösophagealen Reflux durch Erhöhung der gastrointestinalen Motilität. Zum Therapieschema bei AECOPD siehe „KeyPoints“.[15]

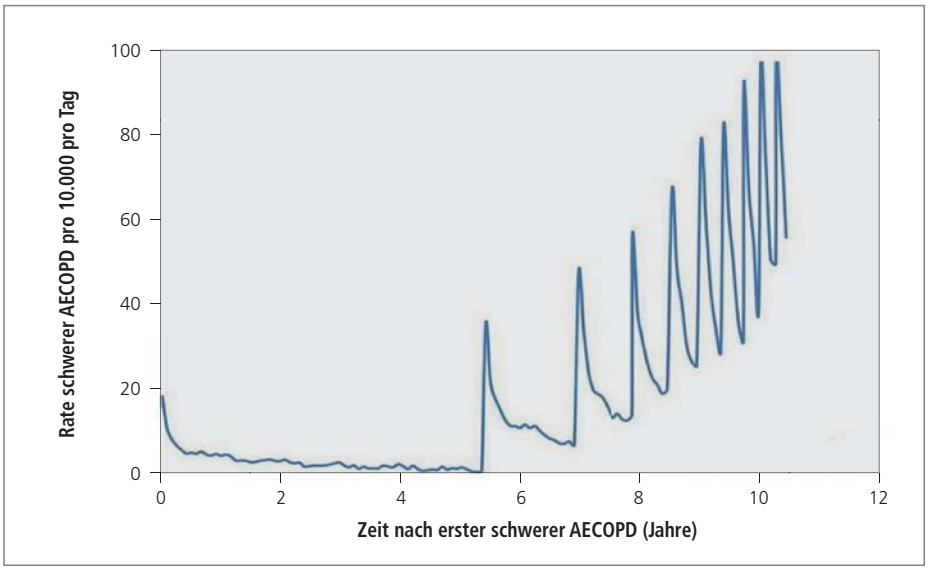


Abb. 1: Natürlicher Verlauf von AECOPD

Das Atemwegsmikrobiom

„Wir wissen heute, dass es – analog wie im Darm – auch in den Atemwegen ein normales Mikrobiom gibt“, erklärte Welte. Es zeigte sich, dass dieses Atemwegsmikrobiom bei schwerer COPD verändert ist.[16] „Dieses veränderte Mikrobiom scheint eine Prädisposition für akute Exazerbationen darzustellen“, sagte der Pneumologe.

„Versuche an Mäusen in unserem eigenen Labor haben gezeigt, dass eine Kolonisation mit bestimmten, nicht pathogenen Stämmen zu einem Priming des Immunsystems und damit zu einer Letalitätsreduktion führt. Das könnte zu neuen Therapiestrategien im Sinne einer Stabilisierung des Atemwegsmikrobioms führen“, so Welte abschließend. ■

Literatur:

[1] *Suissa S et al: Thorax 2012; 67(11): 957-963*

[2] *Leuppi JD et al: JAMA 2013; 309(21): 2223-2231*

[3] *Ferrer M et al: Crit Care Med 2005; 33(9): 2003-2009*

[4] *Roede BM et al: Eur Respir J 2009; 33(2): 282-288*

[5] *Llor C et al: Am J Respir Crit Care Med 2012; 186(8): 716-723*

[6] *Rothberg MB et al: JAMA 2010; 303(20): 2035-2042*

[7] *Daniels JM et al: Am J Respir Crit Care Med 2010; 181(2): 150-157*

[8] *Sethi S et al: Respir Res 2010; 11: 10*

[9] *Seemungal TA et al: Am J Respir Crit Care Med 2008; 178(11): 1139-1147*

[10] *Albert RK et al: N Engl J Med 2011; 365(8): 689-698*

[11] *Wong C et al: Lancet 2012; 380(9842): 660-667*

[12] *Altenburg J et al: JAMA 2013; 309(12): 1251-1259*

[13] *Serisier DJ et al: JAMA 2013; 309(12): 1260-1267*

[14] *Ray WA et al: N Engl J Med 2012; 366(20): 1881-1890*

[15] *Welte T, Lorenz J: Der Pneumologe 2013; 10(1): 31-38*

[16] *Sze MA et al: Am J Respir Crit Care Med 2012; 185(10): 1073-1080*

Bericht:
Dr. Norbert Hasenöhrl

Quelle:
„Therapie der AECOPD – Antiinfektiva als Immunstimulans“,
Gastvortrag von Prof. Dr. Tobias Welte,
Klinik für Pneumologie, Medizinische Hochschule Hannover, im Rahmen des
8. Österreichischen Infektionskongresses,
5. April 2014, Saalfelden

Nosokomiale Infektionen

Infektionen durch venöse Katheter

Infektionen zentraler Venenkatheter sind häufig und können durchaus letal ausgehen. Auch periphere Venenkatheter können gelegentlich eine Bakteriämie verursachen. Die Diagnose einer Zentralvenen-„Catheter-related blood-stream infection“ ist nur mikrobiologisch möglich, die Klinik allein genügt hier nicht, erklärte der Infektiologe Univ.-Prof. Dr. Robert Krause, MedUni Graz.

R. Krause, Graz

„Ich möchte im Folgenden vor allem auf periphere und zentrale venöse Katheter eingehen“, umriss Univ.-Prof. Dr. Robert Krause, Infektiologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin, MedUni Graz, sein Thema.

Periphere venöse Katheter

Die Rate an Phlebitiden infolge von peripheren Venenkathetern wird mit ca. 20% angegeben (bei großer Bandbreite zwischen 0 und 91%), die Rate an Obstruktionen mit 6%. Lokale Katheter-assoziierte Infektionen treten in ca. 7% auf. „Wir alle wissen aber aus der klinischen Praxis, dass es auch Bakteriämien durch periphere Venenkatheter gibt“, sagte Krause. Diese treten mit einer Häufigkeit von ca. 0,5 pro 1.000 Kathetertage auf.

Die Diagnose einer peripheren Venenkatheterinfektion erfolgt einerseits klinisch – lokale Entzündungszeichen, Schmerzen –, andererseits mikrobiologisch, mittels Kultur von Sekretion bzw. mittels Blutkultur, falls Symptome wie Fieber, Leukozytose oder Tachykardie vorliegen, die auf eine Bakteriämie hindeuten.

Behandelt wird einerseits antiphlogistisch und analgetisch, andererseits – bei nachgewiesener Infektion – auch mit systemischen Antibiotika. „Da es sich zumeist um *S. aureus* handelt, wird man mit einem Staphylokokkenpenicillin oder einem Cephalosporin 1 anfangen,“ erläuterte Krause.

Zur Prophylaxe von peripheren Katheterinfektionen sollte eine Indikationsprüfung vor Anlage erfolgen, weiters adäquate Hautdesinfektion, tägliche Indikationsprüfung und tägliche Inspektion. Ein Routinewechsel bringt keinen Vorteil – vielmehr sollte eine Katheterentfernung nur bei klinischem Verdacht auf oder Nachweis von Komplikationen erfolgen.

Zentralvenenkatheter

Zentralvenenkatheter(ZVK)-assoziierte Bakteriämien bzw. Fungämien werden auch als „catheter-related bloodstream infections“ (CRBSI) bezeichnet und treten ca. in einer Häufigkeit von 5/1.000 Kathetertagen auf. Definiert ist die CRBSI als positive periphere Blutkultur (BK) plus klinische Infektionszeichen plus bestimmte mikrobiologische Kriterien wie z.B. eine positive „differential time to positivity“ (DTP; >2h Unterschied beim Positivwerden zwischen peripherer und zentraler Blutkultur. mit demselben Erreger).

Haupterreger von CRBSI sind Koagulase-negative Staphylokokken, gefolgt von *S. aureus*, Enterokokken und (seltener) gramnegativen Bakterien und Candida. „Eine CRBSI-Diagnostik mit klinischen Methoden allein ist nicht möglich, wir brauchen die Mikrobiologie“, betonte Krause. Zu unterscheiden sind Diagnosemethoden ohne und mit Katheterentfernung. „85% allerZVK werden unnötig entfernt“, warnte Krause. Zur Diagnose ohne ZVK-Entfernung stehen verschiedene Methoden wie die erwähnte DTP, simultane quantitative BK, Acridinorangefärbung u.a. zur Verfügung.

Bei kreislaufinstabilen Patienten muss der Katheter allerdings entfernt werden. Dann kann eine – idealerweise quantitative oder semiquantitative – Kultur der Katheterspitze angelegt werden. „Dies darf allerdings nicht routinemäßig bei entfernten Kathetern ohne Symptomatik erfolgen“, schränkte Krause ein.

Therapiert wird, je nach Erreger, u.a. mit Flucloxacillin, Vancomycin oder Cephalosporin 3. Bei Fungämie kommt entweder ein Echinocandin oder Fluconazol zum Einsatz. ■

Literatur beim Vortragenden

Bericht:
Dr. Norbert Hasenöhrl

Quelle:
„Katheterinfektionen“, Vortrag von Univ.-Prof. Dr. Robert Krause, MedUni Graz, im Rahmen des Symposiums 1 am 8. Österreichischer Infektionskongress, 2. April 2014, Saalfelden

Nephrologie

Infektionsbedingte Nephropathien

Nierenschädigungen durch Infektionen sind nicht selten und lassen sich in zwei große Gruppen einteilen: die glomerulären und die tubulointerstitiellen Nephropathien, wie Univ.-Prof. Dr. Gert Mayer, Nephrologe an der Klinik für Innere Medizin IV der MedUni Innsbruck, beim Österreichischen Infektionskongress erläuterte.

G. Mayer, Innsbruck

Glomerulonephritiden

Die Post-Streptokokken-Glomerulonephritis (GN) kommt in entwickelten Ländern mit einer Inzidenz von 0,3/100.000 bei Erwachsenen und 6/100.000 bei Kindern vor. In Entwicklungsländern ist sie wesentlich häufiger. „Das Erregerspektrum ändert sich aber mit dem Lebensalter“, fuhr Mayer fort. „Ab dem 65. Lebensjahr sind nicht mehr Streptokokken, sondern Staphylokokken der häufigste Verursacher einer infektionsbedingten GN.“

Aber auch viele andere Bakterienarten können GN auslösen, vor allem gramnegative Spezies, aber auch einige grampositive Spezies sowie Mykobakterien und andere. Risikogruppen sind Diabetiker, Alkoholiker, Tumorpatienten, HIV-positive Patienten und Immunsupprimierte.

„Die klinische Manifestation einer infektionsbedingten GN hängt u.a. davon ab, wo im Glomerulum sich Immunkomplexe ablagern“, erläuterte der Nephrologe. „Bei subepithelialen Immunkomplexen besteht nur eine Proteinurie, während es bei subendothelialen Immunkomplexen zu einer Proteinurie und einer Hämaturie kommt.“

Während mesangiale und subendotheliale Immunkomplexe verhältnismäßig schnell beseitigt werden können, dauert der Abbau von subepithelialen Immunkomplexen oft Monate oder sogar Jahre – und dementsprechend lang kann auch die dadurch ausgelöste Proteinurie persistieren. „Die Prognose einer Post-Streptokokken-GN ist zumeist recht gut, während sie bei einer durch Staphylokokken ausgelösten GN, wie sie häufig beim Diabetiker vorkommt, sehr viel schlechter ist“, berichtete Mayer.

„Eine kausale Therapie gibt es nicht. Wesentlich ist die effektive Infektionsbehandlung, weiters die Therapie der Hypertonie, die Gabe von Diuretika und, falls nötig, eine Nierenersatztherapie. Eine Immunsuppression ist nicht indiziert“, so Mayer.

Interstitielle Nephritiden

Diese Erkrankungen haben aufgrund der Schädigung des tubulointerstitiellen Apparats ein völlig anderes Manifestationsbild – die Proteinurie steht hier nicht im Vordergrund. Interstitielle Nephritiden können asymptomatisch verlaufen. Bei bis zu 50% der Patienten tritt Oligurie auf, Makrohämaturie hingegen nur bei 5%. Fieber tritt bei 27%, Eosinophilie bei 23% und ein Exanthem bei 15% auf – die gesamte Trias nur bei 10%, vor allem bei medikamentös induzierter Nephritis.

Die ursächlichen Erreger können Bakterien (Legionellen, Brucellen, Corynebakterien u.v.a.), Viren (EBV, Zytomegalievirus, Hantavirus u.v.a.) und andere (Mykoplasmen, Rickettsien, Leptospiren etc.) sein.

„Ein Beispiel für eine solche Erkrankung ist das hämorrhagische Fieber mit renalem Syndrom, wie es durch bestimmte Hantaviren ausgelöst wird. Diese Erkrankung ist gar nicht so selten und kommt auch in Österreich vor“, referierte Mayer.

Klinisch finden sich Fieber, Flankenschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, konjunktivale Blutungen und Kopfschmerzen. „Typisch ist die Hypotonie, die durch den Verlust der Dichtefunktion des Endothels entsteht, die letztlich auch zur Proteinurie, zur Hämaturie und zum Nierenversagen führt“, erläuterte der Nephrologe. Auch die Thrombopenie kann ein wegweisendes Symptom sein – je niedriger die Thrombozytenzahl, desto schwerer die Nephritis. ■

Literatur beim Vortragenden

Bericht:
Dr. Norbert Hasenöhrl

Quelle:
„Infektionsbedingte Nephropathien“,
Vortrag von Univ.-Prof. Dr. Gert Mayer, Innsbruck,
im Rahmen des Symposiums 9
am 8. Österreichischer Infektionskongress,
5. April 2014, Saalfelden

Gastroenterologie

Clostridium-difficile-Infektion

Für die Infektion mit Clostridium difficile gibt es klare diagnostische und therapeutische Standards, die auch in einem rezent erschienenen österreichischen Konsensusstatement festgehalten sind. Darin wird auch der aktuelle Stellenwert der neuen Substanz Fidaxomicin angesprochen. Die Stuhltransplantation ist eine interessante Option, die derzeit allerdings nur in spezialisierten Zentren durchgeführt werden sollte.

C. Högenauer, Graz

„Etwa 10 bis 20% aller Fälle von antibiotikabedingter Diarrhö werden durch *Clostridium difficile* hervorgerufen“, erklärte Univ.-Prof. Dr. Christoph Högenauer, Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin, MedUni Graz. *Clostridium difficile* (CD) ist ein sporenbildendes, anaerobes, grampositives Stäbchen. Manche CD-Stämme bilden zwei Toxine, A und B, die das eigentlich pathogene Agens sind. Die Infektionsquelle sind Sporen, die häufig im Krankenhaus akquiriert werden. Ambulant erworbene Infektionen sind jedoch möglich.

Das klinische Spektrum der CD-Infektion (CDI) reicht vom asymptomatischen Träger bis hin zu schweren, fulminanten Verläufen.

Der wichtigste Risikofaktor ist Antibiotikatherapie (fast alle Substanzklassen), weiters kommen auch Hospitalisierung, Alter über 65, reduzierte Magensäureproduktion (PPI!) und Immunsuppression infrage. CDI können jedoch auch ohne Risikofaktoren auftreten.

Mikrobiologische Diagnostik

Goldstandard ist die anaerobe Kultur mit Toxintestung des Isolats. Der Nachteil der Methode besteht in der Wartezeit auf das Ergebnis – bis zu 48 Stunden. Bei Ausbrüchen und schweren Verlaufsformen ist diese Methode jedoch schon wegen der Möglichkeit der Serotypisierung unbedingt erforderlich.

Der Enzym-Immunoassay (EIA) auf Toxin A/B ist ein Schnelltest, der den Nachteil einer niedrigen Sensitivität und Spezifität hat. Der EIA auf GDH (Glutamatdehydrogenase, ein Enzym von CD) ist ebenfalls ein Schnelltest und hat eine gute Sensitivität. Allerdings weist dieser Test auch CD-Stämme ohne Toxinbildung nach und sollte daher nur als Screeningtest vor Toxinnachweismethoden verwendet werden. Die Real-Time-PCR zum Nachweis der Toxinkodierenden Gene vereint ein rasches Ergebnis mit hoher Sensitivität und Spezifität, ist aber vergleichsweise teuer.

Therapie

Empfehlungen für die medikamentöse Therapie der CDI finden sich in einem rezenten österreichischen Konsensus.[1] Bei nicht schwerer CDI ist orales Metronidazol Mittel der Wahl; zweite Wahl sind orales Vancomycin oder Fidaxomicin. Bei Patienten mit nicht schwerer CDI, aber erhöhtem Rezidivrisiko treten mit Fidaxomicin die geringsten Rezidivraten auf, die Therapiealternativen sind Vancomycin und Teicoplanin. „Therapie der Wahl bei schwerer CDI ist orales Vancomycin, alternativ Fidaxomicin“, ergänzte Högenauer.

Wenn eine orale Therapie nicht möglich ist, kann Metronidazol i.v. verabreicht werden; bei schwerer CDI zusätzlich Vancomycin als Einlauf.

Beim Erstrezidiv kann die Ersttherapie wiederholt werden. Infrage kommen daher Metronidazol, Vancomycin, Teicoplanin und Fidaxomicin. Ab dem Zweitrezidiv ist eine „Tapered-pulsed“-Therapie mit Vancomycin über mehrere Wochen empfehlenswert; Fidaxomicin kommt hier als Alternative infrage.

Für die „fäkale Mikrobiota-Transplantation“ (Stuhltransplantation) liegen vielversprechende positive Daten aus kleineren Kollektiven und einer randomisierten kontrollierten Studie vor. Der derzeitige Stellenwert dieser Methode bei CDI ist der Einsatz bei mehrfachen CDI-Rezidiven trotz adäquater antibiotischer Therapie. Diese Therapie sollte in einem spezialisierten Zentrum durchgeführt werden. ■

Literatur:

[1] *Thalhammer F et al: Clostridium-difficile-Infektion (CDI) – Prävention, Diagnostik, Therapie. Supplementum zur Österreichischen Ärztezeitung; März 2014 (www.oegit.eu/publikationen.htm)*

Bericht:
Dr. Norbert Hasenöhrl

Quelle:
Vortrag von Univ.-Prof. Dr. Christoph Högenauer, „Clostridium-difficile-Infektion“, im Rahmen des Symposiums 2, „Abdomen“, am 8. Österreichischen Infektionskongress, 3. April 2014, Saalfelden

Pro und Contra

Spannende Kontroversen

Die „Pro und Contra"-Diskussionen sind seit Jahren ein fixer Bestandteil des Österreichischen Infektionskongresses. Diesmal ging es um Isolationsmaßnahmen bei Clostridium difficile und anderen Problemkeimen, um die Wirksamkeit der Influenzaimpfung und um die Frage, ob Patienten mit akuter Pankreatitis Antibiotika erhalten sollen oder nicht.

Isolationsmaßnahmen bei Problemkeimen

PRO

„Bei *Clostridium-difficile*-Infektion, kurz CDI, muss der Patient vor allem deshalb isoliert werden, weil vor, während und nach der Behandlung Sporen in die Umwelt abgegeben werden. Zwar nimmt die Sporenausscheidung in die Umwelt während der Therapie ab, hört aber niemals gänzlich auf und steigt nach Therapieende wieder an", erläuterte Priv.-Doz. Dr. Markus Hell, Zentrum für Krankenhaushygiene und Infektionskontrolle der SALK/PMU Salzburg.[1, 2] Wesentlich ist es, den Patienten bei CDI-Verdacht schon präemptiv, also vor Einlangen des Laborbefundes, zu isolieren.[3] Ein weiteres Argument für die Isolierung ist, dass CD-Sporen auch aerogen übertragen werden können.[4] „CDI-Patienten sollten also sowohl in der endemischen als auch in der Ausbruchssituation isoliert werden", folgerte Hell.

M. Hell, Salzburg

„Was andere problematische Erreger wie MRSA, VRE und multiresistente gramnegative Erreger, kurz MRGN, angeht, so muss man differenzieren", fuhr Hell fort. MRSA und VRE sollten in Ausbruchssituationen immer, in endemischen Situationen wann immer möglich isoliert werden. Grundsätzlich gilt dies auch für MRGN. Keine Isolierung ist bei ESBL-bildenden *E. coli* erforderlich. Andererseits sollten bestimmte MRGN, wie z.B. Carbapenemresistenter Acinetobacter, immer isoliert werden.

CONTRA

„Zunächst einmal ist zu sagen, dass es keine Studien mit hohem Evidenzgrad für die Effizienz von Isolationsmaßnahmen bei Infektionen mit MRSA, VRE und MRGN außerhalb von Ausbrüchen gibt", erklärte OÄ Dr. Agnes Wechsler-Fördös, Hygienebeauftragte, KH Rudolfstiftung, Wien. „Faktum ist, dass eine suffiziente, konsequent durchgeführte Händedesinfektion auch als alleinige Intervention eine hohe Effizienz bei geringen Kosten mit sich bringt, also auf jeden Fall kosteneffektiv ist", so Wechsler-Fördös.[5] In einem Setting, in dem Händehygiene plus Körperwäsche der Patienten mit Chlorhexidin konsequent durchgeführt werden, scheinen zusätzliche Isolationsmaßnahmen keinen weiteren Nutzen zu bringen, wie eine rezente Studie zeigte.[6]

A. Wechsler-Fördös, Wien

„Und was *Clostridium difficile* angeht, so ist zwar die Notwendigkeit von Isolationsmaßnahmen unumstritten, aber wir müssen auch über eine Optimierung der Antibiotikatherapie generell nachdenken, um CDI möglichst zu vermeiden", sagte die Infektiologin. „Zudem gibt es eine Reihe dokumentierter nachteiliger Wirkungen von Isolationsmaßnahmen wie Einschränkung der Bewegungsfreiheit, häufigere Delirien, erhöhtes Sturzrisiko und andere. Die räumliche Isolierung ist aber angesichts der zunehmenden Antibiotikaresistenz zusätzlich zu Basishygienemaßnahmen eine wichtige Intervention, um die Übertragung von epidemiologisch bedeutsamen Erregern zu unterbinden", so Wechsler-Fördös abschließend.

Influenzaimpfung

PRO

„Ich bin dafür, dass wir alle Menschen gegen Influenza impfen", begann Univ.-Prof. Dr. Herwig Kollaritsch, Institut für Spezifische Prophylaxe und Tropenmedizin, MedUni Wien. „Wir wissen, dass das Influenzavirus zwar selten Pandemien, aber regelmäßig Epidemien auslöst, und wir wissen auch, dass die Influenza eine Erkrankung ist, bei der die Gefahr von Komplikationen hoch ist", so Kollaritsch. Influenzabedingte Komplikationen, wie Pneumonien, Erkrankungen des Herzens, des Mittelohrs oder der Muskeln, Organversagen, Verschlimmerung eines Grundleidens und letztlich Tod, können jede Altersstufe betreffen.[7, 8] Besonders gefährdet sind einerseits ältere Menschen mit chronischen Komorbiditäten und andererseits Kinder. KHK, chronische Atemwegserkrankungen, systemische Kortikoidtherapie, eingeschränkte Nierenfunktion, Immunsuppression und zu späte Hospitalisierung sind unabhängige Risi-

kofaktoren für die Entwicklung von Influenzakomplikationen.[9, 10]
Daten von fast 55.000 US-Patienten mit Influenza zeigen, dass ca. zwei Drittel aller Grippepatienten Komplikationen entwickeln und dass ein Patient mit Komplikationen etwa doppelt so viele Kosten verursacht wie ein Patient ohne Komplikationen.[11]

H. Kollaritsch, Wien

„Dazu kommt, dass wir derzeit keine befriedigenden therapeutischen Optionen für Grippe haben, da Neuraminidasehemmer nur unmittelbar zu Krankheitsbeginn wirken und Prophylaxemaßnahmen wie Atemschutzmasken de facto nicht genützt werden. Die Grippeimpfung ist daher eine alternativlose Maßnahme und sollte breit verwendet werden!“, forderte Kollaritsch.

CONTRA

„Ich möchte zunächst betonen, dass ich hier nicht als Vertreter der AGES spreche, sondern meine persönliche Meinung sage“, begann Univ.-Prof. Dr. Franz Allerberger, Leiter des „Geschäftsfelds Öffentliche Gesundheit“ bei der AGES, Wien, sein Statement.
„Man muss ganz klar sagen, dass die derzeitigen Grippeimpfungen schlecht wirken. Und Österreich ist derzeit das einzige europäische Land, in dem die Grippeimpfung für die gesamte Bevölkerung empfohlen wird. Die ständige Impfkommission in Deutschland empfiehlt hingegen die Grippeimpfung im Kindes- und Jugendalter nur bei bestehender Grundkrankheit“, so Allerberger. Auch das „European Centre for Disease Prevention and Control“ (ECDC) sieht nur zwei Risikogruppen für Influenza, nämlich Patienten über 65 Jahre und Patienten mit chronischen Grunderkrankungen. „Das steht klar im Widerspruch zum österreichischen Impfplan, der die Influenzaimpfung für die gesamte Bevölkerung ab dem siebenten Lebensmonat empfiehlt“, stellte Allerberger klar.

„Die Evidenz, die angeblich die Wirksamkeit der Influenzaimpfung nachweist, ist schwach“, fuhr Allerberger fort. So zeigte eine in den Empfehlungen des österreichischen Obersten Sanitätsrats als Wirksamkeitsnachweis zitierte Studie[12] bei älteren Menschen eine Reduktion der Hospitalisierungen um 0,1% und der Todesrate um 0,6% durch Grippeimpfung. „Und gerade bei Menschen über 65 gibt es keinen überzeugenden Wirksamkeitsnachweis der Influenzaimpfung“, so Allerberger.[13, 14]

F. Allerberger, Wien

„In Deutschland ist bereits ein hochaktiver Lebendimpfstoff gegen Influenza auf dem Markt, der bei Kindern tatsächlich wirkt – Grippeimpfstoffe werden in Zukunft nicht mehr nur aufgrund von In-vitro-Neutralisationstest-Ergebnissen zugelassen werden, sondern – so wie andere Medikamente – ihre behauptete Wirksamkeit nachweisbar belegen müssen“, schloss Allerberger.

Antibiotika bei akuter Pankreatitis

PRO

„Die akute interstitiell-ödematöse Pankreatitis, die 75 bis 85% aller Pankreatitisfälle ausmacht und eine Letalität von unter 1% aufweist, benötigt sicher kein Antibiotikum“, so Prim. Univ.-Doz. Dr. Friedrich Längle, Chirurgische Abteilung, Landesklinikum Wiener Neustadt. „Anders sieht das aber bei der akuten hämorrhagisch-nekrotisierenden Pankreatitis aus, die 20 bis 25% aller Fälle ausmacht. Hier liegt die Letalität insgesamt um die 10%, bei infizierten Nekrosen steigt sie jedoch bis 45% an.“[15]

F. Längle, Wiener Neustadt

Ein hohes Infektionsrisiko besteht vor allem dann, wenn über 50% des Pankreasparenchyms nekrotisch sind, was am besten mittels Kontrastmittel-CT zu beurteilen ist.
„Die Rationale für die Antibiotikaprophylaxe besteht in einer Verhinderung bzw. Reduktion der Infektion von Pankreasnekrosen, der Reduktion extrapankreatischer Infektionen, der Reduktion von Interventionen und schließlich auch der Verringerung der Mortalität“, erklärte Längle. „Die Studienlage zu dieser Frage ist allerdings unbefriedigend“, schränkte der Chirurg ein.
Jedochs gibt es Tierversuche, in denen sehr wohl eine Wirksamkeit der Antibiotikagabe auf die Mortalität bei akuter Pankreatitis gezeigt wurde.[16, 17]
In einem Cochrane-Review wird festgehalten, dass – bei schlechter Datenlage – zwar insgesamt kein positiver Effekt einer Antibiotikaprophylaxe bei akuter Pankreatitis festzustellen ist, wohl aber, wenn man die Daten für Imipenem isoliert betrachtet.[18]
„Ich persönlich vertrete das von Rainer Isenmann 2013 formulierte Konzept der Antibiotikatherapie on demand, d.h. bei im Verlauf neu aufgetretener Sepsis, bei neu aufgetretenem Mehrorganversagen, bei unklarem Anstieg des CRP und Verdacht auf extrapankreatische Infektionen und bei in der CT nachgewiesener subtotaler oder totaler Nekrose“, schloss Längle.

CONTRA

„Es gibt ein paar klare pathophysiologische Gründe, warum wir bei der akuten Pankreatitis keine Antibiotika brauchen“, erläuterte Prim. Univ.-Prof. Dr. Christian Madl, 4. Medizinische Abteilung, KH Rudolfstiftung, Wien. „Wir haben es hier primär immer mit einer Inflammation und einer sterilen Nekrose zu tun. Die Infektion entsteht frühestens nach acht bis 14 Tagen durch Translokation von Darmbakte-

C. Madl, Wien

rien. Das betrifft maximal 2 bis 3% aller Patienten – und wir haben eine gute Prophylaxe, nämlich die frühzeitige enterale Ernährung."

Die routinemäßige Gabe einer Antibiotikaprophylaxe wird nach den Leitlinien des American College of Gastroenterology 2013 nicht empfohlen.[19] „Aber wenn natürlich eine nachgewiesene extrapankreatische Infektion besteht, wie eine Cholangitis, eine Katheterinfektion, eine Bakteriämie, ein Harnwegsinfekt oder eine Pneumonie, so wird man klarerweise Antibiotika geben, das ist unbestritten", ergänzte Madl.

Auch bei steriler Nekrose wird Antibiotikagabe empfohlen, um einer Infektion vorzubeugen. Bei Verdacht auf eine infizierte Nekrose sollte entweder eine CT-kontrollierte Feinnadelpunktion durchgeführt und eine Kultur angelegt werden oder empirisch ein Breitspektrum-Antibiotikum verabreicht werden.[19]

„Ein in Publikation befindliches europäisches Paper vertritt übrigens die gleiche Position", ergänzte der Gastroenterologe. „Es gibt auch keine Metaanalyse, die einen Nutzen für eine Antibiotikaprophylaxe zeigen würde", so Madl abschließend. ■

Literatur:

[1] *Sethi AK et al: Infect Control Hosp Epidemiol 2010; 31(1): 21-27*

[2] *Guerrero DM et al: Am J Infect Control 2012; 40(6): 556-558*

[3] *Dubberke ER et al: Infect Control Hosp Epidemiol 2008; 29(suppl 1): S81-S92*

[4] *Best EL et al: Clin Infect Dis 2010; 50(11): 1450-1457*

[5] *Pittet D et al: Lancet 2000; 356(9238): 1307-1312*

[6] *Derde LP et al: Lancet Infect Dis 2014; 14(1): 31-39*

[7] *Bhat N et al: N Engl J Med 2005; 353(24): 2559-2567*

[8] *Thompson WW et al: JAMA 2003; 289(2): 179-186*

[9] *Wu UI et al: J Formos Med Assoc 2012; 111(7): 364-369*

[10] *Mauskopf J et al: J Med Econ 2013; 16(2): 264-277*

[11] *Karve S et al: Appl Health Econ Health Policy 2013; 11(2): 119-128*

[12] *Nichol KL et al: N Engl J Med 2007; 357(14): 1373-1381*

[13] *Jefferson T et al: Cochrane Database Syst Rev 2010; (2): CD004876*

[14] *Osterholm MT et al: Lancet Infect Dis 2012; 12(1): 36-44*

[15] *Dellinger EP et al: Ann Surg 2012; 256(6): 875-880*

[16] *Mithofer K et al: Gastroenterology 1996; 110(1): 232-240*

[17] *Fritz S et al: Crit Care 2008; 12(6): R141*

[18] *Villatoro E et al: Cochrane Database Syst Rev 2010; (5): CD002941*

[19] *Tenner S et al: Am J Gastroenterol 2013; 108(9): 1400-1415; 1416*

Bericht:
Dr. Norbert Hasenöhrl

Quelle:
Pro/Contra-Sitzung
18. Österreichischer Infektionskongress,
3. April 2014, Saalfelden

ZINFORO™ reicht weiter[2]

Effektive Monotherapie zum empirischen Einsatz bei komplizierten Haut- und Weichgewebeinfektionen

- Bakterizid wirksam gegen gram⊕ und gram⊖ Erreger[1]
- Effektiv gegen MRSA*,[1]
- Schnelle Verbesserung der klinischen Symptomatik[2]
- Bewährte Verträglichkeit eines Cephalosporins[1]

Innovatives Cephalosporin zur Monotherapie von ambulant erworbener Pneumonie

- Wirksam gegen gram⊕ Erreger inkl. *Streptococcus pneumoniae* sowie gram⊖ Erreger[1]

AstraZeneca

Zinforo™
Ceftarolinfosamil

Zugelassen für komplizierte Haut- und Weichgewebeinfektion und ambulant erworbene Pneumonie

* **M**ethicillin **R**esistenter **S**taphylococcus **A**ureus

1 Fachinformation Zinforo™

2 Friedland H. et al. CANVAS 1 and 2, Antimicrob. Agents Chemother. 2012, 56(5): 2231

Fachinformation siehe Seite 51

ID 3736; 10/2012

Hämatologie

Differenzialdiagnosen von Lymphknotenschwellungen

Die häufigsten Ursachen für Lymphknotenschwellungen sind einerseits Infektionen – vor allem im jüngeren Lebensalter –, andererseits maligne Erkrankungen – häufiger bei älteren Patienten. Wie man bei der Abklärung vorgeht und welche Differenzialdiagnosen sonst noch infrage kommen, erklärte Univ.-Prof. Dr. Wolfgang R. Sperr, Universitätsklinik für Innere Medizin I, MedUni Wien, bei einem Workshop im Rahmen des 8. Österreichischen Infektionskongresses.

W. R. Sperr, Wien

Anamnese und Status

In der Anamnese sollte u.a. erhoben werden, ob das Wachstum des Lymphknotens (LN) langsam oder schnell erfolgt ist und ob eine sogenannte B-Symptomatik (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust) besteht. Nicht unwesentlich ist auch die berufliche Anamnese (z.B. Aufenthalt im Freien, Kontakt mit Wildtieren etc.). Weitere Fragen, die nicht vergessen werden sollten, betreffen Haustiere, Auslandsaufenthalte und Sexualkontakte.
Darauf folgt die Erhebung des klinischen Status, wobei hier natürlich spezieller Wert auf den Lymphknotenstatus gelegt wird. Zu erheben sind Zahl und Größe der geschwollenen LN sowie die „Qualität" des/der vergrößerten LN, das heißt die Konsistenz (weich, prall-elastisch oder derb), das Verhalten zum umgebenden Gewebe (gut verschiebbar oder mit der Unterlage verwachsen) sowie die Schmerzsymptomatik (schmerzlos, druckdolent, spontane Schmerzen). Weiters kann ein einzelner vergrößerter Lymphknoten vorliegen, mehrere vergrößerte Lymphknoten in einer Region oder in mehreren Regionen oder eine generalisierte LN-Schwellung.
Im Status sollte besonders auch auf ein lokales Geschehen (z.B. im Mund-Rachen-Raum bei zervikaler oder submandibulärer LN-Schwellung) geachtet werden.

Differenzialdiagnostische Überlegungen

Wichtige mögliche Ursachen einer Lymphknotenschwellung sind Infektionen sowie maligne Erkrankungen; andere Ursachen, wie z.B. rheumatologische Erkrankungen, sind seltener. Tabelle 1 gibt einen Überblick.
Zu den initialen Laboruntersuchungen gehören Senkung, Blutbild (inkl. händischen Differenzialblutbildes), Laborchemie (GOT, GPT, γ-GT, LDH, Kreatinin, BUN, CRP, Fibrinogen), Blutkulturen (bei Fieber) und spezifische Erregerserologie (Virusserologie, spezifische Keimdiagnostik u.a.).
Lymphknotenschwellungen können durch Mitreaktion bei lokalen bakteriellen *Infektionen* (z.B. Streptokokken-Pharyngitis bei Kindern) verursacht werden. Bei vergrößerten submandibulären LN sollte auch an einen Zahnstatus gedacht werden.
Virale systemische Infektionen sind die häufigste Ursache für Lymphknotenschwellungen bei Kindern und jüngeren Erwachsenen, wobei das Epstein-Barr-Virus (EBV) den häufigsten Erreger darstellt. Andere virale Erreger, die infrage kommen, sind CMV, HIV, Varizellen-, Röteln-, Influenza- und Hepatitisviren.
Zu den systemischen bakteriellen Infektionen, die mit LN-Schwellungen einhergehen, gehören die Katzenkratzkrankheit *(Bartonella henselae* oder *Afipia felis)*, die Tularämie *(Francisella tularensis)* und das Lymphogranuloma

KeyPoints

- Benigne Ursachen einer LN-Schwellung bei Kindern und jungen Erwachsenen häufiger als beim älteren Erwachsenen
- Infektdiagnostik umfasst, je nach klinischer Situation, u.a. Virusserologie, Tularämie, Toxoplasmose, Katzenkratzkrankheit
- Bei unklarer Situation: Ultraschall der LN-Region
- Wenn Genese der Lymphadenopathie weiter unklar, Biopsie anstreben

Infektionen	Mitreaktion bei lokaler Inflammation
	Systemische virale Infektion
	Systemische bakterielle Infektion
	Andere Erreger (z.B. Toxoplasmose, Aktinomykose)
Maligne LN-Schwellung	Lymphome/lymphatische Leukämien
	Secundaria
Immunologisch	Rheumatologische Erkrankung
	Medikamenten-induziert
Unklare Ätiologie	Sarkoidose
	Nekrotisierende Lymphadenitis
	Kawasaki-Syndrom u.v.a.
Speicherkrankheiten	Amyloidose
	M. Gaucher
	M. Niemann-Pick
Quelle: W. R. Sperr	

Tab. 1: Mögliche Ursachen einer LN-Schwellung

inguinale *(Chlamydia trachomatis)*. Auch bei Syphilis, Gonorrhoe, Tuberkulose und Morbus Bang können Lymphknotenschwellungen auftreten, ebenso (seltener) auch bei Toxoplasmose, Aktinomykose, Filariasis, Coccidiomykose und Histoplasmose.

Maligne Erkrankungen (Lymphome, Leukämien, Secundaria) können ebenfalls zu LN-Vergrößerungen führen. Während die Diagnostik bei Verdacht auf Infektion zumeist serologisch oder mikrobiologisch erfolgt, ist der erste Schritt, einen vergrößerten Lymphknoten selbst zu untersuchen, die LN-Sonografie. Mit dieser Methode kann zwischen benign und malign veränderten LN unterschieden werden. Liegt der Verdacht auf eine maligne Erkrankung vor, so ist der nächste Schritt die Biopsie oder die Entnahme des vergrößerten Lymphknotens, um eine Histologie zu gewinnen. Im Weiteren sind in Abhängigkeit von der Histologie oft weitere Untersuchungen wie CT, PET-CT oder MRT vonnöten, um weitere vergrößerte LN-Regionen zu detektieren bzw. ein Primum zu finden. Zur Abklärung können auch eine HNO-Untersuchung, Gastro-/Koloskopie oder Bronchoskopie erforderlich sein.

Ist eine Biopsie angesichts von Größe und/oder ungünstiger Lage des LN problematisch oder nicht möglich (z.B. 2–3cm großer LN unmittelbar neben einem Gefäß, Abb. 1), muss zugewartet und die Bildgebung im Abstand von vier bis acht Wochen wiederholt werden.

Quelle: W. R. Sperr

Abb. 1: Vergrößerter LN direkt neben der Aorta

Seltene Ursachen für eine Lymphknotenschwellung sind Autoimmunerkrankungen wie die rheumatoide Arthritis. Generalisierte LN-Schwellungen sieht man hier beim Felty-Syndrom und auch beim M. Still. Bei systemischem Lupus erythematodes und beim Sjögren-Syndrom sind LN-Schwellungen sehr selten. Mitunter sind auch bei Hashimoto-Thyreoiditis LN-Vergrößerungen zu sehen. Medikamentös bedingte LN-Schwellungen, die sich nach Absetzen des auslösenden Medikaments meist zurückbilden, können durch Antikonvulsiva wie Carbamazepin oder Phenytoin, weiters durch Sulfasalazin, Hydrochlorothiazid, NSAR, Allopurinol und Goldpräparate entstehen.

Verschiedene Erkrankungen mit unklarer Ätiologie können mit LN-Schwellungen einhergehen. Dazu gehören die Sarkoidose, das Kawasaki-Syndrom, der M. Castleman, die Langerhans-Histiozytose, die nekrotisierende Lymphadenitis und das autoimmune lymphoproliferative Syndrom (ALPS). Seltene Speicherkrankheiten wie die Amyloidose, der M. Gaucher und der M. Niemann-Pick kommen als Differenzialdiagnose einer LN-Schwellung als Rarität ebenfalls infrage. ■

Literatur beim Vortragenden

Bericht:
Dr. Norbert Hasenöhrl

Quelle:
„Lymphadenopathie – eine differenzialdiagnostische Herausforderung",
Workshop 1,
8. Österreichischer Infektionskongress,
3. April 2014
Univ.-Prof. Dr. Wolfgang R. Sperr,
Klinische Abteilung für
Hämatologie und Hämostaseologie,
Univ.-Klinik für Innere Medizin I, MedUni Wien

CROI 2014

Was gibt es Neues?

Anfang März wurde bereits zum 21. Mal die Conference on Retroviruses and Opportunistic Infection (CROI) abgehalten – der wissenschaftlich bedeutendste jährlich stattfindende HIV-Kongress. Wiederum kamen mehrere Tausend internationale Fachleute ins winterlich-kalte Boston, um die neuesten Ergebnisse der Forschung auf dem Gebiet des HIV, aber auch der Hepatitis C zu berichten.

A. Zoufaly, Wien

K. Grabmeier-Pfistershammer, Wien

Frühe Therapie zur Verhinderung von Neuro-Aids

Auswertungen der CHARTER-Kohorte haben ergeben, dass 18–50% der Patienten auf antiretroviraler Therapie (ART) Symptome einer HIV-assoziierten neurokognitiven Störung (HAND) aufweisen; davon zeigen etwa 2% eine manifeste Demenz, 12% ein milde neurokognitive Störung und 33% eine asymptomatische neurokognitive Beeinträchtigung. Das Hirnvolumen ist bei Patienten auf ART geringer verglichen mit HIV-negativen Personen. Der Schaden im ZNS entsteht infolge eines aktiven zellulären Transportes des Virus ins ZNS durch Lymphozyten und evtl. auch Makrophagen und die Produktion von proinflammatorischen Signalen, Proteinpartikeln und neurotoxischen freien Radikalen. Zusätzlich kann eine direkte HIV-Replikation stattfinden. HIV könnte auch das normale Altern des Gehirns beschleunigen. Zudem können Komorbiditäten neurokognitive Störungen aggravieren. Als neuer Therapieansatz könnte Tysabri (Alpha-4-Integrin-Antikörper) das Trafficking von HIV in das Gehirn und damit die Disseminierung verhindern.

Einige auf der CROI präsentierte Studiendaten bestätigen die Sinnhaftigkeit eines frühen Therapiebeginns. In einer kleinen Studie mit 26 Patienten, die im Schnitt 8 Monate nach HIV-Infektion mit einer ART begonnen hatten, wurden repetitive Liquoruntersuchungen durchgeführt. Im Gegensatz zu früheren Untersuchungen an Patienten, die in der chronischen HIV-Infektion mit einer Therapie begonnen hatten, konnte in dieser Studie eine Normalisierung von neuronalen Inflammationsmarkern und Aktivierungsmarkern intrathekaler Makrophagen beobachtet werden. Prädiktoren einer Normalisierung unter ART waren pre-ART Neopterin und Proteinwerte im Liquor. Eine weitere Studie unterstützt diese Beobachtungen: In einer Substudie, der RV254/SEARCH-010-Study, zeigten sich bei Patienten, die in der akuten HIV-Infektion behandelt wurden, als Marker eines neurologischen Schadens deutlich niedrigere NFL-Werte („neurofilament light chain“, NFL) als bei Patienten in der chronischen HIV-Infektion. Bei Patienten, die sofort eine cART erhalten hatten, blieben die Werte auch im weiteren Verlauf im Normalbereich.

Aber nicht nur neurologische Veränderungen lassen sich nur durch eine frühe Behandlung normalisieren, auch die mukosale Barriere ist gleich in der Frühphase der HIV-Infektion von irreversibler Zerstörung betroffen. Ebenfalls aus der RV254/SEARCH-010-Studie stammen Daten, die zeigen, dass nur eine Behandlung in Fiebig I, aber nicht mehr in Fiebig III zu einer Be-

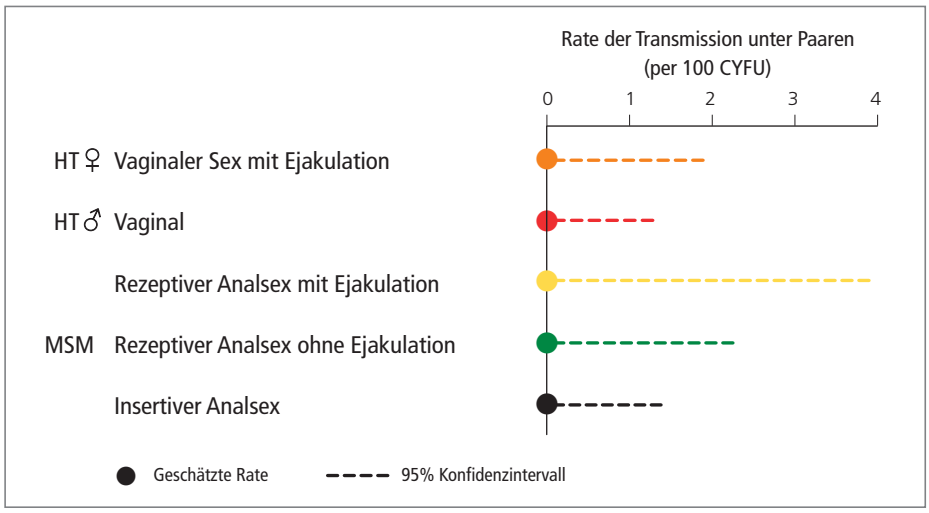


Abb. 1: Partners-Studie: Ansteckungsrate mit oberem Konfidenzintervall je nach Art des Geschlechtsverkehrs

WAS SIE **HEUTE** TUN,
KANN DEREN **MORGEN** BEEINFLUSSEN

STARTMRK[1]
5
JAHRE

Die Abbildung stellt keinen echten Patienten dar. 08-15-INFC-1085479-0001. Erstellt: August 2013.

ISENTRESS®
Raltegravir, MSD

Vor der Verschreibung von ISENTRESS® beachten Sie bitte die vollständige Fachinformation.

[1]J.K. ROCKSTROH et al., J Acquir Immune Defic Syndr. 2013 May 1;63(1):77-85. Fachkurzinformation siehe Seite **51**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H. Europlaza Gebäude G, Am Europlatz 2, 1120 Wien ® Registered Trademark

© Urheberrechtlich geschützt für Merck Sharp & Dohme Corp., ein Unternehmen von Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA.

wahrung der mukosalen Integrität sowie zu normalen Th17-Zellzahlen in der Mukosa führt. Ein Verlust der Th17-Zellen korreliert mit pathologischer Immunaktivierung.

Eradikation und das zweite „Mississippi-Baby"

Auch in Hinblick auf eine Eradikation lässt ein früher Therapiebeginn Vorteile erwarten. Bisher sind es nur Einzelfälle, die diese Hypothese stärken: das „Mississippi-Baby" sowie ein zweites Kind, bei dem vier Stunden nach Geburt eine cART begonnen wurde und (unter nach wie vor nun etwa 9 Monate laufender antiretroviraler Therapie!) bei dem keine detektierbare Plasmaviruslast, kaum ein bzw. kein virales Reservoir und keine Serokonversion nachweisbar ist. Dass dies nicht nur für Neugeborene gilt, zeigt der Fallbericht eines Patienten, der in der hyperakuten HIV-Infektion eine PrEP gestartet hatte, die nach Detektion der HIV-Infektion zu einer vollständigen cART erweitert wurde. Auch bei diesem Patienten kam es zu keiner Serokonversion und keiner nachweisbaren HIV-DNA.

Keine HIV-Übertragung bei serodiskordanten Partnerschaften

Ergebnisse der Partners-Studie belegen diejenigen der HPTN-052-Studie in der Realität. Es kam zu keiner HIV-Transmission innerhalb von serodiskordanten Partnerschaften, wenn das Kondom weggelassen worden und der infizierte Partner unter der Nachweisgrenze gewesen war. Zwar traten in dieser groß angelegten Studie einige Neuinfektionen auf, allerdings waren alle übertragenen Virusstämme nicht verwandt („linked") und mussten daher von Kontakten außerhalb der Partnerschaft stammen. Dieses Ergebnis ist unabhängig von der Art des Geschlechtsverkehrs, obwohl das Konfidenzintervall im Falle des Analverkehrs bei limitierten Fallzahlen noch recht breit ist und letztlich eine statistische Unsicherheit bezüglich des sehr guten Ergebnisses bleibt. Das heißt, unter den in den Studien untersuchten Bedingungen können wir derzeit zu 95% sicher sein, dass die Ansteckungswahrscheinlichkeit durch rezeptiven Analverkehr unter 4% liegt (Abb. 1). Die Studie wird fortgeführt, um eine präzisere Schätzung zu erhalten.

Papillomaviren

Nicht nur genitale, sondern auch orale HPV-Läsionen sollten Beachtung durch den Behandler finden. HPV-assoziierte Tumoren der Mundhöhle sind bei HIV-Infizierten in ihrer Inzidenz zwar weit weniger erhöht als Anal- oder Zervixkarzinome, aber immer noch doppelt so häufig wie in der Normalbevölkerung. Die Übertragung von Frau auf Mann durch Oralverkehr scheint häufiger zu sein als umgekehrt. Spontane Clearance ist häufig, ebenso aber Rezidive. In Hinblick auf die HPV-Vakzine ist ein Schutz gegenüber HPV-Infektionen an allen anatomischen Stellen zu erwarten. Aufgrund der Datenevidenz umfasst die Impfempfehlung in den USA mittlerweile auch Buben zwischen 11 und 21 Jahren. In Österreich ist seit Anfang dieses Jahres eine (zweimalige) kostenlose HPV-Vakzinierung für Mädchen und Buben vom 9. bis zum 12. Lebensjahr erhältlich. In Studien konnte bereits gezeigt werden, dass bei Kindern unter 15 Jahren 2 Impfdosen ausreichend Schutz bieten.

In weiterer Zukunft könnte eine sehr immunogene Impfung mit nur einer Impfdosis eine wichtige Rolle, vor allem auch in Entwicklungsländern, spielen. Zudem ist ein monovalenter Impfstoff (erweitert um die HPV-Typen 45, 31, 33, 52 und 55) in Entwicklung. Damit könnten rund 90% aller Zervixkarzinome verhindert werden. Auch wird an einer Masern-HPV-Kombinationsimpfung gearbeitet.

Enger körperlicher Kontakt ist nicht nur ein Risikofaktor für klassische sexuell übertragbare Krankheiten (STD) – dies zeigt ein Ausbruch von Meningokokkeninfektionen unter Männern, die Sex mit Männern haben (MSM) in New York. Hierbei fand sich eine Häufung bei HIV-positiven MSM, fatale Verläufe waren häufiger und mit einem niedrigen CD4-Zellwert assoziiert.

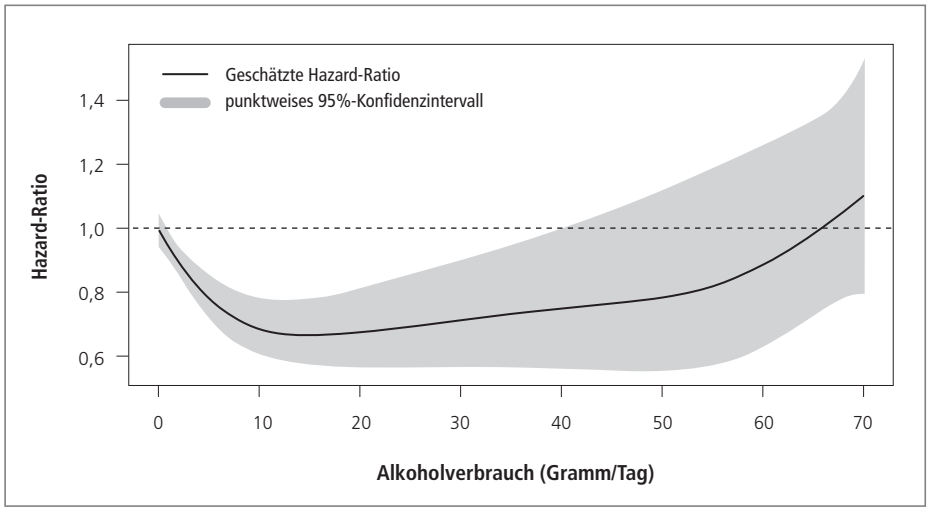


Abb. 2: Schweizer HIV-Kohorte: Einfluss von Alkoholkonsum auf die kardiovaskuläre Mortalität

Performance, die mehr bewegt.

STRIBILD®: Das Gesamtkonzept.

- Schnelle und robuste Wirksamkeit für ein breites Patientenspektrum[1–5]
- Hohe Therapietreue aufgrund überzeugender Verträglichkeit[2–5]
- Der neue STR-Standard für Ihre HIV-Patienten

Fachkurzinformation zu Inserat siehe Seite 51

LITERATUR

1. Fachinformation STRIBILD®; Stand September 2013.
2. DeJesus E, et al. Lancet 2012; 379 (9835): 2429–2438.
3. Sax P, et al. Lancet 2012; 379 (9835): 2439–2448.
4. Zolopa A, et al. J Acquir Immune Defic Syndr 2013; 63(1): 96–100.
5. Rockstroh JK, et al. J Acquir Immune Defic Syndr 2013 Jan 18. [Epub ahead of print].

Fachkurzinformation siehe Seite XX

STRIBILD®

Elvitegravir 150mg/ Cobicistat 150mg/ Emtricitabine 200mg/ Tenofovirdisoproxil (als Fumarat) 245mg

GILEAD

Gilead Sciences GesmbH · Wagramer Straße 19 · 1220 Wien

Erstellt: April 2014; HIV1/AT/14-04/PM/1140a

Worauf bei der Verordnung von STRIBILD® geachtet werden sollte:

1. Patienten, die bereits eine Behandlung mit TDF aufgrund von Nierentoxizität abgesetzt haben, dürfen nicht mit STRIBILD® behandelt werden.
2. Bei Patienten sollte vor Beginn der Behandlung mit STRIBILD® die Kreatinin Clearance berechnet und die Glukose- und Proteinkonzentration im Urin bestimmt werden.
3. Bei Patienten mit einer Kreatinin Clearance unter 70 ml/min sollte keine Therapie mit STRIBILD® eingeleitet werden.
4. Kreatinin Clearance, Serumphosphat, Glukose- und Proteinkonzentration im Urin sollten alle 4 Wochen während des ersten Behandlungsjahres und danach alle 3 Monate überwacht werden.
5. Cobicistat hemmt die tubuläre Sekretion von Kreatinin und kann einen leichten Anstieg des Serumkreatinins und eine leichte Abnahme der Kreatinin Clearance bewirken, ohne die renale glomeruläre Funktion zu beeinträchtigen. Patienten, bei denen ein gesicherter Anstieg des Serumkreatinins von mehr als 26,5 µmol/l (0,3 mg/dl) gegenüber dem Ausgangswert vorliegt, sollten hinsichtlich der renalen Sicherheit engmaschig überwacht werden.
6. Wenn eine Kreatinin Clearance von < 50 ml/min bestätigt ist oder der Serumphosphatspiegel auf < 0,32 mmol/l (1,0 mg/dl) sinkt, sollte die Behandlung mit STRIBILD® abgesetzt werden.
7. STRIBILD® sollte aufgrund eines erhöhten Risikos renaler Nebenwirkungen (bedingt durch die TDF-Komponente in STRIBILD®) nicht gleichzeitig mit oder kurz nach nephrotoxischen Arzneimitteln angewendet werden.

Neue Studiendaten

In der Studie NEAT 001/ANRS wurden naive Patienten randomisiert 1:1 Prezista (800mg OD) + Raltegravir (RAL) BID versus Prezista OD + Truvada (TVD) zugeteilt und über 96 Wochen nachverfolgt. 93% der Patienten (TVD + Darunavir/r) versus 89% (Darunavir/r + RAL) waren nach 96 Wochen unter der Nachweisgrenze. Die Nichtunterlegenheit (im Rahmen von 9%) konnte gezeigt werden. Etwas mehr Patienten mit >100.000 Viruskopien zu Baseline, die Raltegravir und Darunavir/r (DRV/r) (36% vs. 27%) erhalten hatten, hatten ein virologisches Versagen, welches allerdings grenzwertig nicht signifikant (p=0,09) war. 5 von 28 Patienten (RAL/DRV/r) vs. 0 von 13 (TVD/DRV/r) hatten Resistenzmutationen: 1x K65R, 5x N155H. 4 von 5 Patienten mit Resistenzen gegenüber Integraseinhibitoren hatten eine Viruslast jenseits der 500.000 Kopien. Nebenwirkungen von Grad 3/4 traten nicht auf. Bei den Patienten im Truvada-Arm zeigte sich eine Abnahme der eGFR um 3,9 versus 0ml/min/kg bei jenen im Raltegravir-Arm. Resümee: Die Nichtunterlegenheit wurde gezeigt, Vorsicht ist allerdings mit der Nuke-freien Kombination DRV und RAL bei therapienaiven Patienten mit sehr hohen Viruslasten geboten. Hier kommt es möglicherweise zu mehr Versagern, auch mit Resistenzentwicklung.

In der Open-label-Studie ACTG 5257 wurden naive Patienten randomisiert 1:1:1 Atazanavir/r (ATV/r), Darunavir/r oder Raltegravir jeweils mit Truvada zugeteilt und 96 Wochen nachverfolgt. Somit wurden alle zu Studienbeginn als Erstlinientherapie empfohlenen ART-Regime außer Efavirenz (EFV) miteinander verglichen. Bezüglich des virologischen Endpunktes waren alle Therapien vergleichbar (in einem Rahmen von ±10%). Bezüglich des kombinierten Endpunktes Tolerabilität und Toxizität war Raltegravir jeweils dem geboosterten Darunavir und Atazanavir überlegen. Als Ursache für das bessere Abschneiden von Raltegravir ist in dieser Open-label-Studie eine erstaunlich hohe Rate an Therapieabbrüchen bei Atazanavir (16%), hauptsächlich aufgrund einer Hyperbilirubinämie, sowie bei Darunavir (5%), aufgrund von gastrointestinalen Nebenwirkungen, zu erheben. Wären Patienten mit einer genetischen Disposition gegenüber der Atazanavir-induzierten Hyperbilirubinämie, die an sich harmlos ist, von der Studienteilnahme ausgeschlossen worden, so wäre das Ergebnis wahrscheinlich anders ausgefallen. Die Versager unter Raltegravir hatten häufiger Resistenzmutationen. Raltegravir zeigte jedoch einen Vorteil in Form niedriger Lipidwerte (LDL und Triglyzeride) und einer höheren Knochendichte verglichen mit den PI.

Die LATTE-Studie untersuchte die orale Induktionstherapie über 24 Wochen mit dem neuen Integrasehemmer GSK-744 in 3 Dosierungen mit 2 NRTI gefolgt von einer Therapievereinfachung über 48 Wochen mit GSK-744 und 25mg Rilpivirin. Verglichen wurden die 3 Studienarme mit der Kombination aus 2 NRTI und Efavirenz über den gesamten Zeitraum. Die Viruslasten zu Baseline waren eher niedrig angesiedelt (im Median 30.000 Kopien); es zeigte sich zum Ende der Erhaltungsphase eine vergleichbare virologische Suppressionsrate (93% vs. 94% unter der NWG). Nur ein Patient hatte ein virologisches Versagen mit einer Integraseinhibitorresistenz. Das Besondere ist, dass sowohl für GSK-744 als auch für Rilpivirin neue Formulierungen mit sehr langer Halbwertszeit entwickelt werden, was eine einmal wöchentliche (oder sogar einmal monatliche) Gabe möglich machen wird. Interessant wären diese Long-acting-Formulierungen sicherlich auch in der Prävention (einige Erfolg versprechende tierexperimentelle Arbeiten mit GSK-744 als „pre-exposure prophylaxis“ [PreP] wurden auch vorgestellt) und in Entwicklungsländern. Problematisch ist sicherlich die denkbare Resistenzentwicklung im Falle eines „lost to follow-up“ (LTFU).

Einen sehr dominanten Platz haben auf der CROI erneut die HCV-Therapien eingenommen. Die insgesamt sehr guten Wirksamkeitsdaten seien hier nur von einer Studie erwähnt. Die SYNERGY-Studie verglich 12 Wochen Sofosbuvir/Ledipasvir Dualtherapie jeweils mit 6 Wochen Sofosbuvir/Ledipasvir in Kombination mit einem experimentellen NS5A-Inhibitor (GS-9669) oder einem neuen PI (GS-9451) über 6 Wochen. Von 60 Patienten mit Genotyp 1 wurden 59 geheilt, bereits nach 14 Tagen war keine HCV-RNA mehr nachweisbar. Die Verträglichkeit war sehr gut. 15% der Patienten in der Sofosbuvir/Ledipasvir-Gruppe hatten eine Leberzirrhose, weshalb über die Wirksamkeit bei solchen Patienten noch wenig gesagt werden kann. Eine 4-wöchige Therapiedauer soll evaluiert werden.

Neues zu Statinen in der HIV-Therapie

Einige Studien befassten sich auch mit dem Thema Statine und HIV-Infektion. So führte Rosuvastatin bei 150 Patienten in der SATURN-HIV-Studie neben reduziertem LDL-Cholesterin auch zu niedrigeren Inflammationsmarkern (sCD14, IP-10 und sCD163) und einer verbesserten Nierenfunktion (niedrigere Cystatin-C-Spiegel). Die Insulinresistenz schien aber unter Rosuvastatin zuzunehmen. Eine weitere Studie aus der amerikanischen Veteranen-Kohorte zeigte einen schnelleren CD4-Anstieg unter Statintherapie, auch hier kann ein hemmender Einfluss der Statine auf Inflammation und Immunaktivierung vermutet werden.

Einfluss von Alkoholkonsum auf kardiovaskuläre Mortalität

Eine interessante Arbeit aus der Schweizer HIV-Kohorte zeigt einen protektiven Effekt eines moderaten Alkoholkonsums auf die kardiovaskuläre Mortalität, ein Effekt, der auch schon bei nicht HIV-infizierten Menschen beobachtet worden ist. Die J-Kurve in Abbildung 2 legt nahe, dass ein schädlicher Effekt auf diesen Endpunkt erst bei relativ viel Alkoholkonsum zu erwarten ist. ■

Autoren:
Dr. Alexander Zoufaly
Facharzt für Innere Medizin, Infektiologie
Sozialmedizinisches Zentrum Süd –
Kaiser-Franz-Josef-Spital mit
Gottfried von Preyer'schem Kinderspital, Wien
E-Mail: alexander.zoufaly@wienkav.at

Priv.-Doz. Dr. Katharina Grabmeier-Pfistershammer
Universitätsklinik für Dermatologie
Medizinische Universität Wien
E-Mail: katharina.grabmeier-pfistershammer
@meduniwien.ac.at

CROI 2014

Neue pharmakologische Studiendaten

Bei der diesjährigen Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) standen die pharmakokinetischen Studien der neuen Hepatitis-C-Substanzen zur interferonfreien Therapie im Vordergrund. Während in Vorträgen die Interaktionen von Sofosbuvir (SBV), Simeprevir (SPV), Daclatasvir (DCV), Asunaprevir (ASV)und Ledipasvir (LDV) mit der antiretroviralen Therapie (ART) zusammengefasst wurden,[1] stellte Univ.-Prof. Dr. Jürgen Rockstroh, Leiter der Abteilung für Infektiologie/ HIV, Universitätsklinikum Bonn, Daten zu Faldaprevir (FDV) vor.

L. Meemken, Wien

Präsentierte Daten

FDV 120mg QD mit DRV/r und ATV/r – FDV 240mg QD mit RAL und EFV

Rockstroh et al präsentierten eine Studie mit Daten zu FDV. 297 Patienten bekamen FDV mit einer ART bestehend aus Atazanavir/Ritonavir (ATV/r) (n=12), Darunavir/Retonavir (DRV/r)(n=55), Efaviranz (EFV)(n=84), Raltegravir RAL (n=143) und anderen (n=3). Da FDV über das Isoenzym CYP3A4 abgebaut wird, wurde für Patienten unter HIV-Proteaseinhibitoren (HIV-PI) eine geringe FDV-Dosis von 120mg 1x täglich (QD) gewählt, für diejenigen unter EFV und RAL eine höhere FDV-Dosis von 240mg QD. Alle Kombinationen wurden gut vertragen. In der Gruppe mit FDV 120mg QD kam der Booster-Effekt zum Tragen. Die FDV-Spiegel lagen bei DRV/r höher als bei RAL (2.010ng/ml vs. 1.390ng/ml).

In der Gruppe mit FDV 240mg sanken die FDV-Spiegel unter EFV stärker als unter RAL (1.250ng/ml vs.4.840ng/ml). Doch die Spiegelschwankungen waren klinisch nicht relevant. Der 2,5-fache Anstieg der RAL-Spiegel lässt sich über die Hemmung des P-Glykoproteins durch FDV erklären. Kein Patient klagte über Nebenwirkungen. Keine Therapie musste umgestellt werden. Keine Spiegelschwankungen zeigten DRV/r, EFV und TDF.[2]

Joseph et al kamen mit RAL 400mg BID und FDV 240mg QD bei 24 HIV/ HCV-negativen Patienten zu dem gleichen Ergebnis.[3] Auch in einer Substudie wurden für ATV/r mit FDV 120mg QD nur minimale Spiegelschwankungen gemessen. Die Patienten zeigten ein vergleichbares Nebenwirkungsprofil, insbesondere in Bezug auf das Bilirubin.[4]

DCV 30mg: ATV/r; DCV 90mg: EFV; DCV 60mg: Ciclosporin, Tacrolimus

Bifano et al untersuchten die Interaktion zwischen Daclatasvir (DCV) und Ciclosporin bzw. Tacrolimus. DCV wird über CYP3A4 abgebaut, sodass Proteaseinhibitoren, wie z.B. ATV/r, und NNRTI, wie z.B. EFV, mit unterschiedlichen DCV-Dosen (30mg bzw. 90mg) kombiniert werden. Da DCV selbst kein CYP3A4-Inhibitor ist, wurde keine Interaktion mit DCV 60mg oder Tacrolimus 5mg festgestellt. Bei Ciclosporin stieg die Area under the Curve (AUC) um 40% an, verursacht durch den inhibitorischen Effekt des DCV auf das P-Glykoprotein. Bifano et al stufen den Anstieg als klinisch nicht relevant ein.[5]

MK-8742: unter HIV-PI erhöhte, unter EFV erniedrigte Spiegel

Yeh at al stellten bei der neuen Generation von HCV-NS3/4a-Proteaseinhibitoren MK-5172 mit RAL bzw. TDF keine klinisch signifikante Interaktion fest.[6] MK-5172 wird mit MK-8742, einem HCV-NS5A-Replikationskomplexinhibitor, kombiniert. MK-8742 wird über CYP3A4 abgebaut und von P-Glykoprotein und OATP transportiert. Während sich die Spiegel von ATV, LPV und DRV nur minimal um 7%, 2% und 5% hoben, stieg die MK-8742-AUC unter ATV/r 7,76-fach, unter LPV/r 3,71-fach und unter DRV/r 1,66-fach an. Dies wird auf den inhibitorischen Effekt der HIV-PI auf CYP3A4 zurückgeführt.[7] Während RAL mit MK-8742 kombinierbar ist, sanken unter EFV die MK-8742-Spiegel um 54%. EFV induziert CYP3A4.[8]

Was bietet die HIV-Therapie an neuen pharmakokinetischen-Daten?

Fixkombination ATV/Cobi möglich

Tao et al stellten im Zuge der Beantragung der Zulassung für die Fixkombination ATV/Cobi in den USA Daten zur Bioäquivalenz vor. Cobicistat hat ähnliche Booster-Eigenschaften wie RTV. In einer Phase-III-Studie

wurde bereits die vergleichbare Effektivität und Sicherheit von ATV/Cobi 300/150mg gegenüber ATV/r 300/100mg gezeigt. Nun folgte in einer open-label Cross-over-Studie bei 64 Probanden die Bewertung der Bioäquivalenz der Fixkombination mit den individuellen Substanzen ATV 300mg und Cobi 150mg.[9]

Nukleosidsparendes Regime: RPV 25mg QD + DRV/r 800/100mg QD

Jackson et al präsentierten die pharmakokinetischen Daten von 25 HIV-Patienten unter Rilpivirin (RPV) und DRV/r. DRV- und RTV-Spiegel waren mit historischen Kontrollen vergleichbar, das QT-Intervall veränderte sich nicht zur Baseline, die Nebenwirkungen übertrafen nicht Grad 2 und die virologische Wirkung war gegeben. Der Autor schlussfolgert, dass dieses Regime ein Potenzial für ein nukleosidsparendes First-Line-Regime aufweist.[10]

ATV-Spiegel korrelieren mit Nebenwirkungen

Gervasoni et al zeigten, dass erhöhte Plasmaspiegel Nebenwirkungen auslösen können. Bei 45% von 273 Patienten einer Klinik in Mailand lagen die ATV-Spiegel nicht im therapeutischen Bereich (100–800ng/ml). Patienten mit Nephrolithiasis, Hyperbilirubinämie, Hypercholesterinämie und Hypertriglyzeridämie hatten signifikant höhere ATV-Spiegel als Patienten ohne ATV-Komplikationen. Die Assoziation wurde durch eine multivariate Regressionsanalyse bestätigt. RTV und Rosuvastatin beeinflussten als unabhängiger Faktor die ATV-Spiegel.[11]

Interaktionspotenzial der HIV-Begleitmedikation?

Kombination von RAL mit Atorvastatin möglich

Blonk et al zeigten, dass Simvastatin und Lovastatin mit PI und NNRTI kontraindiziert sind. Pravastatin, aber auch niedrig dosiertes Atorvastatin und Rosuvastatin werden mit der ART bevorzugt. Das Potenzial für Interaktionen von RAL mit Statinen ist aufgrund der RAL-Abbauwege geringer. Sie stellten sicher, dass RAL mit Atorvastatin ohne Dosisanpassung möglich ist.[12]

LPV/r mit 3-Monats-Spritze zur Kontrazeption möglich

Cohn et al konnten zeigen, dass Lopinavir/Ritonavir (LPV/r) mit Depotmedroxyprogesteronacetat (DMPA) kombiniert werden kann. 24 HIV-positive Frauen vertrugen die Kombination gut. Es kam zu keiner Ovulation, die DMPA-Spiegel lagen 46% höher als in historischen Kontrollen, doch Nebenwirkungsart und -stärke waren vergleichbar. Auf Nebenwirkungen ist zu achten.[13]

Rifampicin (RIF) kombinierbar mit RAL-Dosis von 800mg BID

Der RAL-Abbau wird über UGT1A1 von RIF induziert. Deshalb wird in der Kombination eine erhöhte RAL-Dosis von 800mg BID empfohlen. Reynolds et al bestätigen diese Empfehlung. Sie untersuchten den Effekt von RIF 900mg 3x pro Woche mit RAL 400mg bzw. 800mg/Woche bei 16 HIV/TB-negativen Patienten. RAL 400mg erhöhte zwar die C_{max} von RAL um 16%, die C_{12h} aber fiel um 40%. Unter RAL 800mg BID stieg die C_{max} von RAL um 76%, die C_{12h} fiel aber nur um 11%. RAL 800mg BID wurde gut toleriert und erzielte eine vergleichbare C_{12h} gegenüber RAL alleine.[16]

Testung auf CYP2B6-Polymorphismus unter EFV + RIF

EFV stellt eine der wenigen Optionen zur Kombination mit RIF dar. Deshalb wird die Kombination mit EFV 800mg BID bei Patienten mit mehr als 60kg befürwortet. Doch bei CYP2B6-poor-Metabolisierern ist der EFV-Abbau reduziert, wodurch verstärkte Toxizitäten ausgelöst werden können.

Dass Slow-Metabolisierer wirklich höhere C_{min}-Werte als die übrigen Patienten aufweisen, zeigten Luetkemeyer et al. Bei 32 STRIDE-Probanden wurden die EFV-C_{min}-Werte mit ihrem CYP2B6-Genotyp verglichen. Die medianen C_{min}-Werte der Slow-Metabolisierer waren konsistent höher (6,8µg/ml mit bzw. 5,43µg/ml ohne RIF) als die der Intermediate- und Extensive-Metabolisierer (1,46µg/ml mit, 1,84µg/ml ohne bzw. 1,40µg/ml mit und 1,65µg/ml ohne RIF).[17]

Zusammenfassung

Während in der HIV/HCV-Therapie die Interaktionen durch die neuen Substanzen, die intensiv über CYP3A4 abgebaut und über diverse Transporter aus dem Körper geschleust werden, stark zunehmen, stabilisieren und verfestigen sich die pharmakokinetischen Daten zum Potenzial der Interaktionen der HIV-Therapie mit der übrigen Begleitmedikation.

Literatur:

[1] *Puoti M: HIV and the liver. Future challenges in treating HIV/HCV coinfection. CROI 2014: Vortrag in Session C*

[2] *Rockstroh JK et al: Pharmacokinetic of faldaprevir and antiretrovirals in patients with HIV/HCV coinfection. CROI 2014: abstr 497*

[3] *Joseph D et al: Effect of faldaprevir on raltegravir pharmacokinetics in healthy volunteers. CROI 2014: abstr 501*

[4] *Nelson M et al: Effect of faldaprevir on atazanavir pharmakokinetic in patients with HIV/HCV coinfection. CROI 2014: abstr 499*

[5] *Bifano M et al: No clinically relevant interactions between daclatasvir and cyclosporine or tacrolimus. CROI 2014: abstr 502*

[6] *Yeh WW et al: No meaningful pk interaktion between HCV protease inhibitor MK-5172 and tenofovir or raltegravir. CROI 2014: abstr 500*

[7] *Yeh WW et al: Ritonavir-boosted atazanavir, lopinavir & darunavir increase HCV NS5A inhibitor MK-8742 levels. CROI 2014: abstr 638*

[8] *Yeh WW et al: Pharmacokinetic interaction between the HCV NS5A inhibitor MK-8742 and efavirenz. CROI 2014: abstr 498*

[9] *Tao X et al: Atazanavir/cobicistat fixed- dose combination is bioequivalent to the separate agents. CROI 2014: abstr 525*

[10] *Jackson AGA et al: Rilpivirin with darunavir/ritonavir: pharmacokinetics & safety in HIV-therapy-naive patients. CROI 2014: abstr 507*

[11] *Gervasoni CJP et al: Correlation between atazanvir concentration, clinical covariates and side effects. CROI 2014: abstr 511*

[12] *Blonk M et al: A pharmacokinetic drug-drug interaction study between raltegravir and atorvastatin. CROI 2014: abstr 513*

[13] *Cohn SE et al: Pk study of depot medroxyprogesteron acetate in HIV + women on lopinavir/ritonavir: ACTG 5283. CROI 2014: abstr 514LB*

[14] *Farenc C et al: Rifapentine once-weekly dosing effect on efavirenz, emtricitabine and tenofovir. CROI 2014: abstr 493*

[15] *Podany AT et al: Efavirenz pharmacokinetics in HIV+ persons receiving rifapentene and isoniazid for TB prevention. CROI 2014: abstr 105*

[16] *Reynolds HE et al: Pharmacokinetics of raltegravir 400 vs 800mg BID with intermittent rifampicin dosed thrice weekly. CROI 2014: abstr 496*

[17] *Luetkemeyer A et al: Relationship between efavirenz trough & CYP 2D6 genotypes with rifampicin-based TB therapy in stride. CROI 2014: abstr 494*

Autorin:
Leonie Meemken, Pharmazeutin
INXFO GbR
E-Mail: lme@inxfo.de

KALETRA speziell für alle, die auf der ganzen Welt zu Hause sind

KALETRA®
(lopinavir/ritonavir)
Die Zukunft beginnt. Jetzt.

KALETRA ist GLOBAL:
KALETRA/ALUVIA ist in 170 Ländern der Welt zugelassen oder eingereicht[1]

KALETRA ist DISKRET:
Nicht mahlzeitenabhängig[2]
Keine Kühlung notwendig[2]

KALETRA ist FLEXIBEL:
Einnahme 1x oder 2x täglich[2]

[1] AbbVie, data on file, Stand 2012
[2] Kaletra 200mg/50mg Filmtabletten Fachinformation, Stand 01/2013

abbvie

ATKAL130217-02052013 / Fachkurzinformation auf Seite 51 / AbbVie GmbH, Perfektastraße 84A, 1230 Wien

HIV-Therapie

Mit Dolutegravir neue Maßstäbe setzen

Mit dem neuen Integrasehemmer Dolutegravir gelang in den Zulassungsstudien in Kombination mit zwei NRTI bei therapienaiven Patienten eine rasche Reduktion der HIV-1-Viruslast und eine anhaltende Kontrolle der Virusbelastung mit mindestens 85% der Patienten unter der Nachweisgrenze zu Woche 48. Dieser Effekt wird kaum mehr zu übertreffen sein, wie Experten in dem Symposium „Neue Maßstäbe setzen“ im Rahmen der Aids- und Hepatitis-Tage in München festhielten.

Drei große, gut gepowerte Studien bei therapienaiven und vorbehandelten Patienten belegten nicht nur die statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber Efavirenz, geboostertem Darunavir und Raltegravir; darüber hinaus zeigten sie auch eine gute Resistenzbarriere für Dolutegravir, selbst im Falle eines Therapieversagens. Dolutegravir zeichnet sich weiterhin durch eine im Allgemeinen gute Verträglichkeit, ein geringes Interaktionspotenzial und eine einfache Anwendung – einmal täglich unabhängig von der Nahrungsaufnahme – aus.

Studien-Portfolio bei therapienaiven Patienten

Die Wirksamkeit und die Verträglichkeit der HIV-Therapie haben gegenwärtig einen sehr hohen Stand erreicht. Für Dolutegravir (Tivicay®) ist dies durch drei klinische Studien an therapienaiven HIV-infizierten Erwachsenen gut dokumentiert. Teilnehmen konnten Patienten mit einer Viruslast von ≥1.000 Kopien pro Milliliter (c/ml). Das Studienprogramm umfasst insgesamt 2.139 therapienaive Patienten. „Die Ergebnisse legen die Latte für zukünftige Studien sehr hoch“, urteilte Priv.-Doz. Dr. Markus Bickel, Frankfurt (Abb. 1).

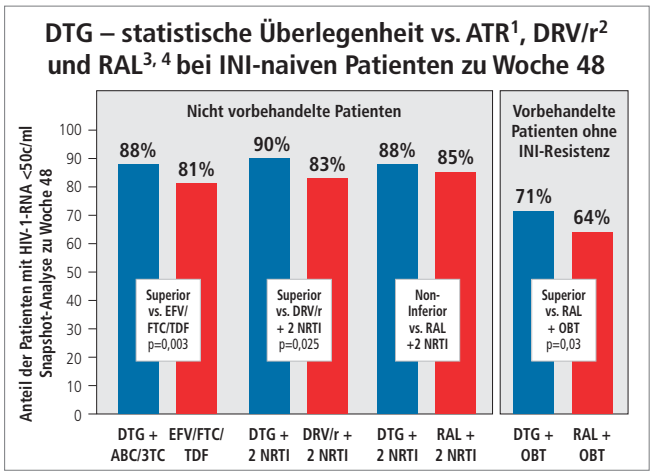


Abb. 1: Anteil der Patienten mit Reduktion der Viruslast unter die Nachweisgrenze in verschiedenen Studien im Überblick (Daten nach 48 Wochen)[1–4]

Vorteil durch geringere Abbruchrate

In der randomisierten, multizentrischen, doppelblinden placebokontrollierten SINGLE-Studie erhielten 414 Patienten 50mg Dolutegravir (DTG) plus Abacavir/Lamivudin (ABC/3TC) einmal täglich, die Vergleichsgruppe mit 419 Patienten erhielt Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir (EFV/FTC/TDF).[1] Knapp ein Drittel der Patienten wies zu Studienbeginn eine hohe Viruslast (>100.000c/ml) auf.

Die Snapshot-Analyse zeigte nach 96 Wochen eine statistisch signifikante Überlegenheit der DTG-Gruppe: Bei 80% der Patienten versus 72% (p=0,006) in der Kontrollgruppe lag die HIV-1-RNA zu diesem Zeitpunkt unter der Nachweisgrenze (<50c/ml). Das virologische Ansprechen trat in der DTG-Gruppe früher ein: 28 Tage unter DTG vs. 84 Tage unter EFV (p<0,0001).

Weiterhin stieg die CD4-Zellzahl signifikant stärker an. Dies sei wahrscheinlich als Zeichen einer rascheren Immunrekonstitution durch das schnellere Absinken der Viruslast zu erklären, meinte Bickel.

Das Auftreten eines virologischen Versagens war in beiden Gruppen jedoch gleich verteilt. Der Vorteil in der Snapshot-Analyse war vor allem auf eine niedrigere Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen in der DTG-Gruppe zurückzuführen, erklärte Bickel. Im DTG-Arm wurden darüber hinaus keine Mutationen beobachtet, auch nicht bei Patienten mit virologischem Versagen, während im EFV/FTC/TDF-Arm einige Resistenzen gegen NRTI oder NNRTI auftraten.

Rasche Reduktion der Viruslast

In der open-label Phase-III-Studie FLAMINGO[2] kamen 50mg DTG oder 800mg Darunavir geboostert mit 100mg Ritonavir (DRV/r) zusätzlich zu zwei NRTI nach Wahl der behandelnden Ärzte zum Einsatz. Ein Viertel der Patienten war hochvirämisch (>100.000c/ml). Die Snapshot-Analyse nach 48 Wochen ergab wiederum, dass die DTG-Gruppe überlegen war: 90% versus 83% erreichten eine Viruslast unter der Nachweisgrenze (p=0,025). Auch hier erfolgte das virologische Ansprechen in der DTG-Gruppe rascher. Nur 2% (DTG) bzw. 4% (DRV/r) brachen die Therapie bis Woche 48 wegen Nebenwirkungen ab. „Eine so niedrige Abbruchrate wäre noch vor wenigen

Jahren undenkbar gewesen“, meinte Bickel. Während der Effekt beider Therapien bei Patienten mit einer Viruslast ≤100.000c/ml ähnlich war, zeigte sich bei hochvirämischen Patienten für DTG ein statistisch signifikanter Vorteil von 93% versus 70%.

In der randomisierten, doppelblinden placebokontrollierten SPRING-2-Studie[3] wurde 50mg DTG einmal täglich vs. 400mg Raltegravir (RAL) zweimal täglich in Kombination mit zwei NRTI eingesetzt. Knapp 30% der Patienten gehörten der hochvirämischen Subgruppe an. Beide Therapien erzielten hervorragende Ergebnisse: Nach 96 Wochen befanden sich 81% (DTG) bzw. 76% (RAL) der Patienten mit der Viruslast unter der Nachweisgrenze. In beiden Gruppen nahm die Virämie sehr schnell ab, sodass die meisten Patienten schon in Woche 8 eine Viruslast <50c/ml erreicht hatten. Bei Patienten mit einer Viruslast ≤100.000c/ml waren beide Therapien vergleichbar effektiv, während DTG bei hochvirämischen Patienten einen signifikanten Vorteil zeigte. Die Art der dualen NRTI-Backbone-Therapie hatte keine Auswirkungen.

Effektiv auch bei vorbehandelten Patienten

In der SAILING-Studie[4] erhielten 715 Patienten nach Versagen einer Vortherapie (HIV-1-RNA >400c/ml) 50mg DTG einmal täglich oder 400mg RAL zweimal täglich kombiniert mit einer optimierten Backbone-Therapie. Bei etwa der Hälfte der Patienten lag eine Resistenz gegen drei oder mehr Wirkstoffklassen vor, und 30% wiesen eine Viruslast von >50.000c/ml auf. DTG erwies sich bei diesen vorbehandelten Patienten gegenüber RAL als überlegen: Adjustiert für die initiale Viruslast und die Backbone-Therapie erreichten 71% versus 64% der Patienten nach 48 Wochen eine Viruslast von <50c/ml (p=0,03) „Diese Studie kann als bestandener Härtetest für die Potenz der Substanz gelten“, kommentierte es Bickel.

Die gezeigte Wirksamkeit von DTG ist ein tragendes Argument, wenn es um die Therapieentscheidung geht. Aber als wichtigstes Kriterium gaben Betroffene in der englischen Patientenbefragung „Baseline 2013“ an, dass die Therapie wenige Nebenwirkungen verursachen soll.[5] Ein Parameter, der dafür steht, ist die Abbruchrate in klinischen Studien. „Bei DTG haben wir hier mit rund 2 Prozent schon ein sehr gutes Niveau erreicht im Vergleich zu älteren Medikamenten wie EFV/FTC/TDF mit etwa 10 Prozent“, so Priv.-Doz. Dr. Christoph Wyen, Köln.

Dolutegravir erfüllt alle Anforderungen

- Reduktion der Viruslast bei therapienaiven Patienten schneller als EFV/FTC/TDF und DRV/r
- Bisher keine Resistenzentwicklung bei therapienaiven Patienten beobachtet
- Im Allgemeinen gute Verträglichkeit, geringe Abbruchraten
- Einmal tägliche nahrungsunabhängige Gabe
- Geringes Interaktionspotenzial

Die Erfahrung aus der Praxis zeige allerdings, dass etwa 30% der Patienten unter Alltagsbedingungen ihre Therapie wegen Unwirksamkeit oder Nebenwirkungen im ersten Jahr wechseln, erklärte Univ.-Prof. Dr. Georg Behrens, Hannover. Um dies zu vermeiden, muss der Arzt vor Beginn einer Therapie mit dem Patienten besprechen, welche Nebenwirkungen für ihn tolerierbar sind. Denn die Substanzen unterscheiden sich in ihrem Nebenwirkungsprofil. Dass in der FLAMINGO-Studie weniger Patienten die Therapie mit DTG abbrachen als diejenigen unter DRV/r, war vor allem auf die geringere Inzidenz von Diarrhö zurückzuführen. Die niedrigere Abbruchrate im Vergleich zu EFV/FTC/TDF in der SINGLE-Studie war insbesondere der geringeren Inzidenz von Schwindel und Albträumen zu verdanken.

Hohe Resistenzbarriere

Bisher sind unter DTG bei therapienaiven Patienten noch keine neuen Resistenzen aufgetreten, die einer langfristig erfolgreichen Therapie im Wege stehen könnten. „DTG besitzt offenbar im Vergleich zu EFV/FTC/TDF oder RAL eine sehr hohe Resistenzbarriere“, so Wyen.

Patienten wollen heute eine einfache Therapie, die sie im Alltag möglichst wenig beeinträchtigt. „Einfach ist eine Therapie, die eine gute Kombination aus Verträglichkeit, Einnahmekomfort und Sicherheit bietet“, hob Wyen hervor. Wichtig ist zunächst, dass die Medikation einmal täglich eingenommen werden kann. Dies ist mit DTG und einigen anderen modernen Medikamenten möglich. Ein weiterer Punkt für die Praktikabilität der Therapie – vor allem für Menschen mit unregelmäßigem Arbeitsalltag – ist, ob die Einnahme unabhängig von der Nahrungsmittelaufnahme ist. Dies ist sowohl bei DTG als auch RAL der Fall. Schließlich müssen für die Therapieauswahl noch Interaktionen mit anderen Medikamenten berücksichtigt werden. Hier zeichnet sich DTG durch ein sehr geringes Interaktionspotenzial aus.

Auswahl klinisch relevanter Sicherheitsinformationen zu Tivicay®

Kontraindikationen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile; gleichzeitige Einnahme von Dofetilid.

Warnhinweise: Auftreten eines Immun-Reaktivierungs-Syndroms; Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen; Vorliegen der Integrase-Mutation Q148 in Kombination mit mehr als zwei der Sekundärmutationen G140A/C/S, E138A/K/T, L741; engmaschige Überwachung bei gleichzeitiger Gabe von Metformin.

Nebenwirkungen: Die am häufigsten unter Dolutegravir berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen waren Kopfschmerzen, Übelkeit, Durchfall, gastrointestinale Nebenwirkungen.

Für eine vollständige Auflistung der Kontraindikationen, Warnhinweise und Nebenwirkungen siehe Fachinformation auf Seite 52. ■

Literatur:

[1] *Walmsley S et al: N Engl J Med 2013; 369: 1807-1818*

[2] *Feinberg J et al: ICAAC, Sept 2013; Abstract H 1464a*

[3] *Raffi F et al: Lancet Infect Dis 2013; 13(11): 927-935*

[4] *Cahn P et al: Lancet 2013; 382(9893): 700-708*

[5] *https://static.squarespace.com/static/5152d54fe4b0b3e0d1106165/t/5209dd21e4b0f89d3273bdcd/1376378145610/Survey_Results_2013.pdf*

Bericht: Dr. Angelika Bischoff

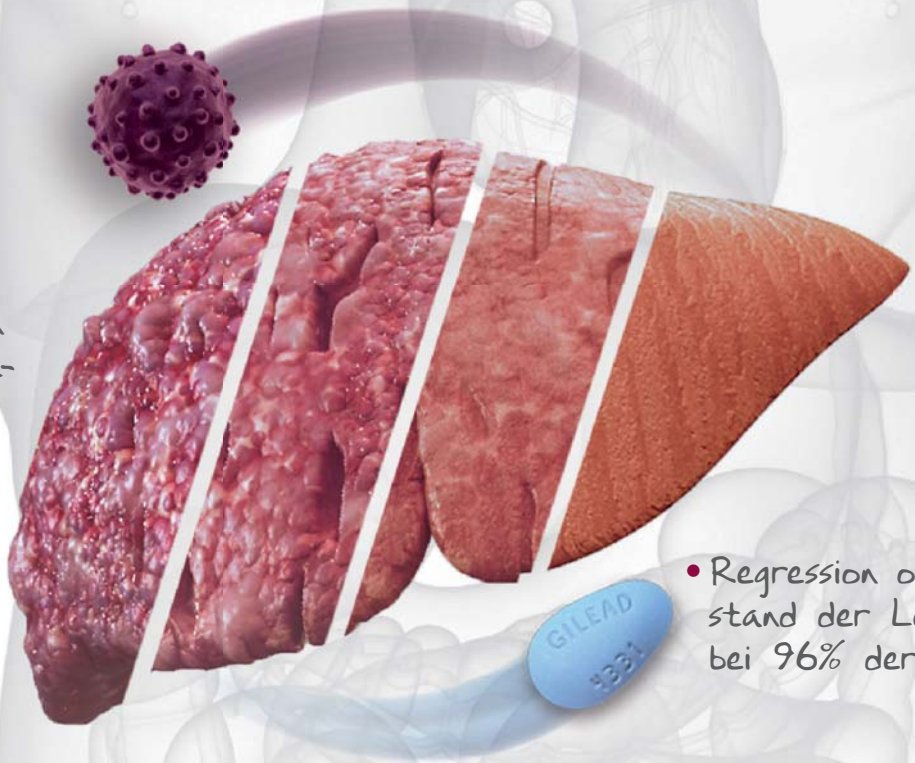
Quelle: 15. Münchner Aids- und Hepatitis-Tage – „Neue Maßstäbe setzen“, Satellitensymposium der Firma ViiV Healthcare, 21. März 2014

VIREAD®
Von der EASL empfohlen[2]
Eine bevorzugte First-Line-Therapie

Viread®

Die richtige Wahl von Anfang an[1]

- HBV-DNA Suppression* bei 99,3% der Patienten[3]



- 0% Resistenzen und keine Kreuzresistenzen[4]
- Regression oder Stillstand der Leberfibrose bei 96% der Patienten[5]
- Reversion der Leberzirrhose bei 74% der zirrhotischen Patienten[5]

Viread®
Tenofovirdisoproxil (als Fumarat) 245 mg

- Es wird empfohlen, die Kreatinin-Clearance bei allen Patienten vor Beginn der Therapie mit VIREAD® zu berechnen.
- Die Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance und Serumphosphat) soll alle 4 Wochen während des ersten Behandlungsjahres und danach alle 3 Monate kontrolliert werden.
- Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung sollte VIREAD® nur eingesetzt werden, wenn der mögliche Nutzen das Risiko überwiegt. Bei erwachsenen Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 30–49 ml/min ist die Anpassung der Dosierung durch Verwendung von VIREAD® 33 mg/g Granulat empfohlen. Alternativ kann eine Anpassung der Dosierungsintervalle von VIREAD 245 mg Filmtabletten gemäß Fachinformation vorgenommen werden. Für erwachsene Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min wird eine Dosisanpassung unter Verwendung von VIREAD® 33 mg/g Granulat empfohlen. Für Patienten, für die das Granulat nicht geeignet ist und die keine andere Therapieoption haben, können verlängerte Dosisintervalle von VIREAD® 245 mg Filmtabletten gewählt werden.
- VIREAD® sollte aufgrund eines erhöhten Risikos renaler Nebenwirkungen nicht gleichzeitig mit Adefovir Dipivoxil oder gleichzeitig/kurz nach nephrotoxischen Arzneimitteln angewendet werden.

Referenz: Fachinformation VIREAD® 245 mg, 204 mg, 163 mg Filmtabletten und 33 mg/g Granulat (November 2013)

Referenzen:
1. Dakin et al., Value Health 2010;13(8):934–945.
2. EASL Clinical Practice Guidelines., J Hepatol 2012;57: 167–185.
3. Marcellin P et al., AASLD 2012; Poster #374.
4. Kitrinos K et al., Hepatology 2013; 59(2):434-442.
5. Marcellin P et al., The Lancet 2012; published online December 10, 2012; http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61425-1.

* HBV-DNA < 400 Kopien/ml nach 6 Jahren

VIR/AT/14-04/MI/1093 Erstellungsdatum: Februar 2014

Fachkurzinformation siehe Seite 51

GILEAD Gilead Sciences GesmbH · Wagramer Straße 19, 1220 Wien

Highlights vom EASL 2014

Innovationen in der HCV-Therapie dominieren den Kongress

Die Dynamik in der Entwicklung neuer HCV-Therapien hat gegenwärtig ein Ausmaß angenommen, das es schwierig macht, den Überblick über die innovativen – und vorwiegend interferonfreien – Therapieregimes zu behalten. Insbesondere Kombinationsschemata werden zunehmend an Bedeutung gewinnen. Im Rahmen eines Post-EASL-Wrap-Up-Meetings am 10. Mai in Wien wurden relevante Einblicke in die Entwicklung der HCV-Therapien präsentiert.

Wie die Kovorsitzende des Meetings, Univ.-Prof. Dr. Petra Munda, Univ.-Klinik für Innere Medizin III, MU Wien, in ihrer Einleitung betonte, dominierte das Thema Hepatitis C (HCV) den diesjährigen Kongress der EASL (European Association for the Study of the Liver) in London. Ergänzend fügte der zweite Vorsitzende, Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Vogel, Direktor der Universitätsklinik für Innere Medizin II, Medizinische Universität (MU) Innsbruck, hinzu, dass „eine enorme Dynamik im Bereich der HCV-Therapien zu verzeichnen ist, eine gewaltige Menge an Informationen präsentiert wurde und zwar de facto vielversprechende Studienergebnisse vorliegen, aber angesichts der Großteils geringen Patientenzahlen wenig evidenzbasierte Daten verfügbar sind, die einen Aufschluss darüber geben könnten, wie das Management der HCV zukünftig ‚sicher' zu gestalten ist". Jedenfalls war es erforderlich, dass die EASL auf die Flut an neuen Studiendaten reagierte und neue Guidelines für 2014 implementierte.[1] Es ist davon auszugehen, dass angesichts der rasanten Entwicklung im Bereich der HCV-Therapie auch im Jahr 2015 revidierte Guidelines veröffentlicht und bis dahin einige sich im Einreichungsprozess befindliche neue Substanzen zur Zulassung kommen werden.

HCV-Therapie – eine revolutionäre Entwicklung

Die Therapie der Hepatitis C begann in den 1980er-Jahren des vorigen Jahrhunderts mit der Interferon(IFN)-Monotherapie, die bekanntlich mit schwersten Nebenwirkungen (AEs) einhergeht und mit der nur moderate Ergebnisse erzielt werden können. Die Einführung von pegyliertem IFN (PEG) und der daraufhin erfolgten Kombination mit Ribavirin (RBV) führte zwar zu einer Verbesserung der Responserate, die AEs unter dieser Kombination sind dennoch beachtlich. Erst durch die Einführung der beiden Proteaseinhibitoren (PI) Boceprevir und Telaprevir und ihrem Zusatz zu PEG/RBV konnten zumindest bei Genotyp (GT) 1 Ansprechraten im Ausmaß von 70% – allerdings zum Preis von enormen AEs – erreicht werden.

Demnach wurde der Ruf nach IFN-freien Regimes laut und mittlerweile konnten auch durch das Weglassen von RBV in einigen Studien nennenswerte SVR(sustained virologic response)-Raten im Bereich zwischen 90 und 100% verzeichnet werden.

Die neuen antiviralen Therapien sind allesamt direkt wirksame Substanzen (direct-acting antiviral agents; DAA), die unterschiedlichen Substanzklassen angehören und durch ihr Suffix (-previr, -buvir, -asvir etc.) identifizierbar sind.

EASL-Guidelines 2014

Als Therapieziel ist in den aktuellen EASL-Guidelines die Eradikation des HC-Virus im Sinne einer SVR angegeben, die durch eine undetektierbare Viruslast (<15 IU/ml) in den Wochen 12 und 24 nach Beendigung der Therapie definiert ist.

Zirrhotiker profitieren durch die Eradikation aufgrund einer Reduktion der Dekompensationsrate und des Risikos für ein hepatozelluläres Karzinom (HCC). Nichtsdestotrotz wird die kontinuierliche Surveillance dieser Patienten empfohlen (beides: Empfehlungsgrad 1A).

Die neuen Therapien zeichnen sich insgesamt gegenüber den bislang etablierten durch eine kürzere Therapiedauer (12 bzw. 24 Wochen) aus und es sind wesentlich weniger Kontrollen erforderlich. „Während wir noch vor einigen Jahren über ‚response-guided therapy' gesprochen haben und unzählige Laborkontrollen in den Wochen 2, 4, 8 usw. unter Therapie erforderlich waren, wurden in den aktuellen EASL-Guidelines bereits eine SVR 12 und SVR 24 als entscheidende Responsekriterien anerkannt", erläuterte Univ.-Prof. Dr. Ivo Graziadei, LKH Hall in Tirol.

Aktuell sind drei der neuen Substanzen verfügbar: Sofosbuvir, ein Medikament aus der Klasse der Nukleotidanaloga, wurde im Jänner 2014 in Kombination mit RBV±PEG zugelassen.[2] Simeprevir, ein NS3/4A-Serinproteaseinhibitor, und Daclatasvir, ein HCV-NS5A-Replikationskomplexinhibitor, befinden sich zurzeit im Zulassungsprozess, wobei für Simeprevir bereits eine positive Zulassungsempfehlung seitens der EMA3 ausgesprochen wurde; Daclatasvir kommt zurzeit im Rahmen eines Compassionate-Use-Programms in Kombination mit Sofosbuvir zur Anwendung.[3]

Alle neuen Substanzen weisen ein im Vergleich zur PEG-, aber auch zur RBV-Therapie günstiges Verträglichkeitsprofil auf und nur bei wenigen sind Arzneimittelinteraktionen dokumentiert worden. Bei den meisten DAA ist nur eine Einnahme einmal täglich erforderlich.

Genotyp 1

Für GT-1-Patienten, die bislang als das am schwierigsten zu behandelnde Patientenkollektiv („Difficult to treat"-Patienten) galten, wurden am EASL mehrere Studien präsentiert, die sich durch PEG-freie Regimes auszeichnen, so zum Beispiel die ION-Studien, in denen die Kombination Ledipasvir (LDV) + Sofosbuvir (SOF) ± RBV an therapienaiven (ION-1, ION-3)

bzw. therapieerfahrenen (ION-2) GT-1-Patienten untersucht wurde. Die Therapiedauer betrug 12 vs. 24 Wochen in ION-14 und -25 bzw. 8 Wochen in ION-3.[6] Die Randomisierung erfolgte im 1:1:1:1-Design. Bei den unbehandelten Patienten konnten SVR-12-Raten von bis zu 100% erzielt werden und es stellte sich heraus, dass diese Therapiedauer offenbar ausreichend ist, da die Ergebnisse mit den SVR-24-Daten vergleichbar waren.[4, 5] Sensationelle Ergebnisse zeichneten sich auch bei zirrhotischen Patienten ab (der Einschluss von 16% zirrhotischen Patienten pro Studienarm war möglich): Erstmals wurden auch in diesem Patientenkollektiv Responseraten bis zu 100% erreicht. Lediglich bei den vorbehandelten Zirrhotikern (ION-2) dürften 12 Therapiewochen zu kurz sein: Während sich die SVR-12-Raten im Bereich von 82–86% bewegten, wurde bis zu Woche 24 eine 100%ige SVR erzielt.[5] Darüber hinaus kann aus den Ergebnissen abgelesen werden, dass ein Verzicht auf RBV möglich ist.[4, 5]

Als weitere Beispiele für PEG-freie Regimes seien die nach Kristallen benannten Studien der Reihe SAPPHIRE[6, 7] an unbehandelten (SAPPHIRE-I) bzw. vorbehandelten (SAPPHIRE-II) GT-1-Patienten erwähnt. Hier wurde der mit einer niedrigen Dosis Ritonavir geboostete PI ABT-450 (ABT-450/r) in Kombination mit dem NS5A-Inhibitor Ombitasvir, dem nicht nukleosidischen NS5B-Polymerasehemmer Dasabuvir und RBV untersucht. Die Randomisation erfolgte im 3:1-Design, wobei jeweils ein Viertel der Patienten eine Placebovorbehandlung erhalten hatte. Im Gegensatz zu den meisten anderen Studien mit den neuen Substanzen weisen SAPPHIRE-I (n=631) und SAPPHIRE-II (n=394) eine hohe Patientenzahl auf. Bei den therapienaiven Patienten wurde insgesamt eine SVR 12 von 96,2% erzielt (GT 1a: 95,3%; GT 1b: 98,0%).6 Faszinierend sind auch die Ergebnisse von SAPPHIRE-II, wo eine Unterscheidung nach Art des Ansprechens auf die Primärtherapie PEG/RBV getroffen wurde: Bei Patienten mit vorangegangenem virologischem Relaps betrug die SVR-12-Rate 95,3%, bei jenen mit einer Null-Response auf PEG/RBV 95,2% und besonders beeindruckend ist die 100%ige SVR-12-Rate jener Patienten, bei denen unter der Erstherapie eine partielle Response verzeichnet worden war.[7]

„Bei den meisten Studienergebnissen sind die SVR-12-Raten in Form von Balken darstellbar, die bei 90% beginnen und teilweise bis zu 100% reichen. Das bedeutet, dass wir an einem Punkt angelangt sind, wo wir endlich sagen können: Hepatitis C ist wirklich heilbar", äußerte sich Univ.-Prof. Dr. Peter Ferenci, MU Wien, zu den Errungenschaften in der HCV-Therapie.

Andere Genotypen

Auch für die weiteren Genotypen existieren bereits PEG-freie Regimes, die sich alle aus oral verabreichbaren Substanzen zusammensetzen. Die am EASL-Kongress erstmals präsentierten Follow-up-Daten zu SVR 48 und SVR 72 der Zulassungsstudien von SOF + RBV liegen alle bei 100%[8] und lassen darauf schließen, dass bei dieser Nachbeobachtungsdauer bislang kein Hinweis auf das Eintreten eines späten virologischen Relapses vorliegt.

Allerdings sind prädiktive Faktoren bekannt, die das Risiko für ein SVR-Versagen erhöhen. Dazu zählen Therapieerfahrenheit, männliches Geschlecht, HCV-RNA-Viruslast >800.000 IU/ml, Gewicht ≥75kg und der Nachweis einer Zirrhose bzw. eines IL28B-Genotyps. Foster et al konnten nachweisen, dass das Vorliegen von ≥5 negativen Prädiktoren mit einem signifikant schlechteren Ansprechen auf die Therapie einhergeht.[9]

„PEG-freie Regimes werden zurzeit nur an jene Patienten verabreicht, die bereits PEG-haltige Therapien bekommen haben. Dessen müssen wir uns bewusst sein, wenn wir die Patienten aufklären. Fakt ist, dass zwei Drittel der HCV-Patienten männlich sind, bereits eine fortgeschrittene Lebererkrankung aufweisen und demnach ein höheres Risiko für ein SVR-Versagen vorliegt. Den Patienten sollte kommuniziert werden, dass die exzellenten SVR-Raten aus den Phase-III-Studien nicht 1:1 auf ihre Prognose übertragbar sind", erklärte Univ.-Prof. Dr. Harald Hofer, MU Wien.

Genotyp 3 = das neue Sorgenkind

Während früher davon ausgegangen wurde, dass GT 2 und 3 eine vergleichbare Prognose aufweisen, hat sich mittlerweile herauskristallisiert, dass GT-3-Patienten unter den neuen Substanzen deutlich niedrigere SVR-Raten aufweisen als GT-2-Patienten, insbesondere, wenn auch noch ein zirrhotischer Prozess im Gange ist. Im Unterschied zu den PEG-basierten Therapien, wo bei GT-3-Patienten Ansprechraten bis zu 75%, hingegen bei GT-1-Patienten die Responseraten nur bei ca. 40% lagen, hat sich in der neuen Ära der HCV-Therapie das Blatt gewendet: GT-1-Patienten profitieren in enormen Ausmaß von den neuen Substanzen, GT-3-Patienten werden jedoch als die neuen „Difficult to treat"-Patienten bezeichnet. So lag bei vorbehandelten GT-3-Patienten in der Studie FUSION (SOF + RBV) die SVR-12-Rate bei nur 37% und die SVR-24-Rate bei 63%. Wenn auch noch eine Zirrhose vorlag, beliefen sich die entsprechenden Raten auf 19 bzw. 61%.[10]

DAA bei fortgeschrittener Zirrhose und Transplantationspatienten

Während aus den Studien Daten zu kompensierten Zirrhosepatienten in begrenztem Ausmaß vorliegen, stellen dekompensierte Zirrhotiker immer noch die „Stiefkinder" in der Studienlandschaft der HCV-Therapie dar. Erstmals widmeten sich Asdahl et al[11] der Fragestellung, ob eine Reversibilität der Zirrhose – wie bei Hepatitis B schon nachgewiesen – auch bei HCV möglich ist. Die Interimsergebnisse aus Woche 24 zur Kombination SOF + RBV bei zirrhotischen Patienten mit portaler Hypertension (PTH) ± Dekompensation wurden am EASL-Kongress 2014 präsentiert: Erwartungsgemäß konnten bei CTP(Child-Turcotte-Pugh)-A bessere Ergebnisse als bei CTP-B-Patienten verzeichnet werden (100%; SVR durchgehend ab Woche 4), immerhin aber beliefen sich die SVR-24-Raten bei CPT-B auf 93%. Das Regime war ausgesprochen gut verträglich und es wurden Verbesserungen der PTH – u.a. von Aszites, Enzephalopathien und Albuminwerten – nachgewiesen.

Dekompensierte Zirrhosepatienten wurden u.a. auch in die Phase-II-Studie ELECTRON-212 zur Kombination von LDV/SOF ± RBV eingeschlossen, die generell Patienten untersuchte, die in die „Difficult to treat"-Population fallen. Eine Zirrhose lag bei allen CTP-B-Patienten und bei 16% der GT-3-Patienten vor. Auch in dieser Studie zeichnete sich erneut ab, dass (therapienaive) GT3- (SVR 12: 64%) und CTP-B-Patienten (SVR 12: 63%) unter LDV/SOF ein relativ moderates Ansprechen zeigen. LDV/SOF zählt zu jenen Regimes, bei denen auf den Zusatz von RBV offenbar nicht verzichtet werden kann – in den Armen mit RBV wurden wesentlich höhere SVR-12-Raten erzielt. Allerdings muss hinzugefügt werden, dass die Zahl der auswertbaren Patienten mit insgesamt 90 niedrig ist.

Für dekompensierte Zirrhosepatienten empfehlen die EASL-Guidelines 2014 eine Therapie mit SOF + RBV bis zur Lebertransplantation (LTx), der Zusatz eines zweiten DAA wird als sinnvoll erachtet (Empfehlungsgrad 1B).1

Die von Curry präsentierten Daten zur präoperativen Gabe von SOF/RBV belegen die Relevanz der therapeutischen Prävention einer Reinfek-

PegIntron®

Peginterferon alfa-2b

WIRKSAMKEIT & DOSISFLEXIBILITÄT IM ZUSAMMENSPIEL

- Flexible und genaue Dosierung
- Einfache Anwendung und Handhabung
- Patientenfreundliches Design

Vor Verschreibung beachten Sie bitte die vollständige Fachinformation.
Fachkurzinformation siehe Seite 52

MSD

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Euro Plaza, Gebäude G, 5. Stock
Am Euro Platz 2
A-1120 Wien

© 2014 Merck Sharp & Dohme Corp., ein Unternehmen von Merck & Co., Whitehouse Station, NJ, USA.
® Registered Trademark, Copyright
01-16-INFC-1106859-0000; Erstellt Jänner 2014

tion nach Tx: Zum Zeitpunkt der Tx waren 93% der 44 Patienten virusnegativ – dabei handelte es sich um jene Patienten, die mindestens 28 Tage vor der Tx therapiert worden waren. Die pTVR (posttherapeutische virale Response) in Woche 12 lag bei 69%.[13]

Für Patienten, die nach einer LTx ein GT-1-Rezidiv entwickelt haben, liegen Interimsergebnisse aus der offenen Phase-II-Studie TURQUOISE-II14 vor: Wie bei SAPPHIRE[6, 7] kommt in der noch laufenden Studie das Kombinationsregime ABT-450/r + Ombitasvir + Dasabuvir, in diesem Fall ± RBV, zur Anwendung. Den primären Endpunkt bildete die SVR 12. Bei Post-Tx-Patienten stellt sich immer die Frage einer möglichen Interaktion zwischen Immunsuppressiva und antiviralen Substanzen. „Nicht geboostete Substanzen dürften keinen Einfluss auf die Immunsuppression haben; hier hat sich gezeigt, dass trotz des Zusatzes von Ritonavir die Immunsuppression gut managebar war", erläuterte Prof. Vogel. Die SVR-12-Raten beliefen sich auf 92,6%, die SVR-24-Raten auf 95,9%. Es wurde kein virologischer Breakthrough verzeichnet. „Die klassischen Sorgen in diesem speziellen Patientenkollektiv wie Transplantatabstoßung oder Todesfälle, mit denen wir unter den PEG-basierten Regimes konfrontiert sind, waren hier kein Thema", ergänzte Vogel.

Auch wenn die Evidenz für PEG-freie Therapien zurzeit noch limitiert ist, empfehlen die EASL-Guidelines bei Tx-Patienten bereits die Verabreichung von PEG-freien Regimes. ■

Literatur:

[1] *EASL-Guidelines 2014: http://www.easl.eu/_newsroom/latest-news/easl-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-c-2014*

[2] *Fachinformation, Stand: Jänner 2014*

[3] *www.ema.europa.eu*

[4] *Afdhal N et al: N Engl J Med 2014; 370: 1889-1898*

[6] *Afdhal N et al: N Engl J Med 2014; 370: 1483-1493*

[5] *Kowdley K et al: N Engl J Med 2014; 370: 1879-1888*

[6] *Feld JJ et al: N Engl J Med 2014; 370: 1594-1603*

[7] *Zeuzem S et al: N Engl J Med 2014; 370: 1604-1614*

[8] *Cheng W: EASL 2014, P1112*

[9] *Foster G et al: EASL 2014; Abstract #O66*

[10] *Jacobsen IM et al: N Engl J Med 2013; 368: 1867-1877*

[11] *Afdhal N et al: EASL 2014; Abstract #O68*

[12] *Gane E et al: EASL 2014; Abstract #O6*

[13] *Curry MP et al: Abstract 213*

[14] *Kwo P et al: EASL 2014; Abstract #O114*

Bericht:
Mag. Dr. Anita Schreiberhuber

Fragestellungen zur klinischen Praxis:

Da die Revolution in der HCV-Therapie angesichts der Vielzahl an neuen vielversprechenden Substanzen teils neue Verhältnisse schafft und schwierig zu überblicken ist, wurde den Teilnehmern im Rahmen Post-EASL-Wrap-Up-Meetings die Möglichkeit geboten, praxisrelevante Fragen zu den präsentierten Inhalten zu stellen.

Frage 1: Vor dem Hintergrund dieser ermutigenden Daten und der damit verbundenen Aufbruchsstimmung stellt das Thema HCC ein nicht vernachlässigbares Thema dar. Sollte ein HCC-Patient auf der Tx-Warteliste auch nach diesen Empfehlungen behandelt werden? Es gibt immer wieder Patienten, bei denen durch lokal ablative Vorgehensweise nicht die HCC, sondern vielmehr das Voranschreiten der Zirrhose den prognosebestimmenden Faktor darstellt. Wie ist in diesem Zusammenhang die weitere Entwicklung einzuschätzen?

Prof. Vogel: Hierzu liegt bis dato überhaupt keine Evidenz vor. Die Therapieschiene sollte sich aus einer lokal ablativen Therapie, einer antiviralen Therapie ± einer Transplantation zusammensetzen. Es hat keinen Sinn, zu glauben, dass die Eradikation des HC-Virus einen Einfluss auf den Langzeitverlauf der malignen Zirrhose hat – diese werden wir nicht mit der antiviralen Therapie behandeln können, aber wir werden mit Sicherheit die Dekompensation verzögern und verringern können. Die Summation aus beiden Therapieansätzen wird sich auf jeden Fall in einer Lebensverlängerung niederschlagen.

Frage 2: Welche Therapie sollte einem Patienten verabreicht werden, der bereits grenzwertig dekompensiert ist und bei dem die Therapieoptionen limitiert sind?

Prof. Ferenci: Je kränker der Patient, umso mehr sollte nicht nur PEG, sondern auch RBV vermieden werden, d.h., die Verabreichung von PEG- und RBV-freien Regimes sollte angestrebt werden. Dies ist zurzeit nur in Kooperation mit den jeweiligen Firmen realisierbar, die ein Compassionate-Use-Programm anbieten. So ist Daclatasvir in Kombination mit Sofosbuvir unter Inkaufnahme eines gewissen bürokratischen Aufwands erhältlich – dies ist für mich im Jahr 2014 die Therapie der Wahl. Vermutlich werden bis Jahresende beide Substanzen am Markt verfügbar sein. Jedenfalls bin ich der Meinung, dass diese Substanzen so gut sind, dass wir letztendlich dafür sorgen müssen, dass allen Patienten der Zugang zu diesen Therapien ermöglicht wird.

Frage 3: Wie kann diese Fülle an Daten in die tägliche klinische Praxis umgesetzt werden? Wie soll vor allem die Therapie angesichts der neuen Substanzen in einem Basiskrankenhaus durchgeführt werden? Ist es Ihrer Meinung nach überhaupt vertretbar, dort HCV-Therapien durchzuführen, oder sollten die Patienten einem Schwerpunktkrankenhaus zugewiesen werden?

Prof. Vogel: Offenbar ist die Botschaft diesbezüglich nicht klar vermittelt worden, denn das, was Sie heute tatsächlich verschreiben können, ist einfach: Sofosbuvir ist ja bereits zugelassen und kann in Kombination mit RBV verabreicht werden. Wenn Sie hingegen Zugriff auf ein Compassionate-Use-Programm haben möchten, ist die Zuweisung des Patienten an ein spezialisiertes Zentrum erforderlich, da die Substanzen über die jeweilige Pharmafirma angefordert werden müssen. Nach Zulassung der neuen Substanzen wird sich die Verabreichung von Kombinationsschemata noch wesentlich einfacher gestalten. Dazu kommt noch der Vorteil, dass ja unter den neuen Therapien keine ständige Kontrolle der Viruslast erforderlich ist.

Prof. Graziadei: Momentan wirkt alles noch sehr kompliziert, aber es besteht Hoffnung, dass in 1–2 Jahren definierte Kombinationsschemata mit den neuen Substanzen verschreibbar sein werden. Eines ist auch noch festzuhalten: Bei Sofosbuvir bevorzuge ich die Kombination mit RBV und würde PEG weglassen; RBV geht zwar auch mit charakteristischen Nebenwirkungen einher – diese sind jedoch nicht so schwerwiegend wie jene unter PEG.

Frage 4: Welche Patienten werden im Jahr 2014 überhaupt noch mit Interferon behandelt?

Prof. Hofer: Die Patienten verlangen zunehmend nach interferonfreien Regimes und es sollte auch der Patientenwunsch bei der Therapieentscheidung Berücksichtigung finden.

Prof. Ferenci: Ich verabreiche Interferon nur mehr in Ausnahmesituationen, beispielsweise bei GT-3-Patienten mit guten prognostischen Faktoren.

EASL 2014

Spontan bakterielle Peritonitis schließt therapeutisches Fenster für Betablocker bei Leberzirrhose und Aszites

Rezente Studienergebnisse lösten eine intensiv geführte Debatte um den Einsatz von Betablockern bei Patienten mit Leberzirrhose in fortgeschrittenen Stadien aus. Hypothese unserer Studie war es, dass das Auftreten einer spontan bakteriellen Peritonitis das therapeutische Fenster für Betablocker schließt, da beim „kritisch kranken zirrhotischen Patienten" dem Erhalt der zirkulatorischen Reserve höchste Priorität einzuräumen ist.

M. Mandorfer, Wien

Die Leberzirrhose und ihre Komplikationen sind für 1,8% der Todesfälle in Europa verantwortlich[1] und die zwölfthäufigste Todesursache in den USA, wobei rezente Untersuchungen nahelegen, dass selbst dies eine Unterschätzung sein könnte.[2] Entsprechend einem prognostischen Modell von D'Amico et al[3] initiiert das Auftreten von Ösophagusvarizen das zweite Stadium der kompensierten Leberzirrhose, während die Entwicklung von Aszites das dritte, dekompensierte Stadium und die Varizenblutung das vierte Stadium der Leberzirrhose einleitet. Das fünfte Stadium wird über das Auftreten von bakteriellen Infektionen definiert und als Stadium des „kritisch kranken zirrhotischen Patienten" bezeichnet, da ihr Auftreten mit einer vierfachen Erhöhung des Mortalitätsrisikos von Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose vergesellschaftet ist. Die 1-Monats-Mortalität liegt in diesem Stadium bei 30% und die 1-Jahres-Mortalität bei 60%. Die spontan bakterielle Peritonitis (SBP) stellt die häufigste Infektion in diesem Patientenkollektiv dar.

Die Therapie mit nicht selektiven Betablockern (NSBB) inhibiert die Progression von Ösophagusvarizen,[4] ist ein Eckpfeiler der Prophylaxe der ersten Varizenblutung[5] sowie von weiteren Blutungsepisoden[6] und wird vom Billroth-II-Konsensus[7] der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie (ÖGGH) ab der Erstdiagnose von Ösophagusvarizen empfohlen. Folglich zählen NSBB zu den am häufigsten verschriebenen Medikamenten bei zirrhotischen Patienten und werden mitunter als das „Aspirin der Hepatologie" bezeichnet.[8] Obwohl weitere positive Effekte der NSBB-Therapie wie etwa die Inhibition der bakteriellen Translokation[9] und eine Verminderung der SBP-Inzidenz[10] sowie im Falle eines hämodynamischen Ansprechens auch eine Reduktion des Auftretens von Aszites[11] und der Ent-

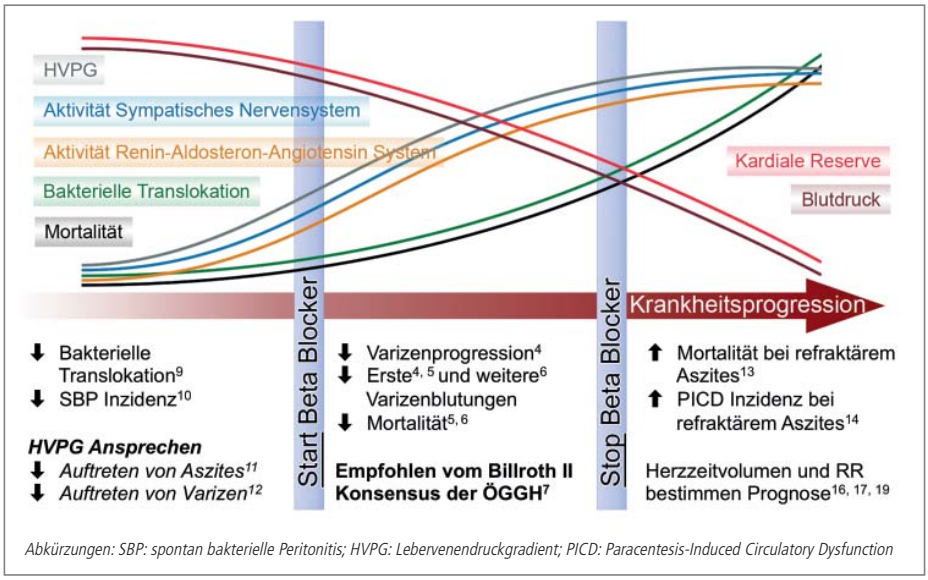


Abb. 1: Therapeutisches Fenster der Therapie mit NSBB bei Patienten mit Leberzirrhose; modifiziert nach Krag A et al[15]

wicklung von Ösophagusvarizen[12] aufgezeigt wurden, initiierten rezente Studien eine intensive Kontroverse um den Einsatz der NSBB-Therapie in fortgeschrittenen Stadien der Leberzirrhose. Serste et al zeigten, dass die NSBB-Therapie mit einer Steigerung der Mortalitätsrate[13] sowie einem vermehrten Auftreten von Paracentesis-Induced Circulatory Dysfunction (PICD)[14] bei Patienten mit therapierefraktärem Aszites vergesellschaftet ist.

Die Hypothese des therapeutischen Fensters für NSBB von Krag et al[15] basierend auf der vorliegenden klinischen Evidenz sowie pathophysiologischen Überlegungen vermittelt ein dynamisches Verständnis der Leberzirrhose. Parallel zum Anstieg des Lebervenendruckgradienten (HVPG) sowie zur Zunahme der Aktivität des sympathischen Nervensystems, des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, der bakteriellen Translokation und der Mortalität kommt es mit dem Fortschreiten der Erkrankung zu einer Reduktion der kardialen Reserve und einem Abfall des Blutdruckes, beides wichtige Determinanten der Prognose[16, 17] von Patienten in fortgeschrittenen Stadien der Leberzirrhose (Abb. 1). Die Entwicklung einer SBP stellt eine zirkulatorische Belastungssituation dar, da eine Bakteriämie mit einer weiteren Reduktion des systemischen Gefäßwiderstandes vergesellschaftet ist.[18] Des Weiteren wurde gezeigt, dass Patienten mit einem niedrigen Herzminutenvolumen ein höheres Risiko aufweisen, infolge einer SBP ein hepatorenales Syndrom (HRS) zu entwickeln.[19]

Unsere Hypothese war, dass das Auftreten einer SBP das therapeutische Fenster für NSBB schließt, da beim „kritisch kranken zirrhotischen Patienten" dem Erhalt der zirkulatorischen Reserve höchste Priorität einzuräumen ist. Ziel unserer Studie[20] war es, 1.) den Einfluss der NSBB-Therapie auf die SBP-Inzidenz, 2.) die Auswirkung der SBP-Entwicklung auf den Effekt der NSBB-Therapie hinsichtlich Hospitalisierung und Mortalität sowie 3.) den Einfluss der NSBB-Therapie auf die HRS- und Acute-Kidney-Injury (AKI)-Entwicklung zu untersuchen.

Patienten und Methodik

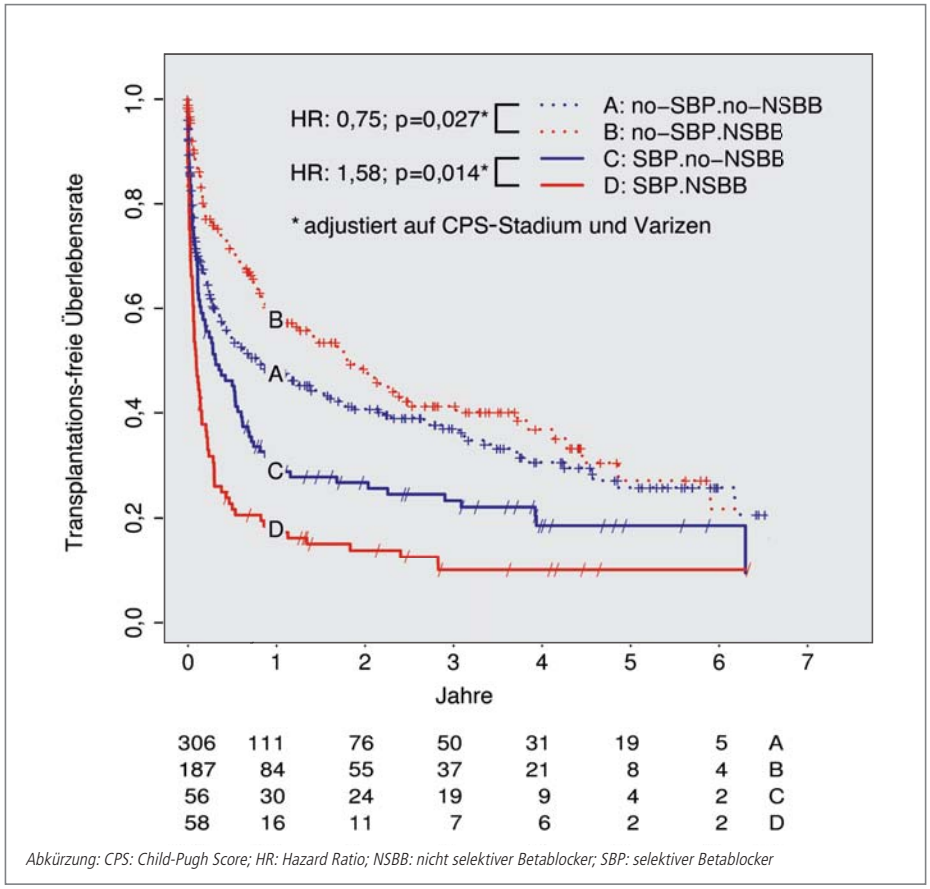
Studiendesign

Die Studienpopulation dieser retrospektiven Kohortenstudie umfasste 607 konsekutive Patienten, welche zwischen 2006 und 2011 ihre erste Parazentese an der Medizinischen Universität Wien hatten. Ausschlusskriterien waren das Vorliegen von anderen Ursachen für Aszites wie schwerwiegende kardiovaskuläre Erkrankungen, Niereninsuffizienz, extrahepatische Malignome sowie nicht zirrhotische portale Hypertension.

Diagnose von SBP, HRS und AKI

Eine SBP wurde bei einer Neutrophilenzahl im Aszites >250 Zellen x mL^{-1} ohne andere Ursache diagnostiziert.[7] Die Diagnose eines HRS wurde basierend auf einem Kreatinin-Anstieg auf >1,5mg x dL^{-1} oder einer Verdoppelung auf einen Wert >2,5mg x dL^{-1} bei Fehlen von Zeichen für das Vorliegen einer Hypovolämie oder eines Schocks[7] innerhalb von 90 Tagen nach der SBP-Diagnose gestellt. Patienten mit einem Hinweis auf eine Nierenerkrankung wurden von dieser Analyse ausgeschlossen.

Als AKI wurde die Gruppe C der von Fagundes et al[21] vorgeschlagenen modifizierten AKI-Kriterien definiert. Diese Gruppe C umfasst sowohl Stadium 2 als auch Stadium 3 der klassischen Acute-Kidney-Injury-Network-(AKIN-) Kriterien.[22] Folglich wurde eine AKI als eine Verdoppelung des Kreatinins gegenüber dem Ausgangswert oder ein Kreatinin-Anstieg >0,5mg x dL^{-1} auf einen Wert ≥4,0mg x dL^{-1} definiert.



Abkürzung: CPS: Child-Pugh Score; HR: Hazard Ratio; NSBB: nicht selektiver Betablocker; SBP: selektiver Betablocker

Abb. 2: Einfluss der Therapie mit NSBB auf das transplantationsfreie Überleben bei Patienten ohne (A, B) und mit (C, D) spontan bakterieller Peritonitis

Patienten-charakteristika	A Erste Parazentese			B Erste SBP		
	no-NSBB, n=362	NSBB, n=245	p-Wert	no-NSBB, n=96	NSBB, n=86	p-Wert
Demographische Charakteristika						
Alter, Jahre	57,2±12,1	58±11,2	0,438	58,1±10,5	57,3±11,8	0,655
Geschlecht						
Männlich	265 (73%)	161 (66%)	0,048	76 (79%)	58 (67%)	0,073
Weiblich	97 (27%)	84 (34%)		20 (21%)	28 (33%)	
Hepatologische Charakteristika						
Ätiologie						
Alkohol	192 (53%)	144 (59%)	0,264	42 (44%)	52 (60%)	0,07
Viral	70 (19%)	43 (18%)		25 (26%)	18 (21%)	
Alkohol und viral	27 (7%)	22 (9%)		11 (11%)	3 (4%)	
Andere	73 (20%)	36 (15%)		18 (19%)	13 (15%)	
HCC	74 (20%)	55 (22%)	0,553	25 (26%)	21 (24%)	0,801
Vorangegangene Varizenblutung	54 (15%)	44 (18%)	0,318	17 (18%)	20 (23%)	0,353
Varizen	223 (62%)	220 (90%)	<0,001	58 (60%)	81 (94%)	<0,001
MELD	17,8 (11)	17,2 (9,9)	0,422	20±8,7	21,6±9,3	0,241
CPS						
A	13 (4%)	9 (4%)	0,961	3 (3%)	3 (4%)	0,107
B	166 (46%)	115 (47%)		42 (44%)	25 (29%)	
C	183 (51%)	121 (49%)		51 (53%)	58 (67%)	
Albumin, g x L^{-1}	27±5,4	27,6±6,1	0,231	27,5±5,6	26,6±6,3	0,315
Bilirubin, mg x dL^{-1}	3,05 (6,98)	3,05 (5,98)	0,623	3 (5)	5,11 (9,32)	0,024
INR	1,41 (1,19)	1,41 (0,58)	0,262	1,41 (0,74)	1,39 (0,69)	0,534
Kreatinin, mg x dL^{-1}	1,14 (0,83)	1,14 (0,83)	0,288	1,4 (1,2)	1,34 (1,31)	0,876
Hämodynamische Parameter						
HF, Schläge x min^{-1}	83,9±15,5*	77,5±16,5*	<0,001*	82,9±15,7°	76,2±15,2°	0,027°
SAP, mmHg	117±18**	114±18**	0,05**	113±18	104±17	<0,001
SAP <100mmHg	55 (15%)**	43 (18%)**	0,391**	17 (18%)	33 (38%)	0,002
DAP, mmHg	71±12,5**	69,8±12,4**	0,263**	67,3±12,5	63,8±12,3	0,06
MAP, mmHg	86,2±13,2**	84,4±13,2**	0,112**	82,6±12,5	77,2±13,1	0,005
MAP <82mmHg	135 (38%)**	93 (39%)**	0,757**	42 (44%)	55 (64%)	0,006
Klinische Outcomes						
Varizenblutungsrate, Ereignisse pro Jahr	0,043 (0,025–0,067)	0,059 (0,034–0,068)		0,09 (0,039–0,162)	0,086 (0,028–0,175)	
Hospitalisierung, Tage pro Jahr	30,9 (30,4–31,5)	26,7 (26,1–27,3)		28,8 (27,6–29,9)	33,4 (31,9–34,9)	
Elektive Hospitalisierung, Tage pro Jahr	6,98 (6,72–7,26)	7,37 (7,07–7,69)		3,9 (3,5–4,3)	3,6 (3,1–4,1)	
Nicht elektive Hospitalisierung, Tage pro Jahr	23,9 (23,4–24,4)	19,4 (18,9–19,9)		23,7 (22,7–24,8)	29,6 (28,2–31)	
HRS innerhalb von 90 Tagen nach SBP				9/82 (11%)	20/83 (24%)	0,027
AKI innerhalb von 90 Tagen nach SBP				7/90 (8%)	17/86 (20%)	0,021
	** Verfügbar von 395 Patienten* *** Verfügbar von 595 Patienten*			*° Verfügbar von 109 Patienten*		

Abkürzungen: NSBB: nicht selektive Betablocker; HCC: hepatozelluläres Karzinom; MELD: Model for End-stage Liver Disease; CPS: Child-Pugh Score; INR: International Normalized Ratio; HF: Herzfrequenz; SAP: systolischer arterieller Blutdruck; DAP: diastolischer arterieller Blutdruck; MAP: arterieller Mitteldruck; HR: Hazard Ratio; SBP: selektiver Betablocker

Tab. 1: Patientencharakteristika zur und Follow-up nach A der ersten Parazentese sowie B der ersten SBP und Vergleich von Patienten mit (NSBB) und ohne (no-NSBB) NSBB-Therapie

Statistik

Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwert ± Standardabweichung oder als Median (Interquartilsabstand) angegeben, während kategoriale Variablen als Anzahl der Patienten mit einem Merkmal (Anteil der Patienten) berichtet wurden. Gruppenvergleiche kontinuierlicher Variablen wurden mit dem Student's t-Test oder Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Im Falle von kategorialen Variablen fand entweder der Pearson's χ^2-Test oder Fisher's Exact Test Anwendung.

Der Einfluss der NSBB-Therapie auf die SBP-Inzidenz (Modell 1) sowie das Transplantations-freie Überleben (Modell 2) wurde mithilfe von Cox-Regressionsmodellen untersucht. Modell 1 beinhaltete neben der NSBB-Therapie das CPS-Stadium, während Modell 2 zusätzlich das Vorliegen von Varizen und den SBP-Status in Form einer zeitabhängigen Variablen sowie die Interaktion NSBB x SBP beinhaltete. Für Modell 1 wurden nur Patienten ohne SBP bei der ersten Aszitespunktion und mehr als einer Aszitespunktion berücksichtigt.
P-Werte <0,05 wurden als statistisch signifikant betrachtet.

Ethik

Die Studie wurde durch die Ethik-Kommission der Medizinischen Universität Wien genehmigt (EK Nr. 1008/2011).

Resultate

Patientencharakteristika und systemische Hämodynamik bei der ersten Parazentese (Tab. 1A)

Abgesehen von einem höheren Anteil an weiblichen Patienten sowie Patienten mit Varizen in der NSBB-Gruppe, zeigten sich keine Unterschiede in den Patientencharakteristika.

Die Patienten in der NSBB-Gruppe hatten zum Zeitpunkt der ersten Parazentese eine niedrigere Herzfrequenz (HF) und einen niedrigeren systolischen arte-

riellen Blutdruck (SAP), während sich keine Unterschiede beim diastolischen arteriellen Blutdruck (DAP) wie auch beim arteriellen Mitteldruck (MAP) zeigten. Des Weiteren war der Anteil der hämodynamisch kompromittierten Patienten definiert als SAP <100mmHg oder MAP <82mmHg vergleichbar.
Die täglichen Propranolol-Dosen lagen zwischen 20mg und 120mg (<80mg: 52%, 80mg: 17%, >80mg: 5%), während Carvedilol in Dosierungen von 6,25mg bis 25mg verabreicht wurde (6,25mg: 7%, 12,5mg: 18%, 25mg: 3%).

Einfluss der NSBB-Therapie auf die SBP-Inzidenz (Modell 1)
Weder NSBB-Therapie (Hazard Ratio, HR: 0,728; 95% Konfidenzintervall [95% CI]: 0,422–1,198; p=0,211) noch CPS-Stadium (B: HR: 1,08; 95% CI: 0,25–4,69; p=0,916 und C: HR: 1,79; 95% CI: 0,42–7,61; p=0,429) waren mit einer SBP-Entwicklung assoziiert.

Patientencharakteristika und systemische Hämodynamik bei der ersten SBP (Tab. 1B)
Zum Zeitpunkt der ersten SBP-Diagnose zeigten sich abgesehen von einem höheren Anteil an Patienten mit Varizen sowie einem höheren Bilirubin keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne NSBB-Therapie. Es wurde jedoch ein Trend zu einem höheren Anteil weiblicher Patienten, Patienten mit alkoholischer Ätiologie der Leberzirrhose sowie Patienten im CPS-Stadium C in der NSBB-Gruppe beobachtet.

Patienten unter NSBB-Therapie wiesen eine niedrigere HF sowie einen niedrigeren SAP und MAP auf. Des Weiteren zeigte sich ein Trend zu einem niedrigeren DAP in der NSBB-Gruppe. Der Anteil der hämodynamisch kompromittierten Patienten war in der NSBB-Gruppe höher als in der no-NSBB-Gruppe.

Auswirkung der SBP-Entwicklung auf den Effekt der NSBB-Therapie
Sowohl nach der ersten Aszitespunktion als auch im Anschluss an die erste SBP-Episode zeigten sich vergleichbare Varizenblutungsraten in der NSBB und no-NSBB-Gruppe (Tab. 1).

Die Patienten der NSBB-Gruppe wiesen im Anschluss an ihre erste Aszitespunktion eine niedrigere Hospitalisierungsrate als Patienten in der no-NSBB-Gruppe auf (Tab. 1A). Nach Diagnose der ersten SBP zeigte sich ein umgekehrtes Bild – Patienten mit NSBB hatten eine höhere Hospitalisierungsrate als Patienten ohne NSBB-Therapie (Tab. 1B). Dieser Unterschied resultierte aus einer niedrigeren Dauer der nicht elektiven Hospitalisierung nach der ersten Aszitespunktion in der NSBB-Gruppe sowie einer höheren Dauer der nicht elektiven Hospitalisierung nach der ersten Entwicklung einer SBP. Im Gegensatz dazu hatte die NSBB-Therapie keinen Einfluss auf die Raten der elektiven Hospitalisierung (Tab. 1).

Die NSBB-Therapie war im Gesamtkollektiv mit einem höheren Transplantations-freien Überleben assoziiert (Modell 2; HR: 0,771; 95% CI: 0,598–0,993; p=0,044). Darüber hinaus zeigte sich eine Assoziation der Interaktion NSBB x SBP mit dem Transplantations-freien Überleben. Dies legte nahe, dass der SBP-Status den Effekt der NSBB-Therapie auf das Transplantations-freie Überleben moduliert, woraufhin eine nach SBP-Status getrennte Analyse durchgeführt wurde (Abb. 2). Bis zur Diagnose der ersten SBP war die NSBB-Therapie mit einem höheren Transplantations-freien Überleben assoziiert (Modell 2; HR: 0,75; 95% CI: 0,581–0,968; p=0,027), entsprechend einer Reduktion des Mortalitätsrisikos um 25%. Nach der ersten SBP führte eine NSBB-Therapie jedoch zu einer Verschlechterung des Transplantations-freien Überlebens (Modell 2; HR: 1,58; 95% CI: 1,1–2,27; p=0,014), mit einer Steigerung der transplantationsfreien Mortalität um 58%.

Einfluss der NSBB-Therapie auf die Entwicklung von HRS und AKI (Tab. 1B)
Patienten mit NSBB-Therapie entwickelten häufiger ein HRS (NSBB: 24% [20/83] vs. no-NSBB: 11% [9/82]; p=0,027) oder eine AKI (NSBB: 20% [17/86] vs. no-NSBB: 8% [7/90]; p=0,021) innerhalb von 90 Tagen nach der SBP-Diagnose.

Die 90-Tages-Mortalitätsraten der Patienten mit NSBB-Therapie nach AKI- beziehungsweise HRS-Diagnose lagen bei 80% und 88%.

Diskussion

Die rezente Studie von Serste et al[13] löste eine intensiv geführte Debatte um den Einsatz der NSBB-Therapie in fortgeschrittenen Stadien der Leberzirrhose aus. Unsere Studie greift die zentralen Kritikpunkte der Arbeiten von Serste et al[10, 11] auf, indem auf relevante, ungleich zwischen den Gruppen verteilte Variablen adjustiert wurde. So wurde in allen multivariablen Analysen auf das CPS-Stadium und in Modell 2 zusätzlich auf die ungleiche Verteilung der Varizen adjustiert. Neben der ungleichen Geschlechterverteilung wurde der Unterschied bei Bilirubin zum Zeitpunkt der ersten SBP-Diagnose nicht berücksichtigt, da Bilirubin im CPS inkludiert ist. Des Weiteren handelt es sich bei unserer Studienpopulation um konsekutive Patienten und es wurden deutlich niedrigere NSBB-Dosen als in den Arbeiten von Serste et al[13, 14] verwendet.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen einer rezenten Metaanalyse[10] zeigte sich in unserer Studienpopulation keine Reduktion der SBP-Inzidenz durch NSBB-Therapie. Hierbei ist zu beachten, dass der Anteil an Patienten mit CPS-Stadium C in unserer Studie deutlich höher war als in den in der Metaanalyse berücksichtigten Studien, deren primäre Intention es war, die Effektivität der NSBB-Therapie in der Prophylaxe der Varizenblutung zu untersuchen. Des Weiteren hatten alle Patienten zum Zeitpunkt des Einschlusses in unsere Studie bereits Aszites entwickelt. Folglich kam in unserer Studienpopulation der protektive Effekt der NSBB-Therapie auf das Auftreten von Aszites[11] nicht zum Tragen. Die Charakteristika unserer Studienpopulation mit einem bedeutenden Anteil von Patienten ohne Varizen in der no-NSBB-Gruppe sowie der niedrige Anteil an Patienten mit einer vorangegangenen Varizenblutung erklärten die niedrigen Blutungsraten in unserer Studie.

Die Effektivität der NSBB-Therapie in der Prophylaxe der Varizenblutung wurde primär bei Patienten ohne Aszites untersucht und eine Metaanalyse legt nahe, dass der protektive Effekt bei Patienten mit Aszites geringer ausfallen könnte.[23] Generell wurde der Effekt der NSBB-Therapie bei Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung in den bisherigen prospektiven, randomisierten Studien unzureichend untersucht. Die Berücksichtigung des SBP-Status der Patienten als zeitabhängige Variable ermöglichte es, in unserer Studie eine interne Kontrollgruppe zu generieren. Während die NSBB-Therapie vor der ersten SBP-Diagnose einen positiven Effekt auf Morbidität und Mortalität hatte, zeigte sich nach der ersten SBP-Episode ein negativer Effekt. Dies wird durch die Reduktion der zirkulatorischen Reserve erklärt, der beim „kritisch kranken zirrhotischen Patienten" eine besondere Bedeutung zukommt.[19]

Interessanterweise hatte die NSBB-Therapie zum Zeitpunkt der ersten Parazentese nur moderate Effekte auf die systemische Hämodynamik, ohne den Anteil der hämodynamisch kompromittierten Patienten zu erhöhen. Im Gegensatz dazu war die NSBB-Therapie zum Zeitpunkt der ersten SBP-Diagnose mit ausgeprägten hämodynamischen Effekten und einer substanziellen Steigerung des Anteils an hämodynamisch kompromittierten Patienten verbunden, worauf es zu einem vermehrten Auftreten von HRS und AKI kam. Dies ist die erste Studie, die einen negativen Effekt der NSBB-Therapie nach der ersten SBP-Episode aufzeigt. Des Weiteren unterstützt sie die pathophysiologisch ansprechende Hypothese des therapeutischen Fensters für NSBB von Krag et al[15] und definiert das Auftreten einer SBP als klinisches Event, das dieses therapeutische Fenster schließt. Es bleibt jedoch offen, ob es sich nach der Überwindung der SBP-Episode wieder öffnet oder geschlossen bleibt. Zukünftige prospektive Studien sollten es sich zum Ziel setzen, den stadiumsspezifischen Effekt der NSBB-Therapie zu untersuchen. ■

Literatur:

[1] *Blachier M et al: The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. J Hepatol 2013; 58: 593-608*

[2] *Asrani SK et al: Underestimation of liver-related mortality in the United States. Gastroenterology 2013; 145: 375-82 e1-2*

[3] *D'Amico G et al: Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. J Hepatol 2006; 44: 217-31*

[4] *Merkel C et al: A placebo-controlled clinical trial of nadolol in the prophylaxis of growth of small esophageal varices in cirrhosis. Gastroenterology 2004; 127: 476-84*

[5] *Pascal JP et al: Propranolol in the prevention of first upper gastrointestinal tract hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. N Engl J Med 1987; 317: 856-61*

[6] *Lebrec D et al: Propranolol for prevention of recurrent gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: a controlled study. N Engl J Med 1981; 305: 1371-4*

[7] *Peck-Radosavljevic M et al: Austrian consensus on the definition and treatment of portal hypertension and its complications (Billroth II). Wien Klin Wochenschr 2013; 125: 200-19*

[8] *Ge PS et al: The changing role of beta-blocker therapy in patients with cirrhosis. J Hepatol 2013 sep 25; pii: S0168-8278(13)00676*

[9] *Reiberger T et al: Non-selective betablocker therapy decreases intestinal permeability and serum levels of LBP and IL-6 in patients with cirrhosis. J Hepatol 2013; 58: 911-21*

[10] *Senzolo M et al: Beta-blockers protect against spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: a meta-analysis. Liver Int 2009; 29: 1189-93*

[11] *Hernandez-Gea V et al: Development of ascites in compensated cirrhosis with severe portal hypertension treated with beta-blockers. Am J Gastroenterol 2012; 107: 418-27*

[12] *Groszmann RJ et al: Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. N Engl J Med 2005; 353: 2254-61*

[13] *Serste T et al: Deleterious effects of beta-blockers on survival in patients with cirrhosis and refractory ascites. Hepatology 2010; 52: 1017-22*

[14] *Serste T et al: Beta-blockers cause paracentesis-induced circulatory dysfunction in patients with cirrhosis and refractory ascites: a cross-over study. J Hepatol 2011; 55: 794-9*

[15] *Krag A et al: The window hypothesis: haemodynamic and non-haemodynamic effects of beta-blockers improve survival of patients with cirrhosis during a window in the disease. Gut 2012; 61: 967-9*

[16] *Krag A et al: Low cardiac output predicts development of hepatorenal syndrome and survival in patients with cirrhosis and ascites. Gut 2010; 59: 105-10*

[17] *Llach J et al: Prognostic value of arterial pressure, endogenous vasoactive systems, and renal function in cirrhotic patients admitted to the hospital for the treatment of ascites. Gastroenterology 1988; 94: 482-7*

[18] *Bellot P et al: Bacterial DNA translocation is associated with systemic circulatory abnormalities and intrahepatic endothelial dysfunction in patients with cirrhosis. Hepatology 2010; 52: 2044-52*

[19] *Ruiz-del-Arbol L et al: Systemic, renal, and hepatic hemodynamic derangement in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. Hepatology 2003; 38: 1210-8*

[20] *Mandorfer M et al: Nonselective beta blockers increase risk for hepatorenal syndrome and death in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. Gastroenterology 2014 jun; 146(7): 1680-1690, e1, doi: 10.1053/j.gastro.2014.03.005. Epub 2014 Mar 12*

[21] *Fagundes C et al: A modified acute kidney injury classification for diagnosis and risk stratification of impairment of kidney function in cirrhosis. J Hepatol 2013; 59: 474-81*

[22] *Mehta RL et al: Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. Crit Care 2007; 11: R31*

[23] *D'Amico G et al: Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach. Semin Liver Dis 1999; 19: 475-505*

Autoren:
Dr. Mattias Mandorfer[1, 4]
Dr. Simona Bota[1, 4]
Philipp Schwab[1, 4]
Theresa Bucsics[1, 4]
Nikolaus Pfisterer[1, 4]
Matthias Kruzik[1, 4]
Michael Hagmann, BSc[2]
Dr. Alexander Blacky[3]
Assoc.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Arnulf Ferlitsch[1, 4]
Assoc.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Wolfgang Sieghart[1, 4]
Univ.-Prof. Dr. Michael Trauner[1, 4]
Univ.-Prof. Dr. Markus Peck-Radosavljevic[1, 4]
Assoc.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Thomas Reiberger[1, 4]

[1] Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien

[2] Institut für Medizinische Statistik, Zentrum für Medizinische Statistik, Informatik und Intelligente Systeme, Medizinische Universität Wien

[3] Klinisches Institut für Krankenhaushygiene, Allgemeines Krankenhaus der Stadt Wien

[4] Vienna Hepatic Hemodynamic Lab

Korrespondierende Autoren:
Assoc.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Thomas Reiberger
Dr. Mattias Mandorfer
Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie
Universitätsklinik für Innere Medizin III
Medizinische Universität Wien
E-Mail: thomas.reiberger@meduniwien.ac.at
mattias.mandorfer@meduniwien.ac.at

Hepatitis und Sexualität

E. Bragagna, Wien

Laut WHO ist Sexualität ist ein menschliches Grundbedürfnis und sexuelle Gesundheit ein grundlegendes Menschenrecht. Daher lautet die Empfehlung der WHO aus dem Jahr 2000: „Sexuelle Gesundheit muss integraler Bestandteil jeder ärztlichen Behandlung sein.“[1]

In der Realität sprechen aber wenige Kollegen ihre Patienten auf deren sexuelle Gesundheit an. 46% meinen, dass sie zu wenig Zeit dafür hätten, und 54% haben den Eindruck, dass sie über zu wenig sexualmedizinisches Wissen verfügen, um mit dem Thema umgehen zu können.[2]

Gerade Hepatitis-C-Patienten würden aber dringend eine sexualmedizinische Begleitung durch ihre Hepatologen brauchen, denn diese Erkrankung verändert das somatopsychosoziale Gleichgewicht jedes Betroffenen. Unbeschwerte Sexualität wiederum braucht aber dieses Gleichgewicht. Ist einer dieser Faktoren chronischen Irritationen ausgesetzt, besteht ein hohes Risiko, eine Sexualstörung zu entwickeln.

Gesunde assoziieren mit unbeschwerter Sexualität, sorglos zu sein, frei von Angst, glücklich, unbekümmert und leicht.

Hepatitis, deren Therapie und unsere ärztliche Kommunikation sind zum Teil alles andere als sexualfreundlich.

Was bedeuten folgende Aussagen von uns Ärzten für das somatopsychosoziale Gleichgewicht der Betroffenen?

- „Hepatitis C ist eine Infektionskrankheit, die zu Chronifizierung neigt.“
- „Hepatitis C ist zum häufigsten Auslöser für Leberkrebs in der EU geworden.“
- „Mehr als die Hälfte der Patienten erlebt psychische Veränderungen während der Therapie.“
- „Fatigue, eine gefürchtete, bleierne Müdigkeit, kann eine Nebenwirkung der Therapie sein.“
- „Es können unter der Therapie Hautveränderungen wie Ekzeme, Juckreiz etc. auftreten.“
- „Die Ansteckungsgefahr ist für Patienten in stabilen, heterosexuellen Beziehungen gering (0,07% pro Beziehungsjahr).“
- „Die Ansteckungsgefahr kann reduziert werden, indem man ungeschützten Anal-, Vaginal-, Oral-Anal-Sex vermeidet.“
- „Konsequentes Verwenden von Kondomen verhindert die Übertragung der Erkrankung.“
- „Es ist unwahrscheinlich, dass durch intensives Küssen Hepatitis übertragen wird.“
- „Hepatitis-C-positive Frauen müssen nicht auf eine Schwangerschaft verzichten, denn nur jedes 5. von 100 geborenen Kindern wird infiziert.“[3]

KeyPoints

- Sexualstörungen sind bei Hepatitis-C-Erkrankten häufig.
- Neben den somatischen Veränderungen sind es vor allem die psychosozialen Belastungen, die das (sexuelle) Leben der Betroffenen verändern.
- Patienten sind in dieser Unsicherheit auf unsere Information und Unterstützung angewiesen.

Es sind gut gemeinte, sachliche Informationen, gemischt mit schwammigen Formulierungen, die alle Denkvarianten, auch die negativsten, zulassen. Sie können aber dazu beitragen, dass nicht nur die Betroffenen selbst, sondern auch ihre Partner in Verunsicherung zurückgelassen werden, wenn wir Ärzte nicht für weitere Gespräche offen sind.

Eine Hepatitiserkrankung und ihre Therapie verändern das somatopsychosoziale Gleichgewicht und das hat Konsequenzen für die Sexualität der Betroffenen. 50% der Frauen und 21% der Männer mit Hepatitis C entwickeln sexuelle Probleme.

Schritte zur sexuellen Gesundheit

Um den Patienten wieder zu einer ungestörten Sexualität verhelfen zu können, sollten wir mit ihnen zusammen die Störfaktoren auf der somatopsychosozialen Ebene erheben. Zusammen können wir dann individuelle Lösungsstrategien entwickeln.

Abklärung auf körperlicher Ebene

- Was hat sich verändert?
- Gibt es belastende Krankheitssymptome oder weitere Erkrankungen (Depression, Fatigue, internistische Erkrankungen)?
- Hat die Patientin/der Patient eine belastende Therapie?
- Wie gut gelingt es der Patientin/dem Patienten, Sexualität unter den neuen körperlichen Bedingungen zu leben?
- Falls es Schwierigkeiten gibt, welche sind das?

Abklärung auf psychischer Ebene

- Welche Themen erleben die Patienten als Störfaktoren?
- Geht es um die Patientin/den Patienten selbst oder um den Partner/die Partnerin, die Familie, das Umfeld, die Arbeit?
- Geht es um ihre/seine körperliche, partnerschaftliche, familiäre, berufliche Zukunft?
- Geht es um das Thema Kinder bzw. Kinderwunsch oder darum, wie Sexualität unter diesen Bedingungen gestaltet werden kann?

Abklärung auf sozialer Ebene

- Was bedeutet die Erkrankung für das soziale Leben der Patientin/des Patienten?
- Welche Konsequenzen hat die Erkrankung beruflich, familiär, im Freundeskreis?

Große Bedeutung der Sexualität

Sexualität hat aus mehreren Gründen eine so große Bedeutung für uns Menschen. Meist ist in den Medien der Fokus auf die Dimension der Lust gerichtet. Sexualität hat aber eine ungemein wichtige Funktion auf der Beziehungsebene. Sie stabilisiert über Bindungshormone die Beziehung, baut Vertrauen und Nähe auf.
Das sind wichtige Voraussetzungen für die „dritte Dimension der Sexualität", die Fortpflanzungsdimension.

Hepatitis kann alle Ebenen aus dem Gleichgewicht werfen

Was bedeutet die Erkrankung für die *Dimension der Lust* unserer Patientin/unseres Patienten?

- Was raubt die Lust?
- Sind es körperliche Faktoren (Fatigue, Grippegefühl, Juckreiz, Depression etc.)?
- Kann sich die Patientin/der Patient nicht mit der Erkrankung abfinden und entwickelt eventuell eine Depression?
- Sind es Zukunftsängste oder die spürbare Verunsicherung der Partnerin/des Partners, das Ansteckungsrisiko, das geänderte Sexualverhalten (zum Beispiel der Gebrauch eines Präservativs)?

Welche Bedeutung hat die Erkrankung für die *Beziehungsdimension*?

- Was irritiert die Beziehung im Zusammenhang mit der Erkrankung?
- Sind es unausgesprochene Vorwürfe, Angst vor Ansteckung, das geänderte Sexualverhalten oder das Vakuum, das durch die Sprachlosigkeit entsteht?

Was irritiert in der *Fortpflanzungsdimension*?

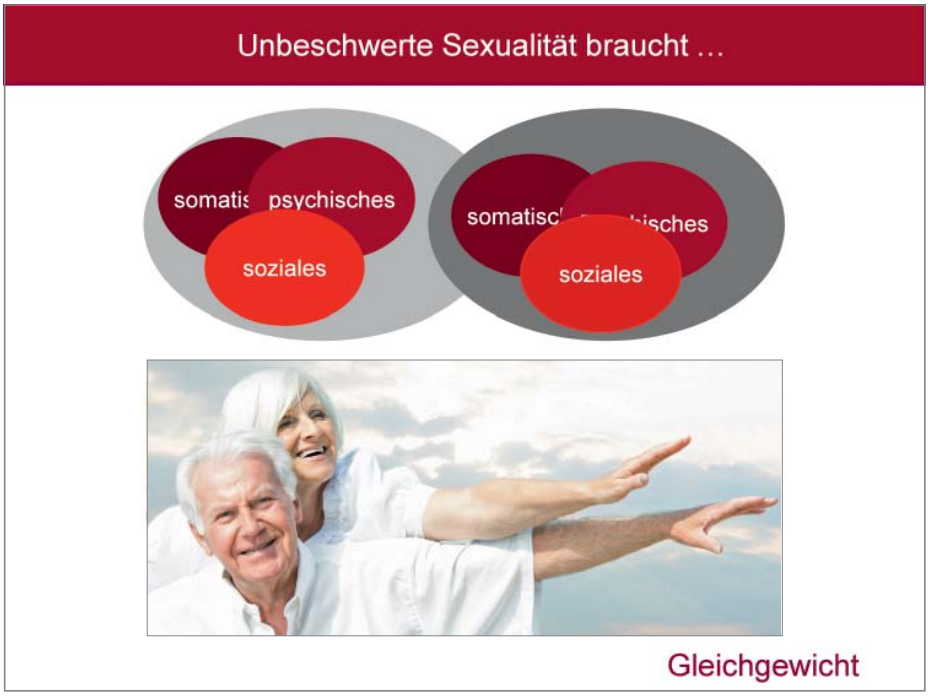
- Ist es der Umgang mit dem Restrisiko, mit dem Kinderwunsch oder der Umgang der Partnerin/des Partners mit dem Thema Kinderwunsch?
- Ist es die Angst, ein Kind zu zeugen angesichts der eigenen ungewissen Zukunft?

Ja, Hepatitis C verunsichert die jeweiligen Betroffenen und trotzdem ist eine ungestörte Sexualität auch mit der Erkrankung möglich.
Wir Ärztinnen und Ärzte können einen großen Beitrag dazu leisten, auch wenn wir nicht speziell sexualmedizinisch geschult sind. Es genügt, wenn wir uns bewusst sind, wie einschneidend die Erkrankung das Leben unserer Patienten verändert. Und wenn wir den Patienten zu verstehen geben, dass wir ihnen für offene Fragen zur Verfügung stehen, auch für Fragen zum Thema sexuelle Gesundheit, helfen wir ihnen, ihre Sexualität in einem neuen Gleichgewicht genussvoll leben zu können.

Sexualität im neuen Gleichgewicht leben

Unser Beitrag als Ärztinnen und Ärzte sind die Therapie und Stabilisierung der Grunderkrankung, offen für ein Gespräch zu Sexualfragen zu sein und bei Bedarf die Verordnung von sexualfördernden Medikamenten.
Die Patientin/der Patient sollte ermutigt werden, Selbstverantwortung für ihre/seine sexuelle Gesundheit zu übernehmen.
Falls die Krankheitssymptome und/oder Therapiemaßnahmen belastend sind, sollte sie/er einen achtsamen Umgang damit erlernen.
Beispiel: „Was/wie kann ich dazu beitragen, dass es meinem Körper gut geht?"
Sie/er sollte sich an die geänderten körperlichen Bedürfnisse anpassen.
Betroffene müssen (Selbst-)Sicherheit schaffen und wir können sie unterstützen, indem wir sie zu folgenden Themen befragen. Patienten sollten zudem für sich klären, welche offenen Fragen sie belasten.

- Sind es Fragen zum Thema Krankheitsverlauf, Ansteckungsrisiko im Alltag, Beruf, Kinderwunsch oder Sexualität?



- Weiß sie/er nicht, welche Fragen den Partner/die Partnerin belasten?
- Was hindert sie/ihn, offen darüber zu reden?
- Ist sie/er unsicher, wann der passende Zeitpunkt ist, einen neuen Sexualpartner/eine neue Sexualpartnerin über die Erkrankung zu informieren?
- Weiß sie/er nicht, wer der Ansprechpartner bei offenen Fragen ist (Hepatologin/Hepatologe, Hausärztin/Hausarzt, Selbsthilfegruppe usw.)?

Welche konkreten Fragen hat die Patientin/der Patient in Bezug auf Sexualität?

- Sind es das bestehende Restrisiko bei ungeschütztem Geschlechtsverkehr, die ungeschützte Sexualität während der Menstruation oder die sexuellen Vorlieben, wie anal, oral, Sado-Maso-Spiele u.v.m.?
- Sind es Fragen wie, ob man Spermien schlucken darf, die gemeinsame Nutzung des Vibrators, ob inniges Schmusen, Fisting, Anal-Plugs u.v.m. erlaubt sind?

Sexualität mit Hepatitis ist anders als ohne Hepatitis, unbeschwert wird sie durch die (Selbst-)Sicherheit der Betroffenen!

Sexuell verunsicherte Patienten brauchen sexualmedizinisch sichere Ärzte. Laut einer Schweizer Studie hätten 90,9% der Patienten gerne, dass man sie auf ihre sexuelle Gesundheit anspricht. 15% wären verlegen, würden sie angesprochen werden, und trotzdem hätten von diesen 76,2% gerne, dass die Ärztin/der Arzt sie auf das Thema anspricht.

In Österreich ist es leicht, sich sexualmedizinisches Wissen anzueignen. Seit 2011 gibt es das ÖÄK-Zertifikat „Basismodul Sexualmedizin“. Ärzte erlangen durch diese Fortbildung in kürzester Zeit das nötige Basiswissen, um im Praxisalltag mit geringem Zeitaufwand die Patienten zu einer ungestörten Sexualität begleiten zu können. Nähere Information finden Sie unter www.afsg.at. ■

Literatur:

[1] *WHO & WAS, Guatemala 2000, Promotion of Sexual Health, Recommendations for Action*

[2] *Rosen RC et al: Sexual communication skills in residency training. J Sex Med 2006; 3(1): 37-46*

[3] *Zitate aus Broschüren diverser Selbsthilfegruppen, Online-Materialien und Publikationen*

[4] *Meystre-Agustoni G et al: Talking about sexuality with the physician: are patients receiving what they wish? Swiss Med Wkly 2011; 141: w13178*

Weiterführende Literatur:

- *Terrault NA et al: Sexual transmission of hepatitis C virus among monogamous heterosexual couples: the HCV partners study. Hepatology 2013; 57(3): 881-9*
- *Soriano V et al: European guideline for the management of hepatitis B and C virus infections, IUSTI/WHO, 2010*
- *Schwangerschaft und HCV: http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00055154.htm (Centers for Disease Control and Prevention)*

Autorin:
Dr. Elia Bragagna
Ärztin für Allgemeinmedizin und Psychosomatik
Psycho- und Sexualtherapeutin
Leiterin der Akademie für Sexuelle Gesundheit (AfSG)
E-Mail: bragagna@afsg.at

Uro-Vaxom®: 1.Wahl[1] in der Immunprophylaxe bei Frauen mit rezidivierenden Harnwegsinfekten

1 Grabe M et al. Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology 2013. http://www.uroweb.org/gls/pdf/18_Urological%20infections_LR.pdf

Fachkurzinformation zu Inserat siehe Seite 51

Vifor Pharma

ECCO 2014

Spannende Erkenntnisse bei CD und Bestätigung der Daten bei UC

Während die Daten der Extensionsstudie zur Untersuchung von Golimumab bei Colitis ulcerosa auch in Woche 104 die Langzeitwirksamkeit und -sicherheit dieser Substanz bestätigen, wurden für Morbus Crohn neue Erkenntnisse im Bereich des Therapiealgorithmus und zum Effekt eines neuen monoklonalen Antikörpers auf die Immunüberwachung präsentiert.

PURSUIT-SC-Extension

Der vollständig humane monoklonale Antikörper (mAB) Golimumab ist für die Behandlung von Patienten mit moderater bis schwerer Colitis ulcerosa (UC) zugelassen und wird alle vier Wochen (q4w) subkutan appliziert.[1] Basierend auf der Induktionsstudie PURSUIT-SC[2] und der daran anschließenden Studie PURSUIT-SC-Maintenance[3] wurde zwecks Generierung von Langzeitdaten zur Sicherheit und Wirksamkeit die Studie PURSUIT-SC-Extension durchgeführt, deren Ergebnisse bis zur Woche 104 am ECCO-Kongress 2014 von Univ.-Prof. Dr. Walter Reinisch, Medizinische Universität Wien, präsentiert wurden:[4] Jene Patienten, die die Therapie bis zur Woche 54 (Dauer der Maintenance-Studie) durchgeführt hatten, waren für den Einschluss in die Extensionsstudie (Wochen 54–228) geeignet und erhielten Golimumab weiterhin in derselben Dosis wie in der Hauptstudie (50mg oder 100mg q4w) verabreicht. Patienten in der Placebogruppe erhielten keine weitere Golimumab-Behandlung. Bei Patienten unter der 50mg-Dosierung konnte im Falle einer Verschlechterung gemäß der Beurteilung durch den Prüfarzt ein Wechsel auf die 100mg-Dosierung vorgenommen werden. In die Wirksamkeitsanalyse wurden sowohl die Ergebnisse der Maintenance- als auch jene der Extensionstudie miteinbezogen. Die Patienten- und die Krankheitscharakteristika waren zwischen beiden Gruppen gut ausgewogen.

Positives Nutzen-Risiko-Profil erneut bestätigt

Die Ergebnisse der Intent-to-treat-Analysen zeigen, dass auch längerfristig im Ausmaß von bis zu 2 Jahren unter Golimumab ein günstiges Nutzen-Risiko-Profil verzeichnet wird: Gemäß der Beurteilung durch den Prüfarzt (Physician Global Assessment, PGA) lag der mediane Score bei 1,0, was das durchgehend gute Ansprechen auf die Substanz auch in der Extensionsstudie belegt. Ebenso war die Zahl jener Patienten, die nach Beendigung der PURSUIT-SC-Maintenance keine Kortikosteroide benötigten, mit jener in Woche 104 der Extensionstudie vergleichbar, was zusätzlich das anhaltende Ansprechen unter Therapie bestätigt. Auch gemäß dem IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire)-Score konnte eine anhaltende Response durchgehend bis zur Woche 104 verzeichnet werden.

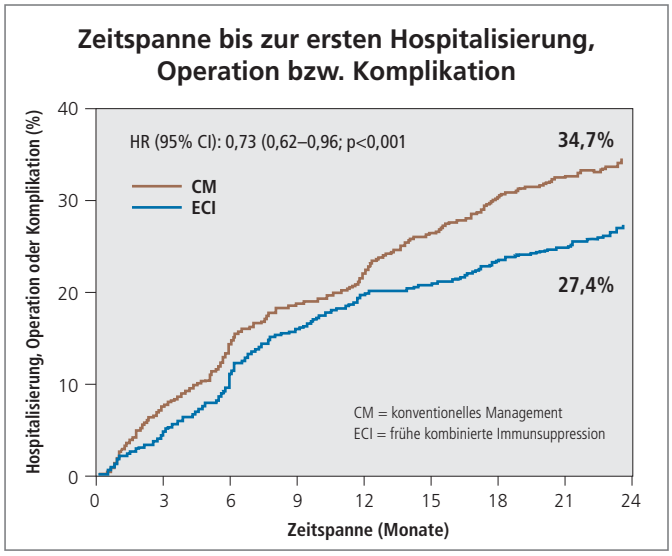


Abb. 1

Im Rahmen der Extensionsphase wurden bei einer Analyse pro 100 Patientenjahre keine neuen Nebenwirkungen (AE) bzw. schwerwiegende AE dokumentiert.

REACT-Evaluierung eines Therapiealgorithmus bei CD

Rezente Daten weisen darauf hin, dass sich die Initiierung einer frühen kombinierten Immunsuppression (ECI), bestehend aus einem TNF-Antagonisten und einem Antimetaboliten, als in der Therapie von Morbus Crohn (CD) effektiver er-

weisen könnte als das konventionelle Management (CM) im Sinne eines Step-up-Schemas.
Um diese Option näher zu untersuchen, wurde die Cluster-randomisierte Studie REACT (Randomized Evaluation of an Algorithm for Crohn's Treatment, NCT01030809) initiiert, deren präliminäre Ergebnisse von Univ.-Prof. Dr. Bryan Feagon, University of Western Ontario, Kanada, präsentiert wurden:[5]
Im Rahmen von REACT wurden insgesamt 39 auf Gastroenterologie spezialisierte Praxen im 1:1-Verhältnis zur Durchführung einer ECI bzw. eines CM randomisiert und aufgefordert, Daten von jeweils 60 CD-Patienten zur Verfügung zu stellen. Der Therapiealgorithmus des CM im Stufenschema war vorgegeben und durch Zugabe bzw. Dosissteigerung des mAB Adalimumab bei Nichterreichen der vorgegebenen Remissionskriterien charakterisiert. Als primärer Endpunkt wurde die Remissionsrate in Monat 12, definiert durch einen HBS (Harvey Bradshaw Score) ≤4 ohne Zugabe von Steroiden, festgelegt. Als sekundärer Endpunkt wurde die Zeitspanne bis zur ersten CD-bedingten Komplikation, Hospitalisierung bzw. Operation im Verlauf der 24-monatigen Studienperiode untersucht.

ECI: signifikante Überlegenheit im sekundären Endpunkt

Nach 12 Monaten betrug der Prozentsatz der Patienten unter ECI vs. CM 15,1 vs. 6,5%, nach 24 Monaten lagen die entsprechenden Raten bei 19,7 vs. 9,6% (beide p-Werte <0,001). Zwar wurden nach 12 Monaten höhere Remissionsraten unter ECI verzeichnet, diese bewegten sich – entgegen der ursprünglichen Annahme – jedoch nicht auf Signifikanzniveau (66 vs. 62%; p=0,65). Hingegen zeichnete sich in allen sekundären Endpunkten mit Ausnahme der Hospitalisierungsrate (15,6 vs. 12,9%; p=0,163) eine signifikante Überlegenheit der ECI ab: Nach 24 Monaten betrug die Rate an CD-bedingten Komplikationen unter ECI vs. CM 24,3 vs. 30,9% (p<0,001) und der Prozentsatz an CD-bedingten Operationen 6,6 vs. 9,5% (p=0,031). Bei Berücksichtigung aller Ergebnisse dieser Endpunktparameter ergab sich ebenfalls eine signifikante Überlegenheit der ECI vs. CM im Ausmaß von 34,7 vs. 27,4% (p<0,001; Abb. 1).
Hinsichtlich der Sicherheit fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Therapiearmen. Summa summarum deuten diese Ergebnisse darauf hin, dass sich die ECI in der Prävention CD-assoziierter Komplikationen als effektiver als das CM erweisen könnte.

TOSCA – Effekte von mABs auf die Immunsurveillance

Bei MAdCAM-1 („mucosal addressin cell adhesion molecule-1") handelt es sich um ein Zelladhäsionsmolekül, das exklusiv von den Endothelzellen der intestinalen Mukosa und dem darmassoziierten lymphatischen Gewebe (GALT) exprimiert und bei Vorliegen einer Entzündung hochreguliert wird.

Unter Natalizumab wurden bei CD-Patienten Fälle einer PML (progressive multifokale Leukenzephalopathie) beobachtet, was damit in Zusammenhang gebracht wird, dass die Substanz speziell an die Alpha-4-Untereinheit von Integrinen bindet und dadurch die Einwanderung von Lymphozyten in die inflammatorischen Regionen im Darm blockiert, aber auch die Auswanderung von Leukozyten in das ZNS hemmt und so einen inhibitorischen Effekt auf die Immunsurveillance im ZNS ausübt.
Die Tatsache, dass bis dato keine Daten verfügbar waren, aus denen hervorgeht, ob die Gabe von Anti-MAdCAM-AB eine Veränderung der Immunsurveillance im ZNS von IBD(Inflammatory Bowel Disease)-Patienten bewirkt, bildete die Rationale für die Durchführung der Studie TOSCA, deren Ergebnisse von Univ.-Prof. Dr. Geert d'Haens, Academic Medical Center, Amsterdam, präsentiert wurden:[6] Die Studie setzte sich aus 2 Kohorten zusammen, wobei separat an 5 gesunden Freiwilligen im Liquor cerebrospinalis (CSF) die Markerstabilität getestet wurde. Kohorte 1 bestand aus 5 CD-Patienten, die zwischen den beiden im Protokoll vorgesehenen Lumbalpunktionen (LP) keine Therapie erhielten (Kontrollgruppe). Schließlich wurde in Kohorte 2, bestehend aus 15 CD-Patienten, im Abstand von 4 Wochen 3x der Anti-MAdCAM-AB PF-00547659 (225mg; s.c.) appliziert und in den Wochen 0 sowie nach Therapiebeendigung nach Woche 8 eine LP durchgeführt. Die Patienten mussten unter einer vorangegangenen Anti-TNF-Therapie eine Intoleranz oder Nonresponse aufgewiesen und zusätzlich eine Immunsuppression mittels Azathioprin, 6-MP oder MTX erhalten haben.

Ergebnisse

Während bei den freiwilligen Testpersonen und in Kohorte 1 signifikante Veränderungen in den untersuchten Parametern (Gesamtleukozytenzahl, $CD4^+/CD8^+$-Zellen und Ratio $CD4^+$:CD8) weder im CSF noch im Blut detektierbar waren, fand sich ein signifikanter Anstieg von LPAM (Alpha-4-beta-7-Integrin) nach 8 Wochen im Blut der Patienten aus Kohorte 2: LPAM ist für das Homing der T-Zellen im GALT verantwortlich, was physiologischerweise via Bindung an MAdCAM erfolgt und durch die Gabe des Anti-MAdCAM-AB verhindert wurde. Die Ergebnisse von TOSCA belegen die Hypothese, dass die Effekte des AB auf den Darm beschränkt bleiben und somit kein Einfluss auf die Immunsurveillance im CSF nachweisbar ist. ■

Literatur:

[1] *Fachinformation Golimumab, Stand: Jänner 2014*

[2] *Sandborn WJ et al: Gastroenterology 2014; 146: 85-95*

[3] *Sandborn WJ et al: Gastroenterology 2014; 146: 96-109*

[4] *ECCO 2014; oral present ation OP009*

[5] *ECCO 2014; oral presentation OP004*

[6] *ECCO 2014; oral presentation OP007*

Bericht:
Mag. Dr. Anita Schreiberhuber

Quelle:
ECCO-Kongress, 20.–22. Februar 2014, Kopenhagen

Remicade®
INFLIXIMAB

Mäßig- bis schwergradig aktiver Morbus Crohn*
Mäßig- bis schwergradig aktive Colitis ulcerosa*
Morbus Crohn mit Fistelbildung*

MC/CU

Schwerer, aktiver Morbus Crohn*,
schwere, aktive Colitis ulcerosa*
bei Kindern und Jugendlichen

päd. MC/CU

Helfen Sie Ihren Patienten ...

... ihre Welt wieder zu entdecken

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Euro Plaza, Gebäude G, 5. Stock, Am Euro Platz 2, A-1120 Wien

® Registered Trademark, Copyright © 2013 Merck Sharp & Dohme Corp., ein Unternehmen von Merck & Co., Whitehouse Station, NJ, USA.
All rights reserved. 05-15-GAST-1083846-0001 Erstellt: Mai 2013

MSD

* Bei unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit/Kontraindikation bzgl. konventioneller Therapie. Details siehe Fachkurzinformation auf Seite 52.

Vor Verschreibung beachten Sie bitte die vollständige Fachinformation. MSD kann die Anwendung seiner Produkte ausschließlich im Rahmen der zugelassenen Fachinformationen empfehlen.

ECCO 2014

Bessere Versorgung von CED-Patienten in Österreich gefordert

In Österreich leben mindestens 40.000 Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED), für die im Rahmen des ECCO-Kongresses 2014, 20. bis 22. Februar in Kopenhagen, konkrete Versorgungsziele definiert wurden. Sie sollen in vollem Umfang auch für Österreich gelten, fordert Univ.-Prof. Dr. Gottfried Novacek, Leiter der Arbeitsgruppe CED der ÖGGH.

G. Novacek, Wien

„Vielleicht nimmt die heimische Politik die europäische Initiative, die durch ECCO angestoßen wird, zum Anlass, die Versorgung der österreichischen CED-Patienten zu verbessern“, so Novacek. Er erläutert weiter: „Wir haben in Österreich in der Versorgung von CED-Patienten Nachholbedarf. Vor allem die fehlende Abstimmung zwischen Spitälern und niedergelassenen Ärzten führt dazu, dass versorgungswissenschaftlich sinnvolle Lösungen nicht zustande kommen. Die Zielsteuerungsverträge des Bundes und der Länder bieten die Möglichkeit, eine gute Versorgung bei CED als klares Ziel zu definieren. Von dieser Möglichkeit sollte im Sinne der Betroffenen Gebrauch gemacht werden.“

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen beginnen meist im Jugend- und jungen Erwachsenenalter und begleiten die Betroffenen viele Jahrzehnte. CED scheinen eine komplexe, multifaktorielle Ursache zu haben, bei der genetische Prädisposition, Umweltfaktoren und Veränderungen des Mikrobioms und des Immunsystems wesentliche Rollen spielen. Durchfall, plötzlicher Stuhldrang, Bauchschmerzen, Gewichtsabnahme, Fieber und Gelenkschmerzen sind die häufigsten Beschwerden. Operationen, schlechte Lebensqualität sowie soziale und berufliche Einschränkungen mit gehäuften Krankenständen und erhöhten Raten an Frühpensionen sind oft die Folgen, denen meist nur durch eine lebenslange und qualitätsgesicherte Versorgung entgegengetreten werden kann.

Im Rahmen des ECCO-Kongresses 2014 hat „IBD 2020“, ein internationales Forum zur Verbesserung der Qualität der Versorgung von Patienten mit CED, folgende Ziele definiert:

1. Patienten mit CED sollen
   - mit dem Ziel, die Entzündung zu kontrollieren und ein Fortschreiten der Krankheit zu verhindern, behandelt werden
   - Zugang zu einer auf CED spezialisierten multidisziplinären Versorgung haben
   - Zugang zu allen therapeutischen Möglichkeiten haben
   - einen raschen Zugang zu einer spezialisierten Versorgung haben, um eine korrekte Diagnose zu ermöglichen
   - durch einen leichten Zugang zur Patientenschulung unterstützt werden
   - über Studien informiert werden, für die sie geeignet sein könnten, und ihre Teilnahme sollte unterstützt werden, falls dies von Patientenseite gewünscht ist
2. In der Patientenversorgung Tätige und Gesundheitsbehörden sollen die Rolle der Patientenselbsthilfegruppen unterstützen.
3. Regierungen und Gesundheitsbehörden sollten sicherstellen, dass die Versorgung von Patienten mit CED ausreichend gewährleistet wird.

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen, deren Hauptformen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa sind, sind aktuell nicht heilbar, jedoch durch Behandlung meist beherrschbar. Das Repertoire der medikamentösen Therapie reicht bis zum Einsatz von Immunsuppressiva und Biologika. Funktionelle Einbußen des Magen-Darm-Traktes, Komplikationen und extraintestinale (außerhalb des Darmes gelegene) Manifestationen können zu einer körperlichen Behinderung führen. Eine gute Versorgungsstruktur, die eine rasche Diagnose und eine effektive Behandlung ermöglicht, ist nicht nur für die betroffenen Patienten essenziell, sondern, wie Studien belegen, auch von volkswirtschaftlicher Bedeutung. ■

Bericht: Redaktion

Quelle:
Presseaussendung anlässlich des ECCO-Kongresses 2014

NEU

Constella®
Linaclotid

1x täglich bei Reizdarmsyndrom mit Obstipation*

3-fach wirksam

- bei abdominellen Schmerzen[1,2,3]
- bei Blähungen[1,2,3]
- bei Obstipation[1,2,3]

Erstattungsfähig

Under license of Ironwood
IRONWOOD PHARMACEUTICALS

Almirall
Lösungen wie für Sie gemacht

* Das genaue Anwendungsgebiet von Constella® entnehmen Sie bitte der gültigen Fachinformation. **1.** Rao S, Lembo AJ, Shiff SJ, et al. Am J Gastroenterol 2012;107(11):1714–24 (vs. Placebo). **2.** Chey WD, Lembo AJ, Lavins BJ, et al. Am J Gastroenterol 2012;107(11):1702–12 (vs. Placebo). **3.** Quigley EM, Tack J, Chey WD, et al. Aliment Pharmacol Ther 2013;37(1):49–61 (vs. Placebo). Blähungen und Obstipation waren in den klinischen Studien sekundäre Endpunkte.

Constella® 290 Mikrogramm Hartkapseln. **Rezept- und apothekenpflichtig.**
Zusammensetzung: Wirkstoff: Jede Kapsel enthält 290 Mikrogramm Linaclotid. **Sonst. Bestandt.:** Kapselinhalt: Mikrokristalline Cellulose, Hypromellose, Calciumchlorid-Dihydrat, Leucin. Kapselhülle: Titandioxid (E171), Gelatine, Eisen(III)-oxid (E172), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172). Kapseltinte: Schellack, Propylenglycol, Konzentrierte Ammoniak Lösung, Kaliumhydroxid, Titandioxid (E171), Eisen(II,III)-oxid (E172). **Wirkstoffgruppe:** Andere Mittel gegen Obstipation. ATC-Code: A06AX04. **Anwendungsgebiete:** Constella wird zur symptomatischen Behandlung des mittelschweren bis schweren Reizdarmsyndroms mit Obstipation (RDS-O) bei Erwachsenen angewendet. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Patienten mit bekannter oder vermuteter mechanischer gastrointestinaler Obstruktion. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Stand der Information:** Juni 2013

Almirall, S. A., Spanien; örtlicher Vertreter: Almirall GmbH • 1120 Wien, www.almirall.com

ECCO 2014

Mikroskopische Kolitis = chronisch entzündliche Darmerkrankung?

Die mikroskopische Kolitis ist heute so häufig wie die klassischen chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen. Die Betroffenen leiden an chronischer wässriger Diarrhö, die Diagnose kann nur histologisch gestellt werden. Pathogenetisch bestehen Gemeinsamkeiten zu den klassischen chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen. Besondere Aufmerksamkeit erlangten in letzter Zeit die sogenannten inkompletten Formen der mikroskopischen Kolitis.

C. Langner, Graz

Biopsate, die aus endoskopisch normaler Schleimhaut des terminalen Ileums, Kolons oder Rektums gewonnen werden, sind häufig auch histologisch normal, selbst bei Patienten mit Diarrhöanamnese. Dieses ändert sich mit steigendem Lebensalter: In der Altersgruppe >60 Jahre steigt die Wahrscheinlichkeit eines spezifischen histologischen Befundes um den Faktor 3, in dieser Gruppe ist die mikroskopische Kolitis die häufigste Diagnose.[1]

Epidemiologie und Klinik

Der Begriff mikroskopische Kolitis wurde ursprünglich 1980 für Patienten mit nicht näher zu klassifizierender chronischer Diarrhö und unspezifischen histologischen Veränderungen geprägt, heute ist er der Sammelbegriff für zwei unterschiedliche Krankheitsbilder, nämlich die lymphozytäre und die kollagene Kolitis. Beiden Erkrankungen ist gemein, dass der endoskopische Befund normal oder nahezu normal ist, während das charakteristische histologische Bild die Diagnosestellung ermöglicht.[2]

Die mikroskopische Kolitis wird in höherem Erwachsenenalter diagnostiziert, vor allem bei Frauen. Es besteht ein chronisch rezidivierender Verlauf. Die Betroffenen leiden an chronischer wässriger Diarrhö, welche die Lebensqualität in derselben Weise einschränkt wie die klassischen chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED), also Colitis ulcerosa und Morbus Crohn. Die Inzidenz ist mit derjenigen der klassischen chronisch entzündlichen Darmerkrankungen vergleichbar, die Prävalenz aufgrund des höheren Alters bei Diagnosestellung geringer. Raucher bekommen die Erkrankung 10 oder mehr Jahre früher als Nichtraucher.[3] Auch besteht eine Beziehung zur Einnahme bestimmter Medikamente, in erster Linie nichtsteroidaler Antirheumatika, aber auch bestimmter Protonenpumpeninhibitoren.[4] Die meisten Patienten sprechen auf eine Therapie mit Budesonid an.

KeyPoints

- Die mikroskopische Kolitis ist eine der häufigsten Ursachen chronischer Diarrhö, vor allem bei älteren Frauen.
- Die lymphozytäre Kolitis ist gekennzeichnet durch eine Vermehrung intraepithelialer Lymphozyten, die kollagene Kolitis durch eine Verbreiterung des subepithelialen Kollagenbandes.
- Klinisch und pathogenetisch gibt es Gemeinsamkeiten mit den klassischen chronisch entzündlichen Darmerkrankungen.
- Für die inkomplette mikroskopische Kolitis ist eine enge Korrelation zwischen Pathologie und Klinik unabdingbar.

Pathologischer Befund

Die lymphozytäre und die kollagene Kolitis betreffen das Kolon häufig ungleichmäßig, und dazu rechtsseitig in der Regel stärker als linksseitig. Eine vollständige Darmspiegelung mit Entnahme von Stufenbiopsaten aus allen Abschnitten des Kolons (und Rektums) ist daher erforderlich. Histologisch ist, im Gegensatz zu den klassischen chro-

nisch entzündlichen Darmerkrankungen, die Kryptenarchitektur erhalten. Der Zellgehalt im Schleimhautstroma ist erhöht, zudem finden sich bei der lymphozytären Kolitis vermehrt intraepitheliale Lymphozyten im Deckepithel (>20 auf 100 Epithelzellen; normal <5) und bei der kollagenen Kolitis eine Verbreiterung des Kollagenbandes unterhalb des Oberflächenepithels (>10µm; normal <3µm). Die Entzündung führt zu charakteristischen degenerativen Veränderungen des Oberflächenepithels (Abb. 1).[5] Tabelle 1 fasst die histologischen Veränderungen zusammen.

Besondere Aufmerksamkeit erlangten in letzter Zeit die sogenannten inkompletten Formen der mikroskopischen Kolitis (Tab. 1). Bei der inkompletten lymphozytären Kolitis besteht eine leichte Vermehrung intraepithelialer Lymphozyten (10–20 auf 100 Epithelzellen), bei der inkompletten kollagenen Kolitis eine leichte Verbreiterung des subepithelialen Kollagenbandes (5–10µm). Diese Befunde müssen in Zusammenschau mit dem klinischen Beschwerdebild interpretiert werden, eine Bedeutung kommt der histologischen Diagnose einer inkompletten mikroskopischen Kolitis lediglich bei entsprechender Diarrhöanamnese zu.

Die oben angesprochenen Grenzwerte wurden an mit Hämatoxylin und Eosin gefärbten Präparaten ermittelt. Die intraepithelialen Lymphozyten sind T-Lymphozyten und lassen sich mit entsprechenden Antikörpern (z.B. CD3) immunhistochemisch anfärben. Das subepitheliale Kollagenband kann mit einem Antikörper gegen Tenascin dargestellt werden. Beide Färbungen erleichtern prinzipiell die Diagnosestellung, aber wie bereits von der Sprue bekannt sind die ermittelten Lymphozytenzahlen deutlich höher, auch wird das Kollagenband viel breiter gemessen, denn die Tenascin-Positivität reicht in schweren Fällen bis an die Lamina muscularis mucosae heran (Abb. 2). Die Gefahr einer Überdiagnose ist somit hoch und die routinemäßige Anwendung der Immunhistochemie in der Diagnosestellung der mikroskopischen Kolitis ist kritisch zu hinterfragen.

	Lymphozytäre Kolitis	Kollagene Kolitis	Inkomplette mikroskopische Kolitis
Intraepitheliale Lymphozyten (IEL)	>20 IELs	Normal oder gering erhöht	10–20 IELs
Subepitheliales Kollagenband	Normal (oder gering verdickt)	>10µm	5–10µm
Degenerative Veränderungen des Oberflächenepithels	+	++	(+)
Entzündung im Schleimhautstroma	++	++	+/++

Tab. 1: Histologische Kennzeichen der mikroskopischen Kolitis

Lymphozytäre und kollagene Kolitis

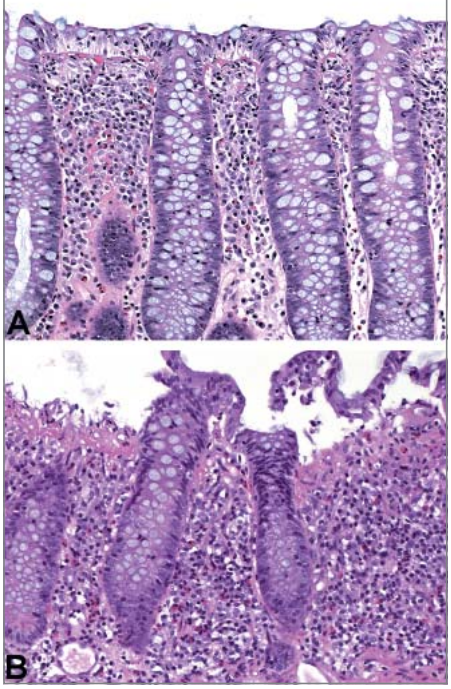


Abb. 1: Oben: Lymphozytäre Kolitis mit Vermehrung von intraepithelialen Lymphozyten im Oberflächenepithel sowie transmukosaler Vermehrung von Entzündungszellen im Stroma. Unten: Kollagene Kolitis mit Verbreiterung des subepithelialen Kollagenbandes und charakteristischen degenerativen Veränderungen des Oberflächenepithels (Abhebung des Epithels von der Basalmembran)

Mikroskopische Kolitis = CED?

Im Jahre 2013 wurden von der European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) und der Europäischen Gesellschaft für Pathologie (ESP) gemeinsame Leitlinien für die histologische Diagnostik der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen veröffentlicht.[6] In dem Konsensusdokument werden erstmals unter dem Begriff chronisch entzündliche Darmerkrankung auch die mikroskopischen Kolitiden abgehandelt. Sind die mikroskopischen Kolitiden somit ab jetzt den klassischen chronisch entzündlichen Darmerkrankun-

Tenascin-Färbung bei kollagener Kolitis

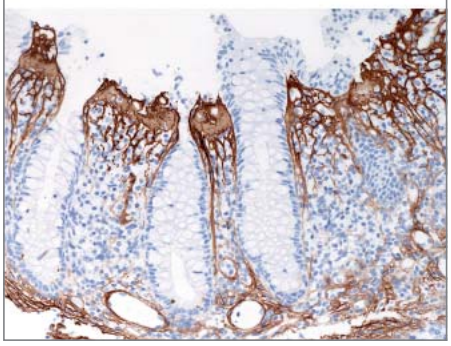


Abb. 2: Die immunhistochemische Reaktion verdeutlicht die unregelmäßige Struktur des Kollagenbandes an seiner Unterseite, Ausläufer reichen bis an die Lamina muscularis mucosae heran. European Network of Gastrointestinal Pathology, case of the month 12/2012 (www.medunigraz.at/ENGIP)

gen gleichzustellen? Tatsächlich finden sich viele Gemeinsamkeiten: Der Verlauf der mikroskopischen Kolitiden ist chronisch bzw. chronisch rezidivierend (mit Auswirkungen auf die Lebensqualität wie bei den klassischen chronisch entzündlichen Darmerkrankungen); pathogenetisch wird eine abnorme Immunreaktion auf Stuhl- bzw. fäkale Bakterienantigene angenommen; immunsuppressive Therapie ist wirksam.[2] Aber es gibt auch Unterschiede: Akut lebensbedrohliche Komplikationen (Blutungen, toxisches Megakolon etc.) treten nicht auf, auch ist das Risiko einer Tumorentstehung nicht erhöht, wahrscheinlich ist es sogar erniedrigt.[7]

Histologisch besteht ein erheblicher Unterschied zwischen Colitis ulcerosa und Morbus Crohn auf der einen Seite sowie den mikroskopischen Kolitiden auf der anderen. Nur sehr selten treten beide Erkrankungsformen bei ein und demselben Patienten auf oder zeigen sich Übergänge von der einen Erkrankung in die andere.[8] Es geht aber nicht darum, ob die mikroskopischen Kolitiden der Colitis ulcerosa bzw. dem Morbus Crohn entsprechen, das tun sie zweifellos nicht. Es geht darum, ob die mikroskopischen Kolitiden als chronisch entzündliche Darmerkrankung zu betrachten sind. Und hier haben ECCO und ESP mit der Aufnahme der mikroskopischen Kolitiden in den Konsensus zur Histopathologie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen eine weise und auch zukunftsweisende Entscheidung getroffen. ■

Literatur:

[1] *O'Mahony OH et al: Specific histological abnormalities are more likely in biopsies of endoscopically normal large bowel after the age of 60 years. Histopathology 2012; 61: 1209-13*

[2] *Münch A, Langner C: Microscopic colitis: clinical and pathologic perspectives. Clin Gastroenterol Hepatol 2014. pii: S1542-3565(14)00002-0. doi: 10.1016/j.cgh.2013.12.026. [Epub ahead of print]*

[3] *Yen EF et al: Current and past cigarette smoking significantly increase risk for microscopic colitis. Inflamm Bowel Dis 2012; 18: 1835-41*

[4] *Keszthelyi D et al: Is microscopic colitis a drug-induced disease? J Clin Gastroenterol 2012; 46: 811-22*

[5] *Langner C: Colorectal normal histology and histopathologic findings in patients with chronic diarrhea. Gastroenterol Clin North Am 2012; 41: 561-80*

[6] *Magro F et al: European Society of Pathology (ESP) and the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO): European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. J Crohns Colitis 2013; 7(10): 827-51*

[7] *Yen EF et al: Decreased colorectal cancer and adenoma risk in patients with microscopic colitis. Dig Dis Sci 2012; 57: 161-9*

[8] *Jegadeesan R et al: Microscopic colitis: is it a spectrum of inflammatory bowel disease? World J Gastroenterol 2013; 19: 4252-6*

Autor:
Univ.-Doz. Dr. Cord Langner
Institut für Pathologie
Medizinische Universität Graz
E-Mail: cord.langner@medunigraz.at

News

Colitis ulcerosa und Morbus Crohn

Zulassung für Entyvio® in der Europäischen Union

Die Europäische Kommission hat das Präparat Entyvio® mit dem biotechnologisch hergestellten Wirkstoff Vedolizumab in der EU zugelassen. Erwachsenen Patienten mit mittelschweren oder schweren Fällen von Colitis ulcerosa und Morbus Crohn steht damit eine weitere Therapiealternative mit einem neuen Wirkansatz zur Verfügung.

Den Patienten, bei denen konventionelle Arzneimitteltherapien oder TNF-α-Antagonisten versagt haben, die nicht hinreichend bzw. nicht mehr darauf ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit vorliegt, bietet sich damit eine weitere Behandlungsmöglichkeit.

In Österreich sind rund 40.000 Patienten von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen betroffen. Sie werden in erster Linie medikamentös behandelt. Anders als bereits verfügbare Therapieoptionen wirkt Vedolizumab nicht im ganzen Körper, sondern selektiv im Darmtrakt. Unerwünschte Auswirkungen auf das gesamte Immunsystem wurden bisher nicht beobachtet. Unter der Behandlung mit Entyvio® ist deshalb mit einem günstigen Sicherheitsprofil zu rechnen.

Wirksamkeit und Sicherheit von Vedolizumab wurden anhand von zwei großen randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten Zulassungsstudien an mehr als 2.700 Patienten nachgewiesen (GEMINI-Studien). Darin erreichten 41,8% der Patienten mit Colitis ulcerosa (vs. Placebo 15,9%; p<0,001) sowie 39% der Morbus-Crohn-Patienten (vs. Placebo 21,6%; p<0,001), die initial auf die Induktionstherapie mit Vedolizumab angesprochen hatten, nach 52 Wochen Therapie mit Vedolizumab alle 8 Wochen eine klinische Remission. ■

Literatur:

- *Fachinformation Entyvio®, Stand Mai 2014*
- *Feagan B et al: N Engl J Med 2013; 369(8): 699-710*
- *Sandborn W et al: N Engl J Med 2013; 369(8): 711-721*

Kontakt:
Astrid Strohmeyer, Brand Manager
E-Mail: astrid.strohmeyer@takeda.com
Tel.: 01/524 40 64-306

promedica

ECCO 2014

6-TGN-Spiegel bei CU-Patienten unter Therapie mit Azathioprin

Azathioprin (AZA) zählt mittlerweile zu den „älteren“ der für die Therapie der Colitis ulcerosa (CU) verfügbaren Medikamente. In Pubmed findet sich unter „azathioprine“ und „ulcerative colitis“ eine erste Publikation aus dem Jahr 1965. Diese – wie auch die folgenden – bestand noch aus unkontrollierten Studien. In der Zeit von 1966 bis 1996 wurden 3 bis maximal 17 (1972) Arbeiten pro Jahr veröffentlicht. Ab 1996 nimmt die Anzahl der Publikationen dann deutlich zu, und auch heute, in der Ära der Biologika, hat Azathioprin noch immer einen festen Stellenwert in der Therapie der CU.

C. Primas, Wien

Historischer Abriss

AZA wurde 1957 von Gertrude Elion gemeinsam mit George Herbert Hitchings entdeckt, 1988 erhielten sie unter anderem dafür den Nobelpreis. Elion hatte bereits im Jahr 1951 das ebenfalls bis heute bei der CU verwendete 6-Mercaptopurin (6-MP) entdeckt. Initial wurde AZA als Vorstufe von 6-MP zur Behandlung von Leukämie entwickelt, in der Hoffnung, die zytotoxischen Effekte von 6-MP erst in den leukämischen Zellen freizusetzen.[1] In der Folge blieb Elion den Purinen treu, ironischerweise beschäftigte sie sich auch mit Allopurinol, das damals noch bei Therapie mit AZA strikt kontraindiziert war – bei Verabreichung beider Medikamente ohne Dosisreduktion verstärkt sich die Wirkung von AZA bis hin zur völligen Knochenmarksuppression. Heutzutage wird der Effekt von Allopurinol auf den Stoffwechsel von AZA gezielt genutzt, Letzteres wird dabei in deutlich reduzierter Dosis verabreicht. Dadurch kommt es zu einer Verschiebung bei der Bildung der Metaboliten von AZA weg von potenziell lebertoxischen hin zu immunsuppressiv wirksamen. Eine solche Therapie sollte jedoch nur von Experten durchgeführt werden.

AZA bei CU

In weiterer Folge wurde AZA auch in anderen Indikationen untersucht, unter anderem bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Dabei konnte seine Wirksamkeit in diversen Studien gezeigt und untermauert werden. AZA eignet sich zwar nicht zur Remissionsinduktion (weshalb es üblicherweise zu Beginn mit Steroiden kombiniert wird), wohl aber zur Erhaltung einer Remission. Bei Morbus Crohn konnte im Rahmen der vielzitierten SONIC-Studie[2] gezeigt werden, dass AZA in Kombination mit dem TNF-alpha-Blocker Infliximab wirksamer ist als eines der beiden Medikamente allein. Panaccione et al konnten in einer dieses Jahr publizierten Arbeit das Gleiche bei CU zeigen.[3] Somit hat AZA seinen fixen Stellenwert in der Remissionserhaltung der rezidivierenden moderaten bis schweren aktiven Colitis ulcerosa – als Monotherapie oder als Kombinationspartner eines Biologikums (Therapiealgorithmus zu finden auf der Homepage der ÖGGH).[4]

KeyPoints

- Azathioprin (AZA) ist eine etablierte Therapie bei moderater bis schwerer Colitis ulcerosa (CU).
- 6-Thioguanin-Nukleotide (6-TGN) sind die eigentlich wirksamen Metaboliten von Azathioprin und können im Blut bestimmt werden.
- Eine 6-TGN-Spiegelbestimmung unter Therapie mit Azathioprin kann zur Therapieoptimierung beitragen.
- 6-TGN-Spiegel ≥200pmol/8x108 Erythrozyten scheinen mit klinischer Remission bei CU zu korrelieren.

Monitoring

Anders als heute üblich gab es für AZA bei CU nie eine eigentliche Dosisfindungsstudie, die übliche Dosierung liegt bei 2–2,5mg/kg Körpergewicht. Somit erfolgte die Dosierung früher vor allem nach klinischen Gesichtspunkten (Wirkung und Nebenwirkungen, hier sei vor allem auf Blutbildveränderungen, Leberwerterhöhungen und Pankreatitis hingewiesen). Die eigentlich wirksamen Metaboliten von AZA (und auch 6-MP) sind die erst nach mehreren Stoffwechselschritten entstehenden 6-Thioguanin-Nukleotide (6-TGN)[5] (Abb. 1). Diese kann man heutzutage im Blut messen und somit über Spiegelbestimmungen erkennen, ob man im therapeutischen Bereich liegt. Dieser ist jedoch nicht eindeu -tig definiert, je nach Arbeit schwankt er von 140 bis 450pmol/8x108 Erythrozyten.

Neue Studie

In unserer Arbeitsgruppe am AKH ist daher die Idee entstanden, zu untersuchen, ob es einen 6-TGN-Spiegel gibt, der mit dem Auftreten von Remissionen bei CU korreliert. Dazu wurden alle CU-Patienten, die unter Therapie mit einer stabilen AZA-Dosis standen und von denen zumindest ein 6-TGN-Spiegel vorlag, in die Studie eingeschlossen. Als Nächstes wurde aus den Patientenakten der „partial MAYO Score“ (Tab. 1) vom Tag der Spiegelbestimmung erhoben. Remission war dabei definiert als pMAYO ≤2. Der Score selbst besteht aus 3 Subscores, bei denen jeweils 0 bis 3 Punkte erreicht werden können. Je mehr Punkte (maximal 9 sind möglich), desto höher liegt die klinische Aktivität.

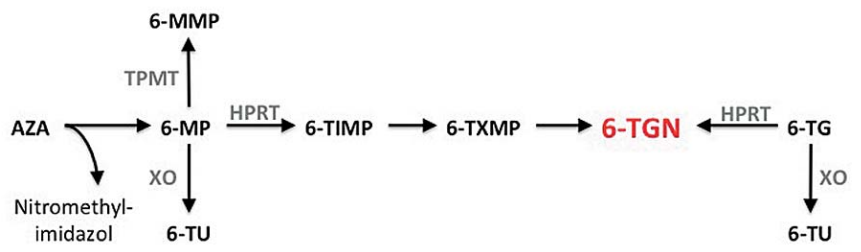
Stuhlfrequenz
0 = Normal
1 = 1–2 Stühle/Tag mehr als normal
2 = 3–4 Stühle/Tag mehr als normal
3 = >4 Stühle/Tag mehr als normal
Blut im Stuhl
0 = Keines
1 = Weniger als die Hälfte der Stühle mit sichtbarem Blut
2 = Mehr als die Hälfte der Stühle mit sichtbarem Blut
3 = Stuhlgang nur mit Blut
Beurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt
0 = Normal
1 = Mild
2 = Moderat
3 = Schwer

Tab. 1: „Partial MAYO Score“

Diese Studie dauert noch an und bisher existieren erst vorläufige Ergebnisse, die wir im Rahmen des diesjährigen ECCO-Kongresses in Kopenhagen präsentieren konnten. Dabei zeigte sich bisher ein Trend (p=0,066) zu klinischer Remission bei Vorliegen eines 6-TGN-Spiegels von ≥200.
In einem nächsten Schritt werden wir prospektiv den 6-TGN-Spiegel nicht nur im Blut, sondern auch aus Darmmukosabiopsaten bestimmen, zugleich können wir dann die Entzündungsaktivität durch das endoskopische Bild objektiver beurteilen.

Fazit

Unsere vorläufigen Ergebnisse deuten darauf hin, dass 6-TGN-Spiegel ≥200pmol/8x108 Erythrozyten mit einer höheren Wahrscheinlichkeit zur klinischen Remission bei Patienten mit CU unter AZA-Therapie führen. Die Ergebnisse dieser Studie könnten helfen, die Behandlung mit Azathioprin als Mono- oder Kombinationstherapie zu verbessern. ■



Legende
AZA: Azathioprin; 6-MP: 6-Mercaptopurin; 6-MMP: 6-Methyl-Mercaptopurin; 6-TGN: 6-Thioguanin-Nukleotide; 6-TG: 6-Thioguanin; 6-TIMP: 6-Thioinosin-Monophosphat; 6-TXMP: 6-Thioxanthin-Monophosphat; 6-TU: 6-thiourische Säure; TPMT: Thiopurinmethyltransferase; XO: Xanthinoxidase; HPRT: Hypoxanthin-Phosphoribosyl-Transferase

Literatur:

[1] *Elion GB: The George Hitchings and Gertrude Elion Lecture: the pharmacology of azathioprine. Ann N Y Acad Sci 1993; 685: 400-7*

[2] *Colombel JF et al: SONIC Study Group. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. N Engl J Med 2010; 362(15): 1383-95*

[3] *Panaccione R et al: Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. Gastroenterology 2014; 146(2): 392-400*

[4] *http://www.oeggh.at/index.php?option=com_content &task=view&id=50&Itemid=108*

[5] *Bradford K, Shih DQ: Optimizing 6-mercaptopurine and azathioprine therapy in the management of inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol 2011; 17(37): 4166-73*

Autor:
Dr. Christian Primas
Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie
Univ.-Klinik für Innere Medizin III
Medizinische Universität Wien
E-Mail: christian.primas@meduniwien.ac.at

Fachkurzinformation zu Inserat auf Seite 15
Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: Zinforo 600 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrats für eine Infusionslösung. Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, andere Cephalosporine, ATC-Code: J01DI02. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG: Jede Durchstechflasche enthält Ceftarolinfosamilacetat (1:1) 1 H2O, entsprechend 600 mg Ceftarolinfosamil. Nach Rekonstitution enthält 1 ml Lösung 30 mg Ceftarolinfosamil. Sonstige Bestandteile: Arginin. ANWENDUNGSGEBIETE: Zinforo wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der folgenden Infektionen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation): • Komplizierte Haut- und Weichgewebeinfektionen • Ambulant erworbene Pneumonie. Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen. GEGENANZEIGEN: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile. Überempfindlichkeit gegen Cephalosporin-Antibiotika. Plötzlich einsetzende und schwere Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. anaphylaktische Reaktion) gegen jegliche andere Art von Betalactam-Antibiotika (z. B. Penicilline oder Carbapeneme). 7. INHABER DER ZULASSUNG: AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje, Schweden. VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT . Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Stand: 21. November 2013. Informationen zu den Abschnitten besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie den Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation (z.B. Austria Codex) zu entnehmen.

Fachkurzinformation zu Inserat auf Seite 19
Bezeichnung des Arzneimittels: ISENTRESS 400 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält 400 mg Raltegravir (als Kaliumsalz). Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 26,06 mg Lactose-Monohydrat. Liste der sonstigen Bestandteile: Tablettenkern: mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Calciumhydrogenphosphat, Hypromellose 2208, Poloxamer 407, Natriumstearylfumarat, Magnesiumstearat. Filmüberzug: Poly(vinylalkohol), Titandioxid (E 171), Macrogol 3350, Talkum, Eisen(III)-oxid (E 172), Eisen(II,III)-oxid (E 172). Anwendungsgebiete: ISENTRESS ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung einer Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus (HIV-1) bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 2 Jahren. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der im Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit: Schwangerschaft: Es liegen keine ausreichenden Daten über die Anwendung von Raltegravir in der Schwangerschaft vor. Tierstudien zeigten Reproduktionstoxizität. Das potenzielle Risiko für die Anwendung beim Menschen ist nicht bekannt. ISENTRESS darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Register für Schwangerschaften unter antiretroviraler Therapie (Antiretroviral Pregnancy Registry). Ein Register für Schwangerschaften unter antiretroviraler Therapie wurde zur Überwachung der maternalen bzw. fetalen Daten von Patientinnen, denen versehentlich während ihrer Schwangerschaft ISENTRESS verabreicht wurde, eingerichtet. Die Ärzte sind aufgefordert, schwangere Patientinnen in dieses Register einzutragen. Im Allgemeinen sollten bei der Entscheidung über die Anwendung antiretroviraler Arzneimittel bei der Therapie HIV-infizierter schwangerer Frauen und damit auch bei der Verringerung des Risikos einer vertikalen Übertragung von HIV auf das Neugeborene, Daten aus Tierstudien und klinische Erfahrungen mit schwangeren Frauen in Betracht gezogen werden, wenn die Sicherheit für den Fetus zu beurteilen ist. Stillzeit: Es ist nicht bekannt, ob Raltegravir beim Menschen in die Muttermilch übertritt. Raltegravir geht jedoch in die Milch säugender Ratten über. Bei einer maternalen Dosis von 600 mg/kg/Tag bei Ratten war die mittlere Wirkstoffkonzentration in der Milch ungefähr 3-mal höher als im maternalen Plasma. Während der Einnahme von ISENTRESS wird Stillen nicht empfohlen. Im Allgemeinen wird empfohlen, dass HIV-infizierte Mütter ihre Säuglinge nicht stillen, um die Übertragung von HIV zu verhindern. Fertilität: Bei männlichen und weiblichen Ratten, die Dosen bis zu 600 mg/kg/Tag entsprechend der 3-fachen Exposition im Vergleich mit der Exposition bei der empfohlenen humantherapeutischen Dosis erhielten, wurden keine Auswirkungen auf die Fertilität beobachtet. Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Arzneimittel zur systemischen Anwendung, andere antivirale Arzneimittel, ATC-Code: J05AX08. Inhaber der Zulassung: Merck Sharp & Dohme Limited. Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU,Vereinigtes Königreich. Abgabe: Rezept- und apothekenpflichtig. Stand der Information: Februar 2014 Weitere Angaben zu Dosierung und Art der Anwendung, Besondere Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, Nebenwirkungen, Überdosierung, pharmakologische Eigenschaften und pharmazeutische Angaben sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen..

Fachkurzinformation zu Inserat auf Seite 21
Stribild 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg Filmtabletten. Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung; antivirale Mittel zur Behandlung von HIV Infektionen, Kombinationen. ATC Code: J05AR09. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält 150 mg Elvitegravir, 150 mg Cobicistat, 200 mg Emtricitabin und 245 mg Tenofovirdisoproxil (entsprechend 300 mg Tenofovirdisoproxilfumarat bzw. 136 mg Tenofovir). Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 10,9 mg Lactose (als Monohydrat). Tablettenkern: Croscarmellose-Natrium, Hyprolose, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat, Mikrokristalline Cellulose, Siliciumdioxid, Natriumdodecylsulfat; Filmüberzug: Indigocarmin Aluminiumsalz (E132), Macrogol, Poly(vinylalkohol), Talkum (E553b), Titandioxid (E171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H2O (E172). Anwendungsgebiete: Stribild wird zur Behandlung der Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV 1) bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und darüber angewendet, die nicht antiretroviral vorbehandelt sind oder bei denen HIV 1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von Stribild assoziiert sind. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile. Patienten, die bereits eine Behandlung mit Tenofovirdisoproxilfumarat aufgrund von Nierentoxizität abgesetzt haben, unabhängig von der Entwicklung der Nierenfunktion nach dem Absetzen. Die gleichzeitige Anwendung mit den folgenden Arzneimitteln, da sie potentiell zu schwerwiegenden und/oder lebensbedrohlichen Ereignissen oder zum Verlust des virologischen Ansprechens und eventuell zur Resistenzentwicklung gegen Stribild führen kann: - Alpha-1-Adrenozeptor-Antagonisten: Alfuzosin; - Antiarrhythmika: Amiodaron, Chinidin; - Antikonvulsiva: Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin; - Antimykobakterielle Wirkstoffe: Rifampicin; - Ergotaminderivate: Dihydroergotamin, Ergometrin, Ergotamin; - Wirkstoffe zur Verbesserung der gastrointestinalen Motilität: Cisaprid; - Pflanzliche Präparate: Johanniskraut (Hypericum perforatum); - HMG-CoA-Reduktasehemmer: Lovastatin, Simvastatin; - Neuroleptika: Pimozid; - PDE-5-Hemmer: Sildenafil zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie; - Sedativa/Hypnotika: oral angewendetes Midazolam, Triazolam. Inhaber der Zulassung: Gilead Sciences International Limited, Cambridge CB21 6GT, Vereinigtes Königreich. NR, apothekenpflichtig. 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 Stribild 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, Institut Pharmakovigilanz, Traisengasse 5, A-1200 Wien, Fax: +43 (0) 50 555 36207, Website: www.basg.gv.at; Stand der Information: September 2013

Fachkurzinformation zu Inserat auf Seite 25
BEZEICHNUNG: KALETRA 200 mg / 50 mg Filmtabletten. ZUSAMMENSETZUNG: Jede Filmtablette enthält 200 mg Lopinavir in Kombination mit 50 mg Ritonavir zur Verbesserung der Pharmakokinetik. ANWENDUNGSGEBIETE: Kaletra ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von mit dem humanen Immundefiziens-Virus (HIV-1)- infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern über 2 Jahre angezeigt. Bei bereits mit Proteasehemmern vorbehandelten HIV-1-infizierten Erwachsenen sollte die Anwendung von Kaletra auf einer individuellen virologischen Resistenzuntersuchung und der Behandlungsvorgeschichte des Patienten beruhen. GEGENANZEIGEN: Überempfindlichkeit gegenüber den Wirkstoffen oder einen der sonstigen Bestandteile. Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz. Kaletra enthält Lopinavir und Ritonavir, beide sind Hemmer des P450 Isoenzym CYP3A. Kaletra sollte nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln verabreicht werden, deren Clearance stark von CYP3A abhängt und bei denen durch erhöhte Plasmakonzentrationen mit schweren und/oder lebensbedrohlichen Situationen zu rechnen ist. Diese Arzneimittel sind z. B. Astemizol, Terfenadin, oral verabreichtes Midazolam (besondere Vorsicht bei parenteral verabreichtem Midazolam), Triazolam, Cisaprid, Pimozid, Amiodaron, Mutterkornalkaloide (z. B. Ergotamin, Dihydroergotamin, Ergometrin und Methylergometrin), Lovastatin, Simvastatin, Sildenafil zur Behandlung der pulmonal-arteriellen Hypertonie (zur Anwendung von Sildenafil bei Patienten mit erektiler Dysfunktion siehe Fachinformation) und Vardenafil. Pflanzliche Zubereitungen, die Johanniskraut (Hypericum perforatum) enthalten, dürfen wegen des Risikos reduzierter Plasmakonzentrationen und verminderter klinischer Effekte von Lopinavir und Ritonavir nicht gleichzeitig mit Lopinavir und Ritonavir angewendet werden. SONSTIGE BESTANDTEILE: Der Tablettenkern enthält: Copovidon, Sorbitanlaurat, Hochdisperses Siliciumdioxid, Natriumstearylfumarat. Filmüberzug: Hypromellose, Titandioxid, Macrogol 400, Hyprolose, Talkum, Hochdisperses Siliciumdioxid, Macrogol 3350, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H2O, Polysorbat 80. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS: AbbVie Ltd, Maidenhead, SL6 4XE, Vereinigtes Königreich. VERTRETUNG DES ZULASSUNGSINHABERS IN ÖSTERREICH: AbbVie GmbH, 1230 Wien. VERSCHREIBUNGSPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT: NR, Rezept- und apothekenpflichtig. PHARMAKOTHERAPEUTISCHE GRUPPE: Virostatika für die systemische Anwendung, Proteaseinhibitoren, ATC-Code: J05AR10 . Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, zu Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und zu Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. STAND DER INFORMATION: 05/2013

Fachkurzinformation zu Inserat auf Seite 28
Viread 245 mg Filmtabletten. Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung; Nukleosid- und Nukleotid-Reverse-Transkriptase-Hemmer, ATC Code: J05AF07. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält 245 mg Tenofovirdisoproxil (als Fumarat). Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 164 mg Lactose (als Monohydrat). Sonstige Bestandteile: Tablettenkern: Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (E572), Mikrokristalline Cellulose (E460), Stärke, vorverkleistert Tablettenfilm: Triacetin (E1518), Hypromellose (E464), Indigocarmin-Aluminiumsalz (E132), Lactose-Monohydrat, Titandioxid (E171). Anwendungsgebiete: HIV 1 Infektion. Viread 245 mg Filmtabletten werden in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung HIV 1 infizierter Erwachsener angewendet. Bei Erwachsenen basiert der Beleg des klinischen Nutzens von Viread zur Behandlung einer HIV 1 Infektion auf Ergebnissen einer Studie bei nicht vorbehandelten Patienten, einschließlich Patienten mit einer hohen Viruslast (> 100.000 Kopien/ml), und Studien bei antiretroviral vorbehandelten Patienten mit frühem virologischem Versagen (< 10.000 Kopien/ml, bei den meisten Patienten < 5.000 Kopien/ml). Viread wurde von den vorbehandelten Patienten dabei zusätzlich zu einer stabilen antiretroviralen Kombinationstherapie (hauptsächlich Dreifach-Kombination) eingenommen. Viread 245 mg Filmtabletten werden auch zur Behandlung HIV 1 infizierter Jugendlicher im Alter von 12 bis < 18 Jahren angewendet, bei denen der Einsatz von First-Line-Arzneimitteln aufgrund einer Resistenz gegenüber NRTI oder aufgrund von Unverträglichkeiten ausgeschlossen ist. Die Entscheidung für Viread zur Behandlung von antiretroviral vorbehandelten Patienten mit HIV 1 Infektion sollte auf viralen Resistenztests und/oder der Behandlungshistorie der einzelnen Patienten basieren. Hepatitis B Infektion. Viread 245 mg Filmtabletten werden angewendet für die Behandlung chronischer Hepatitis B bei Erwachsenen mit: • kompensierter Lebererkrankung mit nachgewiesener aktiver viraler Replikation, dauerhaft erhöhten Alaninaminotransferase- (ALT)Werten im Serum und histologischem Nachweis einer aktiven Entzündung und/oder Fibrose • nachgewiesenem Lamivudin-resistenten Hepatitis-B-Virus • dekompensierter Lebererkrankung. Viread 245 mg Filmtabletten werden angewendet für die Behandlung chronischer Hepatitis B bei Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit: • kompensierter Lebererkrankung und nachgewiesener immunaktiver Erkrankung, d.h. aktiver viraler Replikation, dauerhaft erhöhten Serum-ALT-Werten und histologischem Nachweis einer aktiven Entzündung und/oder Fibrose. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Inhaber der Zulassung: Gilead Sciences International Limited, Cambridge, CB21 6GT, Vereinigtes Königreich. NR, apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, sowie Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. Stand der Information: Oktober 2013

Fachkurzinformation zu Inserat auf Seite 40
Uro-Vaxom®: Zusammensetzung: Wirkstoff: Lyophilisiertes Bakterienlysat von Escherichia coli. Hilfsstoffe: Modifizierte Maisstärke (pregelatinisiert), Magnesiumstearat, Propylgallat (E 310), Natriumglutamat, Mannitol, Gelatine, Eisenoxide, Titandioxid. Darreichungsform: 1 Kapsel enthält 6 mg lyophilisiertes Bakterienlysat von Escherichia coli. Anwendungsgebiete: Immuntherapie. Prophylaxe rezidivierender Infektionen der unteren Harnwege. Adjuvans zur Behandlung akuter Infektionen der Harnwege. Gegenanzeigen: Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber einem der Inhaltsstoffe von Uro-Vaxom. Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Uro-Vaxom wurden nicht geprüft bei Kindern unter 4 Jahren. ATC-Code: G04BX – Andere Urologika. Zulassungsinhaber: OM Pharma SA, 22, rue du Bois-du-Lan, 1217 Meyrin 2/Genf. Stand der Information: September 2006.

Fachkurzinformation zu Pharma-News auf Seite 54
▼ 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. Bezeichnung des Arzneimittels: Bexsero® Injektionssuspension in Fertigspritze – Impfstoff gegen Meningokokken der Gruppe B (rDNA, Komponenten, adsorbiert). Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 Dosis (0,5 ml) enthält: • 50 µg rekombinantes NHBA-Fusionsprotein von Neisseria meningitidis der Gruppe B 1,2,3 • 50 µg rekombinantes NadA-Protein von Neisseria meningitidis der Gruppe B 1,2 • 50 µg rekombinantes fHbp-Fusionsprotein von Neisseria meningitidis der Gruppe B 1,2 • 25 µg Vesikel der äußeren Membran (Outer Membrane Vesicle, OMV) von Neisseria meningitidis der Gruppe B Stamm NZ98/254, gemessen als Menge des Gesamtproteins mit PorA P1.4 2 [1 in E. coli-Zellen mittels rekombinanter DNA-Technologie hergestellt. 2 an Aluminiumhydroxid (0,5 mg Al^{3+}) adsorbiert 3. 3 NHBA (Neisseria Heparin bindendes Antigen), NadA (Neisseria Adhäsin A), fHbp (Faktor H bindendes Protein).] Liste der sonstigen Bestandteile: Natriumchlorid, Histidin, Saccharose, Wasser für Injektionszwecke; Angaben zum Adsorbens siehe Abschnitt 2. Anwendungsgebiete: Bexsero ist indiziert für die aktive Immunisierung von Personen im Alter ab 2 Monaten und älter gegen invasive Meningokokken Erkrankungen durch Neisseria meningitidis der Gruppe B. Beim Impfen sollten die Auswirkungen invasiver Erkrankungen in den verschiedenen Altersgruppen sowie die Variabilität der Antigenepidemiologie bei Stämmen der Gruppe B in verschiedenen geographischen Regionen berücksichtigt werden. Informationen zum Schutz vor bestimmten Stämmen der Gruppe B siehe Abschnitt 5.1. Die Anwendung dieses Impfstoffs sollte in Übereinstimmung mit den offiziellen Empfehlungen erfolgen. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Inhaber der Zulassung: Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l., Via Fiorentina 1, 53100 Siena, Italien. Abgabe: NR, apothekenpflichtig. Pharmakotherapeutische Gruppe: Meningokokken Impfstoffe, ATC Code: J07AH09. Stand der Information: 12/2013. Weitere Informationen betreffend Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkung mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekte sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Fachkurzinformation zu Inserat auf Seite 31

Bezeichnung des Arzneimittels: PegIntron 50, 80, 100, 120 oder 150 Mikrogramm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. PegIntron 50, 80, 100, 120 oder 150 Mikrogramm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einem Fertigpen. Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: PegIntron 50, 80, 100, 120 oder 150 Mikrogramm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Jede Durchstechflasche enthält 50, 80, 100, 120 oder 150 Mikrogramm Peginterferon alfa-2b, auf Proteinbasis berechnet. Jede Durchstechflasche liefert 50, 80, 100, 120 oder 150 Mikrogramm/0,5ml Peginterferon alfa-2b, wenn die Auflösung wie vorgeschrieben erfolgt. PegIntron 50, 80, 100, 120 oder 150 Mikrogramm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einem Fertigpen: Jeder Fertigpen enthält 50, 80, 100, 120 oder 150 Mikrogramm an Peginterferon alfa-2b, auf Proteinbasis berechnet. Jeder Fertigpen enthält 50, 80, 100, 120 oder 150 Mikrogramm/0,5 ml Peginterferon alfa-2b, wenn die Auflösung wie vorgeschrieben erfolgt. Der arzneilich wirksame Bestandteil ist kovalent gebundenes rekombinantes Interferon alfa-2b* an Monomethoxy-Polyethylenglycol. Die Wirkstärke dieses Produktes darf nicht mit der anderer pegylierter oder nicht-pegylierter Proteine der gleichen therapeutischen Klasse verglichen werden. *rDNA technologisch hergestellt aus E.coli Zellen mittels eines gentechnologisch veränderten Plasmids, welches ein Interferon alfa-2b Gen aus menschlichen Leukozyten enthält. Liste der sonstigen Bestandteile: Pulver: Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Sucrose, Polysorbat 80. Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke. PegIntron enthält 40 mg Sucrose in 0,5 ml. Anwendungsgebiete: Erwachsene (3-fach-Kombinationstherapie). PegIntron ist, in Kombination mit Ribavirin und Boceprevir (3-fach-Kombinationstherapie), indiziert zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC)-Infektion vom Genotyp 1 bei erwachsenen Patienten (18 Jahre und älter) mit kompensierter Lebererkrankung, die nicht vorbehandelt sind oder die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben. Bitte beachten Sie die Fachinformationen zu Ribavirin und Boceprevir, wenn Sie PegIntron in Kombination mit diesen Arzneimitteln anwenden. Erwachsene (Duale Therapie und Monotherapie): PegIntron ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten (18 Jahre und älter) mit CHC, die Hepatitis-C-Virus-RNA (HCV-RNA)-positiv sind, einschließlich Patienten mit kompensierter Zirrhose und/oder Patienten, die klinisch stabil mit HIV co-infiziert sind. PegIntron in Kombination mit Ribavirin (Duale Therapie) ist indiziert zur Behandlung der CHC-Infektion bei nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten, einschließlich Patienten, die klinisch stabil mit HIV co-infiziert sind, und bei erwachsenen Patienten, die nicht auf eine vorangegangene Kombinationstherapie mit Interferon alfa (pegyliert oder nicht-pegyliert) und Ribavirin oder auf eine Interferon alfa-Monotherapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben (Non-Responder bzw. Relapser). Die Interferon-Monotherapie, einschließlich PegIntron, ist hauptsächlich indiziert im Fall einer Intoleranz oder einer Gegenanzeige gegenüber Ribavirin. Bitte beachten Sie die Fachinformation zu Ribavirin, wenn PegIntron in Kombination mit Ribavirin angewendet wird. Kinder und Jugendliche (Duale Therapie): PegIntron ist in Kombination mit Ribavirin bestimmt zur Behandlung von Kindern ab dem Alter von 3 Jahren und Jugendlichen mit chronischer Hepatitis C-Infektion, die nicht vorbehandelt sind, keine Leberdekompensation zeigen und die HCV-RNA-positiv sind. Bei der Entscheidung, eine Therapie nicht bis zum Erwachsenenalter zu verschieben, ist unbedingt zu berücksichtigen, dass die Kombinationstherapie eine Hemmung des Wachstums induzierte, die bei einigen Patienten irreversibel sein kann. Die Entscheidung über eine Behandlung sollte von Fall zu Fall abgewogen werden. Die Fachinformation zu Ribavirin (Hartkapseln oder Lösung zum Einnehmen) ist zu beachten, wenn PegIntron in Kombination mit Ribavirin angewendet werden soll. Gegenanzeigen: - Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, irgendein Interferon oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile; - Anamnestisch bekannte vorbestehende schwere Herzerkrankung, einschließlich instabile oder nicht beherrschte Herzerkrankung in den letzten sechs Monaten; - Schwere, schwächende Erkrankungen; - Autoimmunhepatitis oder Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte; - Schwere Leberfunktionsstörungen oder dekompensierte Leberzirrhose; - Bereits bestehende Schilddrüsenerkrankung, sofern sie sich nicht durch konventionelle Therapiemaßnahmen beherrschen lässt; - Epilepsie und/oder andere Beeinträchtigungen des zentralen Nervensystems (ZNS); - HCV/HIV-Patienten mit Zirrhose und einem Child-Pugh-Wert von ≥ 6. - Kombination von PegIntron mit Telbivudin. Kinder und Jugendliche: - Bestehende oder in der Vorgeschichte bekannte schwere psychiatrische Störungen, insbesondere schwere Depression, Selbstmordgedanken oder Selbstmordversuch. Kombinationstherapie: Beachten Sie auch die Fachinformation zu Ribavirin und Boceprevir, wenn PegIntron im Rahmen einer Kombinationstherapie Patienten mit chronischer Hepatitis C verabreicht wird. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit: Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Männern und Frauen. PegIntron darf nur dann bei Frauen im gebärfähigen Alter eingesetzt werden, wenn sie eine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung während der Behandlung anwenden. Kombinationstherapie mit Ribavirin: Es muss besondere Vorsorge dafür getragen werden, eine Schwangerschaft bei weiblichen Patienten oder bei Partnerinnen von männlichen Patienten, die PegIntron in Kombination mit Ribavirin erhalten, zu vermeiden. Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für weitere 4 Monate nach Abschluss der Behandlung eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden. Männliche Patienten oder ihre Partnerinnen müssen während der Behandlung und für weitere 7 Monate nach Abschluss der Behandlung eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden (siehe Fachinformation von Ribavirin). Schwangerschaft: Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Interferon alfa-2b bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Interferon alfa-2b zeigte eine abortive Wirkung an Primaten. PegIntron wird diese Wirkung wahrscheinlich ebenfalls haben. Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. PegIntron sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potentielle Nutzen das potentielle Risiko für den Fötus rechtfertigt. Kombinationstherapie mit Ribavirin: Ribavirin verursacht schwerwiegende Schädigungen des Ungeborenen, wenn es während der Schwangerschaft angewendet wird. Daher ist eine Ribavirin-Behandlung bei schwangeren Frauen kontraindiziert. Stillzeit: Es ist nicht bekannt, ob die Bestandteile dieses Arzneimittels beim Menschen in die Muttermilch übergehen. Wegen des Auftretens möglicher Nebenwirkungen beim gestillten Säugling sollte vor Beginn der Behandlung abgestillt werden. Fertilität: Zu möglichen Auswirkungen einer PegIntron-Behandlung auf die männliche oder weibliche Fertilität liegen keine Daten vor. Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunstimulantien, Interferone, ATC-Code: L03A B10. Inhaber der Zulassung: Merck Sharp & Dohme Limited, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Vereinigtes Königsreich. Abgabe: Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Stand der Information: November 2013 Weitere Angaben zu Dosierung und Art Dauer der Anwendung, Besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, Nebenwirkungen, Überdosierung, pharmakologische Eigenschaften und pharmazeutische Angaben sind den veröffentlichten Fachinformationen zu entnehmen.

Fachkurzinformation zu Inserat auf Seite 43

Bezeichnung des Arzneimittels: Remicade 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: Jede Durchstechflasche enthält 100 mg Infliximab. Infliximab ist ein chimärer, human-muriner monoklonaler IgG1-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie in murinen Hybridomzellen hergestellt wird. Nach Rekonstitution enthält jeder ml 10 mg Infliximab. Liste der sonstigen Bestandteile: Sucrose, Polysorbat 80, Natriumdihydrogenphosphat, Dinatriumhydrogenphosphat. Anwendungsgebiete: Rheumatoide Arthritis. Remicade ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur: Reduktion der Symptomatik und Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit bei: • erwachsenen Patienten mit aktiver Erkrankung, die nur unzureichend auf krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs), einschließlich Methotrexat, angesprochen haben. • Methotrexat-naïve, erwachsene Patienten oder erwachsene Patienten, die nicht mit anderen DMARDs vorbehandelt wurden, mit schwergradiger, aktiver und fortschreitender Erkrankung. Bei diesen Patienten wurde anhand von radiologischen Untersuchungen eine Reduktion der Progressionsrate der Gelenkschäden nachgewiesen. Morbus Crohn bei Erwachsenen: Remicade ist indiziert zur: • Behandlung eines mäßig- bis schwergradig aktiven Morbus Crohn bei erwachsenen Patienten, die trotz eines vollständigen und adäquaten Therapiezyklus mit einem Kortikosteroid und/oder einem Immunsuppressivum nicht angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikationen für solche Therapien haben. • Behandlung von aktivem Morbus Crohn mit Fistelbildung bei erwachsenen Patienten, die trotz eines vollständigen und adäquaten Therapiezyklus mit einer konventionellen Behandlung (einschließlich Antibiotika, Drainage und immunsuppressiver Therapie) nicht angesprochen haben. Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen: Remicade ist indiziert zur Behandlung eines schwergradigen, aktiven Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren, die nicht auf eine konventionelle Therapie einschließlich einem Kortikosteroid, einem Immunmodulator und einer primären Ernährungstherapie angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikationen für solche Therapien haben. Remicade wurde nur in Kombination mit einer konventionellen immunsuppressiven Therapie untersucht. Colitis ulcerosa: Remicade ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Kortikosteroide und 6-Mercaptopurin (6-MP) oder Azathioprin (AZA), unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für solche Therapien haben. Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen: Remicade ist indiziert zur Behandlung der schweren aktiven Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren, die auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Kortikosteroide und 6-MP oder AZA, unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für solche Therapien haben. Ankylosierende Spondylitis: Remicade ist indiziert zur Behandlung der schwerwiegenden, aktiven ankylosierenden Spondylitis bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben. Psoriasis-Arthritis: Remicade ist indiziert zur Behandlung der aktiven und fortschreitenden Psoriasis-Arthritis bei erwachsenen Patienten, wenn deren Ansprechen auf eine vorhergehende krankheitsmodifizierende, antirheumatische Arzneimitteltherapie (DMARD-Therapie) unzureichend gewesen ist. Remicade sollte verabreicht werden - in Kombination mit Methotrexat, - oder als Monotherapie bei Patienten, die eine Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat zeigen oder bei denen Methotrexat kontraindiziert ist. Remicade verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis und reduziert die Progressionsrate peripherer Gelenkschäden, wie radiologisch bei Patienten mit polyartikulärem symmetrischem Subtyp der Krankheit belegt wurde. Psoriasis: Remicade ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Psoriasis vom Plaque-Typ bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA, nicht angesprochen haben, bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird. Gegenanzeigen: Patienten, bei denen aus der Anamnese eine Überempfindlichkeit gegenüber Infliximab, gegenüber anderen murinen Proteinen oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile bekannt ist. Patienten mit Tuberkulose oder anderen schweren Infektionen wie Sepsis, Abszessen und opportunistischen Infektionen. Patienten mit mäßiggradiger oder schwerer Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse III/IV). Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit: Frauen im gebärfähigen Alter. Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine adäquate Empfängnisverhütung anwenden und diese über mindestens 6 Monate nach der letzten Remicade-Behandlung fortführen. Schwangerschaft: Die recht geringe Anzahl (ungefähr 450) an prospektiv erfassten, Infliximab-exponierten Schwangerschaften mit bekanntem Ausgang, einschließlich einer begrenzten Anzahl (ungefähr 230), die im ersten Trimester exponiert war, zeigte keine unerwarteten Auswirkungen auf den Ausgang der Schwangerschaften. Wegen der TNFα-Hemmung könnte durch die Anwendung von Infliximab während der Schwangerschaft die normale Immunantwort des Neugeborenen beeinflusst werden. Eine Studie zur Entwicklungstoxizität, die an Mäusen mit einem analogen Antikörper durchgeführt wurde, der die funktionelle Aktivität des murinen TNFα selektiv hemmt, lieferte keinen Hinweis auf eine maternale Toxizität, eine Embryotoxizität oder eine Teratogenität. Die verfügbare klinische Erfahrung ist zu begrenzt, um ein Risiko auszuschließen. Eine Verabreichung von Infliximab während der Schwangerschaft wird deshalb nicht empfohlen. Infliximab ist plazentagängig und wurde bis zu 6 Monate im Serum von Säuglingen nachgewiesen, deren Mütter während der Schwangerschaft mit Infliximab behandelt wurden. Somit könnten diese Säuglinge ein erhöhtes Infektionsrisiko haben. Eine Verabreichung von Lebendimpfstoffen an Säuglinge, die in utero Infliximab ausgesetzt waren, ist für 6 Monate nach der letzten während der Schwangerschaft erfolgten Infliximab-Infusion nicht zu empfehlen. Stillzeit: Es ist unbekannt, ob Infliximab in die Muttermilch übergeht oder nach der Aufnahme systemisch resorbiert wird. Da Humanimmunglobuline in die Muttermilch übergehen, dürfen Frauen nach der Remicade-Behandlung mindestens 6 Monate lang nicht stillen. Fertilität: Es gibt nur ungenügende präklinische Daten, um Rückschlüsse auf die Auswirkungen von Infliximab auf die Fertilität und die Fortpflanzungsfähigkeit zu ziehen. Pharmakotherapeutische Gruppe: Tumornekrosefaktor-alpha(TNFα)-Inhibitoren, ATC-Code: L04AB02. Inhaber der Zulassung: Janssen Biologics B.V., Einsteinweg 101, 2333 CB Leiden, Niederlande. Abgabe: Rezept- und apothekenpflichtig. Stand der Information: Juni 2013. Weitere Angaben zu Dosierung und Art der Anwendung, Besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, Nebenwirkungen, Überdosierung, pharmakologische Eigenschaften und pharmazeutische Angaben sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen

Fachkurzinformation zu Inserat auf Seite 53

Constella® 290 Mikrogramm Hartkapseln. Rezept- und apothekenpflichtig. Zusammensetzung: Wirkstoff: Jede Kapsel enthalt 290 Mikrogramm Linaclotid. Sonst. Bestandt.: Kapselinhalt: Mikrokristalline Cellulose, Hypromellose, Calciumchlorid-Dihydrat, Leucin. Kapselhülle: Titandio xid (E171), Gelatine, Eisen(III)-oxid (E172), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H2O (E172). Kapseltinte: Schellack, Propylenglycol, Konzentrierte Ammoniak-Losung, Kaliumhydroxid, Titandioxid (E171), Eisen(II,III)-oxid (E172). Wirkstoffgruppe: Andere Mittel gegen Opstipation. ATC-Code: A06AX04. Anwendungsgebiete: Constella® wird zur symptomatischen Behandlung des mittelschweren bis schweren Reizdarmsyndroms mit Obstipation (RDS-O) bei Erwachsenen angewendet. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Patienten mit bekannter oder vermuteter mechanischer gastrointestinaler Obstruktion. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Almirall, S. A., Spanien; Örtlicher Vertreter: Almirall GmbH, 1120 Wien, E-Mail: info.austria@almirall.com, www.almirall.com

Fachkurzinformation zu Artikel auf Seite 26–27 und zu Pharma-News auf Seite 54

▼ 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. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: Tivicay 50 mg Filmtabletten.QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG: Jede Filmtablette enthält Dolutegravir-Natrium, entsprechend 50 mg Dolutegravir. Sonstige Bestandteile: Tablettenkern: Mannitol (E421), Mikrokristalline Cellulose, Povidon K29/32, Poly(O-carboxymethyl)stärke-Natriumsalz, Natriumstearylfumarat Filmüberzug:Poly(vinylalkohol), Titandioxid (E171), Macrogol, Talkum, Eisen(III)-hydroxid-oxid (E172).KLINISCHE ANGABEN: Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung, andere antivirale Mittel, ATC-Code: J05AX12. Anwendungsgebiete: Tivicay ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen und bei Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile. Die gleichzeitige Anwendung mit Dofetilid (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). INHABER DER ZULASSUNG: ViiV Healthcare UK Limited, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS Vereinigtes Königreich. ZULASSUNGSNUMMERN: EU/1/13/892/001; EU/1/13/892/002. Abgabe: NR, rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu/ verfügbar. Hinweise zur Dosierung und Art der Anwendung: Die empfohlene Dosis von Dolutegravir beträgt 50 mg (eine Tablette) einmal täglich für Therapieneaive Patienten oder solche ohne dokumentierte Integrase Inhibitor Resistenz. Dolutegravir sollte von dieser Patientengruppe zweimal täglich eingenommen werden, wenn es gleichzeitig mit bestimmten Arzneimitteln (z.B. Efavirenz, Nevirapin, Tipranavir/Ritonavir oder Rifampicin) angewendet wird. Tivicay kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Bei vorliegen einer Integrase-Inhibitor-Resistenz sollte Tivicay zweimal täglich bevorzugt mit einer Mahlzeit eingenommen werden um die Exposition zu erhöhen. Die Patientensicherheit steht für GSK stets an oberster Stelle. Jeder Verdacht auf eine unerwünschte Wirkung, die bei einem Patienten auftritt, ist dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen/ Medizinmarktaufsicht in Übereinstimmung mit dem nationalen Erfassungssystem für Spontanberichte zu melden. Gerne steht Ihnen auch unsere Pharmakovigilanzabteilung für die Erfassung dieser Informationen zur Verfügung. Sie erreichen uns telefonisch unter 01 / 970 75 – 0 oder schriftlich unter arzneimittelsicherheit@gsk.com.

AfSG
Akademie für Sexuelle Gesundheit

Intensivwoche Sexualmedizin

Termin: 28. September bis 3. Oktober 2014
Veranstaltungsort: Star Inn Hotel Wien Schönbrunn, Linke Wienzeile 224, 1150 Wien, www.starinnhotels.com

Seit April 2011 gibt es eine von der Österreichischen Ärztekammer zertifizierte sexualmedizinische Grundausbildung, „Basismodul Sexualmedizin" (Modul I).

Das ÖÄK-Zertifikat „Basismodul Sexualmedizin" besteht aus 50 Einheiten Theorie und 16 Einheiten Supervision.
Die „Intensivwoche Sexualmedizin" bietet die Gelegenheit, die o.g. 66 Unterrichtseinheiten kompakt in einer Woche bzw. zusätzlich an einem verlängerten Wochenende zu absolvieren:

Teil I – 50 EH Theorie: 28. September bis 3. Oktober 2014
50 Einheiten à 45 Min./6 Seminartage

Teil II – 16 EH Supervision: 6. bis 8. Dezember 2014
16 Einheiten à 45 Min./3 Seminartage

Sie gewinnen praxisbezogene Fertigkeiten in der

- Erhebung einer Sexualanamnese
- Diagnose und Differenzialdiagnose von Sexualfunktionsstörungen
- sexualmedizinischen Gesprächsführung und Funktionsberatung
- Förderung der Prävention von Sexualstörungen

Für die Veranstaltung wird um 50 DFP-Punkte angesucht.

Kontakt: AfSG – Akademie für Sexuelle Gesundheit GmbH
Heiligenstädter Straße 50–52/Stiege 1/2. OG/Top 6, 1190 Wien
Tel.: 0699/18 14 02 93
E-Mail: office@afsg.at
Web: www.afsg.at

Neue Therapieoption: Das Reizdarmtherapeutikum Constella® (Linaclotid) in Österreich erhältlich!

Constella (Linaclotid 290 Mikrogramm) ist seit 1. Oktober 2013 in Österreich erhältlich und wird voll erstattet. Constella ist zugelassen zur symptomatischen Behandlung des mittelschweren bis schweren Reiz-darmsyndroms mit Obstipation bei erwachsenen Frauen und Männern.

Mit Linaclotid wurde Ende November 2012 eine neue Substanz zur symptomatischen Therapie des mittelschweren bis schweren Reizdarmsyndroms mit Obstipation (RDS-O) bei erwachsenen Frauen und Männern in der EU zugelassen. Grundlage für die Zulassung des Guanylatzyklase-C-Rezeptoragonisten durch die EMA waren die Ergebnisse zweier randomisierter, multizentrischer, doppelblinder und placebokontrollierter Phase-III-Studien mit rund 1.600 Patienten.
In den Studien konnte gezeigt werden, dass Linaclotid, einmal täglich oral eingenommen, im Vergleich zu Placebo abdominelle Schmerzen und Blähungen linderte sowie die Darmfunktion hinsichtlich Stuhlkonsistenz und -frequenz und Beschleunigung des Darmtransits verbesserte. Damit bewirkte Linaclotid eine Verbesserung der IBS-C-Leitsymptome und führte zu einer deutlichen Steigerung der Lebensqualität.
Da die aktuell verfügbaren multisymptomatischen Therapiemöglichkeiten limitiert sind, bedeutet diese Neuzulassung einen wesentlichen Fortschritt für die Behandlung von Patienten mit RDS-O.

Almirall, S. A., Spanien
Örtlicher Vertreter: Almirall GmbH, 1120 Wien
E-Mail: info.austria@almirall.com
Web: www.almirall.com

Promotion

Fachkurzinformation siehe Seite 52

Durchbruch nach jahrzehntelanger Forschung

BEXSERO® – erster Breitbandschutz gegen B-Meningokokken

Eine bahnbrechende Innovation erfüllt einen lang ersehnten Prophylaxewunsch, besonders der Pädiatrie: BEXSERO® schließt die große Lücke im Impfschutz gegen lebensbedrohliche Erkrankungen durch Meningokokken der Serogruppe B (MenB), die Hauptursache für bakterielle Meningitis in der westlichen Welt.

In Österreich tragen Säuglinge die größte Krankheitslast, gefolgt von Kleinkindern und Jugendlichen. Die plötzlich auftretende, gravierende Erkrankung kann innerhalb von 24 Stunden zum Tod oder zu lebenslangen Behinderungen führen. Da die rasche Progression nur wenig Zeit für Interventionen lässt, hat die Schutzimpfung einen sehr hohen Stellenwert. Hinter der Entwicklung von BEXSERO® steht eine mehrfach ausgezeichnete, bahnbrechende neue Technologie. Nach mehr als 25 Jahren intensiver Forschungsarbeit ist es Novartis als erstem Unternehmen gelungen, einen Impfstoff zu entwickeln, der einen Breitbandschutz gegen die weltweit geschätzten ca. 8.000 MenB-Stämme bietet. Durch den Einsatz der Genomik wurden jene vier subkapsulären Proteine von *Neisseria meningitidis* identifiziert, die in allen MenB-Stämmen vorkommen und gleichzeitig vom Immunsystem als Antigene erkannt werden.
BEXSERO® sollte möglichst früh verabreicht werden (zugelassen ab 2 Monaten), um auch die Kleinsten mit dem größten Risiko zu schützen! Die vier in BEXSERO® enthaltenen, antigen wirkenden Proteine werden als fHbp, NadA, NHBA und PorA bezeichnet und sind hochimmunogen. BEXSERO® erzeugt bei allen Altersgruppen eine robuste Immunantwort gegen alle vier Antigene und wird generell gut vertragen. ■

Rückfragen:
Novartis Pharma GmbH
Stella-Klein-Löw-Weg 17, 1020 Wien
Tel.: 01/866 57-0
E-Mail: novartis.austria@novartis.com

Fachkurzinformation siehe Seite 51

Mit freundlicher Unterstützung durch Novartis Pharma GmbH

Tivicay® (Dolutegravir)

Seit März auch in Österreich erhältlich!

Im Jänner 2014 wurde Tivicay® (Dolutegravir) von der Europäischen Kommission zur Kombinationsbehandlung von HIV-1-Infektionen bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren mit einem Gewicht ab 40kg zugelassen.

Die empfohlene Dosierung ist einmal täglich 50mg bei HIV-1-infizierten Patienten ohne dokumentierte oder klinisch vermutete Integraseinhibitor-Resistenz.[1] Tivicay® soll 2x täglich eingenommen werden, wenn es gleichzeitig mit bestimmten Arzneimitteln (z.B. Efavirenz, Nevirapin, Tipranavir/Ritonavir oder Rifampicin) angewendet wird, oder bei Patienten mit einer dokumentierten oder klinisch vermuteten Integraseinhibitor-Resistenz.[1]
Dolutegravir ist ein Integraseinhibitor (INI) und blockiert die Replikation des humanen Immundefizienz-Virus (HIV), wodurch die Integration viraler DNA in das genetische Material humaner Immunzellen (T-Zellen) verhindert wird.
Das Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil basiert auf einem großen Studienportfolio, bestehend aus multizentralen Phase-III-Studien mit nicht vorbehandelten Patienten, Patienten mit vorausgegangenem Therapieversagen, aber INI-naiv und Patienten mit vorausgegangenem Therapieversagen mit INI-Resistenz.[1–5]

In den drei großen klinischen Phase-III-Zulassungsstudien (SINGLE, SPRING-2 und SAILING) wurden 2.557 therapienaive und vorbehandelte HIV-Patienten mit Tivicay® (Dolutegravir) oder einem Vergleichspräparat behandelt. Dolutegravir war in zwei der drei Studien dem Vergleichspräparat (Raltegravir oder Efavirenz) statistisch überlegen und konnte in der dritten Studie eine Nichtunterlegenheit gegenüber Raltegravir zeigen.[1–4] ■

Literatur:

[1] *Fachinformation Tivicay® (Dolutegravir), http://www.ema.europa.eu/*

[2] *Walmsley S et al: N Engl J Med 2013; 369: 1807-18*

[3] *Cahn P et al: Lancet 2013; 382(9893): 700-708*

[4] *Raffi F et al: Lancet 2013; 381(9868): 735-743*

[5] *Eron JJ et al: J Infect Dis 2013; 207(5): 740-748*

Anfragen:
GSK Österreich
DI Magdalena Kment (Medical)
Tel.: +43/1/970 75-524

Fachkurzinformation siehe Seite 52

schulterwurf

ÄRZTE OHNE GRENZEN SUCHT EINSATZKRÄFTE OHNE GRENZEN

***Ärzte ohne Grenzen* sucht dringend:** FachärztInnen, AllgemeinmedizinerInnen, Hebammen, OP-Pflegepersonal, Laborpersonal, PharmazeutInnen, PsychologInnen, SpezialistInnen in Technik und Logistik, SpezialistInnen in Finanz- und Personalwesen.
Voraussetzung: Mindestens 2 Jahre Berufserfahrung, sehr gute Englischkenntnisse. Französisch erwünscht.

Wir leisten professionelle medizinische Hilfe bei Naturkatastrophen, bewaffneten Konflikten, Flüchtlingstragödien und Epidemien.

Infos:
www.aerzte-ohne-grenzen.at
01/409 72 76

Bei vermuteten und gesicherten Systemmykosen!
Erstlinien-therapie[1]

AmBisome® – von Anfang an[1]

Vertrauen Sie bei vermuteten und gesicherten Systemmykosen auf mehr als 22 Jahre Erfahrung[2]

- **Unübertroffene Wirksamkeit**[3,4,5,6]
- **Umfassendes Wirkspektrum,** auch bei Mucormykosen[7,8,9]
- **Gute Verträglichkeit** durch liposomale Formulierung[3,10]

AmBisome®
Liposomales Amphotericin B
Von Anfang an[1]

Fachkurzinformation:

AmBisome 50mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung Pharmakotherapeutische Gruppe: Antimykotika zur systemischen Anwendung, Antibiotika; **ATC-Code:** J02AA01. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** 1 Durchstechflasche enthält 50mg Amphotericin B eingebettet in Liposomen. Nach der Rekonstitution enthält das Konzentrat 4mg/ml Amphotericin B. Sonstige Bestandteile: Hydriertes Sojaphosphatidylcholin, Cholesterol, Distearoylphosphatidylglycerol, Saccharose, Dinatriumsuccinat-Hexahydrat, α-Tocopherol, Natriumhydroxid-Lösung (zur pH-Einstellung), Salzsäure-Lösung (zur pH-Einstellung) **Anwendungsgebiete:** AmBisome ist angezeigt zur -Behandlung von schweren systemischen und/oder tiefen Mykosen. Zu den erfolgreich mit AmBisome behandelten Mykosen gehören disseminierte Candidose, Aspergillose, Kryptokokkenmeningitis, Mucormykose und chronisches Myzetom. -empirischen Behandlung von vermuteten Pilzinfektionen bei Patienten mit febriler Neutropenie. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der Bestandteile, außer wenn nach Meinung des Arztes die zu behandelnde Infektion lebensbedrohlich ist und nur mit AmBisome behandelt werden kann. **Zulassungsinhaber:** Gilead Sciences International Limited, Granta Park, Abington, Cambridge CB21 6GT, Großbritannien **NR, apothekenpflichtig.**

Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, sowie Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

Datum der Erstellung: Jänner 2014
131/AT/14-05/MI/1246

Referenzen:

1. AmBisome Fachinformation, Mai 2013.
2. Richardson and de Pauw., Clin Microbiol Infect 2008;14(S4):1-4.
3. Walsh TJ et al., NEJM 1999;340:764-771.
4. Kuse ER et al., Lancet 2007;369: 1519-1527.
5. Walsh TJ et al., NEJM 2002;346:225-234.
6. Walsh TJ et al., NEJM 2004;351:1391-1402.
7. Lass-Flörl C et al., Antimicrob Agents Chemother 2008;52(10):3637-3641.
8. Ellis D et al., J Antimicrob Chemother 2002;49(1):7-10.
9. Cuenca-Estrella M et al., Antimicrob Agents Chemother 2006;50(3):917-920.
10. Prentice et al., Br J Haematol 1997;98:711-718.

GILEAD