

# JATROS

Medizinisches Fachjournal

Infektiologie &  
Gastroenterologie-Hepatology

2014/3



Österreichische Gesellschaft für  
Infektionskrankheiten und Tropenmedizin



## ZNS-Infektionen

Seite 18

# PegIntron<sup>®</sup>

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 60



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-INF-1106859-0000; Erstellt Jänner 2014



**HIV/Aids**

	PEP und Infektionsrisiko nach Vergewaltigung	26
	<small>A. Zoufaly, Wien</small>	
	Raltegravir Joker in der individualisierten HIV-Therapie	29
	15 <sup>th</sup> International Workshop Clinical Pharmacology of HIV and HCV Therapy	31
	<small>L. Meemken, Wien</small>	

**Infektiologie**

ECCMID 2014 Infektiologie vor alten und neuen Herausforderungen	6
ECCMID 2014 Invasive Mykosen: Frühe Therapie rettet Leben	8
ECCMID 2014 Welchen Stellenwert haben neue Antibiotika?	10


**Hepatology**

Sofosbuvir (Sovaldi®) Der Durchbruch in der Therapie der Hepatitis C	35
Kolorektale Lebermetastasen und andere Lebertumoren	38

**DEGIT**

	Giftiger Dienstag Was können alte Antibiotika?	12
	<small>O. Janata, Wien</small>	
	Neuer, automatisierter Beta-D-Glukan-Test aus Graz	15
	<small>F. Prüller, Graz</small>	
Giftiger Dienstag Fieber unbekannter Ursache	16	
ZNS-Infektionen Neuroborreliose – State of the Art	18	
	ZNS-Infektionen Enzephalitis – Meningitis – Hirnabszess – Ventrikulitis	22
	<small>E. Schmutzhard, Innsbruck</small>	
Rezidivierende Harnwegsinfekte Haben Antibiotika ausgedient?	24	

**Gastroenterologie**

	ÖGGH 2014 Das menschliche Virom	42
	<small>C. Steining, Wien</small>	
	Adalimumab bei Colitis ulcerosa Steigende Ansprechraten	47
	<small>C. Dejaco, Wien</small>	
ÖGGH 2014 Golimumab in der Therapie der Colitis ulcerosa	48	
	ÖGGH 2014 – Rückkehr nach Österreich: Wismut zur Helicobacter-Quadrupeltherapie	50
	<small>G. J. Krejs, Graz</small>	
	ÖGGH-Jahrestagung 2014 – Klinik, Diagnostik und konservatives Langzeitmanagement der GERD	54
	<small>M. Gschwantler, Wien</small>	
	ÖGGH 2014 – Langzeitmanagement bei GERD: konservativ versus chirurgisch	57
	<small>R. Pointner, Zell am See</small>	

**Impressum**

Herausgeber: Universimed Cross Media Content GmbH, Markgraf-Rüdiger-Straße 6–8, 1150 Wien. office@universimed.com. Geschäftsführung: Dr. med. Bartosz Chlap, 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 Hasenöhr. Projektleitung: Mag. René Milich. Grafik: Albert Ressi. Lektorat: DI Gerlinde Hinterhölzl, Dr. Patrizia Maurer, Mag. Sabine Wawerda, Mag. Josef Weillgani. 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. Versandkosten. Das Medium *Infektiologie & Gastroenterologie-Hepatology* 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.





F. Thalhammer, Wien



G. Weiss, Innsbruck

## Sehr geehrte Kollegin, sehr geehrter Kollege! Liebe Freunde der Infektiologie!

Seltsame Dinge geschehen dieser Tage. Ebola grassiert – bekanntlich eine Infektion. Auch in Österreich macht man sich Sorgen. Jedes Jahr in der kalten Jahreszeit steigt die Zahl der Patienten, die an einer akuten Bronchitis (z.B. Rhinoviren) oder gar an einer echten Grippe (Influenzavirus) erkranken, trotzdem nimmt zur Freude der Pharmaindustrie der Umsatz antimikrobiell wirksamer Medikamente signifikant zu, als ob alle Patienten an einer bakteriellen Superinfektion erkrankt wären. Gleichzeitig haben wir größere und kleinere Probleme mit ESBL, MRSA, VRE und KPC. Das Bundesministerium für Gesundheit hat einen nationalen Aktionsplan zur Resistenzvermeidung ins Leben gerufen. Für diese Probleme und auch zur Behandlung unserer Patienten braucht es entsprechende Experten.

Seine Magnifizienz, der Rektor der Medizinischen Universität Wien, ist sich dieses Problems bewusst und hat angesichts der vielen immunsupprimierten Patienten der modernen Medizin (Biologikatherapie, Chemotherapie, Transplantation), der zunehmenden Komplexität von Infektionen und der massiven Expansion des Wissens in diesem interdisziplinären Fachbereich selbstverständlich die Professur für Infektiologie und Tropenmedizin in der Nachfolge von Univ.-Prof. DDr. Wolfgang Graninger ausgeschrieben. Dennoch stand das Sonderfach der Inneren Medizin für Infektionen und Tropenmedizin zuletzt zur Disposition. Über seinen Fortbestand wird aktuell intensiv verhandelt.

Die Literatur ist zahlreich, dass Sparmaßnahmen am falschen Ort (z.B. klinische Infektiologen) die Zahl der Infektionen mit multiresistenten Erregern, die Zahl an nosokomialen Infektionen, die Zahl von an schweren Infektionen verstorbenen Patienten signifikant erhöhen und schließlich auch die Gesamtkosten in die Höhe treiben. Klinische Infektiologen beantworten laufend infektiologische Fragestellungen von niedergelassenen Kollegen bzw. fungieren bei infektiologischen Krisen (z.B. EBOLA, MERS, Pandemien) als primäre Behandler und Ansprechpartner der Gesundheitsbehörden.

In fast allen Ländern Europas sind in den letzten Jahren Ausbildungscurricula für klinische Infektiologen entwickelt oder ausgebaut worden und Deutschland beneidet uns um die fachliche Breite unseres Faches Innere Medizin und Infektiologie/Tropenmedizin. Wir hoffen, die Zeichen der Zeit werden an richtiger Stelle erkannt. Über den Fortgang der Verhandlungen zum neuen Curriculum werden wir Sie zum gegebenen Zeitpunkt informieren.

**Florian Thalhammer**  
*Präsident der OEGIT*

**Günter Weiss**  
*Vizepräsident 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. OA 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!



P. Ferenci, Wien



H. Tilg, Innsbruck

Es freut uns, Ihnen mit dieser Ausgabe von *JATROS Infektiologie & Gastroenterologie-Hepatology* eine kleine „Nachlese“ von der 47. Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie (ÖGGH), 12.–14. Juni 2014, Villach, vorlegen zu dürfen.

Bereits im Vorjahr konnten Sie in unserem Journal einen ausführlichen Themenschwerpunkt zu den überarbeiteten europäischen Guidelines für die Eradikationstherapie von *Helicobacter pylori* (Maastricht IV)\* finden, damals unter prominenter Mitarbeit von Prof. Dr. Peter Malfertheiner, Magdeburg, dem Erstautor der Guidelines. Und bereits damals war kritisch angemerkt worden, dass Wismut als eine der empfohlenen Substanzen in Österreich nur über Umwege zu beziehen ist.

In dem Artikel, der auf seinen Vortrag bei der ÖGGH-Jahrestagung zurückgeht, beschreibt Univ.-Prof. em. Dr. Günter Krejs, Graz, die Geschichte der Rückkehr von Wismut nach Österreich. „Aufgrund der hohen Clarithromycin-Resistenz in Österreich ist eine Änderung der Erstlinientherapie der *Helicobacter pylori*-Infektion notwendig“, so sein Fazit: „Entsprechend internationalen Empfehlungen ist bei einer Clarithromycin-Resistenz von mehr als 20% eine Wismut-basierte Quadrupeltherapie (PPI, Wismutsalz, Tetracyclin, Metronidazol) einzusetzen.“ Nachdem knapp 30 Jahre lang kein Wismut auf dem österreichischen Markt verfügbar war und daher aus dem Ausland bestellt werden musste, ist nun für Ende 2014/Anfang 2015 die (Wieder-)Einführung eines Wismutpräparates vorgesehen. Nachzulesen ab Seite 46.

„Das menschliche Virom“ thematisiert Univ.-Prof. Dr. Christoph Steininger, Wien, in seinem spannenden Beitrag, der ebenfalls auf einem Referat bei der ÖGGH-Jahrestagung basiert. „Das Defizit an Informationen zum Virom ist gravierend – ist es auch von biologischer und klinischer Relevanz?“, so die zentrale Fragestellung des Artikels. „Das menschliche Virom ist noch diverser als das bakterielle Mikrobiom, hat zahlenmäßig noch größeren Anteil am Mikrobiom als Bakterien, beherbergt Erreger einer Mehrheit infektiöser Magen-Darm-Erkrankungen und ist die große Unbekannte in der Entstehung und Weiterentwicklung akuter und chronischer Erkrankungen.“ Lesen Sie mehr dazu ab Seite 38.

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

\* Malfertheiner P et al: Gut 2012; 61: 646-664. doi:10.1136/gutjnl-2012-302084

## Wissenschaftlicher Beirat – Gastroenterologie & Hepatologie

OA Dr. H. Bogner, 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

ECCMID 2014

# Infektiologie vor alten und neuen Herausforderungen

Das Überspringen von Krankheitserregern vom Tier auf den Menschen ist aus der Sicht von Infektiologie und klinischer Mikrobiologie ein besonders bedrohliches Szenario. Mit Ebola und dem Middle East Respiratory Syndrome (MERS) ist die Medizin gegenwärtig mit zwei solchen Problemen konfrontiert; aktuell ist auch in Wien erstmals ein Fall von MERS aufgetreten. Welche Größenordnung diese Infektionserkrankungen erreichen werden, lässt sich gegenwärtig noch kaum abschätzen.

Mit mehr als 10.000 Teilnehmern aus 120 Ländern ist der European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID) mittlerweile weltweit die größte infektiologische Veranstaltung. Neben der Grundlagenforschung standen auch in diesem Jahr wieder die aktuellen Herausforderungen auf dem Gebiet der Mikrobiologie im Mittelpunkt des Erfahrungsaustausches. Einen besonderen Stellenwert nehmen dabei die immer häufiger auftretenden Resistenzen gegen Antibiotika ein. Ein weiteres wichtiges Thema sind „emerging diseases“, also neue oder auf dem Vormarsch befindliche Infektionskrankheiten.

## Coronavirus vom Dromedar auf den Menschen übertragen

Eine solche neue Erkrankung ist MERS, das von einem neu entdeckten Coronavirus verursacht wird. Das Reservoir des Erregers dürften Dromedare sein. Die Geschichte von MERS begann im Jahr 2012, als der saudiarabische Arzt und Mikrobiologe Univ.-Prof. DDr. Ali Moh Zaki zwei seltsame Fälle von Lungenentzündung bemerkte und publizierte.<sup>1</sup> In Zusammenarbeit mit dem niederländischen Erasmus Medical College gelang es ihm nicht nur, das Virus zu isolieren, sondern auch näher zu bestimmen. Der MERS-

Erreger ist ein Coronavirus mit verwandtschaftlichen Beziehungen zu verschiedenen Fledermausviren, aber auch zum SARS-Virus des Jahres 2003, wie Dr. Ron Fouchier vom Erasmus Medical College im Rahmen des ECCMID 2014 ausführte. Mittlerweile ist es auch gelungen, den Rezeptor, den das Virus für eine Infektion benötigt, zu identifizieren. In den folgenden Monaten traten im Nahen Osten sporadisch Fälle von MERS auf. Im Jahr 2014 wurden vermehrt Erkrankungen beobachtet, allein im April 2014 wurden 140 Infektionen diagnostiziert. Die Mortalität ist beträchtlich, mehr als 150 Menschen sind mittlerweile an MERS gestorben. Dr. Fouchier: „Wir befürchten, dass sich das Virus ausbreitet.“ Auch in Europa gab es bereits Krankheitsfälle, weil sich unter den Betroffenen zahlreiche wohlhabende und sehr mobile Menschen befanden, die entweder auf Reisen Symptome entwickelten oder überhaupt zur Behandlung ins Ausland reisten. Auf eine Ausbreitung nördlich des Mittelmeers gibt es allerdings keinerlei Hinweise. Da jeweils regional in Menschen und Dromedaren die gleichen Stämme des Virus auftauchen, geht man davon aus, dass das Virus von diesen Tieren auf Menschen übertragen wird.<sup>2</sup> Das Ziel der Maßnahmen sei es nun, das Virus wieder aus der humanen Population

hinauszudrängen. Dass dies gelingen könne, habe, so Dr. Fouchier, der SARS-Ausbruch gezeigt: „Dieser Erreger ist gefährlich. Es ist höchste Zeit, das Virus durch internationale Zusammenarbeit beim Menschen und möglichst auch bei Tieren auszurotten. Im Fall von MERS ist es allerdings schon sehr spät.“

Dr. Thomas Fletcher von der Abteilung für pandemische und epidemische Erkrankungen der WHO berichtete von einem Ebolaausbruch, den Experten der WHO im vergangenen Frühjahr gemeinsam mit lokalen Teams in Guinea bekämpften. Bei der WHO war man zu diesem Zeitpunkt der Ansicht, Ebola in Westafrika wieder unter Kontrolle gebracht zu haben. Gemeinsam mit den Lassa-, Marburg- und Krim-Kongo-Viren bildet Ebola die Gruppe der virusbedingten hämorrhagischen Fieber (VHF). Diese werden direkt von Mensch zu Mensch übertragen, während andere hämorrhagische Fieber (z.B. Gelbfieber oder Dengue) die Übertragung durch Vektoren benötigen. Das wichtigste Reservoir findet Ebola in Primaten und Fledermäusen. Leider spricht Ebola nicht auf antivirale Therapien an. Die Behandlung der Erkrankten besteht daher in Rehydratation (oral und/oder i.v.), in antibiotischer Therapie von Koinfektionen sowie bei Bedarf in Schmerzlinde-

Die Letalität von Ebola ist mit 30–90% (abhängig vom Ausbruch) hoch bis extrem hoch.

Häufig erfolgt die Übertragung in Krankenhäusern und der Outbreak-Alarm wird erst ausgelöst, wenn Pflegepersonal erkrankt. Die gegenwärtige Ebolaepidemie zeigt nicht zuletzt, dass auch ein schnelles Eingreifen internationaler Organisationen die Ausbreitung der Krankheit nicht sicher verhindern kann. Acht Tage nachdem im März 2014 beim örtlichen Gesundheitsministerium in Guinea die ersten Berichte über Erkrankungen eingegangen waren, wurde Médecins Sans Frontières aktiv und sandte ein Team in die Region. Zum Zeitpunkt des ECCMID 2014 dachte man, dass der Ausbruch bereits am 30. März mit 39 Diagnosen und Verdachtsfällen seinen Höhepunkt erreicht hätte. In den ersten Tagen des Mai 2014 wurden, so Dr. Fletcher, keine Erkrankungen mehr beobachtet. Mit Stand vom 9. Mai waren insgesamt 236 Menschen erkrankt und davon 158 verstorben (Anm.: Anfang August 2014 lag die Zahl der Todesopfer bereits bei mehr als 700). Wie bei Ebolaausbrüchen üblich war die Zahl der Opfer unter dem Gesundheitspersonal mit 24 Erkrankten und 17 Todesopfern bereits in der ersten Phase des Ausbruchs hoch. Dr. Fletcher: „Die hohen Opferzahlen unter dem Pflegepersonal zeigen, wie wichtig es ist, rechtzeitig über Ebola, seine Ansteckungswege und die Möglichkeiten der Prävention zu informieren. Dies sollte vor allem außerhalb der Outbreaks geschehen, damit Ärzte und Pflegepersonal vor Ort bereits zu Beginn eines Ausbruchs vorbereitet sind.“

### Antibiotikaresistenzen und Mikroökologie

Originellere Überlegungen im Umgang mit Antibiotikaresistenzen forderte im Rahmen des ECCMID 2014 einer der

großen Mikrobiologen Europas. Univ.-Prof. DDr. Fernando Baquero, Direktor des Instituts Ramón y Cajal in Madrid, sieht die klinische Mikrobiologie nämlich nicht nur vor technische Herausforderungen gestellt. Vielmehr werde die naturwissenschaftliche Methodik mit ihrer Vorliebe für möglichst einfache Konzepte den komplexen Wechselwirkungen zwischen Erreger, Wirt und Medikament nur unzureichend gerecht. Da man sich vielerorts in Sackgassen begeben hätte, sei nun eine Umkehr der traditionellen Hierarchie („from bench to bedside“) gefragt. Basierend auf den praktischen Erfahrungen mit Infektionen und Patienten müsse das theoretische Gebäude der Infektiologie grundlegend hinterfragt werden. Solche „Backtranslational“-Forschung sei immer dann gefragt, wenn das praktische Wissen so dominant werde, dass es einer Weiterentwicklung der Theorie im Wege stehe und beispielsweise verhindere, dass diese eine unerwartete Richtung nimmt.

Die einfachen ätiologischen Zuordnungen von Keim zu Krankheit böten jedenfalls nicht immer die Lösung. Prof. Baquero: „Mikroben verursachen Infektionen. Wenn man die Mikroben tötet, hat man also keine Infektion. Nur, so einfach sind die Zusammenhänge eben nicht immer. Es kann durchaus ein Pathogen vorhanden sein und keine Infektion auftreten. Andererseits löst das Beseitigen des Pathogens keinesfalls immer das Problem. So zeigen zum Beispiel rezente Daten, dass es nur schwache Evidenz für eine Reduktion der Choleramortalität durch Einsatz von Antibiotika gibt.“ Die Herangehensweise an das Phänomen einer Infektion sei nicht falsch, sondern eben auf eine Seite der Medaille beschränkt. Von diesem Schema abweichende Ansätze – etwa beim Immunsystem des Patienten – werden gegenwärtig nicht einmal ange-dacht. Das Gleiche gelte für die Vor-

stellung, dass sich Antibiotikaresistenzen in einer simplen kausalen Kette entwickeln. Diese sei ebenfalls nicht falsch, aber zumindest unvollständig, weil sie beispielsweise ökologische Zusammenhänge im Wechselspiel zwischen dem Pathogen und dem Mikrobiom des Wirts völlig ausblendet. Solche komplexen Zusammenhänge haben, so Prof. Baquero, beispielsweise Einfluss darauf, ob sich bestimmte Resistenzen durchsetzen. Denn die Erfahrung habe gezeigt, dass resistente Bakterienstämme ebenso rasch wieder verschwinden können, wie sie aufgetreten sind. Andererseits gäbe es aber eben auch Resistenzen, die sich mit rasanter Geschwindigkeit weltweit ausbreiten. Dies sei nicht zuletzt auch abhängig von den Ökosystemen, in denen es jeweils zur Resistenzbildung komme.<sup>3</sup> Das grundsätzliche Problem solcher Interaktionen liege jedoch darin, dass sie sich nicht monokausal verstehen lassen und damit für das naturwissenschaftliche Denken eine besondere Herausforderung darstellen. „Wir sollten immer die Möglichkeit im Auge behalten, dass wir zumindest teilweise falsch liegen“, rät Prof. Baquero der Kollegenschaft. ■

#### Literatur:

<sup>1</sup> Zaki AM et al: Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med* 2012; 367: 1814-20

<sup>2</sup> Nowotny N, Kolodziejek J: Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) in dromedary camels, Oman, 2013. *Euro Surveill* 2014; 19(16): 20781

<sup>3</sup> Martínez JL, Baquero F: Emergence and spread of antibiotic resistance: setting a parameter space. *Ups J Med Sci* 2014; 119(2): 68-77

Bericht: Reno Barth

Quelle:

ECCMID 2014, Barcelona, Symposien „The challenge of respiratory viruses“ und „Virus Hot Topic Session: Middle-East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) and Ebola“

ECCMID 2014

# Invasive Mykosen: Frühe Therapie rettet Leben

Nach wie vor stellen invasive Pilzinfektionen erhebliche therapeutische Herausforderungen dar. Dies hat auch – aber nicht nur – mit dem Umstand zu tun, dass die Betroffenen in der Regel erheblich kranke Patienten mit hämatologischen oder immunologischen Grunderkrankungen sind bzw. unter iatrogener Immunsuppression stehen. Zu den wichtigsten Pathogenen zählen Candida- und Aspergillus-Spezies.

Zur Therapie von Candida-Infektionen stehen heute zumindest theoretisch vier Substanzgruppen zur Verfügung, wie Univ.-Prof. Dr. Philippe Eggimann von der intensivmedizinischen Abteilung des Universitätsspitals Lausanne ausführt. Davon werden allerdings Amphotericin B und 5-Flucytosin heute aufgrund ihrer Toxizitäten kaum noch eingesetzt. Besser vertragen werden, so Prof. Eggimann, die Azole, deren Wirkung auf einer Inhibition der Ergosterolsynthese beruht. Die ebenfalls relativ gut verträglichen Echinocandine schließlich greifen in die Zellwandsynthese des Pilzes ein und wirken damit fungizid.

Der Stellenwert der verschiedenen Substanzen wurde in den Guidelines der ESCMID 2012 so festgelegt, dass zur initialen, gezielten Therapie von erwachsenen nicht neutropenischen Patienten mit Candidämie/invasiver Candidiasis ein Echinocandin empfohlen wird.<sup>1</sup> Prof. Eggimann unterstreicht, dass die Therapie früh beginnen sollte. Denn in zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, dass die Prognose einer invasiven Candidose bei verspätetem Therapiebeginn schlecht ist. So bedeutete eine Verzögerung (> 3 Tage) des Beginns einer Therapie mit Caspofungin, dass die Patienten im Durchschnitt zehn statt vier Tage benötigten, um klinisch stabil zu werden. Auch die

Ansprechraten waren bei verzögertem Therapiebeginn schlechter.<sup>2</sup>

## Die beste Therapie ist auch kosteneffektiv

Diese Daten würden, so Prof. Eggimann, für eine empirische Therapie sprechen. Nun sei es an der Zeit, Algorithmen zu finden, um Patienten zu identifizieren, die von einer empirischen Therapie oder sogar einer medikamentösen Prophylaxe auf der Intensivstation profitieren würden. Ein Vorschlag für einen solchen Algorithmus wurde unter der Leitung von Prof. Eggimann bereits publiziert.<sup>3</sup> Biomarker wie Betaglukan sowie patientenspezifische genetische Polymorphismen könnten in Zukunft die Treffsicherheit erhöhen.

Dass sich in der Praxis häufig die Frage stelle, ob man auf Verdacht therapieren oder auf die Ergebnisse der Kultur warten sollte, unterstreicht auch Dr. Georg Auzinger vom King's College Hospital in London. An seiner Abteilung werden Biomarker gegenwärtig noch nicht routinemäßig in diese Entscheidung einbezogen. Die Frage sei umso wichtiger und schwieriger, als verspäteter Therapiebeginn, z.B. bei Patienten mit septischem Schock, zu erhöhter Mortalität führt (siehe Abb. 1).<sup>4</sup> Dem steht jedoch bei diesen Patienten

eine ebenfalls deutlich erhöhte Mortalität infolge von Pilzinfektionen gegenüber, wenn – in Unkenntnis des Erregers – eine ungeeignete Therapie gewählt wird.<sup>5</sup> In diesem Sinne kommt auch das in den letzten Jahren veränderte Erregerspektrum zum Tragen. Dr. Auzinger: „An unserer Station sehen wir bereits mehrheitlich Non-Albicans-Spezies wie zum Beispiel Candida glabrata.“

Hinsichtlich der Wahl der antimykotischen Therapie verweist auch Dr. Auzinger auf die hervorragende Evidenz für die Echinocandine. Für Anidulafungin, Caspofungin und Micafungin bestehen jeweils A1-Empfehlungen, für alle anderen Antimykotika bestenfalls B1.<sup>1</sup> Die Guidelines basieren auf einer Vielzahl von Studien, die den Echinocandinen im Vergleich zu älteren Substanzen bessere oder zumindest gleich gute Wirksamkeit bei signifikant besserer Verträglichkeit bescheinigen. Der einzige Nachteil dieser Substanzen liegt im relativ hohen Preis, der in Zeiten wachsenden Kostendrucks zu krankenhausinternen Diskussionen führen kann. Dr. Auzinger betont jedoch, dass dem Kostennutzen die hohen Folgekosten einer suboptimalen Therapie entgegengehalten werden sollten. Diese inkludieren nicht nur Kosten durch das Management von Toxizitäten und neuerlichen

Episoden der Infektion,<sup>6</sup> sondern auch die erhöhte Morbidität und Mortalität. Vor allem bedeute ein schlechteres Therapieergebnis auch einen längeren Aufenthalt auf der Intensivstation und damit dramatisch höhere Kosten im Vergleich zur Behandlung auf einer Normalstation. Eine von Dr. Auzinger 2013 publizierte Studie verglich für GB unter diesen Aspekten verschiedene Antimykotika und gelangte zu dem Ergebnis, dass der Einsatz von Anidulafungin sowohl im Vergleich zu Flucanazol als auch zu Caspofungin und Micafungin kosteneffektiv in Bezug auf die gewonnenen Lebensjahre ist.<sup>7</sup>

### Azole sind erste Wahl bei invasiver Aspergillose

Im Falle der invasiven Aspergillose liegt der Fall ähnlich. Verzögerte Therapie bedeutet Morbidität und Mortalität. Ziel ist es daher, die Therapie möglichst früh zu starten, dabei aber Übertherapie zu vermeiden, wie Univ.-Prof. Dr. Peter Donnelly von der Radboud-Universität in Nijmegen ausführt. Ein diagnosegesteuerter Zugang zur Therapie würde es ermögli-

chen, einzugreifen, bevor eine schwere klinische Symptomatik aufgetreten ist. Leider ist dies alles andere als einfach. Neuere Methoden wie der Aspergillus-Antigen-Nachweis und der Nachweis mittels PCR sind hilfreich, allerdings fehlen standardisierte Tests. Der Nachweis von Galactomannan aus Nativblut/Serum oder der bronchoalveolären Lavage liefert ebenfalls wertvolle diagnostische Information in der Frühphase der Infektion. Auch der CT-Scan ist diagnostisch bedeutsam. Optimale Sensitivität ohne reduzierte Spezifität kann durch Kombination von Galactomannan-Nachweis und PCR erreicht werden.<sup>8</sup> An Zentren, an denen diese diagnostischen Möglichkeiten nicht (zeitgerecht!) zur Verfügung stehen, bleibt – so Prof. Donnelly – nach wie vor nur die empirische Therapie.

Die verbesserte Diagnostik in Verbindung mit besserer Kenntnis der Epidemiologie und der Verfügbarkeit besserer Antimykotika hat bereits zu einer Verbesserung der noch in den 1990er-Jahren verheerenden Prognose der invasiven Aspergillose geführt. In der Therapie hat sich Voriconazol im Ver-

gleich zu Amphotericin B als signifikant überlegen erwiesen.<sup>9</sup> Generell konnte der Einsatz eines Azols bei Patienten mit invasiver Aspergillose mit einer dramatischen Erhöhung der Überlebenschancen in Verbindung gebracht werden, wobei der Einsatz in der primären Therapie im Vergleich zur sekundären noch einmal einen signifikanten Vorteil bringt.<sup>10</sup> In einer anderen Arbeit lag die Überlebensrate bei Verwendung von Voriconazol als First-Line-Therapie nach 12 Wochen bei 69%, wurde ein anderes Antimykotikum in der Erstlinie eingesetzt, hingegen unter 50%.<sup>11</sup> \* Dementsprechend besteht in den aktuellen Guidelines der European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-5) nur für Voriconazol eine A1-Empfehlung.<sup>12</sup> ■

#### Literatur:

- Cornely OA et al: *Clin Microbiol Infect* 2012; 18(Suppl 7): 19-37
  - Hsu DI et al: *J Antimicrob Chemother* 2010; 65(8): 1765-70
  - Eggimann P et al: *Ann Intensive Care* 2011; 1: 37
  - Kollef M et al: *Clin Infect Dis* 2012 Jun; 54(12): 1739-46
  - Kumar A et al: *Chest* 2009; 136(5): 1237-48
  - Ostrosky-Zeichner L et al: *Crit Care Med* 2006; 34(3): 857-63
  - Auzinger G et al: *Critical Care* 2013; 17(Suppl 2): P87 (19 March 2013)
  - Avni T et al: *J Clin Microbiol* 2012; 50(11): 3652-8
  - Herbrecht R et al: *N Engl J Med* 2002; 347(6): 408-15
  - Ramos ER et al: *Oncologist* 2011; 16(7): 1049-60
  - Nivoix Y et al: *Clin Infect Dis* 2008; 47(9): 1176-84
  - <http://www.kobe.fr/ecil/telechargements2013/ECIL5%20Antifungal%20Therapy.pdf>
- \* Restropektive Analyse (1997-2006); 258 Patienten davon 62% Amphotericin B, 22% Voriconazol, 16% andere Therapie

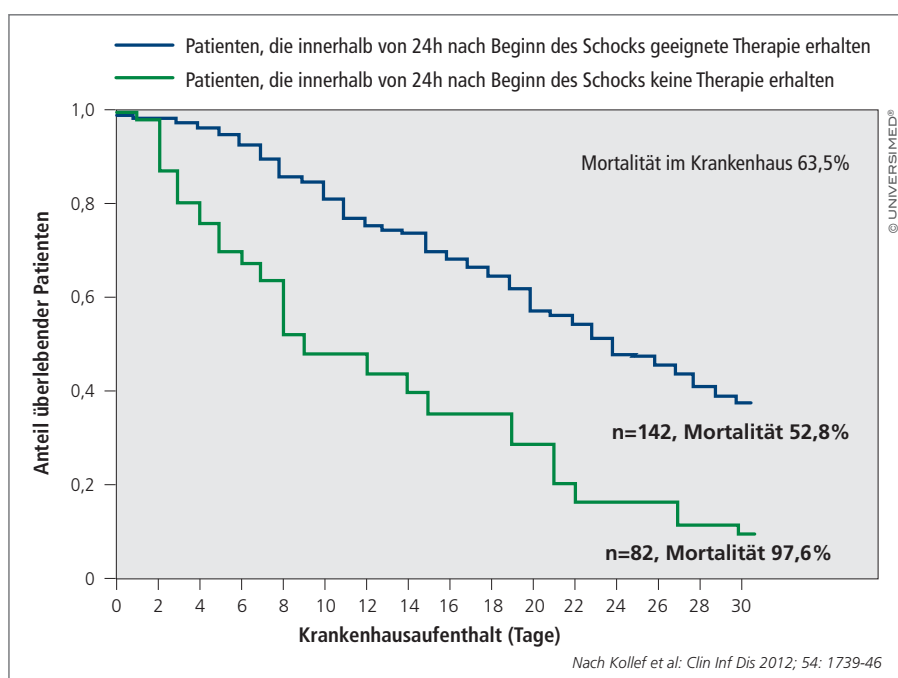


Abb. 1: Candidämie und septischer Schock

Bericht: Reno Barth

Quelle:  
„Improving Pathways for Patient Care in Fungal Diseases“,  
Satellitensymposium veranstaltet von Pfizer  
im Rahmen des ECCMID 2014,  
12. Mai 2014, Barcelona

ECCMID 2014

# Welchen Stellenwert haben neue Antibiotika?

Antibiotikaresistente Krankheitserreger entwickeln sich zunehmend zu einem weltweiten medizinischen Problem erheblichen Ausmaßes. Neue Antibiotika mit guter Wirksamkeit gegen die wichtigsten resistenten Erreger werden daher dringend benötigt und waren auch ein wichtiges Thema am europäischen Infektionskongress ECCMID 2014.

Das Cephalosporin-Antibiotikum Ceftarolinfosamil ist eine dieser neuen Substanzen mit hoher Effektivität gegen methicillinresistente Staphylokokken (MRSA) und eine Reihe anderer multi-resistenter Erreger (VISA, VRSA, PRSP) sowie gegen gramnegative Bakterien. Im Rahmen des ECCMID 2014, 10.–14. Mai in Barcelona, wurden die Daten der randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie Asia-CAP präsentiert, die Ceftarolinfosamil 600mg alle 12 Stunden (q12h) mit Ceftriaxon 2g pro Tag (q24h) in einem Kollektiv hospitalisierter asiatischer Patienten mit ambulant erworbener Lungenentzündung (CAP) verglich.<sup>1</sup> Dabei erwies sich Ceftarolinfosamil als überlegen und gut wirksam sowohl gegen gramnegative als auch gegen grampositive Erreger.

## Asia-CAP-Studie demonstriert Überlegenheit

Die ZINFORO™-Asia-CAP-Studie war eine wichtige Ergänzung zu den Studien FOCUS-1 und FOCUS-2 (NCT00621504/NCT00509106), die in einem vergleichbaren Setting mit westlichen Patienten die Nichtunterlegenheit und die Sicherheit von Ceftarolinfosamil demonstrierten. Angesichts der Ergebnisse der FOCUS-Studien, die einen Trend in Richtung Überlegenheit von Ceftarolinfosamil erkennen ließen, wurde eine geplante Überlegenheitsanalyse in das Protokoll

von Asia-CAP aufgenommen. Diese ergab, dass die untere Grenze des 95% Konfidenzintervalls in der klinisch evaluierbaren (CE) und der modifizierten Intention-to-Treat (mITT)-Population über 0% lag. Dies zeigt die Überlegenheit von Ceftarolinfosamil 600mg q12h im Vergleich zu Ceftriaxon 2g q24h bei asiatischen Patienten mit moderater bis schwerer CAP (PORT Klasse III oder IV). Die Raten des Ansprechens auf Ceftarolinfosamil waren bei allen bedeutenden Pathogenen – sowohl bei grampositiven als auch bei gramnegativen – hoch. Zudem wurde Ceftarolinfosamil gut vertragen. Die Studie ergab keine Hinweise auf bislang unbekannte Nebenwirkungen, das Sicherheitsprofil war typisch für ein Antibiotikum der Cephalosporin-Klasse.

Die beobachteten Unterschiede zwischen Asia-CAP und den FOCUS-Studien könnten sich aus dem Umstand erklären, dass in Asia-CAP ein geringerer Anteil an Patienten (23% vs. >40%) in den 96 Stunden vor Einschluss in die Studie eine antibiotische Therapie erhalten hatte, so Dr. David Melnick, VP Clinical Development, Infection Global Development, Astra Zeneca, der die Studiendaten in Barcelona präsentierte.

Eine weitere im Rahmen des ECCMID vorgestellte Analyse auf Basis der Daten aus Asia-CAP untersuchte die Hospitalisierungsdauer in den beiden Stu-

dienarmen. Diese Auswertung zeigte, dass ein Nichtansprechen auf die antibiotische Therapie den Krankenhausaufenthalt um mehr als 50% verlängerte. In Verbindung mit den Wirksamkeitsdaten zu Ceftarolinfosamil unterstreicht auch diese Arbeit die Bedeutung der richtigen Antibiotikawahl in der empirischen Therapie der CAP.<sup>2</sup>

## Neue Antibiotika in der klinischen Praxis

Diskutiert wurde im Rahmen des ECCMID 2014 auch die Rolle der neuen Antibiotika in der klinischen Praxis. „Immer mehr Menschen leiden heute an chronischen Krankheiten samt Komorbiditäten, die auch wiederholte Krankenhausaufenthalte erforderlich machen, und immer mehr alte Menschen leben heute in Pflegeheimen. Diese Patienten haben ein deutlich erhöhtes Risiko, sich mit multiresistenten Krankenhauskeimen zu infizieren“, sagt dazu Univ.-Prof. Dr. Harald Seifert von der Medizinischen Fakultät der Universität Köln. In diesem Szenario müssten auch neue Antibiotika auf breiter Basis eingesetzt werden. Es sei nicht mehr möglich, deren Verwendung ausschließlich für spezielle Fälle mit dokumentiertem Pathogen zu reservieren. Seifert unterstreicht, dass die frühe Behandlung – sowohl von Pneumonie als auch von Bakteriämie – nicht nur Morbidität und Mortalität, sondern auch die Dauer des Kranken-

hausaufenthalts reduziere. Dabei erst einmal ein älteres Medikament zu versuchen, berge Risiken, insbesondere im Umgang mit gramnegativen Organismen. Weist das Antibiotikum bereits eine erhöhte MIC (minimale Hemmkonzentration) auf, besteht die Gefahr, dass das Pathogen lediglich subinhibitorischen Konzentrationen ausgesetzt wird, was die Entwicklung von Resistenzen fördert. Daher sollten neue Substanzen durchaus auch im Rahmen der empirischen Therapie Anwendung finden und mit Bedacht bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Infektionen mit multiresistenten Keimen verwendet werden, so Seifert. Dem schloss sich Dr. Matteo Bassetti vom Universitätsspital Santa Maria della Misericordia in Udine an. Er betonte die hohen Kosten und möglicherweise dramatischen Folgen unzureichender empirischer Antibiotikatherapie. Kliniker hätten die moralische Pflicht, ihren Patienten die beste verfügbare Behandlung zukommen zu lassen.

Dahingegen rät Dr. Maria Isabel Morosini Reilly vom Universitätsspital Ramón y Cajal in Madrid zur Vorsicht. Man solle nicht die alten Fehler mit neuen Substanzen wiederholen. Würden diese empirisch eingesetzt, bestünde die Gefahr, dass Keime über längere Zeit Antibiotikakonzentrationen im sogenannten „mutant selection window“ (MSW) ausgesetzt wären, was die Selektion resistenter Stämme begünstigen würde. Neue Antibiotika sollten daher nur in ganz bestimmten Situationen oder als Mittel der letzten Wahl verwendet werden. Dr. Matthew Dryden vom Royal Hampshire County Hospital in Winchester, United Kingdom, betont, dass eine empirische Therapie im klinischen Alltag in der Regel von Nichtexperten und häufig von Ärzten in Ausbildung durchgeführt werde. Abweichungen von gut etablierten Protokollen seien dabei selten und angesichts der mangelnden Erfahrung der Behandler auch nur unter Anleitung von Spezialisten wünschens-

wert. Neue Antibiotika sollten daher in diesem Szenario nur dann zum Einsatz kommen, wenn die Therapie von Experten geleitet wird. ■

#### Literatur:

<sup>1</sup> Zhong N et al: Ceftriaxone 600mg every 12 hours is superior to ceftriaxone 2g every 24 hours for Asian patients hospitalised with community-acquired pneumonia (CAP): a randomized trial. Abstract presented at 24<sup>th</sup> ECCMID, Barcelona, May 2014

<sup>2</sup> Zhong N et al: Impact of initial antibiotic failure on duration of hospitalisation (DOH) for community-acquired pneumonia (CAP): results of a randomised clinical trial of ceftazidime versus ceftriaxone. Abstract presented at 24<sup>th</sup> ECCMID, Barcelona, May 2014

Bericht: Reno Barth

#### Quellen:

„New antibiotics for serious infections: Should they be used in empiric treatment regimens or reserved as agents of last resort?“, Satellitensymposium von AstraZeneca; Präsentation von Dr. David Melnick, Vice President of Clinical Development, Infection Global Development, AstraZeneca; beides im Rahmen des ECCMID 2014, 10.–14. Mai 2014, Barcelona

## ZINFORO™ reicht weiter<sup>2</sup>



### Effektive Monotherapie zum empirischen Einsatz bei komplizierten Haut- und Weichgewebeeinfektionen

- Bakterizid wirksam gegen gram<sup>+</sup> und gram<sup>-</sup> Erreger<sup>1</sup>
- Effektiv gegen MRSA<sup>\*1</sup>
- Schnelle Verbesserung der klinischen Symptomatik<sup>2</sup>
- Bewährte Verträglichkeit eines Cephalosporins<sup>1</sup>

### Innovatives Cephalosporin zur Monotherapie von ambulant erworbener Pneumonie

- Wirksam gegen gram<sup>+</sup> Erreger inkl. *Streptococcus pneumoniae* sowie gram<sup>-</sup> Erreger<sup>1</sup>

Giftiger Dienstag

# Was können alte Antibiotika?

Einer der Hauptgründe für den Rückgriff auf alte Antibiotika ist die Resistenzsituation. Resistenzmechanismen, wie die Bildung von „Extended-Spectrum Beta-Lactamasen“ (ESBL), die gleich ganze Antibiotikagruppen unbrauchbar machen, geben weltweit Anlass zur Sorge. Zudem sind seit Mitte der 1970er-Jahre kaum neue Antibiotika auf den Markt gekommen.



O. Janata, Wien

Im Antibiotika-Lehrbuch von Simon & Stille, Ausgabe 1970, waren bereits folgende Antibiotika aufgezählt: Penicilline (wenige), Cephalosporine (eines), Tetrazykline, Neomycine, Polymyxine, Erythromycine (Dalacin®), Lincomycine, Fusidinsäure, Vancomycin, Chloramphenicol und sogenannte Chemotherapeutika, zu denen damals Trimethoprim/Sulfamethoxazol, Nitrofurantoin und erste Chinolone gezählt wurden. Viele dieser Substanzen werden auch heute noch verwendet – was in der Medizin ungewöhnlich ist. Die letzte große Gruppe von Antibiotika, die Carbapeneme, ist auch bereits seit Mitte der 1970er-Jahre auf dem Markt. Bis nach 2000 kamen dann keine neuen Antibiotika mehr auf den Markt, und jene wenigen Substanzen, die nach dem Jahr 2000 eingeführt wurden (wie z.B. Linezolid oder Daptomycin), sind zu meist teuer, eher nur im Krankenhaus verwendbar und i.v. zu applizieren.

## Aufpeppen, weiterverwenden, umdeuten

Was in den letzten Jahrzehnten allerdings sehr wohl geschah, war ein „Aufpeppen“ von Substanzgruppen, d.h. die Weiterentwicklung innerhalb der Gruppe. Hier sind die Cephalosporine, bei denen insgesamt fünf Generationen entwickelt wurden, das beste Beispiel.

Daneben werden manche der schon vor Jahrzehnten bekannten Substanzen, wie Penicillin G, Ampicillin, Gentamicin, Fusidinsäure oder Vancomycin, bis heute verwendet, und zusätzlich entdeckte man bereits vergessene Substanzen wie Nitrofurantoin und Colistin wieder neu für die Therapie. Ein weiteres Phänomen ist die Verwendung gewisser Antibiotika in einem etwas anderen Kontext als bisher – man spricht von „non-traditional use“. Dies betrifft z.B. Sulbactam

(allein oder in Kombination mit verschiedenen Betalaktam-Antibiotika), Azithromycin oder Rifampicin.

## Tetrazykline und Cotrimoxazol

Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) und Tetrazykline werden heute vermehrt gegen Staphylokokken und auch gegen MRSA eingesetzt. Gegen *S. aureus* sind alle Tetrazykline etwa gleich wirksam, während gegen *S. epidermidis* und andere Koagulase-negative Staphylokokken Minocyclin und Tigecyclin besser wirken als Tetrazyklin oder Doxycyclin. Cotrimoxazol wird weiters bei Knochen- und Protheseninfektionen verwendet. Tetrazykline und Cotrimoxazol sind auch jene Antibiotika, deren Verwendung das niedrigste Risiko für eine Infektion mit *Clostridium difficile* nach sich zieht.

## Nitrofurantoin

Nitrofurantoin gehört heute zu den Mitteln der ersten Wahl in der Therapie der unkomplizierten Zystitis, nicht zuletzt, da die Resistenzrate von *E. coli* gegen Ciprofloxacin schon über 20%, jene gegen Trimethoprim schon über 30% liegt. Das Spektrum von Nitrofurantoin umfasst *E. coli*, *Enterococcus faecalis* (aber nicht *faecium*), meist auch Klebsiellen und Enterobakter, jedoch niemals Proteus und Pseudomonas. Die Resorption von Nitrofurantoin wird mit Essen besser, die Wirkung setzt erst im sauren Milieu, also in saurem Harn ein –

## KeyPoints

- Erneute Anwendung mancher jahrzehntelang bekannter AB, heute teils in neuer Indikation, Kombination oder Dosierung
- Cotrimoxazol vermehrt gegen Staphylokokken eingesetzt, begünstigt durch niedriges Risiko für *C. difficile*-Infektionen.
- Nitrofurantoin erste Wahl bei unkomplizierten Harnwegsinfekten
- Azithromycin u.a. bei gastrointestinalen Infektionen erheblich an Bedeutung gewonnen
- Rifampicin – in Kombination mit anderen Antibiotika – heute u.a. als „Biofilmmknacker“ eingesetzt
- Colistin wirkt u.a. gegen multiresistenten *Acinetobacter baumannii*



deshalb gibt es auch wenig andere Indikationen für diese Substanz. Für die Praxis bedeutet das: Wenn der Patient fiebert und daher über den reinen Harnwegsinfekt hinaus wahrscheinlich ein parenchymatöses Organ beteiligt ist, darf man Nitrofurantoin nicht verwenden.

Indikationen für Nitrofurantoin sind neben der Zystitis auch die Prophylaxe von Harnwegsinfekten (z.B. bei Kindern mit Harnreflux), die Sanierung asymptomatischer Bakteriurien vor urologischen Eingriffen und eventuell auch die Eradikation von *Helicobacter pylori*. Die Dosierung beträgt beim akuten Infekt 200mg pro Tag, in der Prophylaxe 50–100mg pro Tag. Nitrofurantoin kann auch in der Schwangerschaft (FDA-Kategorie B) gegeben werden.

Nitrofurantoin ist jedoch reich an unerwünschten Wirkungen – die Abbruchrate wegen erheblicher Nebenwirkungen liegt bei 5%. Wenn der Patient unter Nitrofurantoin zu husten beginnt, muss das Medikament abgesetzt werden (Gefahr von potenziell sogar irreversibler Pneumonitis). Die Nierenfunktion darf nicht erheblich eingeschränkt sein (KI ab Kreatinin >2mg/dl), und es darf, wie erwähnt, kein Fieber bestehen. Der Vorteil von Nitrofurantoin ist seine fehlende Wirksamkeit im Darm, sodass Darmbakterien, die ja Hauptträger von Resistenzentwicklungen sind, keinen Resistenzdruck spüren.

### Azithromycin

Azithromycin gehört als Azalid-Antibiotikum im weiteren Sinne zur Gruppe der Makrolide. Es wird zu ca. 40% resorbiert, und seine Halbwertszeit liegt bei 120 Stunden. Die Substanz wird intrazellulär hoch angereichert. Die Dosierung beträgt entweder 1,5g als Einmaldosis (sehr langsam) i.v. oder 3x 500mg i.v. an drei aufeinanderfolgenden Tagen; per os kann Azithromycin als Single Shot in einer Dosis von 1.000mg gegeben werden (eventuell zwei Tabletten im Abstand von 30 Minuten, was die gastrointestinale Verträglichkeit erhöht) oder ebenfalls zu 500mg an drei aufeinanderfolgenden Tagen. Alternativ dazu kann man 500mg Azithromycin p.o. auch jeden zweiten Tag geben.

Azithromycin weist ein sehr breites Wirkspektrum auf, das u.a. häufige Erreger von Atemwegsinfektionen, Neisserien, atypische Erreger, Parasiten, atypische Mykobakterien, Enterobakterien, aber nicht Pseudomonas, umfasst. Eine bedeutsame mögliche Nebenwirkung ist die Ototoxizität. Eine bedeutsame Indikation für Azithromycin sind die Durchfallerreger Salmonellen und Campylobacter. Diese zeigen bereits erhebliche Resistenzraten gegen Ciprofloxacin, sind jedoch auf Azithromycin (und Doxycyclin) weitestgehend empfindlich.

Azithromycin wirkt bei Reisediarrhö schneller als ein Chinolon, wie Studien zeigten. Auch bei Cholera und Typhus zeigt Azithromycin Vorteile gegenüber Chinolonen. Auch in der Therapie von kritisch kranken Patienten mit Pneumonie zeigt Azithromycin – wohl auch aufgrund seiner antiinflammatorischen Wirkung (hemmt die Freisetzung von IL-8) – Vorteile hinsichtlich der Mortalität gegenüber Antibiotikakombinationen, die kein Makrolid enthalten. Azithromycin ist auch gegen multiresistente *Acinetobacter*-Stämme wirksam und kann in einer Vielzahl von Kombinationen mit anderen Antibiotika verabreicht werden.

Rifampicin kommt aus der Tuberkulose-therapie, ist aber ein sehr breit wirksames Antibiotikum. Sein Spektrum umfasst auch multiresistente

Erreger wie *Acinetobacter baumannii*, weiters wahrscheinlich auch eine breite Palette von gramnegativen Erregern sowie auch *Clostridium difficile* und *Bacteroides fragilis*. Während Rifampicin in der Tbc-Therapie nur in einer Dosis von 1x 10mg/kg KG (max. 1x 600mg) pro Tag verabreicht wird, sollte es in der sonstigen antibiotischen Therapie in einer Dosierung von 2x 10mg/kg KG (max. 2x 600mg) pro Tag gegeben werden. Zudem hat Rifampicin, vor allem in Kombination mit Minocyclin, sogar eine Wirkung gegen *Candida albicans*. Weiters wirkt Rifampicin, wiederum besonders gut in Kombination mit anderen Substanzen wie Vancomycin oder Linezolid, auch gegen Bakterien (z.B. MRSA), die in Biofilmen organisiert sind.

### Rifampicin

Ein Nachteil von Rifampicin ist die rasche Entwicklung von („single step“) Mutationen, wenn man es ohne Kombinationspartner gibt.

**Sulbactam**

Sulbactam ist ein Betalaktamasehemmer, der sowohl als Monosubstanz als auch in Fixkombination mit Ampicillin erhältlich ist. Die Substanz kann aber grundsätzlich auch mit jedem anderen Betalaktam-Antibiotikum frei kombiniert werden – ein Vorgehen, das sich allerdings nie besonders breit durchgesetzt hat. Die Dosierung als Monosubstanz liegt bei 2–3x 0,5–1g. An sich weist Sulbactam keine eigene antimikrobielle Wirkung auf, mit einer wichtigen Ausnahme: Es wirkt auch in Monotherapie gut gegen *Acinetobacter*, weiters eventuell auch gegen Gonokokken und Meningokokken. Studien zeigten, dass Sulbactam gegen empfindliche *Acinetobacter*-Stämme nichtschlechter wirkt als Imipenem – allerdings ist dazu eine Dosis von 3x 3g Sulbactam erforderlich.

### Sulbactam

Infektiologie & Gastroenterologie-Hepatology 3/14

Jetzt  
verfügbar:  
Influenza  
A & B



## Molekulardiagnostische Ergebnisse in nur 15 Minuten

- Isotherme Nukleinsäureamplifikation (iNAT)
- Leistungsdaten vergleichbar zur PCR\*
- Intuitive Handhabung
- Aktuell verfügbar: Influenza A & B Test  
In Entwicklung: Strep A, RSV,  
Norovirus, Chlamydien/Gonokokken  
und weitere Tests

Informieren Sie sich unter **0732 771077** oder  
besuchen Sie uns auf [www.alere-i.com](http://www.alere-i.com)

\* Im Vergleich zu Viruskultur

Das Alere Logo, Alere und Molecular. In minutes. sind Marken der  
Alere Unternehmensgruppe.



Alere GmbH · Estermannstr. 17  
A-4020 Linz · Tel: +43 732 771077  
Fax: +43 732 771077-2440  
serviceAT@alere.com · www.alere.com

### Colistin

Colistin war als Polymyxin E bereits seit 1959 in Verwendung. Es handelt sich um ein bakterizid wirksames kationisches Polypeptid, das in manche Gewebe (Lunge, Niere, Leber, Gehirn, Muskel) gut, in andere (Liquor, Gelenke, Pleura, Peritoneum) schlecht penetriert. Bei Niereninsuffizienz ist eine Dosisreduktion erforderlich; nach Hämodialyse ist eine Extradosis notwendig.

Tatsache ist, dass fast alle Daten, die heute in der Fachinformation zu Colistin stehen, falsch sind. Es handelt sich um historische Daten, die im Lichte des heutigen Wissens über Pharmakokinetik und -dynamik nicht mehr zutreffen. Dies gilt vor allem für die Dosierungsangaben.

Die Wiederentdeckung von Colistin hat ebenfalls mit dem Versuch zu tun, Medikamente gegen multiresistenten *Acinetobacter baumannii* zu finden.

Das Spektrum umfasst neben *Acinetobacter* auch *Pseudomonas aeruginosa*, Klebsiellen, Enterobacter-Spezies, *E. coli*, Salmonellen, Shigellen, Citrobacter, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Morganella morganii*, *Haemophilus influenzae* und *Stenotrophomonas*-Spezies.

Nicht im Spektrum enthalten sind einige gramnegative Erreger wie *Proteus*, *Burkholderia cepacia*, *Pseudomonas mallei*, *Serratia*, *Edwardsiella* und *Brucella*-Spezies, weiters auch grampositive und gramnegative aerobe Kokken, grampositive aerobe Bacilli, Anaerobier, Pilze und Parasiten.

Die Dosierung beträgt als „loading dose“ 9 Mio. IE, in der Erhaltung 2x 4–5 Mio. IE. ■

Bericht:  
Dr. Norbert Hasenöhr

Quelle:  
„Vergessene Antibiotika –  
die neuen Wunderwaffen?“  
Giftiger Dienstag mit OA Dr. Oskar Janata  
Leiter der KH-Hygiene, Donauespital, Wien  
29. April 2014



# Neuer, automatisierter Beta-D-Glukan-Test aus Graz

Der Beta-D-Glukan-Test ist wichtig, um invasive Pilzinfektionen frühzeitig zu diagnostizieren bzw. auszuschließen. Bisher war das Verfahren jedoch aus technischen Gründen relativ langsam. Der Grazer Labormediziner OA Dr. Florian Prüller fand nun einen Weg, dieses Verfahren zu automatisieren und damit erheblich zu beschleunigen. Das Verfahren ist kosteneffektiv und wird höchstwahrscheinlich auch antifungale Therapien einsparen helfen.



F. Prüller, Graz

## Was sind denn derzeit die Haupteinsatzgebiete des Beta-D-Glukan-Tests?

**F. Prüller:** Derzeit verwenden wir diesen Test hauptsächlich zur Diagnostik von invasiven Pilzinfektionen durch Candidaspezies oder auch andere Pilzarten auf der Intensivstation und auf hämatologischen Stationen, wo Knochenmarkstransplantationen durchgeführt werden.

## Wie wirkt sich der Test dann auf das weitere Vorgehen aus?

**F. Prüller:** Der Test hat einen fast 100-prozentigen negativen Vorhersagewert, sodass im Fall eines negativen Ergebnisses eine antifungale Therapie eingespart werden kann. Negativ ist der Test dann, wenn der gemessene Beta-D-Glukan-Wert unter 80pg/ml liegt. Wir können in unserem Labor mit der neuen Anwendung bis <15pg/ml messen.

## Welche Pilze außer Candida lassen sich mit dem Test noch nachweisen?

**F. Prüller:** Vor allem Aspergillen, aber auch *Pneumocystis jirovecii*. Mittels Beta-D-Glukan-Test nicht nachweisbar sind Kryptokokken und Zygomyceten. Beide sind aber als Erreger invasiver Pilzinfektionen eher selten.

## Welche Fehlerquellen gibt es für diesen Test?

**F. Prüller:** Beta-D-Glukan findet sich nicht nur in den Zellwänden von Pilzen, sondern auch in Cellulose, wie z.B. in Baumwolle. Daher kann es bei chirurgischen Eingriffen, wo bei größeren Blutungen auch sterile Baumwolltücher einge-

setzt werden, zu einer verstärkten Einschwemmung von Beta-D-Glukan aus den Baumwollfasern in den Extrazellulärraum und dann auch in die Blutbahn kommen. Dieses Beta-D-Glukan wird allerdings nach 24 bis 48 Stunden wieder abgebaut bzw. über die Leber ausgeschieden, sodass man im Zweifelsfall eben eine zweite Messung durchführen sollte.

## Was hat Sie nun zur Automatisierung des Tests motiviert – worin lag das Problem des „händischen“ Assays?

**F. Prüller:** Der bisher verwendete Test ist so konzipiert, dass er nur Sinn ergibt, wenn man eine Platte vollständig besetzt, was Proben von 21 Patienten erfordert. Das wurde nur in wenigen Zentren gemacht und dann zumeist nur einmal in der Woche. Das Testergebnis kam dann für die Therapieentscheidung meist zu spät.

Der bisherige kommerziell verfügbare Test basiert auf der Gerinnungskaskade des Pfeilschwanzkrebses. Da mein Schwerpunkt die Blutgerinnung ist, kam mir die Idee, den Test auf einem Gerinnungsautomaten durchzuführen und auf diese Weise zu automatisieren. Das stieß zwar zunächst auf Skepsis, stellte sich aber dann als durchaus machbar und sinnvoll heraus. Da es sich hierbei um kein eigenes patentierbares Verfahren handelt, konnten wir es schnell in die Praxis umsetzen.

In einer ersten Validierungsstudie,<sup>1</sup> die nun publiziert wurde, konnten wir anhand von 109 Proben zeigen, dass der Test auf diese Weise funktioniert. Wir setzen den Test inzwischen routinemäßig ein.

## Das heißt, Sie können jetzt jederzeit einzelne Proben durchlaufen lassen?

**F. Prüller:** Ja, derzeit machen wir das an drei Wochentagen, Montag, Mittwoch und Freitag. Das hat auch schon zu Anfragen von anderen Zentren, auch aus dem Ausland, geführt.

## Geht das Testen mit der neuen Automatisierungsmethode nur schneller oder werden die Resultate auch qualitativ besser?

**F. Prüller:** Sie werden insofern auch qualitativ besser, als es bei der händischen Methode hin und wieder doch Kontaminationen aus der Luft gibt. Wenn man das mit dem Gerinnungsautomaten macht, sind solche Kontaminationen praktisch unmöglich. Wir haben das auch in der Validierungsstudie gesehen, dass ein zuvor falsch positives Resultat mit der automatisierten Methode negativ war.

## Wie ist es mit den Kosten – ist der Test kosteneffektiv und hilft er dabei, empirische Pilztherapien einzusparen?

**F. Prüller:** Der Test ist auf jeden Fall kosteneffektiv, das konnten wir bereits zeigen. Die Zahlen zur Einsparung von antifungalen Therapien habe ich noch nicht, wir hoffen aber auch da auf eine Einsparung – was an sich logisch wäre. ■

### Literatur:

<sup>1</sup> Prüller F et al: Automation of serum (1→3)-beta-D-glucan testing allows reliable and rapid discrimination of patients with and without candidemia. *Med Mycol* 2014; 52(5): 455–461; doi:10.1093/mmy/myu023

Interview:  
Dr. Norbert Hasenöhr

Giftiger Dienstag

# Fieber unbekannter Ursache

In nicht wenigen Fällen findet sich für ein Fieber unbekannter Ursache am Ende sehr wohl eine Ursache, jedoch nicht immer. Die möglichen Ursachen sind vielfältig, und deshalb gleicht die Abklärung eines FUO („fever of unknown origin“) einer Detektivarbeit. Schon die Anamnese sollte so gründlich und persistent wie irgend möglich sein, da erfahrungsgemäß manche Dinge von den Patienten erst nach mehrmaligem Nachfragen erzählt werden.

Als Fieber gilt jede Erhöhung der Körpertemperatur über 37,7°C (oral nachmittags gemessen), wenn sie mit einer Sollwertverstellung einhergeht. Bei Temperaturen über 41°C spricht man von Hyperpyrexie. Von Fieber zu unterscheiden ist die Hyperthermie ohne Sollwertverstellung. Sie kann durch gesteigerte Wärmeproduktion (schwere Muskelarbeit, maligne Hyperthermie) und/oder durch unzureichende Hitzeabgabe (Hitzekollaps) entstehen. Tab. 1 zeigt die Normalwerte für die kindliche Körpertemperatur bei unterschiedlichen Messmethoden. Tab. 2 zeigt Normwerte für Erwachsene.

Fiebertypen wie Kontinua, remittierendes, intermittierendes, periodisches, undulierendes und zyklisches Fieber können zwar Hinweise auf die Ätiologie liefern (z.B. periodisches Fieber bei Malaria, Kontinua mit Tagesschwankungen <1°C bei schweren viralen oder bakteriellen Infekten), sind aber in der Ära der Antipyretika zum Teil nicht mehr klar zu erkennen.

## Definition und Unterteilung

Fieber unbekannter Ursache („fever of unknown origin“ – FUO) wird definiert als rezidivierende Fieberschübe mit einer Temperatur >38,3°C, die länger als drei Wochen bestehen und für die sich trotz intensiver (mindestens drei Tage dauernder) ambulanter oder stationärer Abklärung keine Ursache feststellen ließ. Eine Unterteilung von FUO in drei Bereiche erscheint sinnvoll: Vom klassischen FUO (bei Erwachsenen, alten Patienten, Kindern oder Reiserückkehrern) sind ein nosokomiales FUO (bei Intensivpatienten) und ein FUO bei Immunsuppression (HIV, Hämatookologie bzw. Neutropenie, Transplantation solider Organe) zu unterscheiden.

## Ursachen und Outcomes

In vielen Fällen, die zunächst als FUO klassifiziert werden, lässt sich am Ende doch eine Diagnose stellen. Infektionen haben seit Mitte des 20.

Jahrhunderts als FUO-Ursachen stetig abgenommen, ebenso Tumoren, während rheumatische Erkrankungen und auch Fälle, bei denen die Ursache unklar blieb, relativ mehr geworden sind.

Was den Zusammenhang zwischen FUO und Malignomen betrifft, so ist das Krebsrisiko bei FUO vor allem im ersten Jahr erhöht; besteht das FUO länger, so sinkt das Krebsrisiko nahezu wieder auf den Durchschnitt der Normalbevölkerung ab.

Die Zeit bis zum Finden einer Diagnose ist je nach Grundkrankheit unterschiedlich: Werden Infektionen meist eher rasch diagnostiziert, dauert es bei Neoplasmen und Autoimmunerkrankungen oft etwas länger, bis die Diagnose gefunden ist.

Insgesamt bleiben ca. 20 bis 25% aller FUO-Patienten ohne Diagnose, bei 35 bis 70% kommt es zur Spontanheilung und zwischen 10 und 30% versterben. Betrachtet man nur jene Gruppe, die wirklich intensiv durchuntersucht wird, so zeigt sich hier doch eine Mortalität, die bis auf null abfallen kann. Doch auch hier bleibt ein, wenn auch meist kleinerer, Prozentsatz der Patienten ohne Diagnose.

Häufige Ursachen des klassischen FUO beim Erwachsenen sind Malignome wie M. Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphome, Hypernephrome, myeloproliferative Erkrankungen, kolorektales und hepatozelluläres Karzinom sowie ZNS-Malignome, Infektionen wie Abszesse, Endokarditis, Tuberkulose, komplexe Harnwegsinfektionen, Infektionen mit EBV oder CMV, weiters nicht infektiöse

## KeyPoints

- FUO lässt sich unterteilen in klassisches FUO, nosokomiales FUO und FUO bei Immunsuppression.
- 20 bis 25% aller FUO-Patienten bleiben ohne Diagnose, bei 35 bis 70% kommt es zur Spontanheilung und zwischen 10 und 30% versterben.
- Die häufigsten Ursachen sind Malignome und Infektionen (diese bei Kindern häufiger als bei Erwachsenen).
- Die Abklärung eines FUO kann naturgemäß mühselig sein, wobei einer sehr in die Tiefe gehenden, persistenten Anamnese größte Bedeutung zukommt.



entzündliche Erkrankungen und andere. Beim nosokomialen FEO ist an Katheterinfektionen und Katheter-assoziierte Bakteriämien, Pneumonien, Harnwegsinfekte, Sinusitiden, postoperative Komplikationen, Arzneimittelfieber und nicht zuletzt auch an Infektionen durch sonst seltene Erreger (z.B. Listerien) unter Therapie mit Biologika zu denken. Bei Kindern ist die Ursachenverteilung anders, hier machen Infektionen ca. 45% aller FEO-Ursachen aus, Autoimmunerkrankungen 25%, Malignome 10%, und bei 20% bleibt die Diagnose unklar. Die Abklärung eines FEO bei Kindern unterscheidet sich vom Vor-

gehen beim Erwachsenen und hängt einerseits von Art und Dauer des Fiebers, andererseits auch vom Alter des Kindes ab. So werden z.B. Neugeborene bis zum Alter von vier Wochen auf jeden Fall hospitalisiert und einer vollständigen Sepsisabklärung und einer empirischen antibiotischen Therapie unterzogen werden müssen.

Tab. 3 zeigt Warnzeichen bei Kindern.

**Abklärung**

Die Anamnese bei FEO ist der wichtigste diagnostische Schritt und sollte so gründlich wie möglich ausfallen –

Patienten erzählen erfahrungsgemäß nicht alles; man muss mehrmals nachfragen. Ein wichtiger Punkt ist die Frage nach der B-Symptomatik (Gewichtsverlust, Nachtschweiß, subfebrile Temperatur).

Im Status sollte auf Exantheme, vergrößerte Lymphknoten, Petechien und Schleimhautveränderungen geachtet werden.

Im Labor sollten als Basis Leber- und Nierenwerte, LDH, Elektrophorese, TSH, Vitamin B<sub>12</sub> und D, an Entzündungsparametern eine BSG, CRP, Blutbild und Diff., Eisen, Ferritin und Prokalcitonin abgenommen werden; in Richtung Immunologie sind ANA, ACE, CCP, SAA, IL-6, quantitative Immunglobuline, ZIK, ANCA, ASMA und dsDNA wichtige Parameter. Sucht man nach Tumoren, so sollten Beta-2-Mikroglobulin, PSA, ev. Tumormarker untersucht sowie Lymphozytentypisierung und molekularbiologische Tests durchgeführt werden. Mikrobiologische Untersuchungen (Blutkulturen, Schnelltests, Serologie etc.) und verschiedene andere Tests (z.B. okkultes Blut im Stuhl, Tbc-Hauttest, Histologie) ergänzen je nach Verdacht das diagnostische Programm.

An bildgebenden Verfahren sind Sonografie, Computertomografie, MRT, Nuklearmedizin und nicht zuletzt PET-CT von Bedeutung. Das <sup>18</sup>F-FDG-PET-CT hat derzeit unter allen radiologischen und nuklearmedizinischen Verfahren die höchste positive Nachweiswahrscheinlichkeit. ■

Lokalisation	Art des Thermometers	Normbereich (°C)
Rektal	Digital	36,6–37,9
Ohr	Infrarot	35,7–37,5
Oral	Digital	35,5–37,5
Axillär	Digital	34,7–37,3
Stirn (A. temporalis)	Infrarot	36,4–37,7

*Quellen: Schuh S: Pediatr Emerg Care 2004; El-Radhi AS: Arch Dis Child 2006*

Tab. 1: Normwerte für die kindliche Körpertemperatur

Fieber bei Temperatur (°C)	Wo gemessen?
>37,5	Axillär
>37,8	Oral
>38,2	Rektal
>37,2	Oral bei älteren Patienten

*Quellen: Mackowiack PA: JAMA 1992; Fleck M: Dtsch Med Wochenschr 2013*

Tab. 2: Grenzwerte für Erwachsene

Epidemiologie	Säuglinge, <4 Monaten alt, mit Temperatur >38°C Säuglinge, 4–6 Monate alt, mit Temperatur ≥39°C
Haut	Petechien, nicht wegdrückbarer Ausschlag, Zyanose, marmorierte oder fahle Haut, reduzierter Turgor
Pulmonal	Stöhnende Atmung, Tachypnoe >60/min, Einziehungen
Neurologisch	Vorgewölbte Fontanelle, Nackensteifigkeit, fokaler Krampfanfall, fokale-neurologische Befunde, Status epilepticus, nicht weckbar, schwaches hochfrequentes Schreien
Gastrointestinal	Galliges Erbrechen

*Quelle: Ritz N: Praxis (Bern 1994) 2013*

Tab. 3: Warnzeichen bei Kindern

Literatur beim Vortragenden

Bericht:  
Dr. Norbert Hasenöhrl

Quelle:  
„Fieber unbekannter Ursache (FEO) – what to do?“  
Vortrag von Univ.-Prof. Dr. Florian Thalhammer  
Klinische Abteilung für  
Infektionen und Tropenmedizin  
Univ.-Klinik für Innere Medizin I, MedUni Wien  
„Giftiger Dienstag“  
6. Mai 2014

## ZNS-Infektionen

# Neuroborreliose – State of the Art

Die Manifestationsformen der Lyme-Neuroborreliose reichen vom Bannwarth-Syndrom bis hin zur chronisch progredienten Borrelienzephalomyelitis. Davon zu unterscheiden sind unspezifische Symptome nach Ablauf einer erfolgreich therapierten Borrelieninfektion („post Lyme disease syndrome“), die nicht einer chronischen Infektion entsprechen. Eine prolongierte antibiotische Therapie ist hier nicht nur nutzlos, sondern potenziell schädlich, erklärte Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Kristoferitsch bei einem „Giftigen Samstag“.

*Borrelia burgdorferi sensu lato* ist in Nordamerika, Europa, Russland und im Fernen Osten verbreitet. Pathogene Genospezies sind *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. afzelii*, *B. garinii*, *B. bavariensis* und möglicherweise auch *B. valaisiana*. Daneben gibt es mehrere nicht pathogene Genospezies wie *B. andersonii*, *B. japonica* usw. Die pathogenen Spezies der *B. burgdorferi sensu lato*-Gruppe sind die Erreger der Lyme-Borreliose. Ihre wichtigsten Vertreter sind in Europa *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. afzelii* und *B. garinii*. In Nordamerika hingegen ist *B. burgdorferi sensu stricto* der einzige Verursacher der Lyme-Borreliose. Dieses unterschiedliche Erregerspektrum erklärt auch die unterschiedlichen Schwerpunkte der Manifestationsformen der Lyme-Borreliose in den USA und in Europa. So kommen z.B. Lymphozytom und Acrodermatitis chronica atrophicans

(ACA) in den USA fast nie vor, weil sie überwiegend durch *B. afzelii* hervorgerufen werden. Die Lyme-Arthritis ist überwiegend mit *B. burgdorferi sensu stricto*, die Meningoradikulitis Bannwarth häufig mit *B. garinii* assoziiert.

## Der Erreger

Borrelien gehören zur Familie der Spirochaetales und besitzen eine lineare DNA. Ihre Zelloberfläche weist eine Reihe von immunogenen Proteinen auf, die sowohl für die Diagnostik als auch für die Invasivität des Erregers von Bedeutung sind. Eine Änderung der Oberflächenproteinstruktur ist auch dafür verantwortlich, dass die Borrelien, die sich zunächst im Mitteldarm der Zecke befinden, diesen verlassen und in die Lymphe der Zecke gelangen, sobald diese beginnt, Blut zu saugen, wodurch sich ihre Temperatur verändert. Das ist

auch der Grund, warum eine Borrelienübertragung durch Zecken erst nach 24 bis 36 Stunden ununterbrochenen Blutsaugens zu erwarten ist, während das FSME-Virus, das von vornherein in den Speicheldrüsen der Zecke sitzt, sofort nach Blutkontakt übertragen werden kann. Deshalb ist bei früher Entfernung der Zecke die Gefahr einer Borrelienübertragung gering bis nicht vorhanden.

Normalerweise werden Borrelien, die in die Subkutis eindringen, opsonisiert und anschließend lysiert. Es gibt jedoch eine Reihe von Mechanismen, mit denen der Erreger dies umgehen kann. Dazu gehören das Haften an Decorin (einem Kollagen-Bestandteil), das „Verstecken“ in der extrazellulären Matrix und die Veränderung der Oberflächenstruktur und Antigenität. Letzterer Mechanismus wird durch die „variable major-protein-like sequence expression site“ (VlsE) vermittelt.<sup>1</sup>

## KeyPoints

- Die wichtigsten Manifestationen der LNB im Stadium 2 sind bei Erwachsenen das Bannwarth-Syndrom, bei Kindern eine Meningitis oder eine Fazialisparese.
- Im Stadium 3 kann es zu chronischer Meningitis, chronischer Enzephalitis, Enzephalomyelitis oder ZNS-Vaskulitis oder zur ACA-assoziierten Neuropathie kommen.
- Sowohl im Stadium 2 als auch im Stadium 3 ist eine antibiotische Therapie sinnvoll und Erfolg versprechend, wenngleich bei chronischer LNB nicht selten Defekte zurückbleiben.
- Das „post Lyme disease syndrome“ ist nicht Ausdruck einer chronischen Infektion; die von manchen Gruppen erhobene Forderung nach einer Langzeit-Antibiotikatherapie ist daher sinnlos und potenziell schädlich.

## Klinische Manifestationen

Die klinischen Manifestationen der Lyme-Borreliose lassen sich in drei Stadien gliedern, von denen die ersten beiden zu den Frühmanifestationen, das dritte zu den Spätmanifestationen gerechnet werden (Tab. 1). Stadium 1 ist Ausdruck eines lokalen Geschehens, Stadium 2 entsteht häufig durch hämatogene Streuung (das multilokuläre Erythema migrans entspricht daher nicht mehreren Zeckenstichen, sondern der hämatogenen Verbreitung des Erregers).



Frühmanifestationen	
Stadium 1	Erythema migrans
Stadium 2	Multifokales Erythema migrans Lymphadenitis cutis benigna Meningoradikuloneuritis Bannwarth Fazialisparese und Meningitis bei Kindern Karditis Arthritis
Spätmanifestationen	
Stadium 3	Chronische Arthritis Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA) ACA-assoziierte Neuropathie (meist milder Verlauf) Chronische lymphozytäre Meningitis Chronisch progrediente Enzephalomyelitis
<small>Quelle: Kristoferitsch W, 2014</small>	

Tab. 1: Klinische Manifestationen der Lyme-Borreliose

Bereits im Stadium 2 – dem Stadium der frühen Dissemination – gibt es neurologische Manifestationen. Meistens kommt es bei Erwachsenen zu einer schmerzhaften Meningoradikulitis, dem sogenannten Bannwarth-Syndrom, bei Kindern hingegen zu einer serösen Meningitis und Fazialisparese, die als frühe Lyme-Neuroborreliose (LNB) zusammengefasst werden. Die Krankheitsdauer beträgt hier weniger als sechs Monate, aber zumeist mehr als einen Monat.

Dem steht die späte LNB im chronischen Stadium 3 gegenüber, die sich als chronische Meningitis, als chronische Enzephalitis, Enzephalomyelitis, Meningovaskulitis oder als ACA-assoziierte Neuropathie manifestieren kann. Der Krankheitsverlauf ist chronisch und hält unbehandelt viele Jahre an. Tabelle 2 zeigt diese Manifestationen und ihre Häufigkeit im Überblick.<sup>2</sup>

**Frühe LNB**

**Erwachsene**

Das sogenannte Bannwarth-Syndrom, die Hauptmanifestation der frühen LNB, macht in der hier zitierten dänischen Studie fast 90% aller LNB-Fälle aus (Tab. 2), betrifft jedoch nur Erwachsene, fast niemals Kinder. Diese leiden häufig unter einer Meningitis oder auch nur einer isolierten Fazialisparese ohne radikuläre Symptomatik. Dokumentierte Fälle aus den späten Siebziger- bzw. frühen Achtzigerjahren – zu einem Zeitpunkt, als der Erreger

noch unbekannt war und daher nicht antibiotisch behandelt wurde – zeigen den unbehandelten Spontanverlauf des Bannwarth-Syndroms. Zunächst kommt es, nach Auftreten des Erythema migrans, zu neuropathischen Schmerzen in einer grob radikulären Ausbreitung in Körperregionen, die dem Zeckenstich benachbart sind. Tage bis Wochen später können radikuläre Paresen auftreten. Später breiten sich die Schmerzen und Paresen auch auf andere Körperregionen aus. Treten Hirnnervenparesen auf, so ist in erster Linie der N. facialis, oft auch beidseitig, betroffen. Zudem zeigen sich im Liquor immer eine Pleozytose mit oligoklonalen Banden sowie eine starke, lang anhaltende intrathekale IgM-Synthese, ein Charakteristikum, das bei anderen ZNS-Infektionen kaum vorkommt.

Von 23 unbehandelten Patienten, die über den gesamten Krankheitsverlauf verfolgt wurden, hatten alle migrierende neuropathische Schmerzen und eine Liquor-Pleozytose. 52% wiesen eine Extremitätenparese, 43% Hirnnervenparesen (v.a. des N. facialis, davon 50% beidseitig), 22% sensible Ausfälle, 22% Schmerzen als isoliertes Syndrom, 13% leichten Meningismus und 9% Paresen der Rumpfmuskulatur auf.<sup>3</sup>

Typisch ist die Überempfindlichkeit bei Berührung der schmerzhaften Areale (Bettdecke wird nicht vertragen), die einer Allodynie und Hyperpathie entspricht, wie sie für einen neuropathischen Schmerz charakteristisch ist. Auch sind die meist massiven Schmerzen nachts deutlich stärker als tagsüber. Manche Betroffene, die nur an Schmerzen und nicht an Paresen litten, hat-

ten eine lange Leidensgeschichte hinter sich, bevor die korrekte Diagnose gestellt wurde. Häufig wurden den Patienten die massiven Schmerzen nicht geglaubt, da keine Paresen, keine anderen Organmanifestationen, keine Auffälligkeiten in den Blutbefunden oder in den radiologischen Befunden nachweisbar waren. Die bei frühen LNB nicht seltene beidseitige Fazialisparese sollte einen diagnostischen Hinweis geben, da nicht viele andere neurologische Erkrankungen zu einer beidseitigen Fazialisparese führen. Dass diese 23 nur klinisch diagnostizierten Patienten tatsächlich an einer LNB litten, konnte Jahre später aufgrund von aufbewahrten Serum- und Liquorproben serodiagnostisch bestätigt werden.

Die Diagnose des Bannwarth-Syndroms, der häufigsten LNB, ist somit oft schon klinisch möglich. Im Liquor findet sich die erwähnte Pleozytose mit Zellzahlen zwischen 50/3 und 1.000/3. Das Zellbild ist überwiegend lymphozytär mit aktivierten Lymphozyten und Plasmazellen. Aufgrund der ausgeprägten Aktivierung der Lymphozyten ist es liquorzytologisch vereinzelt auch zu Verwechslungen mit einem Lymphom gekommen. Eine intrathekale Synthese von IgM, aber auch IgG und IgA, ergänzen das Bild – man spricht von einer Dreiklassen-Immunreaktion.

Zur Sicherung der Diagnose ist die für B. burgdorferi spezifische intrathekale Antikörpersynthese, die aus dem Quotienten von B.-burgdorferi-Liquor- zu B.-burgdorferi-Serumantikörpern errechnet wird, entscheidend. Dabei ist zu beachten, dass dieser Index eventuell nicht von Beginn der Erkrankung an

Klinische Manifestation	Häufigkeit (%)
<i>Frühe LNB (Stadium 2 = frühe Dissemination), KH-Dauer &lt;6 Monate (häufig &gt;1 Monat)</i>	
Meningoradikuloneuritis*	61,0
Isolierte radikuläre Schmerzen*	24,6
Meningoradikulomyelitis*	3,7
Seröse Meningitis (bei Kindern: Meningitis oder Fazialisparese ohne radikuläres Schmerzsyndrom)	4,8
<i>Späte LNB (Stadium 3 = chronisch), KH-Dauer &gt;6 Monate</i>	
Chronische Meningitis	1,6
Chronische Enzephalitis/Enzephalomyelitis/ZNS-Vaskulitis	4,3
ACA-assoziierte Neuropathie	n.u.**
<small>* als Bannwarth-Syndrom bezeichnet; ** n.u. = nicht untersucht</small>	

Quelle: Hansen K et al<sup>2</sup>

Tab. 2: Manifestationen und Häufigkeit der LNB

positiv ist, sondern erst nach einigen Wochen. Im längeren Krankheitsverlauf wird der Antikörperindex jedoch bei allen Fällen von LNB positiv. Eine Meningoradikulitis kann manchmal auch auf das Zentralnervensystem übergreifen und mit einer Meningoradikulomyelitis oder Meningoradikuloenzephalitis einhergehen. In seltenen Fällen kann auch eine Meningovaskulitis mit zerebralen vaskulären Läsionen vorliegen. Die frühe LNB ist fast immer eine selbstlimitierende Erkrankung, allerdings dauert die spontane Abheilung bis zu sechs Monate. Eine Nachuntersuchung von 72 unbehandelten Patienten mit früher LNB aus Würzburg, die im Durchschnitt neun (5–27) Jahre nach Erkrankungsbeginn erfolgt war, zeigte folgendes Bild: 46% waren beschwerdefrei und zeigten unauffällige Liquorbefunde; 4% waren beschwerdefrei, wiesen aber noch Hinweise auf Borreliantikörper im Liquor auf, 32% zeigten milde Residualsymptome bei normalem Liquor, 18% zeigten milde Residualsymptome und Borreliantikörper im Liquor. Die Zellzahl im Liquor war bei allen Patienten normal, und alle waren wieder in ihrem ursprünglichen Beruf tätig.<sup>4</sup> Mit einer antibiotischen Therapie sind der Krankheitsverlauf und die Symptomatik allerdings entscheidend abzukürzen – unter Therapie klingen die Schmerzen innerhalb weniger Tage ab. Wenn jemand mit Verdacht auf LNB behandelt wird und nicht auf die Therapie anspricht, sollte nicht primär die Therapie gewechselt, sondern zunächst die Diagnose überprüft werden. Auch wird durch eine rechtzeitige adäquate antibiotische Therapie die sehr seltene Entwicklung zu einer chronischen Neuroborreliose mit Sicherheit vermieden.

### Kinder

Im Kindesalter gibt es zwei wesentliche Manifestationsformen der frühen LNB: Die Fazialisparese (ca. 55%) und die aseptische Meningitis (ca. 27%), andere Verlaufsformen sind selten. Vor allem im Spätsommer ist die frühe LNB die häufigste Ursache für Fazialisparesen bei Kindern. Weiters ist *Borrelia burgdorferi* sensu lato der dritthäufigste nachweisbare Erreger der serösen Meningitis (nach Enteroviren und Mumps).<sup>5</sup>

### Späte LNB

Die Manifestationen der späten LNB (Tab. 2) sind selten, dürfen jedoch wegen der möglichen schweren Folgen nicht übersehen werden.

Wichtig ist hier vor allem die chronisch progrediente Enzephalomyelitis, die unbehandelt zu desaströsen Folgen führen kann. Das größte Kollektiv mit dieser Erkrankung, das in der Literatur beschrieben wurde, umfasst 44 Fälle aus Deutschland.<sup>6</sup> 34 Patienten wiesen Hirnnervenaffektionen auf, die vor allem den VII. und VIII. Hirnnerven betrafen; 29 hatten spastische, zwei Patienten schlaffe Paresen. Eine Ataxie fand sich bei 17, ein psychoorganisches Syndrom bei 14, eine Miktionsstörung bei 11 und Sensibilitätsstörungen bei 9 Patienten. Fünf Patienten hatten Dysarthrien, drei Patienten epileptische Anfälle und zwei Patienten eine Wachstumsverzögerung. Interessanterweise konnte bei keinem Patienten in der Anamnese ein Erythema migrans erhoben werden, hingegen hatten fünf Patienten zuvor ein Bannwarth-Syndrom gehabt. Die Krankheitsdauer lag zwischen einem und zwölf Jahren. Bei allen Patienten konnte mittels antibiotischer Therapie eine Stabilisierung oder Teilremission der Erkrankung erreicht werden.

Im Liquor ist auch hier die intrathekale, *B. burgdorferi*-spezifische Antikörpersynthese in Kombination mit einer Liquorpleozytose der entscheidende Befund.

In der Bildgebung zeigt sich bei dieser Erkrankung kein uniformes Bild. Es können sich einerseits Entmarkungsläsionen, andererseits ischämische Läsionen finden, wie dies auch bei meningovaskulärer Syphilis der Fall ist.<sup>7</sup>

Auch die Entwicklung eines demenziellen Syndroms ist möglich und wurde beschrieben. Bei den späten LNB-Formen bleiben, selbst wenn behandelt wird, zumeist erhebliche Defizite zurück – umso mehr, je später die Therapie einsetzt. Andererseits sind auch dramatische Besserungen, wie z.B. die nahezu komplette Rückbildung eines demenziellen Syndroms nach mehrwöchiger antibiotischer Therapie, möglich. Die chronische Borrelienzephalomyelitis kann mit einer pri-

mär chronischen multiplen Sklerose verwechselt werden. Die differenzialdiagnostische Klärung erfolgt über den Nachweis der *B. burgdorferi*-spezifischen intrathekalen Antikörpersynthese aus parallel gewonnenem Serum und Liquor.

Die ACA-assoziierte Neuropathie ist ebenfalls eine Manifestationsform der späten LNB, allerdings wesentlich benigner als die bisher beschriebenen Erkrankungen. Zudem wird man sie in der Praxis selten sehen, weil die wenigsten Patienten mit den vergleichsweise diskreten Beschwerden zum Arzt gehen. Es handelt sich um eine leichte Neuropathie vom Typ der Mononeuritis multiplex bzw. der konfluierenden Mononeuritis multiplex ohne größere subjektive Beschwerden. Sie tritt bei 66% der unbehandelten und 35% der behandelten ACA-Fälle auf – ein statistisch signifikanter Unterschied.<sup>8</sup> Andere Studien bestätigten diese Daten.<sup>9</sup> Die ACA-assoziierte Neuropathie ist in Europa die einzige gesicherte chronische Neuropathie aus dem Formenkreis der Lyme-Borreliose. Histologisch geben das Bannwarth-Syndrom und die ACA-assoziierte Neuropathie ein ähnliches Bild. In beiden Fällen kommt es zu lymphozytären Infiltraten des Epineuriums und der epineuralen Gefäße sowie zu einem Verlust markhaltiger Fasern.<sup>3</sup> Allerdings besteht beim Bannwarth-Syndrom zusätzlich eine lymphozytäre Infiltration der Spinalganglien, was auch möglicherweise die Ursache der dabei auftretenden heftigen Schmerzsymptomatik ist, die manchmal mit einem Zosterschmerz verglichen wird.

### Diagnostische Kriterien und Therapie

Die „European Federation of Neurological Societies“ (EFNS) hat 2010 folgende Kriterien zur Diagnose der LNB erhoben:

1. Neurologische Symptome, die auf LNB hindeuten und durch keine anderen offensichtlichen Gründe erklärbar sind
2. Liquor-Pleozytose
3. Intrathekale Produktion von Antikörpern gegen *Borrelia burgdorferi*



Wenn alle drei Kriterien erfüllt sind, besteht eine definitive LNB, bei zwei positiven Kriterien eine mögliche LNB. Diese Kriterien gelten für alle Manifestationsformen der LNB mit Ausnahme der ACA-assoziierten Neuropathie, bei der die Liquorbefunde unauffällig sind. Die intrathekale Antikörperproduktion kann bei früher, nicht aber bei später und chronischer LNB noch fehlen.<sup>2, 10</sup> Die EFNS-Kriterien entsprechen fast genau den Diagnosekriterien anderer europäischer (EUCALB, ESCMID) und nationaler Fachgesellschaften. In den US-Kriterien wird hingegen die intrathekale Antikörperproduktion als Diagnosekriterium nicht verlangt. Zur Serumdiagnostik (ohne Liquorbefund) ist zu sagen, dass sie umso bedeutsamer wird, je spezifischer der klinische Befund ist. Bei unspezifischen Symptomen oder bei neurologischer Symptomatik ohne Pleozytose im Liquor ist der positive Vorhersagewert einer positiven Borrelienserologie nahezu null.

Bedeutender ist jedoch der Nachweis spezifischer Antikörper im Liquor bei LNB: Hier besteht ein positiver Vorhersagewert von mehr als 95%. Auch hier gibt es allerdings Fallstricke. So ist die Relevanz des Liquor/Serum-Quotienten bei niedrigen OD-Werten (optische Dichte) im ELISA fraglich. Zudem kann der Antikörpertiter im Liquor von einer früheren Neuroborreliose stammen. Hier hilft jedoch die erhöhte Zellzahl im Liquor weiter, die die Krankheitsaktivität widerspiegelt. Andererseits kann, wie schon erwähnt, die intrathekale Antikörperbildung in frühen Krankheitsstadien noch fehlen. Hier kann als Alternative das Chemokin CXCL13, ein Chemoattractans für B-Lymphozyten, im Liquor bestimmt werden. CXCL13 ist bereits im Frühstadium von LNB in einem Ausmaß erhöht, wie es kaum bei anderen Erkrankungen zu beobachten ist.

Therapeutisch sind für das Bannwarth-Syndrom und die anderen Manifestationsformen der frühen LNB zwei Wochen i.v. Therapie mit Ceftriaxon (1x 2g tägl.), Cefotaxim (3x 2g tägl.) oder Natrium-Penicillin (4x 5 Mio. IE tägl.) ausreichend und führen zu einem raschen Sistieren der Schmerzsympto-

matik. In Fällen ohne ZNS-Mitbeteiligung kann auch Doxycyclin (1x 200mg tägl.) verabreicht werden (bei Kindern kontraindiziert).

Die chronische LNB benötigt eine Therapie von zwei bis vier Wochen i.v. mit den genannten Antibiotika (hier jedoch außer bei der ACA-assoziierten Neuropathie kein Doxycyclin verwenden), es bleiben jedoch häufig Defekte zurück.

### „post Lyme disease syndrome“

Ein eigenes und sehr umstrittenes Kapitel ist das „post Lyme disease syndrome“ (PLDS). Es handelt sich dabei um persistierende subjektive Symptome nach adäquat behandelter Lyme-Borreliose. Hinweise auf aktive Infektion, Entzündung oder Exotoxinwirkung fehlen. Das PLDS wird z.B. nach einem Erythema migrans in 0,5 bis 13% der Fälle beobachtet. Häufige Symptome des PLDS sind Fatigue, Myalgien, Gelenkschmerzen und Konzentrations-schwierigkeiten, Symptome, wie sie auch nach anderen Infektionskrankheiten (Hepatitis, EBV-Infektion) auftreten können. Auch drängt sich der Vergleich mit einer Reihe anderer, medizinisch nicht geklärter Syndrome wie Fibromyalgie, „chronic fatigue syndrome“, Golfkriegssyndrom, „multiple chemical sensitivity syndrome“, „sick building syndrome“ usw. auf. Weiters ist eine hohe Hintergrundprävalenz von chronischen muskuloskelettalen Schmerzen (15–44%) und chronischer Müdigkeit (8%) zu berücksichtigen.

In placebokontrollierten Doppelblindstudien spricht das PLDS nicht oder nur mangelhaft auf eine antibiotische Langzeittherapie an. Auch existieren beim PLDS keine Hinweise auf aktive Infektion, Entzündung oder Exotoxinwirkung. Nichtsdestotrotz wird von Selbsthilfegruppen, ausgehend von den USA und nun auch in Europa und unterstützt von einzelnen Ärzten, als Ursache dieser unspezifischen Symptome nicht ein postinfektiöses Zustandsbild, sondern eine chronisch persistierende Borrelieninfektion („chronic Lyme“) postuliert. Daraus ergibt sich für diese Gruppe als Konsequenz die Forderung nach einer Antibiotikatherapie bis zur Beschwerdefreiheit, die sich über Monate bis Jahre erstrecken kann. Weder

für die Annahme einer persistierenden Infektion noch für die Wirkung einer prolongierten Antibiotikatherapie gibt es beim PLDS ausreichende Beweise. Der von diesen Aktivisten verwendete Begriff „chronic Lyme“ entspricht klinisch überwiegend dem PLDS und darf nicht mit der chronischen Neuroborreliose verwechselt werden, bei der nicht nur unspezifische Symptome vorliegen, sondern objektivierbare neurologische Ausfälle und ein entzündliches Liquorsyndrom nachweisbar sind. Selbst bei eindeutigen chronischen und schwerwiegenden Borrelieninfektionen, wie der chronischen Borrelienzephalomyelitis, reicht in der Regel eine zwei- bis vierwöchige antibiotische Therapie, um die Krankheit – wenn auch mit Defekten – auszuheilen. Die Forderung nach prolongierter Antibiotikatherapie oder nach einer antibiotischen Kombinationstherapie, die von diesen Gruppen gestellt wird, ist nicht nur sinnlos, sondern potenziell schädlich. ■

#### Literatur:

- <sup>1</sup> Aberer E: Lyme borreliosis – an update. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007; 5(5): 406-414
- <sup>2</sup> Hansen K et al: The clinical and epidemiological profile of Lyme neuroborreliosis in Denmark 1985-1990. A prospective study of 187 patients with *Borrelia burgdorferi* specific intrathecal antibody production. *Brain* 1992; 115 (Pt 2): 399-423
- <sup>3</sup> Kristoferitsch W: *Neuropathien bei Lyme-Borreliose*. Wien, New York: Springer, 1989
- <sup>4</sup> Krüger H et al: Meningoradiculitis and encephalomyelitis due to *Borrelia burgdorferi*: a follow-up study of 72 patients over 27 years. *J Neurol* 1989; 236(6): 322-328
- <sup>5</sup> Christen HJ et al: Epidemiology and clinical manifestations of Lyme borreliosis in childhood. A prospective multicentre study with special regard to neuroborreliosis. *Acta Paediatr Suppl* 1993; 386: 1-75
- <sup>6</sup> Ackermann R et al: Chronic neurologic manifestations of erythema migrans borreliosis. *Ann N Y Acad Sci* 1988; 539: 16-23
- <sup>7</sup> Kohler J et al: Chronic central nervous system involvement in Lyme borreliosis. *Neurology* 1988; 38(6): 863-867
- <sup>8</sup> Kristoferitsch W: Lyme borreliosis in Europe. *Neurologic disorders. Rheum Dis Clin North Am* 1989; 15(4): 767-774
- <sup>9</sup> Kindstrand E et al: Peripheral neuropathy in acrodermatitis chronica atrophicans - a late *Borrelia* manifestation. *Acta Neurol Scand* 1997; 95(6): 338-345
- <sup>10</sup> Mygland A et al: EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis. *Eur J Neurol* 2010; 17(1): 8-16, e11-14

Bericht: Dr. Norbert Hasenöhr

Quelle:  
Vortrag „Neuroborreliose“ von  
Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Kristoferitsch  
im Rahmen des „Giftigen Samstags“  
8. März 2014, Wien

## ZNS-Infektionen

# Enzephalitis – Meningitis – Hirnabszess – Ventrikulitis

Eine Therapieverzögerung bei Infektionen des ZNS kann schnell letal ausgehen. Deshalb ist die frühzeitige Erkennung von Verdachtsfällen wichtig. Generell gilt: Jeder Patient mit Fieber, Kopfschmerzen und auch nur diskreter neuropsychiatrischer Symptomatik (z.B. Geruchshalluzinationen) muss so lange unter Enzephalitis geführt werden, bis das Gegenteil bewiesen ist.



E. Schmutzhard,  
Innsbruck

Verschiedene Infektionen des ZNS, wie Enzephalitis, akute bakterielle Meningitis, Ventrikulitis und Hirnabszess, sind sehr unterschiedliche Krankheitsbilder, die jedoch eines gemeinsam haben: den neurologisch auffälligen Patienten, der entweder Plus- oder Minussymptome haben kann. Unter Plus-symptomen sind z.B. epileptische Anfälle, pseudopsychotische Zustände oder Halluzinationen zu verstehen, während Minussymptome z.B. Hemiparesen, Aphasien oder andere neurologische Defizite sein können.

## Erregerspektrum

In einer 2001 publizierten Arbeit wurden 1.415 Spezies infektiöser Organismen angegeben, die humanpathogen sind bzw. werden können.<sup>1</sup> Davon wurden 12,4% (n=175) als „emerging“ klassifiziert, von diesen sind 44% (n=77) Viren. Zur Kategorie „emerging“ können sowohl neu auftauchende als auch bekannte, aber zuvor verschwundene Erreger gezählt werden. Letztere Kategorie wird nicht zuletzt durch den Klimawandel und die daraus resultierenden biologischen Veränderungen von Vektoren und Pathogenen selbst beeinflusst. Von den viralen Pathogenen, die in die Kategorie „emerging“ fallen, verursachen ca. 40% häufig schwere neurologische Symptome, inklusive Enzephalitis, weitere 10% tun dies selten oder gelegentlich.<sup>2</sup>

## Enzephalitis

Die häufigsten Auslöser einer Enzephalitis in unseren Breiten sind Herpesviren und FSME, bei der Meningitis führen Enteroviren (im weitesten Sinne), daneben spielen auch Herpesviren eine Rolle. Beim *Herpes-simplex-Virus* (HSV) sind die Typen 1 und 2 voneinander zu unterscheiden, weil beim Erwachsenen nur HSV-1 eine akute nekrotisierende Enzephalitis, HSV-2 hingegen eine eher gutartige Meningitis verursacht. Bei Neugeborenen führt HSV-2 dagegen zu einer hämorrhagisch-nekrotisierenden Enzephalitis diffusen Charakters, die sich – anders als bei Erwachsenen – nicht auf rhinenzephalische Strukturen beschränkt.

Ein wichtiger, weil prognostisch entscheidender Punkt im diagnostisch-therapeutischen Vorgehen besteht darin, beim geringsten Verdacht auf eine behandelbare virale Enzephalitis (z.B. durch Herpesviren) sofort mit einer entsprechenden Therapie (z.B. Aciclovir, Alternative: Foscarnet) zu beginnen und nicht auf das Ergebnis der Diagnostik (PCR) zu warten. Ist die PCR negativ, so kann die Therapie wieder abgesetzt werden. Um die Entwicklung von Herpesenzephalitiden hintanzuhalten, gilt: Jeder Herpes zoster oberhalb der Klavikula ist antiviral (wie oben) zu behandeln.

Zu beachten ist, dass bei einer akuten viralen Enzephalitis die Symptome des Meningismus nur gering ausgeprägt sein können. Das Fehlen eines Meningismus schließt also eine akute virale Enzephalitis keineswegs aus. Es gilt die Regel: Jeder Patient mit Fieber, Kopfschmerzen und irgendeiner Form von neuropsychiatrischer Auffälligkeit hat so lange als Enzephalitispatient zu gelten, bis das Gegenteil bewiesen ist. Die Abklärung umfasst in dieser Situation eine Lumbalpunktion, ein EEG und ein bildgebendes Verfahren wie eine MRT (besser als CT, weil früher positiv).

Bemerkenswert ist die Tatsache, dass – wie eine australische Datenbank zeigte – bei knapp 70% aller Enzephalitiden kein Erreger nachgewiesen werden konnte.<sup>3</sup>

In einer neuen, sehr rezenten Arbeit wurden neue Erkenntnisse zur akuten infektiösen Enzephalitis dargestellt.<sup>4</sup> Dazu gehört, dass das Rabiesvirus, das in Westeuropa eigentlich als ausgerottet galt, aber in einigen Ländern wie Griechenland und Italien wieder aufgetaucht ist, die schwerste, in allen Fällen tödliche Enzephalitis auslösen kann. Auch das Influenzavirus kann zu schweren Enzephalitiden oder Enzephalopathien führen. In einigen Industrieländern, wie den USA und Australien, treten neue virale Enzephalitiserreger (Powassan-, Nipah- und Hendra-Virus)



hervor. Schließlich scheint das HSV ein Trigger für die Entwicklung einer Autoimmunenzephalitis zu sein.

Allgemeine intensivmedizinische Therapiemaßnahmen bei viraler Meningoenzephalitis umfassen die Therapie des Hirnödems (Dexamethason?, Dekompressionskraniotomie?), die antikonvulsive Therapie bei Status epilepticus, Analgetika und Sedativa (cave: keine Neuroleptika!), Thromboseprophylaxe, ausreichende Ernährung und optimales Temperaturmanagement. Für ausgewählte Patienten wird auch eine leichte therapeutische Hypothermie diskutiert.<sup>5</sup>

### Akute bakterielle Meningitis

Diagnostischer Parameter im Liquor, der in der akuten Phase einer bakteriellen Meningitis aussagekräftig ist, ist vor allem reduzierte Glukose (<40mg/dl) in Kombination mit erhöhtem Laktat (>3,8mmol/l). Der Quotient von Liquor- zu Serumglukose („Glukose-Ratio“) ist meist <0,4. Das Zellbild entspricht einer polymorphonukleären Leukozytose (>1.000/µl). Allerdings gibt es hier eine Reihe von diagnostischen Verwechslungsmöglichkeiten – sowohl bei der nosokomialen als auch bei der ambulant erworbenen akuten bakteriellen Meningitis.<sup>6</sup> So zeigen auch 30 bis 50% der viralen Meningitiden am Beginn ein granulozytäres Zellbild. Ist eine bakterielle Meningitis bereits anbehandelt, so können auch ein lymphozytäres Zellbild und eine normale Glukose vorliegen. Bei sehr alten oder sehr jungen (neugeborenen) Patienten kann ein Status bacillosus bestehen, d.h. Bakterienrasen bei weitgehendem Fehlen von Leukozyten. Wenn systemisch eine Hyper- oder Hypoglykämie besteht, wie dies bei Diabetikern häufig der Fall ist, können – isoliert betrachtet – die Glukosewerte im Liquor irreführend sein (daher ist die Glukose-Ratio immer wichtig). Bei Immunsuppression kann eine Granulozytopenie vorliegen. Insgesamt fehlen bei etwa 12% der Patienten mit akuter bakterieller Meningitis (Immunsuppression, alte Patienten, Neugeborene) die typischen Liquorveränderungen.

Immer wieder diskutiert wird die Frage, in welcher Situation zuerst ein

Schädel-CT und dann erst eine Lumbalpunktion durchgeführt werden soll. Dies ist z.B. bei Bestehen von Bewusstseinsstörung, fokalen Herdzeichen oder epileptischem Anfall innerhalb der letzten sieben Tage der Fall. Es darf jedoch durch eine vorherige Diagnostik zu keiner Therapieverzögerung kommen. Die Forderung nach einem kompletten Weglassen des Schädel-CT vor Lumbalpunktion, wie sie in rezenten Guidelines<sup>7</sup> erhoben wird, ist allerdings fragwürdig, denn es besteht natürlich bei manchen Patienten das Risiko von Abszessruptur und Einklemmung aufgrund der plötzlichen Druckentlastung durch die Lumbalpunktion. Deshalb wurde ein noch nicht publizierter, einfacher Algorithmus (Schmutzhard und Pfausler, voraussichtlich 2015) erstellt, der angibt, in welchen Situationen vor einer Lumbalpunktion (und nach Abnahme von Blutkulturen und Beginn einer antimikrobiellen Therapie) ein Schädel-CT durchzuführen ist.

### Hirnabszess

Eine Metaanalyse von 123 Studien mit insgesamt 9.699 Patienten mit Hirnabszessen zeigte ein Verhältnis von Männern zu Frauen von 2,4 zu 1. Die am häufigsten nachgewiesenen Erreger waren Streptokokken (34%) und Staphylokokken (18%), gefolgt von Anaerobiern. Risikofaktoren (vor allem zugrunde liegende Infektionen, wie Otitis, Mastoiditis, Sinusitis, Endokarditis; penetrierende Traumen) waren in 86% der Fälle vorhanden, die klassische Trias aus Fieber, Kopfschmerzen und fokalen neurologischen Defiziten jedoch nur bei 20%. Die Letalität reduzierte sich im Lauf von fünf Jahrzehnten von 40 auf 10%, die Rate der Vollremissionen stieg im gleichen Zeitraum von 33 auf 70%.<sup>8</sup>

Sowohl für die bakterielle Meningitis als auch für den Hirnabszess gilt, dass Verzögerungen beim Beginn der antimikrobiellen Therapie die Letalität massiv beeinflussen. Wird die antibiotische Therapie innerhalb von vier Stunden („door to antibiotic time“) verabreicht, liegt die Letalität nur bei 5%, während sie bei 8–10 Stunden schon auf 75% hinaufschneilt.<sup>9</sup>

### Ventrikulitis

Eine externe Ventrikeldrainage (EVD) kann eine Reihe von infektiologischen Komplikationen nach sich ziehen. Dazu gehört die Ventrikulitis ebenso wie Zerebritis/Hirnabszess, Meningitis, subdurales Empyem, Hautphlegmone, Osteomyelitis und Sepsis. Die Infektionsrate bei EVD sollte 10% nicht überschreiten. Die Diagnose einer Ventrikulitis ist schwierig, da die Standardparameter bei blutigem Liquor nicht zuverlässig zu interpretieren sind.

Im Keimspektrum überwiegen grampositive Erreger (vor allem Staphylokokken, einschließlich KNS, *S. aureus*); bei fulminantem Verlauf sind häufiger gramnegative Erreger beteiligt. Die Auswahl des Antibiotikums erfolgt nach zu erwartendem Keim, wahrscheinlicher Resistenzlage aufgrund lokaler Daten und Penetrationsfähigkeit in den Liquor. Zumindest bei Nachweis von Biofilm-bildenden Erregern ist der EVD-Katheter unbedingt zu entfernen. ■

#### Literatur:

- <sup>1</sup> Taylor LH et al: *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2001; 356(1411): 983-989
- <sup>2</sup> Olival KJ, Daszak P: *J Neurovirol* 2005; 11(5): 441-446
- <sup>3</sup> Huppatz C et al: *Emerg Infect Dis* 2009; 15(9): 1359-1365
- <sup>4</sup> Stahl JP, Mailles A: *Curr Opin Neurol* 2014; 27(3): 337-341
- <sup>5</sup> Kutlesa M et al: *Neurocrit Care* 2011; 15(1): 151-155
- <sup>6</sup> van de Beek D et al: *Lancet* 2012; 380(9854): 1693-1702
- <sup>7</sup> Glimaker M et al: *Scand J Infect Dis* 2013; 45(9): 657-663
- <sup>8</sup> Brouwer MC et al: *Neurology* 2014; 82(9): 806-813
- <sup>9</sup> Proulx N et al: *QJM* 2005; 98(4): 291-298

Bericht:  
Dr. Norbert Hasenöhr

Quelle:  
Vortrag „Enzephalitis, Ventrikulitis, Hirnabszess“  
von Univ.-Prof. Dr. Erich Schmutzhard,  
Leiter der Neurologischen Intensivstation,  
Univ.-Klinik für Neurologie,  
MedUni Innsbruck,  
im Rahmen des „Giftigen Dienstags“,  
27. Mai 2014, Wien

## Rezidivierende Harnwegsinfekte

# Haben Antibiotika ausgedient?

Harnwegsinfektionen sind die zweithäufigste Indikation für eine Antibiotikaverschreibung. Da eine alarmierend hohe Zunahme an resistenten Bakterienstämmen zu verzeichnen ist, richtet sich das Hauptaugenmerk in der Prävention auf den Einsatz von nicht antibiotischen Maßnahmen. Im Rahmen eines multimodalen Behandlungskonzepts<sup>1</sup> hat sich die Immuntherapie mittels OM-89 (Uro-Vaxom<sup>®</sup>) als effizient erwiesen.

Harnwegsinfekte (HWI) treten bei fast jeder zweiten Frau auf und gehen mit dem Risiko für eine Rezidivierung einher: 20 bis 30% der Betroffenen entwickeln innerhalb von 3 bis 4 Monaten einen erneuten Infekt. Im Laufe eines Lebens werden drei Häufigkeitsgipfel beobachtet: Säuglinge und Kleinkinder (Schmierinfektionen), erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter (sexuelle Aktivität, Schwangerschaft) und ältere Frauen (Hormondefizienz, reduzierte Immunabwehr etc.).<sup>2,3</sup>

Während akute Infektionen antibiotisch behandelt werden können, sollte bei rezidivierenden Infektionen sowohl in der Prophylaxe als auch in der Therapie aufgrund des zunehmenden Vorkommens von Antibiotikaresistenzen ein multimodales Behandlungskonzept zum Einsatz kommen.

Definitionsgemäß zeichnet sich eine rezidivierende HWI (rHWI) durch eine Rezidivrate von mindestens zwei symptomatischen Episoden pro Halbjahr oder mindestens drei symptomatischen Episoden pro Jahr aus.<sup>2</sup>

### Diagnostik und umfassende Prophylaxemaßnahmen

Zu einer umfassenden Diagnostik zählen die Durchführung eines Urokufts, das Anlegen einer Kultur aus Katheterurin, Urethralabstriche und eine Zystoskopie. Meist handelt es sich bei rHWI um Reinfektionen und nicht um eine Erregerpersistenz. Da die Infektionen in den meisten Fällen as-

zendierend über Anus – Haut – Vulva – Vagina – Urethra – Blase entstehen, kann eine sorgfältige Inspektion von Haut und Schleimhaut im Genitalbereich sinnvoll sein. Darüber hinaus zählen eine umfassende Anamnese und klinische Untersuchung zu den relevanten Parametern im Rahmen der Diagnostik.

Konsequenterweise ist eine Unterstützung der Abwehrmechanismen der Patienten sinnvoll und naheliegend: Eine adäquate Intimpflege, der Einsatz von Probiotika, Immunstimulation, eine Lifestyle-Beratung (inkl. Evaluierung der Trinkmenge) sowie eine Östrogensubstitution bei postmenopausalen Frauen bilden die Basis für eine effektive Therapie und Langzeitprophylaxe.

### Antibiotikaresistenzen zwingen zum Umdenken

Die zu verzeichnende Zunahme an teils multi- und panresistenten uropathogenen Erregern geht mit einer erhöhten Morbidität einher, aber auch auf ökologischer und ökonomischer Ebene stellt der unreflektierte Einsatz von Antibiotika ein ernst zu nehmendes Problem dar: Die Selektion resistenter Erreger und die Kolonisation/Infektion mit multiresistenten Keimen werden vorangetrieben, wobei nicht zuletzt auch der Kostenfaktor Berücksichtigung finden sollte.

Auch in den aktuellen EAU-Guidelines<sup>4</sup> wird dieser Entwicklung be-

reits Rechnung getragen, indem die Prophylaxe mittels nicht antibiotischer Maßnahmen zwecks Vermeidung von vermehrtem Antibiotikaeinsatz in den Vordergrund gerückt wird: Bis auf die orale Immunprophylaxe OM-89 (Uro-Vaxom<sup>®</sup>) sind diese Maßnahmen mit dem Empfehlungsgrad C versehen. OM-89 ist die einzige nicht antibiotische Substanz mit Empfehlungsgrad B und Evidenzlevel 1a. Für Cranberry existiert eine widersprüchliche Datenglage: Basierend auf der Durchführung einer Cochrane-Metaanalyse zur Effektivität von Cranberry empfehlen die Autoren dieses Phytopharmakon nicht mehr für die Prophylaxe von HWI.<sup>5</sup>

### Uro-Vaxom<sup>®</sup>: evidenzbasierte Immuntherapie bei rHWI

OM-89 enthält als Wirksubstanz die lysierte immunaktive Form von 18 selektionierten *Escherichia coli*-Stämmen in Form einer oral zu applizierenden Kapsel. Die Substanz ist sowohl als Prophylaxe (Einnahme von täglich 1 Kapsel über einen Zeitraum von 3 Monaten), aber auch als Begleittherapie zur Antibiotikagabe bei akuten HWI zugelassen. Auffrischungszyklen können bei Bedarf angeschlossen werden. OM-89 stimuliert sowohl die humorale als auch die zelluläre Immunität, woraus eine verstärkte lokale Immunresponse im Bereich des Urogenitaltrakts resultiert.<sup>6</sup> Die Wirksamkeit von OM-89 ist wissenschaftlich umfassend belegt. So wurde in der von Schulman et al<sup>7</sup>

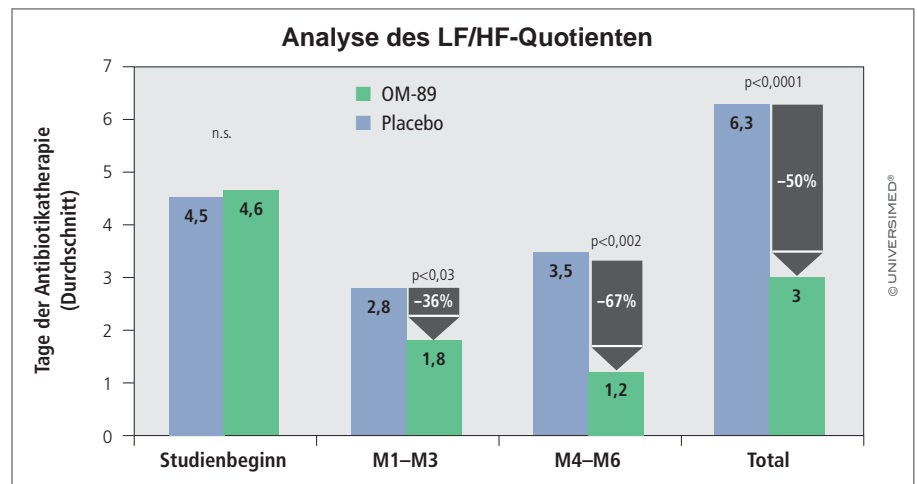


Abb. 1: Signifikante Reduktion des Antibiotikabedarfs unter OM-89 (nach Schulman CC et al, 1993<sup>7</sup>)

durchgeführten randomisierten Studie an 166 Patienten mit rHWI eine Reduktion des Antibiotikabedarfs um insgesamt 50% ( $p<0,0001$ ) sowie eine signifikante Reduktion der Infektionsperioden um 49% zu allen Evaluationszeitpunkten nachgewiesen (Abb. 1). Auch in einer Langzeitstudie<sup>8</sup> und in einer Metaanalyse<sup>9</sup> mit 1.000 rHWI-Patienten wurden diese Effekte bestätigt. Der Anteil an Studienteilnehmern, die kein Rezidiv entwickelt hatten, war unter OM-89 um 20% höher als in der Placebogruppe. Erfreulicherweise war die Rate an Nebenwirkungen in beiden Gruppen vergleichbar.

Auch bei Schwangeren ( $n=68$ ) konnte der prophylaktische Effekt von OM-89 im Rahmen einer offenen Pilotstudie<sup>10</sup> nachgewiesen werden. Nur bei 19,4% der Probandinnen wurde während der Studienperiode (Beginn der Einnahme zwischen der 16. und 28. SSW, Dauer bei durchgehender Einnahme von 1 Kapsel täglich bis zur Entbindung) eine HWI diagnostiziert. Im Gegensatz dazu betrug dieser Wert in den 6 Monaten vor Studienstart 52,5% ( $p=0,0002$ ). Außerdem wurde unter OM-89 ein deutlicher Rückgang der Dysurie erzielt.

#### Unter OM-89 sind die Einschränkungen in der Lebensqualität reversibel

Patienten mit rHWI leiden nicht nur unter Schmerzen, die sich in weiterer Folge auf Sexualverhalten und Partnerschaft auswirken können, auch die

Angst vor erneuten HWI-Episoden sowie Einschränkungen in den täglichen Aktivitäten tragen massiv zur Reduktion der Lebensqualität (QoL) bei. In einer prospektiven, 6 Monate dauernden Beobachtungsstudie<sup>11</sup> an 575 Patienten mit auswertbaren Daten konnten unter OM-89 plus dem besten „standard of care“ (SOC) neben einer klinisch relevanten numerischen Reduktion der Harnwegsinfekte um 60% auch signifikante Verbesserungen der QoL festgestellt werden. Die QoL wurde zu Studienbeginn und nach 6 Monaten mittels der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) und der Leicester-Skala zur Evaluierung von HWI-assoziierten Symptomen erfasst. Laut HADS-Score wiesen 62% der Patienten bei Studienstart eine milde Depression und/oder eine Angststörung auf. Der Leicester-Skala war zu entnehmen, dass 74% Einschränkungen in den Alltagsaktivitäten hatten. Die Auswertungen der Daten von 575 Patienten am Studieneinde ergaben, dass unter Therapie eine Verbesserung des HADS-Scores um 32% erzielt werden konnte ( $p<0,001$ ). Diese korrelierte in signifikantem Ausmaß mit der Reduktion der Infektionsperioden. Im Bereich der Alltagsaktivitäten wurde eine Verbesserung um 33% festgestellt. Ebenso konnten eine Verbesserung im Leicester-Score, und zwar um 44% gegenüber dem initialen Wert, und parallel dazu eine signifikante Abnahme der Zystitiden nachgewiesen werden ( $p=0,02$ ).

#### Fazit

Die zunehmende Entwicklung von Resistenzen gegenüber Antibiotika zwingt zum Umdenken, die Verfügbarkeit alternativer Strategien für die Behandlung und die Prävention von rHWI ist daher umso relevanter. Mit OM-89 können nicht nur die Anzahl der Infektionen und der Antibiotikabedarf in signifikantem Ausmaß reduziert, sondern auch die QoL der Betroffenen entscheidend verbessert werden. ■

#### Literatur:

- Münst et al: Hausarzt Praxis 2013; 8: 28-32
- S-3-Leitlinie Harnwegsinfektionen awmf-register-Nr. 043/044 [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/043-044I\\_S3\\_Harnwegsinfektionen.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-044I_S3_Harnwegsinfektionen.pdf)
- Hooton T et al: N Engl J Med 1996; 335: 468-474
- EAU-Guidelines für urologische Infektionen 2013, [http://www.uroweb.org/gls/pdf/18\\_Urological%20infections\\_LR.pdf](http://www.uroweb.org/gls/pdf/18_Urological%20infections_LR.pdf) (Zugriff: 12. September 2014)
- Jepson RG et al: Cochrane Database Syst Rev 2012; 10:CD001321
- Fachinformation Uro-Vaxom®, Stand: Februar 2011. <http://portal.dimdi.de/lamispb/doc/pei/Web/2612234-spcde-20110201.pdf> (Zugriff: 12. 9. 2014)
- Schulman CC et al: J Urol 1993; 150: 917-921
- Bauer HW et al: Eur Urol 2005; 47: 542-548
- Naber KG et al: Int J Antimicrob Agents 2009; 33: 111-119
- Baertschi R et al: Int J Immunother 2003; 19: 25-31
- Renard J et al: Int J Gynecol Obstet 2012; 119 (Suppl 3): S727

Bericht:

Mag. Dr. Anita Schreiberhuber

# PEP und Infektionsrisiko nach Vergewaltigung

Vergewaltigungen finden häufiger statt, als man denkt: Im Jahre 2011 lieferte die Österreichische Prävalenzstudie zur Gewalt an Männern und Frauen<sup>1</sup> erschreckende Zahlen: So wird nahezu jede dritte Frau und jeder elfte Mann irgendwann Opfer von sexueller Gewalt. Hinsichtlich einer allgemeinen Empfehlung einer postexpositionellen HIV-Prophylaxe nach Vergewaltigungen besteht bislang allerdings keine Einigkeit.



A. Zoufaly, Wien

Aus der Prävalenzstudie zur Gewalt an Männern und Frauen aus dem Jahr 2011<sup>1</sup> ging hervor, dass insgesamt 7% der befragten Frauen und 1% der Männer im Laufe ihres Lebens Opfer einer Vergewaltigung geworden waren. Bei 30% der betroffenen Frauen entstanden dabei Verletzungen am Genital oder andere offene Wunden. Nur knapp ein Viertel der betroffenen Frauen und 14% der betroffenen Männer haben danach medizinische Behandlung in Anspruch genommen. In dieser Befragung blieb unklar, wie häufig die vergewaltigende Person dem Bekanntenkreis entstammte oder komplett unbekannt war. Demnach kann auch nicht abgeschätzt werden, wie häufig der HIV-Serostatus der Indexperson bekannt ist oder in Erfahrung gebracht werden kann. Klar ist aber, dass einerseits nur ein Bruchteil der Vergewaltigungsdelikte zur Anzeige gebracht wird und somit eine Täterperson überhaupt ausgeforscht werden kann (die sich dann auch einem freiwilligen HIV-Test unterzieht). Andererseits werden medizinische Beratung und Hilfe, die auch eine Aufklärung zum Thema HIV-Transmissionsrisiko und Indikation einer postexpositionellen Prophylaxe zum Ziel hat, nur von wenigen Opfern überhaupt in Anspruch genommen. Der Umstand, dass es auf diesem Wege zu relativ wenigen HIV-Neuansteckungen kommt, kann also nur an der zur-

zeit insgesamt niedrigen HIV-Prävalenz der Allgemeinbevölkerung liegen. Genaue Zahlen fehlen hier aber. Die Wahrscheinlichkeit einer HIV-Übertragung kann aber wesentlich höher sein, wenn die Indexperson einer Risikogruppe mit einer höheren HIV-Prävalenz, wie z.B. i.v. Drogengebrauchern, homo-/bisexuellen Männern, Migranten aus Hochprävalenzländern, angehört.

## Risiko der HIV-Übertragung nach sexueller Exposition

Die Wahrscheinlichkeit der HIV-Übertragung hängt von der Art und Dauer der Exposition und der übertragenen Virusmenge im Blut, der Samen- bzw. Vaginalflüssigkeit ab. Bei sexuellen Expositionen mit HIV-positiven Partnern/Partnerinnen wird von einem mittleren Ansteckungsrisiko von 1 auf 100 bzw. 1.000 Kontakte ausgegangen. Weist die Indexperson eine sehr hohe Viruskonzentration auf, wie zum Beispiel im Rahmen einer akuten HIV-Infektion, steigt dieses Risiko jedoch an. Weiters ist das Risiko bei rezeptivem Analverkehr höher als bei insertivem und beides höher als bei rein vaginalem GV (Tab. 1). Aufgrund der relativ hohen HIV-Prävalenz unter homosexuellen Männern in Großstädten (die Untersuchungen wurden in US-amerikanischen Großstädten durchgeführt) ergibt sich schon

bei ungeschütztem rezeptivem Analverkehr mit einem Partner mit unbekanntem HIV-Serostatus ein relativ hohes mittleres Ansteckungsrisiko von 1:370, was eine postexpositionelle Prophylaxe (PEP) in jedem Fall rechtfertigt. Andererseits ist die Ansteckungswahrscheinlichkeit sehr gering, wenn die Indexperson erfolgreich mit einer antiretroviralen Therapie behandelt ist und die Virusmenge im Blut (aber oft auch in anderen Körperflüssigkeiten) unter der Nachweisgrenze liegt.

## Wirkungsweise einer PEP

Eine PEP kann das Ansteckungsrisiko nach sexuellem Kontakt mit einer HIV-positiven Person minimieren. Im Rahmen einer vaginalen oder analen sexuellen Exposition kommt es innerhalb von zwei Stunden zum Andocken des Virus an die Vaginal- bzw. Darmschleimhautzelle. Innerhalb von 12 Stunden kommt es in Tierexperimenten zum Transfer der HIV-RNA in die Wirtszelle und innerhalb von 12 weiteren Stunden zur Produktion von neuen Viruspartikeln. Die Infektion ist somit vollzogen. Durch eine PEP wird ein Wirkstoffspiegel in der Wirtszelle bzw. extrazellulär aufgebaut, der die Infektion verhindert. Klar ist, dass eine PEP umso besser hilft, je früher sie verabreicht wird, idealerweise innerhalb von zwei Stun-

Das **1**  
INI-basierte  
STR mit  
TVD-Backbone<sup>1</sup>

# Performance, die mehr bewegt.

## STRIBILD®: Das Gesamtkonzept.

- Schnelle und robuste Wirksamkeit für ein breites Patientenspektrum<sup>1-5</sup>
- Hohe Therapietreue aufgrund überzeugender Verträglichkeit<sup>2-5</sup>
- Der neue STR-Standard für Ihre HIV-Patienten

### 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 60

## STRIBILD®

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



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 Serumphosphat Spiegel 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.

den. Ohne PEP lässt sich bereits 72 Stunden nach Exposition eine zelluläre Immunantwort gegen HIV darstellen, die Verabreichung einer PEP nach diesem Zeitpunkt kann eine Infektion nicht mehr verhindern. Eine PEP besteht üblicherweise aus drei antiretroviral wirksamen Medikamenten. Durch diese Kombinationspartner werden verschiedene Schritte der Virustranskription und Integration in der Wirtszelle effektiv gehemmt. Der guten theoretischen Wirksamkeit stehen aber Nebenwirkungen wie Übelkeit, Durchfall und Abgeschlagenheit gegenüber. Durch den Einsatz von neuartigen gut verträglichen Wirkstoffkombinationen rücken die Nebenwirkungen aber zunehmend in den Hintergrund.

**Indikation für eine PEP**

Die aktuellen Leitlinien<sup>2</sup> empfehlen eine PEP bei vaginalem oder analem

Geschlechtsverkehr mit einer bekannt HIV-positiven Person, sofern die Person unbehandelt oder unzureichend behandelt ist oder der Behandlungsstatus nicht zu eruieren ist.

Weiters sollte eine PEP angeboten werden nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr zwischen Männern bzw. mit Personen, die Hochrisikogruppen angehören (aktiv i.v. Drogengebraucher, bisexuelle Personen, Migranten aus Hochprävalenzgebieten). Es gibt keine Empfehlung bei ungeschütztem heterosexuellem GV (auch mit Sexarbeiterinnen) aufgrund der niedrigen HIV-Prävalenz in dieser Gruppe.

Keine Einigkeit gibt es bezüglich einer allgemeinen Empfehlung einer PEP nach Vergewaltigungen. Hier gilt es, im Einzelfall die Wahrscheinlichkeit einer HIV-Übertragung aufgrund der Art der sexuellen Exposition (anal/vaginal/blutig/verletzend/geschützt/ungeschützt), der Dauer und einer mög-

lichen Zugehörigkeit der Indexperson zur Hochrisikogruppe abzuschätzen.

In den aktuellen deutschen und österreichischen Leitlinien wird als Standard-PEP Raltegravir (Isentress) 1 Tablette zweimal täglich plus Truvada 1 Tablette einmal täglich über 28–30 Tage empfohlen, wobei in Einzelfällen von diesem Schema abgewichen werden kann.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass Vergewaltigungen häufiger passieren, als man denkt und nur selten medizinisch weiter abgeklärt werden. In jedem Fall muss die Indikation für eine HIV-PEP überprüft werden, aber auch an eine mögliche Ansteckung mit anderen sexuell übertragbaren Erkrankungen wie der Virushepatitis sollte gedacht werden. Ein Ansteckungsrisiko ergibt sich aus Art und Dauer der sexuellen Exposition sowie einem möglichen Hochrisikohintergrund der Indexperson. Zur Klärung und Risikoabschätzung sollte wenn möglich ein in der HIV-Medizin erfahrener Arzt hinzugezogen werden. Falls dies nicht unmittelbar möglich ist, empfiehlt es sich, im Zweifelsfall mit einer PEP zu beginnen, die nach späterer Klärung der Risikosituation wieder abgebrochen werden kann. Eine PEP ist nämlich dann am wirksamsten, wenn sie rasch, am besten innerhalb von zwei Stunden nach Exposition, begonnen wird. ■

*Literatur:*

<sup>1</sup> Kapella O et al: Gewalt in der Familie und im sozialen Umfeld. Österreichische Prävalenzstudie zur Gewalt an Frauen und Männern. Österreichisches Institut für Familienforschung, 2011

<sup>2</sup> Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG): Deutsch-Österreichische Leitlinien zur postexpositionellen Prophylaxe der HIV-Infektion. 2013

Art des Kontaktes/Partners	Infektionswahrscheinlichkeit je Kontakt
Ungeschützter rezeptiver Analverkehr mit infektiösem HIV-positivem Partner mit Ejakulation ohne Ejakulation	0,82% (0,24–2,76%)* Range 0,1–7,5% 1,43% (0,48–2,85) 0,65% (0,15–1,53)
Ungeschützter rezeptiver Analverkehr mit Partner mit unbekanntem HIV-Serostatus	0,27% (0,06–0,49)*
Ungeschützter rezeptiver Analverkehr mit Partner mit unbekanntem HIV-Serostatus unbeschnitten beschnitten	0,62% (0,07–1,68) 0,11% (0,02–0,24)
Ungeschützter insertiver Analverkehr mit Partner mit unbekanntem HIV-Serostatus	0,06% (0,02–0,19)*
Ungeschützter rezeptiver Vaginalverkehr mit HIV-positivem Partner	0,05–0,15%#
Ungeschützter insertiver Vaginalverkehr mit HIV-positivem Partner	Range 0,03–5,6%#
Oraler Sex	Keine Wahrscheinlichkeit bekannt, jedoch sind Einzelfälle, insbesondere bei Aufnahme von Sperma in den Mund, beschrieben
Die angegebenen Zahlenwerte geben lediglich grobe Anhaltspunkte * Seroinzidenzstudie bei homosexuellen Männern ins US-amerikanischen Großstädten # Partnerstudien bei serodiskordanten Paaren (überwiegend heterosexuell)	

Tab. 1: Risikowahrscheinlichkeit für die HIV-Übertragung<sup>2</sup>

Autor:  
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



Raltegravir

# Joker in der individualisierten HIV-Therapie

Unter den modernen antiretroviralen Therapien kann der HIV-positive Patient bei rechtzeitigem Therapiestart und konsequenter Durchführung mit einer normalen Lebenserwartung rechnen. Dies bedeutet auch, dass die Therapieplanung mit den Jahren zunehmend vorsichtiger gestaltet werden muss. Raltegravir (Isentress®) könnte hier Vorteile in Bezug auf Verträglichkeit und Interaktionspotenzial bieten, wie im Rahmen der am 13. Juni 2014 in Wien veranstalteten „HIV Academy“ festgestellt wurde.

## Der alternde HIV-Patient als Herausforderung

In der langjährigen Betreuung des HIV-positiven Patienten ergeben sich heutzutage neue Problemstellungen: altersbedingte Komorbiditäten sowie Medikamenteninteraktionen spielen zunehmend eine wichtige Rolle. Prof. Dr. Jürgen Rockstroh, Medizinische Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinikum Bonn, betonte, dass der betreuende Arzt dann auch zum Ansprechpartner bezüglich anderer Erkrankungen wie Arthrosen, Typ-2-Diabetes oder Tumorerkrankungen wird. Gleichzeitig fehlen Standards, etwa in Bezug auf Tumor-

surveillance-Programme, weshalb eine intensivere Beschäftigung mit möglichen Angeboten für den Patienten nach Rockstrohs Einschätzung wichtig wäre. Die Alterung der durchschnittlichen HIV-positiven Population schlägt sich auch in der Todesursachenstatistik nieder: Beispielsweise ist die Mortalität durch Aids-assoziierte Ereignisse in der Schweiz zwischen den Zeiträumen 1996–2004 und 2005–2009 von ca. 41% auf 16,4% zurückgegangen, während der Anteil nicht Aids-assoziiierter Malignome einen Anstieg von 0 auf 19,1% gezeigt hat.<sup>1</sup> Diese Krebserkrankungen sind aktuell die häufigste infektionsunabhängige Todesursache des HIV-positiven Patienten (Abb. 1). Die Bedeutung kardiovaskulärer Komplikationen hat sich nicht geändert, interessanterweise kam es jedoch zu einer Reduktion von Todesfällen durch Lebererkrankungen von 16 auf 9%. Wie Rockstroh ausführte, lässt sich die HIV-bedingte raschere Fibroseprogression offensichtlich durch eine frühzeitige Immunrekonstitution abfedern.

tiven Patienten (Abb. 1). Die Bedeutung kardiovaskulärer Komplikationen hat sich nicht geändert, interessanterweise kam es jedoch zu einer Reduktion von Todesfällen durch Lebererkrankungen von 16 auf 9%. Wie Rockstroh ausführte, lässt sich die HIV-bedingte raschere Fibroseprogression offensichtlich durch eine frühzeitige Immunrekonstitution abfedern.

## Integrasehemmer im Vergleich

Zwecks Erreichen einer Langzeitkontrolle und Sicherstellung der langfristigen Verträglichkeit ist es daher essenziell, die moderne HIV-Therapie in Übereinstimmung mit Komorbiditäten, Lebensstil und Patientencharakteristika individuell auszuwählen. Dank der rasanten Entwicklungen auf dem Gebiet der HIV-Therapie kann dabei aus einem großen Armamentarium geschöpft werden: Die Integrasehemmer Raltegravir (RAL; Isentress®), geboostertes Elvitegravir (EVG/c) und Dolutegravir (DTG) punkten durch ihr günstiges Lipidprofil. RAL kann zusätzlich mit anderen Vorteilen, wie dem geringsten Potenzial für Medikamenteninteraktionen, aufwarten; ein gewisser Nachteil besteht in der Notwendigkeit der zweimal täglichen Einnahme. EVG/c und DTG hemmen in stärkerem Ausmaß als RAL die tubuläre Sekretion von Kreatinin, auch ist bei den beiden Substanzen im Ge-

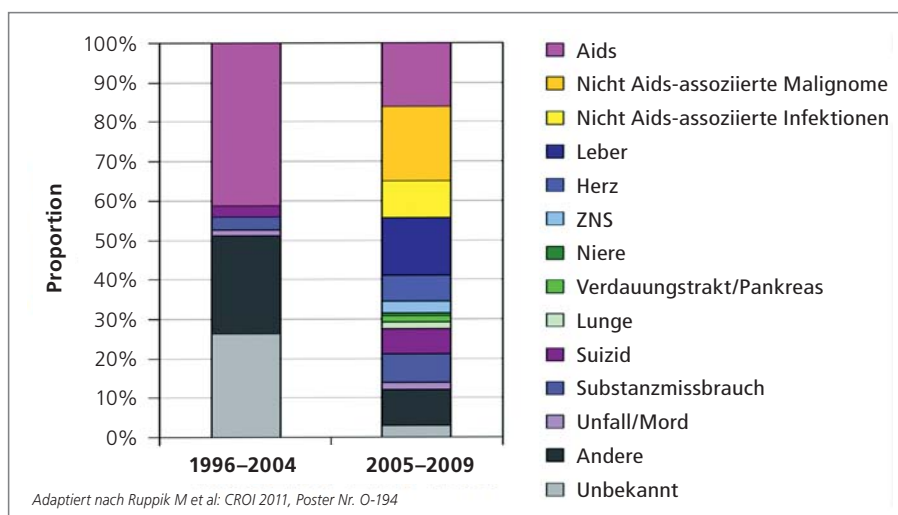


Abb. 1: Todesursachenstatistik über HIV-positive Patienten für den Zeitraum 1996–2009 (Schweiz)

gensatz zu RAL die Datenlage für Late Presenters, Frauen und Patienten mit HCV-Koinfektion limitiert.

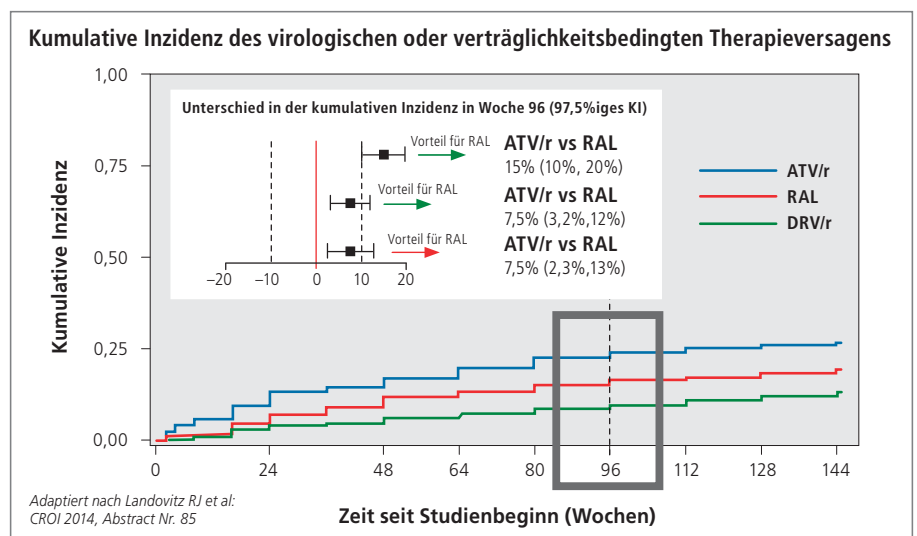
Rockstroh präsentierte einige klinische Vergleichsstudien von Integrasehemmern mit geboosterten Proteasehemmern. In der offenen ACTG-5257-Studie gelangten bei insgesamt 1.809 Patienten entweder RAL, geboostertes Atazanavir (ATV/r) oder geboostertes Darunavir (DRV/r) jeweils in Kombination mit Emtricitabin (FTC)/Tenofovir (TDF) zur Anwendung.<sup>2</sup> Im Hinblick auf die Inzidenz des virologischen Versagens zeigten sich unter den drei Schemata bis Woche 144 keine Unterschiede.

Dagegen fand sich ein Vorteil für RAL in Bezug auf die Inzidenz des Therapieversagens aufgrund von Nebenwirkungen. Wie Rockstroh festhielt, wurde unter ATV/r die höchste Therapieabbruchrate gesehen, unter RAL die niedrigste. Bei einer Kombination beider Endpunkte erwies sich RAL als den beiden anderen Schemata überlegen (Abb. 2). Unter ATV/r wurden vor allem gastrointestinale Nebenwirkungen und Ikterus/Hyperbilirubinämie häufig beobachtet. Angesichts einer lebenslangen Behandlung sind dies Faktoren, die über einen Therapiewechsel entscheiden.

### Aspekte der Therapiewahl

Eine andere Studie testete EVG/c plus FTC/TDF als Single-Tablet-Regime (STR) versus ATV/r plus FTC/TDF.<sup>3</sup> Hinsichtlich des virologischen Ansprechens fand sich kein Unterschied zwischen den beiden Armen; die Nichtunterlegenheit des STR konnte zu jedem Zeitpunkt gezeigt werden. Gleichzeitig wurde Diarrhö im Prüfarm etwas seltener verzeichnet, und im Hinblick auf die Häufigkeit von Ikterus resultierte eine markante Reduktion.

Die an therapienaiven Patienten durchgeführte laufende Phase-III-Studie FLAMINGO prüft DTG im Vergleich zu DRV/r, jeweils zusammen mit zwei nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren.<sup>4</sup> In Bezug auf das virologische Ansprechen manifestierte sich eine überlegene Wirksamkeit von DTG, die jedoch im Wesentlichen auf der besseren Verträglichkeit fußte. Unter DRV wurde eine vergleichsweise höhere Zahl an Therapieabbrüchen beobachtet.



**Abb. 2:** Kumulative Inzidenz des virologischen oder verträglichkeitsbedingten Therapieversagens: Vorteil des RAL-basierten Schemas gegenüber ATV/r und DRV/r

tet. Die direkte Gegenüberstellung von RAL und DTG war Gegenstand der SPRING-2-Studie.<sup>5</sup> Darin fanden sich bis Woche 48 im Wesentlichen idente biologische Ansprechraten unter den beiden Therapien.

Im Zusammenhang mit der Auswahl des passenden Integrasehemmers hob Rockstroh hervor, dass für jüngere und hochaktive Patienten der Einfachheit der Therapie in Form von Fixdosiskombinationen prinzipiell Bedeutung zukommt. Bei älteren Patienten unter Multimedikation tritt dieser Aspekt jedoch gegenüber der Vermeidung von Interaktionen und einer hohen Verträglichkeit in den Hintergrund: Hier bietet sich RAL an, ebenso wie bei Patienten mit Kreatininerhöhung.

### Interaktionen & Co

Hinsichtlich etwaiger Komedikation zusätzlich zur antiretroviralen Therapie sind diverse pharmakokinetische Aspekte zu beachten. Relevanz besitzen in diesem Kontext CYP3A4-Induktoren (z.B. Antikonvulsiva, Rifampicin, Johanniskraut, Ginkgo, Pioglitazon, Dexamethason), CYP3A4-Inhibitoren (Antimykotika, Antibiotika, Säureblocker, Zytostatika, Tyrosinkinasehemmer) sowie CYP3A4-Substrate, die über das Enzym abgebaut werden (z.B. Quetiapin). Innerhalb dieser Gruppen stehen zum Teil Alternativen zur Verfügung, wie die Pharmazeutin Leonie Meemken, Wien, erklärte. Wenn Alternativen feh-

len, sind Integrasehemmer wie DTG und RAL Mittel der Wahl.

Die Expertin brachte unter anderem ein Fallbeispiel eines mit EFV plus FTC/TDF behandelten Patienten, der aufgrund einer chronischen myeloischen Leukämie mit dem als CYP3A4-Inhibitor wirksamen Tyrosinkinasehemmer Imatinib behandelt worden war. Nebenwirkungen von Imatinib und EFV machten einen Wechsel auf Lopinavir notwendig, diese Therapie wurde aber ebenfalls nicht vertragen. Schließlich erfolgte ein Switch auf RAL, woraufhin die für den Patienten belastende Diarrhö verschwand und eine effiziente Imatinib-Behandlung möglich wurde.

Wie Meemken betonte, ist bei den Integrasehemmern das Augenmerk auf die Möglichkeit einer Chelatbildung mit zweiwertigen Kationen zu legen. Diesbezüglich sollen bei Einnahme von magnesium- und aluminiumhaltigen Antazida ausreichend lange zeitliche Intervalle eingehalten werden, bei EVG und DTG gilt dies auch für Multivitaminpräparate, bei DTG zusätzlich noch für Eisen- und Kalziumsupplemente. ■

### Literatur:

- <sup>1</sup> Ruppik M et al: CROI 2011, Poster Nr. O-194
- <sup>2</sup> Landovitz RJ et al: CROI 2014, Abstract Nr. 85
- <sup>3</sup> DeJesus E et al: Lancet 2012; 379(9835): 2429-2438
- <sup>4</sup> Clotet B et al: Lancet 2014; 383: 2222-2231
- <sup>5</sup> Raffi F et al: Lancet 2013; 381(9868): 735-743

Bericht: Dr. Judith Moser  
Quelle: 2. HIV Academy 2014, 13. Juni 2014, Wien



# 15<sup>th</sup> International Workshop Clinical Pharmacology of HIV and HCV Therapy

Zur Arzneimittelinteraktion von HIV- und HCV-Therapeutika mit weiterer Begleitmedikation liegen zahlreiche neue Studienergebnisse vor, die im Rahmen des Workshops vom 19. bis 21. Mai in Washington, DC, präsentiert wurden. Der folgende Artikel fasst einige der interessantesten Highlights zusammen.



L. Meemken, Wien

## Aktuelles aus der HIV-Therapie-Forschung

„Arzneimittelinteraktionen sind vor allem mit der Begleitmedikation immer noch ein großes Thema.“ Das war der Tenor auch dieses Workshops. Eine retrospektive Studie evaluierte das Verschreibungsverhalten hinsichtlich Begleitmedikamenten bei 9.243 HIV-infizierten Patienten in fünf europäischen Ländern (Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien, England) in Bezug auf mögliche Interaktionen mit Stribild. 255 Medikamente wurden gefunden, die mit Stribild interagieren. 5 Arzneistoffe waren kontraindiziert. Dazu gehörten Salmeterol und Simvastatin. 29 Arzneistoffe bedürfen eines engen Monitorings. Hier lag Alprazolam an der Spitze.<sup>1</sup>

### Dolutegravir + Kalzium und Eisen

Integrasehemmer besitzen die Eigenschaft, mit Metallkationen Komplexe zu bilden, sodass z.B. Antazida die Resorption der Integrasehemmer verhindern können. Dieser Effekt ist klinisch relevant, aber unabhängig vom pH-Wert. Mit Protonenpumpenhemmern und H<sub>2</sub>-Blockern treten im Gegensatz zu Rilpivirin und Atazanavir keine Interaktionen auf. Mit Raltegravir wird das Kalzium-haltige Antazidum empfohlen, da Magnesium- und Aluminium-haltige Antazida in Verbindung mit Raltegravir kontraindiziert sind. Bei Elvitegravir und Dolutegravir sind

alle Antazida möglich. Hier ist aber ein Abstand von 6 Stunden vor und 2 Stunden nach der Dolutegravir-Einnahme einzuhalten. Bei der Einnahme von Dolutegravir ist zusätzlich zu beachten, dass Dolutegravir-Spiegel auch bei Kalzium- bzw. Eisenpräparaten um ein Drittel bzw. um die Hälfte sinken können. Sie sind in Antazida, Sucralfat, Abführmitteln, oralen Eisen- und Kalziumpräparaten sowie gepufferten Medikamenten enthalten. Bei diesen Präparaten ist ebenfalls unter Dolutegravir der beschriebene Abstand einzuhalten.

In Washington wurde eine pharmakokinetische (PK-) Studie vorgestellt, die zeigte, dass eine gemeinsame Einnahme von Dolutegravir mit Kalzium oder Eisen zum Essen möglich ist. Dieses Ergebnis schafft für Patienten bezüglich ihrer Einnahmegewohnheiten eine Erleichterung.<sup>2</sup>

### Onkologie: ART und Tyrosinkinasehemmer (PK-Modell mit Erlotinib)

Die Kombinierbarkeit der ART mit Zytostatika ist aufgrund überlappender Toxizitäten wie z.B. Neutropenie oder Neurotoxizität und der erhöhten Zytostatika-Spiegel mit HIV-Proteasehemmern (HIV-PI) bzw. toxischer Zytostatika-Metaboliten unter NNRTI wie Efavirenz und Nevirapin schwierig. Die Pharmakologen sind sich einig, dass die ART während einer Chemotherapie beibehalten werden sollte,

weil damit die Ansprechraten und die Überlebenschancen verbessert werden. Doch Dosisanpassungsstudien zur Kombinierbarkeit mit HIV-PI, Cobicistat und NNRTI fehlen. Das therapeutische „drug monitoring“ (TDM) für Zytostatika ist nicht überall etabliert. Dr. Alice Tseng, Toronto, fasste in ihrem Vortrag zusammen, welche ersten Dosisanpassungsdaten es beispielsweise für die Kombination von Tyrosinkinasehemmern mit CYP3A4-Inhibitoren bzw. -Induktoren gibt (Tab. 1). Moltó et al stellten ein pharmakokinetisches Modell vor, in dem die Dosisfindung von Erlotinib 150mg QD unter Ritonavir (RTV) 100mg QD simuliert wurde. Eine „Steadystate“-Erlotinib- und -RTV-Plasmakonzentration wurde an einer virtuellen Population von 50 Individuen mit und ohne RTV simuliert und der Effekt einer reduzierten Erlotinib-Dosis unter RTV evaluiert. In der Ausgangsdosis wurden 3-, 2,5- und 2,7-fach erhöhte C<sub>trough</sub>-, C<sub>max</sub>- und AUC-Spiegel gefunden, die durch eine Dosisreduktion von Erlotinib auf 50mg gesenkt werden konnten. Erlotinib-C<sub>trough</sub>-, C<sub>max</sub>- und -AUC sanken um 3%, 19% und 22% und erreichten damit Spiegel, die vergleichbar mit Erlotinib 150mg alleine waren. Diese Resultate müssen nun in der klinischen Praxis weiter evaluiert werden. Doch solange die Datenlage unklar ist, sind Integrasehemmer wie Raltegravir und Dolutegravir mit einer Chemotherapie einfacher zu handhaben.<sup>3, 4</sup>

**Neue orale Antikoagulanzen (NOAC): Ritonavir und Dabigatran**

Die NOAC sind kontraindiziert mit HIV-PI aufgrund ihres hemmenden Effektes auf CYP3A4, über das Apixaban und Rivaroxaban abgebaut werden. Dabigatran wird über das P-Glykoprotein transportiert, das ebenfalls von HIV-PI gehemmt wird und, bis es PK-Daten gibt, mit HIV-PI vermieden werden sollte. Zur Kombinierbarkeit von RTV und Dabigatran wurde eine PK-Studie initiiert, die den Einfluss einer separaten Gabe von Dabigatran 2 Stunden vor und 6 Stunden nach der RTV-Gabe untersuchte. Die Ergebnisse waren unerwartet. Ein 13%iger Abfall der Dabigatran-AUC wurde unter der separaten Gabe gefunden, ein 6%iger Abfall bei gleichzeitiger Gabe. Weitere Daten werden benötigt, um die Kombinierbarkeit zu definieren.<sup>5</sup>

**Nephrotoxizität: Dosisreduktion von Tenofovir unter einem HIV-PI?**

Durch die Zulassung der Tenofovir-(TDF)-Kinderdosis 200mg und 250mg wurde erneut die Diskussion entfacht, ob eine reduzierte TDF-Dosis die Interaktion mit den HIV-PI wie LPV/r, DRV/r und ATV/r kompensieren würde.

In den PK-Studien stiegen TDF-C<sub>max</sub>, -AUC und -C<sub>min</sub> signifikant unter LPV/r (15%, 32% und 51%), ATV/r (34%, 37% und 29%) und DRV/r (24%, 22% und 37%) an. Dabei fällt auf, dass TDF-C<sub>min</sub> am stärksten ansteigt. Für die Kinderdosis von 250mg wurden unter LPV/r, ATV/r und DRV/r immer noch höhere C<sub>min</sub>-Werte prognostiziert als mit TDF 300mg unter EFV. Erst die Kinderdosis von 200mg Ten-

ofovir mit LPV/r prophezeite Bioäquivalenz mit TDF 300mg unter EFV. Für DRV/r und ATV/r werden ähnliche Ergebnisse vorausgesagt. Die TDF-AUC liegt um 8–18% niedriger, doch in den Bioäquivalenzlimits. Damit könnte das Risiko von TDF-assoziierten renalen Nebenwirkungen reduziert werden, während die Effektivität gegeben ist. Diese Überlegungen müssen durch PK-Studien und Analysen der intrazellulären Triphosphatkonzentration noch belegt werden.<sup>6</sup>

**Neue Kombination:**

**Darunavir + Cobicistat**

Die Pharmakokinetik, Sicherheit und Effektivität von Darunavir/Cobicistat (800/150mg QD) wurde bei 313 HIV-infizierten Patienten ohne Darunavir-assoziierte Resistenzmutationen evaluiert. Die PK-Daten und die virologische bzw. immunologische Antwort waren vergleichbar mit den historischen Daten von DRV/r. Die „Once daily“-Gabe war verträglich und sicher.<sup>7</sup>

**Rilpivirin/Tenofovir/Emtricitabin (RPV/TDF/FTC) zur Mahlzeit?**

Dass RPV/TDF/FTC mit dem Essen eingenommen werden sollte, wird in dieser PK-Studie mit 15 Patienten aus Uganda klar. RPV/TDF/FTC wurde nüchtern, mit wenig Essen (353kcal) und mit einer moderaten Mahlzeit (589kcal) eingenommen. Die Mahlzeiten enthielten gedämpfte Kochbananen. Im nüchternen Zustand waren die RPV-Spiegel signifikant niedriger (AUC sank um 16%) als mit einer Mahlzeit. Dabei war es gleichgültig, ob es sich um eine leichte oder moderate Mahlzeit handelte.<sup>8</sup>

**Malariatherapie: Nevirapin und Artemether/Lumefantrin (80/480mg BID)**

Nun gibt es auch PK-Daten zur Kombination mit Nevirapin (NVP). Bei 11 HIV-infizierten Patienten aus Nigeria sanken die Artemether-Spiegel um 65% und die von Lumefantrin um 60%. Aufgrund des erhöhten Risikos von subtherapeutischen Artemether/Lumefantrin-Spiegeln sollte über Alternativen nachgedacht werden.<sup>9</sup>

**Aktuelles aus der HCV-Therapie-Forschung**

Boehringer Ingelheim hat die Zulassungsanträge für die Interferon-haltige Tripeltherapie mit Faldaprevir zurückgezogen, da es keine medizinische Notwendigkeit für eine Interferon-haltige Hepatitis-C-Therapie mehr gibt. Daclatasvir von BMS ist zugelassen. In greifbarer Nähe sind ABT450/r/Ombitasvir plus Dasabuvir, Daclatasvir/Asunaprevir und Sofosbuvir/Ledipasvir.

**ART und Ledipasvir/Sofosbuvir**

Ledipasvir ist ähnlich wie Sofosbuvir eine Substanz, die nicht intensiv über das Isoenzym CYP3A4 abgebaut wird, sodass das Interaktionspotenzial wahrscheinlich gering ist. Ledipasvir wird zu 98% unverändert über den Stuhl ausgeschieden. Es ist ein Substrat des P-Glykoproteins und ein leichter Inhibitor dieses Transportermoleküles. Es inhibiert wie auch einige HIV-PI den organischen Anionen-Transporter OATP1B1/1B3 und kann evtl. mit einigen Begleitmedikamenten interagieren.<sup>10</sup> In PK-Studien mit 28 Gesunden sanken unter Ledipasvir (90mg QD) und RAL (400mg BID) die RAL-Spiegel geringfügig (<20%). Bei der Kombination Ledipasvir/Sofosbuvir (90/400mg QD) und EFV/FTC/TDF (600/200/300mg QD) bei 29 Patienten sank die Ledipasvir-Konzentration um 34% und die TDF-Konzentration stieg 1,8- bis 2,6-fach an. Auch in der Kombination mit RPV/FTC/TDF (25/200/300mg QD) bei 29 Probanden stiegen die TDF-Spiegel 1,3- bis 1,9-fach an. Der Anstieg der TDF-Spiegel war vergleichbar mit dem unter einem RTV-geboosterten Regime. Da dabei auch keine Dosisanpassung vorgenommen wird, sieht es bei diesen ersten Da-

Tyrosinkinasehemmer	CYP3A4-Inhibitoren	CYP3A4-Induktoren
Dasatinib	Dosisreduktion auf 20 oder 40mg/Tag; auf Toxizitäten achten	Nicht empfohlen
Erlotinib	Vorsicht, Dosisreduktion bei Toxizität (auf 50mg bei RTV 100mg)	Evtl. von 150mg auf 450mg/Tag
Imatinib		Dosiserhöhung von mindestens 50% und monitorieren
Lapatinib	Dosisreduktion von 1.250mg auf 500mg/Tag	Dosiserhöhung evtl. von 1.250mg auf 4.500mg/Tag
Nilotinib	Dosisreduktion von 400mg BID zu QD; auf QT-Verlängerung achten	

Tab. 1: Übersicht zur Überlegung der Dosisanpassung der Tyrosinkinasehemmer unter CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren<sup>4</sup>



# Neue Maßstäbe setzen

## Statistisch überlegene Wirksamkeit in drei Studien<sup>1-3</sup>

- Schnelle und anhaltende Wirksamkeit<sup>1-5</sup>
- Hohe Resistenzbarriere<sup>1-5</sup>
- Im Allgemeinen gut verträglich mit wenig Therapieabbrüchen<sup>1-5</sup>
- Einfach einmal täglich einzunehmen<sup>6\*</sup>

Jetzt in der gelben Box (RE1)!

### 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 2 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.

\*Für Patienten mit Resistenz gegen die Integraseklasse (dokumentiert oder klinisch vermutet) wird die Tivicay Einnahme einer 50 mg Tablette zweimal täglich empfohlen.<sup>6</sup>

References: 1. Walmsley S *et al.* *N Engl J Med.* 2013;369(19):1807-1818. 2. Raffi F *et al.* *Lancet.* 2013;381(9868):735-743. 3. Raffi F *et al.* *Lancet Infect Dis.* 2013;13(11):927-935. 4. Feinberg J *et al.* *ICAAC.* September 10-13, 2013. Denver, Colorado. 5. Cahn P *et al.* *Lancet.* 2013;382(9893):700-708. 6. TIVICAY (dolutegravir) Summary of Product Characteristics, 11/2013.

AT/DLG/0062/14, Stand September 2014



WORKING ON BEHALF OF  
ViiV HEALTHCARE IN HIV

TIVICAY is a registered trademark of the  
ViiV Healthcare group of companies.  
©2013 ViiV Healthcare group of companies  
All rights reserved.



ten so aus, als ob Ledipasvir/Sofosbuvir mit EFV, RPV, RAL und dem Backbone FTC/TDF kombiniert werden könnte.<sup>11</sup>

### Wie reagiert die fixe Ledipasvir/Sofosbuvir-Formulierung auf Antazida und Mahlzeiten?

In einer Studie mit 28 Probanden, die LDV/SOF nüchtern, mit einer moderaten Mahlzeit oder einem kalorienreichen Essen bekamen, stiegen Sofosbuvir-AUC und  $C_{max}$  2- bzw. 3-fach unter dem Essen an. Dieser Anstieg wurde aber nicht als klinisch relevant eingestuft.

Aus den PK-Studien, in denen Famotidin 40mg gleichzeitig oder versetzt mit LDV/SOF und Omeprazol mit oder ohne LDV/SOF gegeben wurde, konnte Folgendes geschlussfolgert werden: LDV/SOF kann mit Famotidin und anderen  $H_2$ -Blockern bis zu einer Famotidin-Dosis von 40mg zweimal täglich eingenommen werden und ein Protonenpumpenhemmer mit einer vergleichbaren Dosis von Omeprazol 20mg gleichzeitig oder bis zu 2 Stunden nach der Einnahme von LDV/SOF.<sup>12</sup> ■

#### Literatur:

- <sup>1</sup> Rogatto F et al: Co-prescription of non-HIV medications in HIV-infected individuals in five European countries and the possible impact of interaction with Stribild® (FTC/TDF/EFV/Cobi). 15<sup>th</sup> International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV and Hepatitis Therapy, May 19-21, 2014, Washington, DC, Abstract P\_24
- <sup>2</sup> Song I et al: The effect of calcium and iron supplements on the pharmacokinetics of dolutegravir in healthy subjects. 15<sup>th</sup> International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV and Hepatitis Therapy, May 19-21, 2014, Washington, DC, Abstract P\_13
- <sup>3</sup> Moltó J et al: Simulation of the interaction between erlotinib and ritonavir using a physiologically based pharmacokinetic model. 15<sup>th</sup> International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV and Hepatitis Therapy, May 19-21, 2014, Washington, DC, Abstract PP\_01
- <sup>4</sup> Tseng A et al: Care-based drug-drug interaction: oncology. 15<sup>th</sup> International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV and Hepatitis Therapy, May 19-21, 2014, Washington, DC, Presentation
- <sup>5</sup> Gordon L et al: Influence of separated and concomitant administration of ritonavir on the anticoagulant effect of dabigatran etexilate in healthy volunteers. 15<sup>th</sup> International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV and Hepatitis Therapy, May 19-21, 2014, Washington, DC, Abstract PP\_14
- <sup>6</sup> Hill A et al: Should the dose of tenofovir be reduced to 200-250 mg/day, when combined with protease inhibitors? 15<sup>th</sup> International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV and Hepatitis Therapy, May 19-21, 2014, Washington, DC, Abstract PP\_55
- <sup>7</sup> Kakuda T et al: PK and PD of darunavir 800 mg QD when coadministered with cobicistat 150 mg QD in HIV-1

infected patients with no darunavir RAMs: GS-US-216-0130 week 48. 15<sup>th</sup> International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV and Hepatitis Therapy, May 19-21, 2014, Washington, DC, Abstract P\_49

- <sup>8</sup> Lamorde M et al: Effect of food on the steady-state pharmacokinetics of rilpivirin when administered as a fixed-dose combination in HIV-1 infected Ugandan adults. 15<sup>th</sup> International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV and Hepatitis Therapy, May 19-21, 2014, Washington, DC, Abstract P\_25
- <sup>9</sup> Fehintola FA et al: Reduced artemether-lumefantrine exposure in HIV-infected Nigerian subjects on nevirapine-based antiretroviral therapy. 15<sup>th</sup> International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV and Hepatitis Therapy, May 19-21, 2014, Washington, DC, Abstract P\_03
- <sup>10</sup> Annaert P et al: Interaction of HIV protease inhibitors with OATP1B1, 1B3, and 2B1. *Xenobiotica* 2010; 40: 163-76
- <sup>11</sup> German P et al: Effect of food and acid reducing agents on the relative bioavailability and pharmacokinetics of ledipasvir/sofosbuvir fixed dose combination tablet. 15<sup>th</sup> International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV and Hepatitis Therapy, May 19-21, 2014, Washington, DC, Abstract P\_15
- <sup>12</sup> German P et al: Drug interaction between direct acting anti-HCV antivirals sofosbuvir and ledipasvir and antiretrovirals. 15<sup>th</sup> International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV and Hepatitis Therapy, May 19-21, 2014, Washington, DC, Abstract O\_6

Autorin:

Leonie Meemken, Pharmazeutin  
E-Mail: [info@meettheexperts.at](mailto:info@meettheexperts.at)  
Web: [www.meettheexperts.at](http://www.meettheexperts.at)

## Pharma-News

Neues One-pill-Regime zur Behandlung von HIV

# EU-Marktzulassung für Triumeq®

ViiV Healthcare gab am 3. September bekannt, dass die Europäische Kommission die Marktzulassung für Triumeq® (Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin) zur Behandlung von HIV bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren, die mindestens 40kg wiegen, erteilt hat.<sup>1</sup>

Triumeq® ist ViiV Healthcares erstes One-pill-Regime mit Dolutegravir, das den Integraseinhibitor mit den nukleosidalen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) Abacavir und Lamivudin kombiniert. Vor Beginn der Behandlung mit Abacavirhaltigen Arzneimitteln sollte unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit jeder HIV-infizierte Patient auf das Vorhandensein des HLA-B\*5701-Allels hin untersucht werden. Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B\*5701-Allel tragen, sollten Abacavir nicht anwenden.

Dr. Dominique Limet, Chief Executive Officer von ViiV Healthcare: „Die Zulassung ermöglicht den an HIV erkrankten Menschen in Europa die Behandlung mit dem ersten One-pill-Regime mit Dolutegravir. Triumeq® ist ein direktes Ergebnis des patientenzentrierten Innovationsansatzes von

ViiV Healthcare. Als ein Unternehmen, das sich zu 100% auf HIV konzentriert, haben wir uns die Aufgabe gestellt, neue Optionen für die Versorgung und Behandlung von HIV-infizierten Menschen bereitzustellen.“ Die Markteinführung von Triumeq® in Österreich ist in Vorbereitung. Die Zulassung von Triumeq® basiert vorwiegend auf Daten aus zwei Zulassungsstudien, der Phase-III-Studie SINGLE<sup>2</sup>, durchgeführt mit Dolutegravir und Abacavir/Lamivudin als separate Tablettenformulierungen vs. Atripla®\*, und einer Bioäquivalenzstudie mit der Fixkombination Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin als One-pill-Regime verglichen mit Dolutegravir und Abacavir/Lamivudin als separate Tablettenformulierungen.<sup>3</sup> Die vollständigen Produktinformationen einschließlich der Kontraindikationen und beson-

deren Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für den Gebrauch von Triumeq® entnehmen Sie bitte der aktuellen Fachinformation. ■

#### Literatur:

- <sup>1</sup> Triumeq®-Fachinformation, Stand: 09/2014
- <sup>2</sup> Walmsley SL et al: *N Engl J Med* 2013; 369(19): 1807-1818
- <sup>3</sup> Weller S et al: *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014; 66: 393-398

\* Atripla® ist ein eingetragenes Warenzeichen von Bristol-Myers Squibb und Gilead Sciences, LLC. Inhaltsstoffe von Atripla sind Efavirenz, Tenofovir und Emtricitabin.

Rückfragen:  
GSK Österreich  
DI Magdalena Kment (Medical Advisor)  
Tel.: +43/1/970 75-524  
Dipl.-Kffr. Martha Bousek  
(Corporate Communications)  
Tel.: +43/1/970 75-501  
Anfragen: Shionogi & Co.  
Corporate Communications, Tel.: +81/6/62 09-7885



Sofosbuvir (Sovaldi®)

# Der Durchbruch in der Therapie der Hepatitis C

Durch die Verfügbarkeit des neuen DAA Sofosbuvir (Sovaldi®) scheint ein entscheidender Schritt geschafft, um therapeutische Möglichkeiten für sämtliche Patienten mit Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion, unabhängig vom Genotyp des Virus, bieten zu können.

Geschätzte 28.000 Menschen dürften in Österreich an chronischer Hepatitis C leiden.<sup>1</sup> Genaue Zahlen gibt es nicht, die Dunkelziffer ist hoch. Lange galt eine Kombination aus pegyliertem Interferon (Peg-IFN) und Ribavirin für alle Genotypen als Standardtherapie, mit dem Ziel einer dauerhaften Viruselimination („sustained virological response“, SVR). Nachteile dieser Therapie: Die Ausheilung gelang lediglich bei 40 bis 50% der Patienten mit chronischer Hepatitis C vom Genotyp (GT) 1, der in Österreich bei etwa zwei Dritteln der Patienten auftritt.<sup>2</sup> Zudem gibt es gut dokumentierte Limitationen in puncto Verträglichkeit, etwa grippeähnliche Symptome, Müdigkeit und Neutropenien unter Peg-IFN und Anämien unter Ribavirin. Die Zulassung der DAA („directly acting antivirals“) vor wenigen Jahren markierte den Beginn einer neuen Ära. Schon die ersten Vertreter, die beiden Proteasehemmer Boceprevir und Telaprevir, steigerten im Rahmen von Tripeltherapien in Kombination mit Peg-IFN die Raten des dauerhaften virologischen Ansprechens auf bis zu 75%.<sup>3</sup> Allerdings sind beim Einsatz der beiden Proteaseinhibitoren auch weiterhin die Entwicklung von viralen Resistenzen, das Management neuer Nebenwirkungen sowie mögliche schwere, klinisch relevante Medikamenteninteraktionen zu beachten.<sup>3</sup>

Mit der Entwicklung des DAA Sofosbuvir (Sovaldi®) scheint nun der Durchbruch gelungen zu sein, der

therapeutische Möglichkeiten für sämtliche Patienten mit HCV-Infektion bietet. Sofosbuvir ist der erste Vertreter einer neuen Wirkstoffklasse, der Nucleotidanaloga, die spezifisch die NS5B-HCV-RNA-Polymerase hemmen.<sup>4</sup> Die NS5B-HCV-RNA-Polymerase ist für die Vermehrung der viralen Erbinformation notwendig. Wird dieses Enzym gehemmt („RNA chain termination“), kommt es zur Hemmung der Virusreplikation. Da Sofosbuvir, das als Prodrug aufgenommen und erst im Hepatozyten aktiviert wird, an eine hoch konservierte Stelle der NS5B-Polymerase bindet, hat die Substanz eine pangenotypische Wirksamkeit<sup>5</sup> ohne klinisch signifikante Resistenz.<sup>6</sup> Die Erforschung des Potenzials von Sofosbuvir zur Therapie von HCV-Infektionen jeglichen Genotyps erforderte die Durchführung eines umfassenden und komplexen Studienprogramms, um die Wirksamkeit in den verschiedenen HCV-Patientenpopulationen nachzuweisen.

Im klinischen Phase-III-Studienprogramm von Sofosbuvir können im Wesentlichen folgende Gruppen von Patienten unterschieden werden:

- HCV-Patienten mit Genotypen 1, 4, 5 und 6: NEUTRINO
- HCV-Patienten mit Genotypen 2 und 3: POSITRON, FISSION, FUSION und VALENCE
- HCV-Patienten mit Genotypen 1, 2 und 3 mit HIV-Koinfektion: PHOTON-1

Darüber hinaus wurden in zahlreichen Phase-II-Studien weitere Gruppen von HCV-Patienten untersucht, darunter auch Patienten vor bzw. nach Lebertransplantation.

## Sofosbuvir bei Genotypen 1, 4, 5 und 6

NEUTRINO<sup>7</sup> war eine einarmige, Open-Label-Phase-III-Studie, in der 327 nicht vorherbehandelte Patienten Sofosbuvir + Ribavirin + Peg-IFN über 12 Wochen erhielten. 98% der Patienten aus NEUTRINO waren mit den HCV-Genotypen 1 oder 4 infiziert, die restlichen Patienten mit den Genotypen 5 und 6. 90% aller Patienten erzielten eine SVR 12 (waren also 12 Wochen nach Beendigung der Therapie virusfrei und damit geheilt). Aufgeschlüsselt nach Genotypen lag die SVR 12 bei GT 1 bei 89%, bei GT 4 bei 96% und bei GT 5 und GT 6 bei 100%. Aus Subgruppenanalysen von Patienten mit dem bei uns am häufigsten vorkommenden GT 1 geht hervor, dass 92% der Patienten ohne Zirrhose und 80% der Patienten mit Zirrhose eine SVR 12 erreichten. Die in NEUTRINO erreichten Heilungsraten waren damit die höchsten, die jemals in Studien bei diesen Genotypen erzielt wurden.

## Sofosbuvir bei Genotypen 2 und 3

Patienten mit den GT 2 und 3 wurden in die POSITRON<sup>8</sup>-, FUSION<sup>8</sup>- und FISSION<sup>7</sup>-Studien aufgenommen und

erhielten jeweils ein IFN-freies Therapieregime. In allen Studien wurden unter Sofosbuvir + Ribavirin hohe SVR-12-Raten erreicht, allerdings waren die Ansprechraten bei Patienten mit GT 2 höher als mit GT 3. Diese Ergebnisse führten zu einer Modifikation des Protokolls der Phase-III-Studie VALENCE<sup>9</sup>. In dieser Studie sollten Patienten sowohl mit GT 2 als auch mit GT 3 ursprünglich 12 Wochen lang mit dem IFN-freien Regime Sofosbuvir + Ribavirin behandelt werden, die Therapiedauer für Patienten mit dem GT 3 wurde jedoch aufgrund der Ergebnisse der vorangegangenen Studien auf 24 Wochen verlängert. Die VALENCE-Ergebnisse für Patienten mit GT-2-Infektion zusammengefasst: 93% erzielten eine SVR 12. Patienten mit Genotyp 3 wiederum profitierten von der Verlängerung der Therapiedauer auf 24 Wochen: 91% der Patienten ohne Zirrhose und 68% der Patienten mit Zirrhose erreichen eine SVR 12.

### Sofosbuvir bei HIV-Koinfektion

HCV-Patienten mit HIV-Koinfektion wurden im Rahmen des nicht verblindeten PHOTON-1-Studienprogramms<sup>10</sup> mit Sofosbuvir behandelt. Auch hier wurde ein IFN-freies Regime über 12 oder 24 Wochen gewählt, um die HIV-Therapie nicht zu kompromittieren. Unter dem neuen Polymerasehemmer Sofosbuvir + Ribavirin erreichten 76% der therapienaiven HCV-Genotyp-1-Patienten mit HIV-Koinfektion eine SVR 12, 88% mit dem GT 2 und 67% mit dem GT 3. Bei den vorbehandelten Patienten erzielten 92% (GT 2) und 94% (GT 3) eine SVR 12.

### Sofosbuvir und Lebertransplantation

Auch die Lebertransplantation bei Hepatitis C ist problematisch. Denn HCV greift auch das Spenderorgan an, diese Patientengruppe benötigt besonders dringend neue Substanzen

wie Sofosbuvir. In Studie 2025<sup>11</sup> wurden daher Sofosbuvir + Ribavirin an Patienten mit HCV-Infektion vor einer Lebertransplantation verabreicht, um eine erneute HCV-Infektion nach der Transplantation zu verhindern. 64% der auswertbaren Patienten zeigten in Woche 12 nach der Transplantation ein virologisches Ansprechen (pTVR12; definiert als HCV-RNA-Konzentration <LLOQ 12 Wochen nach dem Eingriff), was in der Praxis mit Heilung gleichgesetzt wird. In einer weiteren Studie wurden Sofosbuvir + Ribavirin bei einem HCV-Rezidiv nach Lebertransplantation über 24 Wochen verabreicht. Vier Wochen nach Ende der Behandlung kam es bei 77% der Patienten zu einer anhaltenden virologischen Reaktion (SVR 4), was das große Potenzial von Sofosbuvir auch bei HCV-Reinfektion des Spenderorgans untermauert.<sup>12</sup>

### COSMOS: IFN-freie Therapie bei Genotyp 1

In einer Reihe weiterer Studien soll die Frage beantwortet werden, ob auch HCV-GT-1-Patienten Kandidaten für eine IFN-freie Therapie sind. Neue Kombinationen mehrerer direkt wirksamer DAA stimmen optimistisch: So wurde Sofosbuvir in der COSMOS-Studie<sup>13</sup> mit dem neuen NS3/4-Proteasehemmer Simeprevir mit/ohne Ribavirin bei 167 therapienaiven Patienten oder Non-Respondern auf vorangegangene Peg-IFN/Ribavirin-Therapie kombiniert. Fazit: Die SVR-12-Rate in der gesamten Kohorte lag bei 92%. Ähnlich gute Ergebnisse zeigt die Kombination Sofosbuvir + Daclatasvir mit/ohne Ribavirin:<sup>14</sup> 98% der HCV-Patienten mit Genotyp-1-Infektion erzielten eine SVR 12. Weitere Kombinationsmöglichkeiten werden derzeit untersucht.

### Sofosbuvir: Alle Patienten profitieren

Fazit: Sofosbuvir ist der erste nukleotidische Polymerasehemmer mit starker

Wirksamkeit und hoher Resistenzbarriere für alle Genotypen und zeigt zudem ein hervorragendes Sicherheitsprofil.<sup>4</sup> Zudem steht mit Sofosbuvir die erste Interferon-freie HCV-Therapie für alle Genotypen außerhalb von klinischen Studien zur Verfügung, die je nach Genotyp über 12 bis 24 Wochen zu verabreichen ist. Für Patienten, die sich einer Lebertransplantation unterziehen müssen, könnte der Einsatz von Sofosbuvir erstmals die Prognose deutlich verbessern, da das Medikament das Risiko eines Wiederauftretens der HCV-Infektion im Spenderorgan deutlich verringern kann. Sofosbuvir braucht aufgrund seiner langen Halbwertszeit nur einmal täglich oral in der fixen Dosierung von 400mg eingenommen werden, eine Dosisanpassung für spezielle Patientengruppen ist nicht erforderlich.<sup>4</sup>

#### Literatur:

- <sup>1</sup> Hope et al: *Epidemiol Infect* 2013; 1-17
- <sup>2</sup> Presstext [www.meduniwien.ac.at](http://www.meduniwien.ac.at), 25.07.2012
- <sup>3</sup> Sarrazin C et al: *Z Gastroenterol* 2012; 50: 57-72
- <sup>4</sup> Fachinformation SOVALDI<sup>®</sup>, Stand Juni 2014
- <sup>5</sup> Lam AM et al: *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 3359-68
- <sup>6</sup> Han B et al: *Hepatology* 2012; 56: 711A-2A
- <sup>7</sup> Lawitz E et al: *NEJM* 2013a; 368: 1878-87
- <sup>8</sup> Jacobson IM et al: *NEJM* 2013a; 368: 1867-77
- <sup>9</sup> Supplement to Zeuzem S et al: Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N Engl J Med*. DOI: 10.1056/NEJMoa1316145
- <sup>10</sup> Sulkowski M et al: *JAMA* 2014; 312: 353-361
- <sup>11</sup> Curry MP et al: *AASLD 2013*, Abstract Nr. 213
- <sup>12</sup> Charlton et al: *AASLD 2013*; oral presentation; Abstract LB2
- <sup>13</sup> Lawitz E et al: *Lancet* 2014, published online July 28, 2014; [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61036-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61036-9)
- <sup>14</sup> Sulkowski M et al: *NEJM* 2014; 370: 211-221

# MOMENTE

# WIE DIESER...

**SOVALDI<sup>®</sup>: Der erste nukleotidische Polymerase-Inhibitor mit starker Wirksamkeit und hoher Resistenzbarriere für alle Genotypen\***

\* Fachinformation Sovaldi<sup>®</sup>; Stand: Juni 2014

**Fachkurzinformation Sovaldi<sup>®</sup> 400 mg Filmtabletten**

**Pharmakotherapeutische Gruppe:** Direkt wirkendes antivirales Mittel. ATC Code: noch nicht zugewiesen. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Filmtablette enthält 400 mg Sofosbuvir. **Sonstige Bestandteile:** *Tablettenkern:* Mannitol (Ph.Eur.) (E421), Mikrokristalline Cellulose (E460i), Croscarmellose Natrium, Hochdisperses Siliciumdioxid (E551), Magnesiumstearat (E470b). *Filmüberzug:* Poly(vinylalkohol) (E1203), Titandioxid (E171), Macrogol 3350 (E1521), Talkum (E553b), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172). **Anwendungsgebiete:** Sovaldi wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen angewendet. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Inhaber der Zulassung:** Gilead Sciences International Ltd., 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 Sovaldi ist zu melden an Gilead Sciences GesmbH, Fax-Nr.: +43 (0)1 260 83 99, E-Mail: AustriaSafetyMailbox@gilead.com, und/oder über das nationale Meldesystem an das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Traisengasse 5, 1200 Wien, Österreich, Fax: +43 (0) 50 555 36207, Website: www.basg.gv.at. Stand der Information: Juni 2014

Erstellungsdatum: August 2014

SOV/AT/14-08/MI/1423

# Kolorektale Lebermetastasen und andere Lebertumoren

Auch der heurige ASCO-Kongress war wieder einmal für wissenschaftlich und klinisch Interessierte ein Feuerwerk an neuen Ergebnissen und Ideen. In diesem Artikel möchte ich mich auf neue Ergebnisse bei kolorektalen Lebermetastasen und anderen Lebertumoren beschränken.

## mCRC

**A. Venook: CALGB/SWOG 80405, J Clin Oncol 2014; 32: 5s (Abstract LBA3)**

Diese mit Spannung erwarteten Studienergebnisse – vor allem hinsichtlich des Head-to-head-Vergleichs der Antikörper Bevacizumab und Cetuximab im First-Line-Setting bei über 1.100 behandelten mCRC-Patienten – brachten zwar keinen „Sieger“, für den potenziell kurativ behandelnden Mediziner aber die erfreuliche Tatsache, dass die Patienten in der Studie einen potenziell kurativen Arm bei der Stratifizierung hatten und dies bei rund 15% der Patienten verwirklicht werden konnte.

Bei rund zwei Dritteln der Patienten mit diesen Tumoraussetzungen konnte eine sekundäre Resektion durchgeführt werden; die Überlebenskurve dieser 124 Patienten wurde präsentiert und zeigte ein medianes Überleben von fantastischen 66,3 Monaten (95% CI: 59,8–n.a.) (Abb. 1). Eine zusätzliche wichtige Information wird in Bälde von dieser Studie zur Verfügung stehen, nämlich was mit den 311 Patienten (28%) passiert ist, die mit ihrem Primum in situ behandelt wurden. Die Frage der Sinnhaftigkeit der Entfernung des Primums im synchron metastasiert diagnostizierten mCRC ist weiterhin prospektiv nicht

abschließend studiert und daher ohne standardisierte Empfehlung.

**J. Bridgewater, J Clin Oncol 2014; 32: 5s (Abstract 3566)**

In einem Update der New-EPOC-Studie, die letztes Jahr als negative Studie hinsichtlich der Zugabe von Cetuximab zu FOLFOX im perioperativen Setting von resektablen Lebermetastasen präsentiert wurde und mittlerweile publiziert ist, wurde versucht, durch erweiterte molekulare Testung (KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA) und

dem Primum möglich war. Bisher war man der Meinung, es sei egal, ob man den Primärtumor oder die Metastasen testet.

**S. Stremtzer et al, J Clin Oncol 2014; 32: 5s (Abstract 3564)**

In dieser Studie wurden genetische Variationen in den Angiopoetin- und Perizyten-Pathways in resezierten Lebermetastasen-Samples von Bevacizumab-vorbehandelten mCRC-Patienten untersucht. Man versuchte mittels SNP, in Genen, die in die frühe Angiogenese involviert sind, Biomarker für die Anti-VEGF-Therapie zu finden. RALBP1 und PDGF-beta konnten als prognostische Marker identifiziert werden, zwei ANG-2-SNP konnten als

Marker im Cure Model gefunden werden, das den potenziellen Heilungsgedanken der Chirurgie von Lebermetastasen erforscht.

**A. Kobayashi et al, J Clin Oncol 2014; 32: 5s (Abstract 3584)**

In dieser japanischen Studie wurde die Effektivität der UFT/LV-Kombination als adjuvante Therapie nach Lebermetastasenresektion der alleinigen Chirurgie gegenübergestellt. Bei den über 7 Jahre randomisierten 180 Patienten konnte zwar der primäre Endpunkt der Verlängerung des 3-Jahres-RFS



„Interessant für die auf Lebertumoren spezialisierten Ärzte sind auch die neuen Erkenntnisse bei sogenannten seltenen Tumoren wie dem CCC, bei dem rezent viel bzgl. der Prognostik und Definition von Standards gearbeitet wird. Dass mit Sorafenib ein weiterer Antikörper in der adjuvanten Therapie diesmal beim HCC negativ beurteilt werden muss, ist in Anbetracht der Nullalternative traurig, aber nicht änderbar.“

T. Grünberger, Wien

eine neue Analyse die Ergebnisse zu verbessern. Im Gesamtkollektiv blieb jedoch der nachteilige Effekt der Zugabe von Cetuximab gegenüber der alleinigen FOLFOX-Gabe erhalten mit einem medianen PFS von 16,4 Monaten vs. 20,5 Monaten (HR: 1,34; 95% CI [0,76–2,36]; p=032).

14% zusätzliche Mutationen wurden bei 22 KRAS-Wildtyp-Patienten durch erweiterte Testung gefunden, wobei vor allem die Tatsache interessant ist, dass bei 13 dieser Mutationen die Detektion nur in den Metastasen oder

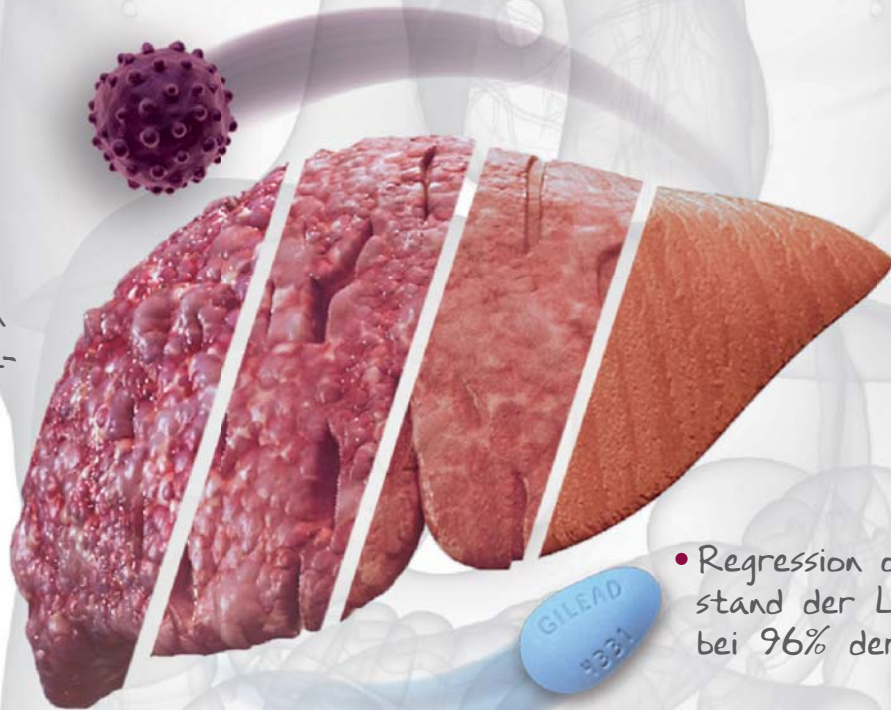


# Viread®

## Die richtige Wahl von Anfang an<sup>1</sup>

• HBV-DNA Suppression\* bei 99,3% der Patienten<sup>3</sup>

• 0% Resistenzen und keine Kreuzresistenzen<sup>4</sup>



• Regression oder Stillstand der Leberfibrose bei 96% der Patienten<sup>5</sup>

• Reversion der Leberzirrhose bei 74% der zirrhotischen Patienten<sup>5</sup>

**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 (März 2014)

#### 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 2013; Poster #926.
4. Kitrinos et al. HEPATOLOGY 2014; 59: 434–442.
5. Marcellin P et al., Lancet. 2013 Feb 9; 381(9865):468–75.

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

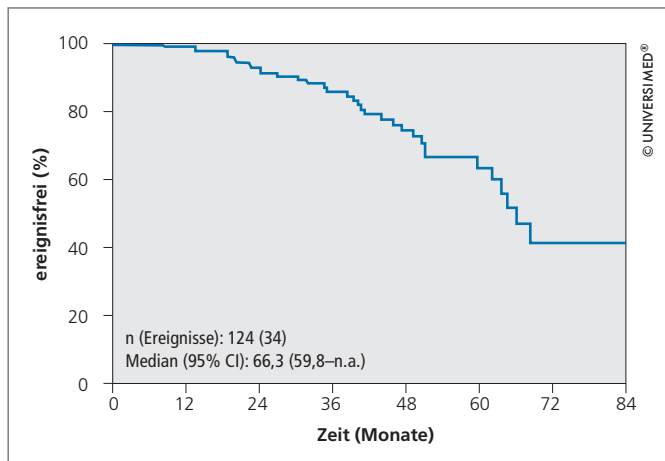


Abb. 1

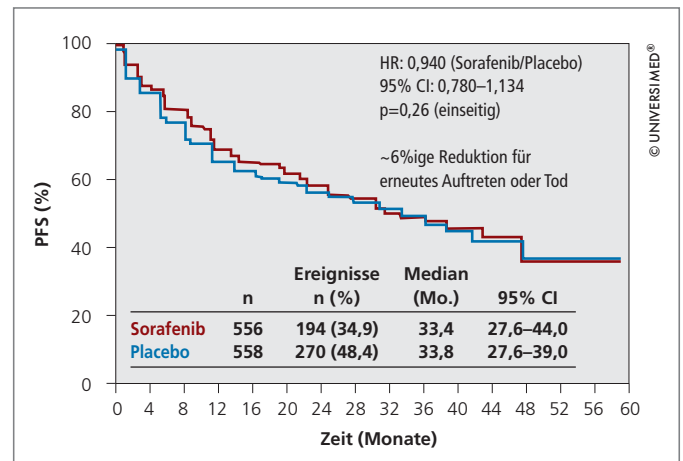


Abb. 2

nach einem knapp 5-jährigen Follow-up signifikant erreicht werden (38,6 vs. 32,3%; HR: 0,56 [95% CI: 0,38–0,83];  $p=0,003$ ), das 3-Jahres-OS war jedoch in beiden Gruppen gleich (82,8 vs. 81,6).

#### B. Goodman et al, J Clin Oncol 2014; 32: 5s (Abstract 3583)

Kollegen der Indiana University in den USA berichteten über 10 Jahre Erfahrung in der stereotaktischen Bestrahlung von Lebermetastasen. 81 Patienten wurden mit 106 Metastasen behandelt, wobei ein medianes Überleben von 31 Monaten mit einer lokalen Kontrolle von 94% erreicht werden konnte. Generell wurden die Behandlungen gut vertragen, lediglich ein Patient zeigte eine hepatische Komplikation Grad 5, die jedoch sehr wahrscheinlich aus der dreimaligen Stereotaxie und der daraus entwickelten Strahlenhepatitis resultierte.

#### CCC

#### E. Ben-Josef et al, SWOG S0809; J Clin Oncol 2014; 32: 5s (Abstract 4030)

In diese Adjuvanttherapiestudie beim Lymphknoten-positiven oder R1-resezierten extrahepatalen cholangiozellulären Karzinom oder Gallenblasenkarzinom wurde die Effektivität einer adjuvanten Chemotherapie (Gemcitabin plus Capecitabine) gefolgt von einer ligamentären Radiatio in Kombination mit Capecitabine auf das 2-Jahres-Gesamtüberleben geprüft. Der primäre

Endpunkt wurde bei 79 evaluierbaren Patienten mit 65% 2-Jahres-Überleben in der R0-Gruppe und 56% in der R1-Gruppe erreicht. Es konnte ein medianes Überleben von 33 Monaten gezeigt werden, wobei 12 Patienten ein Lokalrezidiv erlitten, von denen 9 gleichzeitig ein extralokuläres Rezidiv aufwiesen.

Diese Therapiekombination bedarf in der beschriebenen Hochrisikokonstellation sicher einer Phase-III-Studie, wahrscheinlich nur sinnvoll im Worldwide-Setting.

#### HCC

#### J. Bruix et al, J Clin Oncol 2014; 32: 5s (Abstract 4006)

In der Phase-III-Studie STORM wurde Sorafenib in der adjuvanten Therapie nach potenziell kurativer Therapie (Resektion oder RFA) mit Placebo in doppelt blindem Ansatz hinsichtlich der Verlängerung des rezidivfreien Überlebens geprüft.

Mehr als 1.100 Patienten wurden weltweit randomisiert und zumindest 3 Jahre nachverfolgt, wobei Sorafenib bis zur Intolerabilität oder zum Auftreten von schweren Nebenwirkungen ohne Zeitlimit gegeben wurde. Es wurden rund 60% der randomisierten Patienten aus dem asiatisch-pazifischen Raum eingebracht, 30% aus Europa und 10% aus Amerika. Die Aufteilung zwischen Resektion und RFA lag bei 80%:20%. Es wurden 99% der Patienten im ECOG-0 studiert, wobei die

Risikokonstellation eher gering war mit 92% der Patienten mit lediglich einem Tumor und nur 17% mit einem initialen AFP über 200.

Sowohl im primären Endpunkt RFS (median 33 Monate in beiden Gruppen; Abb. 2) als auch beim OS konnte kein Unterschied zwischen der adjuvanten Gabe von Sorafenib oder Placebo gefunden werden. ■

#### Fazit

Wie in den vergangenen Jahren war auch 2014 das metastasierte CRC mit den meisten neuen Informationen beim ASCO Annual Meeting präsent, die mittlerweile Eingang in aktuelle Tumorboard-Entscheidungen gefunden haben. Lebermetastasen des CRC sind, vor allem wenn sie als einzige Metastasenlokalisierung auftreten, mit einer signifikant besseren Prognose vergesellschaftet und sollten deshalb immer hinsichtlich einer potenziell kurativen Therapie evaluiert werden.

Autor:

Prim. Prof. Dr. Thomas Grünberger  
Abteilung für Chirurgie I  
KH Rudolfstiftung, 1030 Wien  
E-Mail: tgruenberger@icloud.com

DAKLINZA® (Daclatasvir):  
Ihr starker Partner für eine effektive Therapie<sup>1,2</sup>

**NEU**  
ZUGELASSEN

# EIN LANG ERWARTETER ERFOLG IN DER HEPATITIS-C-THERAPIE

**Heilung\* für nahezu alle Patienten** – sogar für diejenigen mit hohem therapeutischen Bedarf:  
Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung, PI\*\*-Versagen oder Genotyp 3<sup>1,2</sup>

**Der hochwirksame NS5A-Inhibitor DAKLINZA® in Kombination mit Sofosbuvir<sup>1,2</sup>**

- Ausschließlich oral einzunehmen<sup>1</sup>
- Interferon- und Ribavirin-frei<sup>\*\*\*,1</sup>
- Pangenotypisches Potential<sup>#,1,2</sup>

Ihr Erfolg mit DAKLINZA®  
in Kombination mit Sofosbuvir:

**Heilung\* für nahezu alle  
Patienten mit Hepatitis C<sup>1,2</sup>**

**Pangenotypisches  
Potential<sup>#,1,2</sup>**



**Sehr gute  
Verträglichkeit<sup>1,2</sup>**



**Einfache  
Anwendung<sup>1</sup>**



\* Langzeit-Follow-Up-Studien haben gezeigt, dass nach einer SVR<sub>12</sub> in über 99% der Fälle auch eine endgültige Ausheilung der HCV-Infektion erreicht wird.<sup>3,4</sup> \*\* Proteaseinhibitoren (Boceprevir oder Telaprevir); \*\*\* ausgenommen bei Genotyp 3 siehe Fachinformation; \* Antivirale Aktivität wurde gezeigt bei Genotyp 1–6 in vitro und bei Genotyp 1–4 in vivo

**Referenzen:** 1. DAKLINZA® Fachinformation, Stand 2014. 2. Sulkowski MS, Gardner DF, Rodriguez-Torres M, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med.* 2014;370:211–221. 3. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2014;60:392–420. 4. Swain MG, Lai MY, Shiffman ML, et al. A sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin. *Gastroenterology.* 2010;139:1593–1601.

**FACHKURZINFORMATION:** 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. **I BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS:** Daklinza 30 mg Filmtabletten, Daklinza 60 mg Filmtabletten **Pharmakotherapeutische Gruppe:** ATC-Code: noch nicht zugewiesen **I QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Jede Filmtablette enthält Daclatasvir Dihydrochlorid entsprechend 30 mg bzw. 60 mg Daclatasvir. I Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede 30-mg-Filmtablette enthält 58 mg Lactose. I Jede 60-mg-Filmtablette enthält 116 mg Lactose. Liste der sonstigen Bestandteile: Tablettenkern: Lactose, Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Siliciumdioxid (E551), Magnesiumstearat, Tabletten-Filmüberzug: Hypromellose, Titandioxid (E171),

Macrogol 400, Indigocarmin Aluminiumsalz (E132), Eisen(II,III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172). **I ANWENDUNGSBEREICH:** Daklinza wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) bei Erwachsenen angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation). I Zur spezifischen Aktivität gegen die verschiedenen HCV-Genotypen, siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation. **I GEGENANZEIGEN:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. I Koadministration mit Arzneimitteln, die starke Induktoren für Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) und P-Glycoprotein-Transporter (P-gp) sind, da dies zu einer geringeren Exposition und Wirksamkeitsverlust von Daklinza führen kann. Solche Wirkstoffe sind unter anderem Phenytoin, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenobarbital, Rifampicin, Rifabutin, Rifapentin, systemisch angewendetes Dexamethason und das pflanzliche Mittel Johanniskraut (*Hypericum perforatum*).

**PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER:** Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge UB8 1DH | Vereinigtes Königreich | Kontakt in Österreich: Bristol-Myers Squibb GesmbH, Wien, Tel: + 43 1 60 14 30 | **VERSCHEIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. I Stand: 09/2014 I Weitere Angaben zu den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

 Bristol-Myers Squibb

 **Daklinza®**  
(daclatasvir)

ÖGGH 2014

# Das menschliche Virom

Der menschliche Körper ist dicht besiedelt mit einer diversen mikrobiellen Flora. In und auf uns leben Bakterien, Pilze, Viren und gelegentlich Parasiten, die als Kommensalen in enger Gemeinschaft mit unserem Körper leben. Im Folgenden wird insbesondere auf den viralen Anteil am menschlichen Mikrobiom, das sogenannte Virom, näher eingegangen.



C. Steininger, Wien

## Einleitung

Die Gesamtheit aller den Menschen besiedelnden Mikroorganismen wird als Mikrobiom bezeichnet. Das bakterielle Mikrobiom des Darms alleine setzt sich aus mehr als 1.000 unterschiedlichen Bakterienarten zusammen und beinhaltet zehnmal mehr Bakterien als der menschliche Körper. Die Mehrheit jener Mikroorganismen, aus denen sich das Mikrobiom zusammensetzt, trägt wesentlich zur Gesundheit ihres menschlichen Wirts bei. Durch das Schließen ökologischer Nischen oder Produktion antimikrobieller Substanzen werden infektiöse Pathogene durch diese Kommensalen direkt und indirekt unterdrückt. Stoffwechselprozesse des Menschen werden in relevantem Ausmaß von Mikroorganismen wahrgenommen, durch bakterielle Aufschlüsselung und Weiterverarbeitung der Nahrung, Energieproduktion oder Biosynthese essenzieller Substrate und Vitamine. Durch die Auseinanderset-

zung mit Kommensalen wird das Immunsystem zudem laufend auf das Auftreten von Krankheitserregern vorbereitet und kann so rasch und effizient auf infektiöse Pathogene reagieren.

## Fortschritte in der Erforschung des Mikrobioms

Die tatsächlichen Ausmaße des menschlichen Mikrobioms und seiner Auswirkungen auf die menschliche Gesundheit werden erst seit wenigen Jahren zunehmend bewusst. Die Voraussetzungen für den zugrunde liegenden Erkenntnisgewinn war die Entwicklung von „next-generation sequencing“ (NGS), einer Methode zur umfassenden Charakterisierung jeglicher Erbsubstanz aus einer gut definierten Probe (Klymiuk et al, PlosMedicine 2014). Diese Methode wurde primär zur Charakterisierung komplexer mikrobieller Gemeinschaften in unterschiedlichsten ökologischen Habitaten eingesetzt: küstennahen Gewässern,

Abwasseranlagen, Schwimmteichen etc. Die Anwendung dieser Methode für die Untersuchung komplexer Proben von Säugetieren (Stuhl, Speichel, Hautabstrich, Urin etc.) eröffnete rezent völlig neue Einblicke in die Interaktionen zwischen Mensch, anderen Säugetieren und deren Mikrobiom. Diabetes mellitus, Übergewicht, Zöliakie, Krebs oder chronisch entzündliche Darmerkrankungen wurden in ersten Studien mit krankhaften Veränderungen des menschlichen Mikrobioms (Dysbiose) in Zusammenhang gebracht.

Das Human Microbiome Project (HMP), ein Konsortium von Forschern, das es sich zur Aufgabe gemacht hat, die Diversität des menschlichen Mikrobioms zu erfassen, setzt in dieser Hinsicht neue Standards ([www.hmpdacc.org](http://www.hmpdacc.org)). Das HMP hat bis dato komplette genetische Informationen zu >1.600 Bakterien akkumuliert, die großteils mit Standardmethoden (Kultur) nicht nachweisbar wären, und plant, diese Zahl noch zu verdoppeln. Die wesentliche Einschränkung in diesen Untersuchungen ist jedoch die vorwiegende Untersuchung des bakteriellen Mikrobioms. Virale Sequenzen machen bisher weniger als 10% der erhobenen Daten aus. Technische Herausforderungen in der Charakterisierung des viralen Mikrobioms (Virom) schränken die Leistungsfähigkeit von NGS in diesem Bereich deutlich ein. Im Gegensatz zum bakteriellen Genom gibt es keine Abschnitte im viralen

## KeyPoints

- Mehrheit des Mikrobioms trägt als Kommensale zur Gesundheit des menschlichen Wirts bei
- Virom noch diverser als bakterielles Mikrobiom; zahlenmäßig größerer Anteil am Mikrobiom als Bakterien, Pilze und Parasiten
- Frage der biologischen und klinischen Relevanz des Viroms noch ungeklärt
- Umfassende Charakterisierung des menschlichen Viroms derzeit noch durch technische Herausforderungen, u.a. beim Einsatz von Sequenzierungsmethoden, limitiert

UNITED EUROPEAN  
GASTROENTEROLOGY

**ueg** week

**new horizons, fresh ideas**

**Barcelona, Spain**

October 24-28, 2015

Venue: Fira de Barcelona

14,000 Participants

Postgraduate Teaching

Live Endoscopy

Interactive Symposia

Therapy Updates

Advances in Clinical GI & Hepatology

Translational/Basic Science

Guidelines in Clinical Practice

Original Research

Poster Exhibition

E-Poster Gallery

Posters in the Spotlight

Video Case Session

Round Table Discussions

ESGE Learning Centre

ESGENA Conference

Ultrasound Learning Centre



2015

Find out more, visit [www.ueg.eu/week](http://www.ueg.eu/week)

Genom, die bei allen Virusfamilien übereinstimmen und für die präanalytische Vermehrung (Amplifikation) herangezogen werden können. Dieser Vermehrungsschritt ist jedoch essenziell für eine sensitive und spezifische Analyse des menschlichen Viroms.

**Das Virom: gefährlich oder nicht?**

Das Defizit an Informationen zum Virom ist gravierend – ist es auch von biologischer und klinischer Relevanz? Das menschliche Virom ist noch diverser als das bakterielle Mikrobiom, hat zahlenmäßig noch größeren Anteil am Mikrobiom als Bakterien, beherbergt die Erreger einer Mehrheit infektiöser Magen-Darm-Erkrankungen und ist die große Unbekannte in der Entstehung und Weiterentwicklung akuter und chronischer Erkrankungen. Viren sind in der Regel sehr spezifisch für einen Wirt und ein stark eingeschränktes Repertoire an Zielzellen. Infizierbare Zellen müssen neben einem für die virale Replikation geeigneten Zellmetabolismus passende Oberflächenrezeptoren für die Bindung des Viruspartikels an die Zielzelle aufweisen. Erst nach dieser spezifischen Bindung des Virus an die Zielzelle kann es

zur Infektion kommen. Die Einschränkung auf spezifische Zielzellen würde vielleicht eine geringe virale Diversität erwarten lassen. Viren treffen jedoch auf eine enorme bakterielle und humane Zelldiversität im Darm, ergänzt durch pflanzliche Zelldiversität, die als Nahrungsbestandteil präsent ist. Die Beobachtung, dass der menschliche Darm zehnmal mehr Viruspartikel als Bakterien beherbergt – es werden 109 Viruspartikel/Gramm Stuhl geschätzt – ist damit nicht mehr überraschend.

**Prokaryote Viren**

Prokaryote Viren oder Bakteriophagen infizieren Bakterien und modifizieren deren Zellmetabolismus, um das eigene Überleben zu sichern. Bakteriophagen können einen lytischen Vermehrungszyklus durchlaufen, an dessen Ende die Zerstörung der infizierten Bakterien und erneuter Infektion von Bakterien steht. Die Effizienz der Infektion basiert auf der zahlreichen Adhärenz von Bakteriophagen an der Darmmukosa, die eine Exposition multipler bakterieller Bindungsrezeptoren und damit eine effektive Bindung von Bakterien bewirkt. Die Zerstörung der Darm-

bakterien als Teil der Virusvermehrung beeinflusst ganz wesentlich das bakterielle Mikrobiom und ist zusätzlicher Mechanismus in der Abwehr von bakteriellen Infektionserregern. Die Infektion von Bakterien durch nicht lytische Bakteriophagen kann auch genetische Information von einem Bakterium zum nächsten übertragen und damit den bakteriellen Metabolismus verändern. Ein wichtiger humanmedizinischer Aspekt ist hier der Transfer von Resistenzgenen gegen antimikrobielle Substanzen.

**Pflanzenviren**

Pflanzenviren finden sich in hoher Zahl und in Abhängigkeit von Ernährungsgewohnheiten in variabler Diversität in unserem Darm. Diese Viren infizieren ausschließlich Pflanzen und werden über unsere Ernährung aufgenommen. Eine Infektion menschlicher Zellen ist nicht beschrieben und wegen der strengen Speziespezifität von Viren auch nicht zu erwarten. Allerdings wurden im Zusammenhang mit dem Verzehr von pflanzlichen Lebensmitteln einzelne Fälle allergischer Reaktionen mit gastrointestinalen Symptomen dokumentiert. Ein Verzicht auf pflanzliche Lebensmittel zur Reduktion dieser ohnehin geringen Gefahr ist weder sinnvoll noch praktikabel: Rund 80% aller Darmviren sind Pflanzenviren und das am häufigsten nachgewiesene Virus ist das „pepper mild mottle virus“, das Paprika infiziert. Die mikrobielle Diversität wird durch Prozessierung von Lebensmitteln noch erweitert werden. Fermentation zur Verbesserung von Geschmack oder Verträglichkeit wird in unterschiedlichsten Kulturen eingesetzt. Milch wird etwa mit genau definierten mikrobiellen Zusätzen zu Käse veredelt. Indigene Völker brauen alkoholische Getränke durch Ergänzung pflanzlicher Bestandteile mit menschlichem oropharyngealem Mikrobiom (z.B. Chicha in Andenländern). Bakteriophagen und Pflanzenviren werden so gemeinsam mit Bakterien und Hefen im Reagenz- bzw. Bierglas inkubiert.

	Klinische Proben	Erkrankung	Tierreservoir	Referenz
Cyclovirus-Vietnam	Faeces und Liquor	Enzephalitis	Schweine, Geflügel	Van Tan et al, Mbio 2013
Burkina Faso Astrovirus	Faeces	Diarrhö	unbekannt	Phan et al, J Clin Virol 2014
Virginia Astrovirus	Faeces	Diarrhö	Säugetiere	Finkbeiner et al, J Virol 2009
Torque Teno Mini Virus 13	Serum (HIV-positiv)	keine	unbekannt	Farsani et al, Virology Journal 2013
Humanes Coronavirus NL63	respiratorisches Sekret	Bronchiolitis	Fledermäuse, Zibetkatze	Van der Hoek et al, Nat Med 2004
Lujovirus	Serum und Gewebe	hämorrhagisches Fieber	unbekannt	Briese et al, Plos Pathogens 2009
Picobirnavirus	Faeces	Diarrhö	unbekannt	Leeuwen et al, J Clin Microbiol 2011
Humanes Polyomavirus 9 (HPyV9)	Plasma	Fieber nach Nierentransplantation	afrikanischer Grünaffe	Scuda et al, J Virol 2011

Tab. 1: Rezente Entdeckungen neuer Viren mittels NGS in Zusammenhang mit Infektionserkrankungen (Auswahl)

## Eukaryote Viren

Eukaryote Viren infizieren und vermehren sich in humanen Zellen und können über Exkremente, Speichel oder direkten Kontakt von Mensch zu Mensch übertragen werden. Sie sind häufige Auslöser einer infektiösen Gastroenteritis, wie Ausbrüche von Rota-, Adeno- oder Norovirusinfektionen eindrucksvoll belegen. Norovirusinfektionen sind beispielsweise die häufigste Ursache für Lebensmittel-assoziierte Durchfallerkrankungen in den USA – noch weit vor allen bakteriellen Erregern zusammengenommen. Die Dunkelziffer für virale Quellen von Durchfallerkrankungen dürfte jedoch noch wesentlich höher sein. Der Einsatz von NGS zur Aufklärung von

Erkrankungen mit offenkundig infektiöser Genese und negativen diagnostischen Tests ermöglicht immer häufiger die Identifikation eines neuen infektiösen Pathogens – in der Regel handelt es sich um ein bisher unbekanntes Virus (Tab. 1).

### Dunkelziffer an Pathogenen und stille Virusinfektionen

Wie groß ist jedoch die Dunkelziffer für bisher unbekanntes, virale Infektionserreger tatsächlich? Der Einsatz aller verfügbaren Routinediagnostika führt nur bei 60% aller Patienten mit Diarrhö zur Identifikation eines auslösenden Mikroorganismus. Der Einsatz der sensitiven NGS-Technologie zur umfassenden Charakterisierung der in

Stuhlproben enthaltenen Erbsubstanz weist auch Sequenzen nach, die nicht bekannten Zellen zugeordnet werden können (bis zu 50% aller detektierten Genome). Die Vermutung, es handle sich bei den unbekannteten Sequenzen um virale Genome, basiert auf der umfassenden Charakterisierung des bakteriellen Mikrobioms durch das Human Microbiome Project und des menschlichen Genoms durch das Human Genome Project ([www.genome.gov](http://www.genome.gov)). Der am wenigsten bekannte Anteil an Genomen ist somit das Virom. Übereinstimmend mit dieser Annahme wurden rezent fast ausschließlich neue virale Pathogene entdeckt.

Stille Virusinfektionen scheinen ebenfalls häufig zu sein. Enterische Adenoviren, Papillomaviren, das Epstein-Barr-Virus, Picobirnaviren, Rotavirus, Astroviren, Echoviren, Cosaviren sind nur einige jener Viren, die bei asymptomatischen Menschen im Darm gefunden werden und die exotische Zusammensetzung unserer Darmflora exemplarisch darstellen (Tab. 2). Die klinische Relevanz dieser stillen Infektionen ist bisher kaum erforscht. Im Tiermodell wurden positive Effekte von Herpesvirusinfektionen gefunden, die über eine Aktivierung des Immunsystems einen verbesserten Schutz vor anderen Infektionserregern vermittelten. Andererseits haben stille Infektionen auch eine Reservoirfunktion für Pathogene, die wegen der fehlenden Symptome des Keimträgers leichter weitergegeben werden können.

Megaviren erweitern darüber hinaus die Palette an stillen Virusinfektionen. Sie sind so groß, dass sie im Gegensatz zu herkömmlichen Viren keine Bakterienfilter passieren können. Bakterienfilter sind jedoch in der virologischen Forschung Standard, um Kontaminationen von Viruskulturen zu vermeiden. Humane Megaviren wurden daher erst vor wenigen Jahren und auch nur zufällig entdeckt. Megaviren infizieren primär Akanthamoeben, einzellige, amöboide Organismen, die in unterschiedlichsten Ökosystemen vorkommen (auch Trinkwasser). Eine Forschergruppe, die sich mit der Unter-

Virusgruppe	Virusfamilie	Virusspezies
dsDNA	Adenoviridae	enterische Adenoviren 40, 41
	Iridoviridae	„lymphocystis disease virus“
	Myoviridae	phiBCD7, Bacillus phage G, phiP-SSM4
	Podoviridae	Enterobacteria phage P22, phage T3
	Siphoviridae	Listeria phage A118, phiE125 Lactococcus phage bIL285, phiCP39-O, Clostridium
	Phage	Halophage eHP-10
	Papillomaviridae	humane Papillomaviren 6, 18, 66
	Polyomaviridae	BK-Virus, JC-Virus, SV40-Virus, humane Polyomaviren 9, 12
	Herpesviridae	Epstein-Barr-Virus, humanes Zytomegalievirus
	ssDNA	Anelloviridae
Circoviridae		„chicken anemia virus“
Microviridae		Chlamydia phage 1, 3, 4; Bdellovibrio phage phiMH2K, Chlamydia phage CPG1, Spiroplasma phage 4, Chlamydia phage CPAR39
dsRNA	Picobirnaviridae	humanes Picobirnavirus
	Reoviridae	humanes Rotavirus
(+ ssRNA)	Caliciviridae	Norwalkvirus
	Astroviridae	humanes Astrovirus
	Virgaviridae	„pepper mild mottle virus“, „tobacco mosaic virus“
	Picornaviridae	Cosavirus, Klassevirus/Salivirus, Aichivirus, Enterovirus, Parechovirus, „Saffoldcardiovirus“, Echovirus, Coxsackievirus, Poliovirus

*dsDNA: doppelsträngige DNA-Viren; ssDNA: einzelsträngige DNA-Viren; dsRNA: doppelsträngige RNA-Viren; ssRNA: einzelsträngige RNA-Viren; (+): positiv orientiertes Genom*

Tab. 2: Stille Virusinfektionen des Menschen

suchung von Megaviren in Permafrostproben auseinandersetzt, analysierte auch Plasmaproben von gesunden Blutspendern. Das überraschende Ergebnis: Alle untersuchten Proben waren positiv auf Megaviren. Die initiale Vermutung einer Kontamination der Proben durch im Labor gelagerte Megaviren konnte durch weitere Untersuchungen entkräftet werden. Die Relevanz von Megaviren im Plasma von Blutspendern für das Blutspendewesen und die Gesundheit der Virusträger ist bisher völlig unklar. Folgeuntersuchungen zeigten, dass mit Senegalvirus, Marseillevirus und Iridoviridae auch der Darm Megaviren beherbergt. Auch in diesem Zusammenhang ist die klinische Relevanz des Virusnachweises ungeklärt.

Die Evolution verändert zusätzlich die mikrobielle Diversität in und um uns. Die menschliche Interaktion mit anderen Ökosystemen bewirkt einen häufigen – und manchmal langfristigen – Austausch von Mikrobiomen. Infekti-

onskrankheiten beim Menschen haben daher zu rund 60% ihren Ursprung im Tierreich (Taylor et al, Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 2001). Das Potenzial für zukünftige Übertragungen von Infektionserregern von Tieren auf Menschen (und vice versa) belegt die Diversität des Viroms anderer Säugetiere. Fledermäuse wurden rezente als Reservoir für humanpathogene Viren identifiziert (z.B. Ebola, SARS, Coronaviren). Das Virom des Fledermausdarms setzt sich wie beim Menschen aus eukaryoten, prokaryoten und Pflanzenviren zusammen und inkludiert auch Viren mit nahen humanpathogenen Verwandten (z.B. Rota- oder Nairoviren). Säugetiervirome können uns Menschen jedoch noch viel näher kommen. Weltweit werden rund 80 Millionen Hauskatzen gehalten. Hauskatzen sind häufig von multiplen Darmviren infiziert, ohne an Symptomen zu leiden. Wie hoch das Risiko für eine Überschreitung der Speziesbarriere von Fledermaus oder Hauskatze

zum Menschen tatsächlich ist, lässt sich jedoch noch nicht abschätzen.

### Conclusio

Die Erforschung des Mikrobioms, und insbesondere des Viroms, kann als spannendes Forschungsgebiet betrachtet werden, das noch zahlreiche Überraschungen parat hält. Die umfassende Charakterisierung des menschlichen Viroms ist derzeit noch durch technische Herausforderungen limitiert. Die bereits vorliegenden Daten weisen jedoch auf eine erhebliche biologische und klinische Relevanz des Viroms hin. ■

Literatur beim Verfasser

Autor:

Assoc.-Prof. Dr. Christoph Steining  
Klinische Abteilung für Infektionen  
und Tropenmedizin

Klinik für Innere Medizin I

Medizinische Universität Wien

E-Mail: christoph.steining@meduniwien.ac.at

## Pharma-News

Entyvio® (Vedolizumab)

# Neue Therapieoption bei CED

Seit Kurzem ist Entyvio® (Vedolizumab) als neue Therapieoption bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) in Österreich zugelassen. Erwachsenen Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Colitis ulcerosa und Morbus Crohn steht damit eine weitere Therapiealternative mit einem völlig neuen Wirkansatz zur Verfügung.

Entyvio® ist ein darmselektiver humanisierter monoklonaler Antikörper, der sich gegen das  $\alpha 4\beta 7$ -Integrin richtet. Durch die selektive Bindung an den  $\alpha 4\beta 7$ -Rezeptor auf Lymphozyten wird die Bindung an MAdCAM-1 („mucosal addressin cell adhesion molecule“) verhindert und Lymphozyten werden so an der Einwanderung ins entzündete Darmgewebe gehindert. Anders als bereits verfügbare Therapieoptionen wirkt Vedolizumab selektiv im Gastrointestinaltrakt, ohne systemische immunsuppressive Effekte. Unter Anwendung von Entyvio® ist deshalb mit einem günstigen Sicherheitsprofil zu rechnen.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Vedolizumab wurde anhand von zwei großen randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten Zu-

lassungsstudien 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 angesprochen hatten, nach 52 Wochen Behandlung mit Vedolizumab eine klinische Remission.

Eine Packung Entyvio® enthält 300mg Vedolizumab als Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Die Erhaltungstherapie erfolgt (nach einer Induktionsphase in den Wochen 0, 2 und 6) alle 8 Wochen als 30-minütige i.v. Infusion.

Entyvio® ist derzeit in der Roten Box des Erstattungskodex gelistet und für Patienten zugelassen, bei denen konventionelle Therapien oder TNF- $\alpha$ -

Antagonisten versagt haben, die nicht hinreichend bzw. nicht mehr darauf ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung vorliegt. ■

Literatur:

- Fachinformation, Stand Mai 2014
- Feagan B et al: Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2013; 369(8): 699-710
- Sandborn WJ et al: Vedolizumab as induction and maintenance therapy for crohn's disease. *N Engl J Med* 2013; 369(8): 711-721

Kontakt:

Astrid Strohmeier, Brand Manager

Tel.: 01/524 40 64-306

E-Mail: astrid.strohmeier@takeda.com

Lou Cloos, Corporate Communications

Tel.: 01/524 40 64-705

E-Mail: jean-lou.cloos@takeda.com

## Adalimumab bei Colitis ulcerosa

# Steigende Ansprechraten mit Adalimumab in der Praxis

80% der Patienten mit Colitis ulcerosa erreichten mit einer Induktionstherapie mit Adalimumab zu Woche 14 eine Response.

Mit Adalimumab steht der erste TNF- $\alpha$ -Antikörper zur Therapie der Colitis ulcerosa (CU) zur Verfügung, den Patienten selbst subkutan applizieren können<sup>1</sup> und dessen 3-Jahres-Daten zur Erhaltungstherapie der CU in die Fachinformation aufgenommen wurden.<sup>1,2</sup> Zwei Studien zeigen, dass mit Adalimumab bei CU im klinischen Alltag ein zumindest ebenso guter Therapieerfolg erzielt werden kann wie in den klinischen Studien ULTRA 1<sup>3</sup> und ULTRA 2<sup>4</sup>. In einer prospektiven Studie wurden mit Adalimumab und mit Infliximab sowohl in der Induktions- als auch in der Erhaltungstherapie der CU über median 1,3 Jahre vergleichbare Ansprechraten erzielt.

Unter Adalimumab erreichten zu Woche 14 80,0% der Patienten eine Response (Infliximab: 96,4%,  $p=0,09$ ). Am Ende des Follow-up lag die Response rate unter Adalimumab bei 70,0% im Vergleich zu 77,8% unter Infliximab ( $p=0,72$ ).<sup>5</sup> Fast drei Viertel der Responder profitierten bis zum Ende des Follow-up. Deutlich weniger Patienten unter Adalimumab als unter Infliximab (16,7% vs. 61,1%,  $p=0,02$ ) erhielten eine begleitende immu-

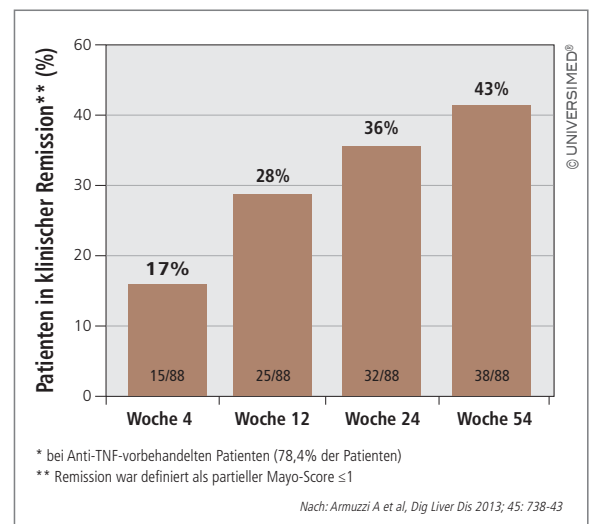


Abb. 1: Colitis ulcerosa – steigende Remissionsraten unter Adalimumab\*

## Kommentar

Univ.-Prof. Dr. Clemens Dejaco, Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien



C. Dejaco, Wien

Die monozentrische Studie von Gies et al<sup>5</sup> zeigt deutlich höhere Ansprech- und insbesondere Remissionserhaltungsraten von Adalimumab im Vergleich zu den beiden multizentrischen klinischen Studien ULTRA 1 und 2<sup>3,4</sup>, was sich unter anderem durch das unkontrollierte Studiendesign und die subjektive ärztliche Beurteilung des Therapieerfolgs erklären lässt. Ein Vergleich von Adalimumab und Infliximab war in dieser Studie nicht vorgesehen und wäre aufgrund des Studienaufbaus, der unterschiedlichen immunsuppressiven Begleittherapie und der geringen Fallzahlen auch nicht zulässig. Erfreulich sind jedoch die Reproduzierbarkeit der klinischen Wirksamkeit und der anhaltende Effekt der Behandlung unter Alltagsbedingungen.

Die in der italienischen Studie gezeigten ansteigenden Erfolgsraten einer Adalimumab-Therapie über 54 Wochen<sup>6</sup> stehen im Einklang mit der diskutierten Dosis-Wirkungs-Beziehung (Summationseffekt) von Adalimumab bei CU. Die bei über einem Drittel der Patienten vorgenommene Dosisescalation und die retrospektive Datenerhebung lassen eine diesbezüglich definitive Schlussfolgerung allerdings nicht zu.

suppressive Therapie. Bei 91,7% der Patienten, die zu Beginn ein Kortikosteroid erhalten hatten, konnte dieses im Therapieverlauf abgesetzt werden. Kein Patient brach die Studie aufgrund von Arzneimittelnebenwirkungen ab.<sup>5</sup> Eine retrospektive Analyse von Armuzzi et al<sup>6</sup> bestätigt diesen guten Therapieerfolg mit Adalimumab bei Patienten mit aktiver CU. Der Therapieerfolg nahm im Behandlungsverlauf zu (Abb. 1). Zu Woche 4 waren 17% der Patienten in klinischer Remission, zu Woche 54 bereits 43%.<sup>6</sup> ■

### Literatur:

- 1 Mathieu C et al: *Int J Clin Pract* 2013; 67: 947-56
- 2 Colombel J-F et al: *ECCO 2014; Poster P571*
- 3 Reinisch W et al: *Gut* 2011; 60: 780-7
- 4 Sandborn WJ et al: *Gastroenterology* 2012; 142: 257-65 e1-3
- 5 Gies N et al: *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 522-8
- 6 Armuzzi A et al: *Dig Liver Dis* 2013; 45: 738-43

ÖGGH 2014

# Golimumab in der Therapie der Colitis ulcerosa

Im Rahmen der diesjährigen ÖGGH-Jahrestagung, 12.–14. Juni, Villach, präsentierte Univ.-Prof. Dr. Walter Reinisch, McMaster University, Hamilton, Kanada, die Ergebnisse der Zulassungsstudien zu Golimumab (Simponi®) und erläuterte die besonderen Eigenschaften, die diese Substanz als Innovation unter den TNF- $\alpha$ -Inhibitoren auszeichnen.

Unter den bislang etablierten TNF- $\alpha$ -Inhibitoren ist Golimumab (Simponi®) der jüngste verfügbare. TNF-Blocker sehen zunehmend dem Patentablauf entgegen und Biosimilars dieser Substanzen könnten in absehbarer Zeit den Markt überschwemmen. Bei Golimumab wird uns die Originatorsubstanz noch bis zum Jahr 2024 zur Verfügung stehen. Durch einen speziellen Entwicklungsprozess besitzt das Molekül Eigenschaften, mit denen es sich von anderen Wirkstoffen dieser Klasse abhebt: Golimumab weist eine hohe Bindungsaffinität und -spezifität für humanen TNF- $\alpha$  auf, wodurch sich auch erklären lässt, warum die subkutane Applikation in einem Intervall von vier Wochen eine suffiziente Wirksamkeit gewährleistet.<sup>1</sup>

## PURSUIT: Induction und Maintenance

Im Gegensatz zu den bisher zu Colitis ulcerosa durchgeführten Studien wurde in der Phase-IIb/III-Zulassungsstudie PURSUIT<sup>2</sup> der Zeitpunkt für die Evaluierung des primären Endpunkts (klinische Response) und der sekundären Endpunkte (klinische Remission und mukosale Heilung) bereits in Woche 6 statt in Woche 8 angesetzt. Die Patienten wurden in der Phase III zum Erhalt von Golimumab (Simponi®) 400mg (Woche 1) und 200mg (Woche 2) bzw. 200 und 100mg, gefolgt von einer vierwöchigen Applikation von 100 bzw. 50mg versus Placebo, randomisiert. Der mediane Mayo-Score bei Studien-

einschluss lag bei 8–9. Die klinischen Response-raten in Woche 6 bewegten sich in den Golimumab-Gruppen im Bereich von 51,8 bis 55,0%. „Auch bei der mukosalen Heilung, die für uns heute das Ziel der Therapie darstellt, hat sich eine signifikante Überlegenheit beider Golimumab-Dosierungen versus Placebo abgezeichnet“, berichtete Reinisch. Eine mukosale Heilung wurde bei 43,2–45,3% der Probanden unter Golimumab erzielt (Placebo: 28,5%; beide p-Werte <0,001) und war als endoskopischer Subscore von 0 und 1 definiert.

## Serummarker korrelieren mit dem Ansprechen

Unter Golimumab (Simponi®) war bereits zwei Wochen nach Therapieinitiierung ein deutlicher Abfall der CRP-Werte nachweisbar, was als Zeichen dafür zu werten ist, dass auch ein subkutan injizierter TNF- $\alpha$ -Antagonist frühzeitig biologische Akzente setzen kann. Die Ergebnisse der PURSUIT-Maintenance<sup>3</sup> zeigen, dass bis zu Woche 54 eine klinische Response im Ausmaß von bis zu 50,6% verzeichnet werden konnte. Dabei korrelierte die Höhe der Golimumab-Serumspiegel mit dem Ansprechen. „Je höher die inflammatorische Last eines Patienten, umso weniger darf damit gerechnet werden, dass der TNF- $\alpha$ -Antagonist seine Wirksamkeit entfaltet. Deswegen ist es besonders wichtig, diese Substanzen möglichst früh im Krankheitsverlauf einzusetzen“,

plädierte Reinisch für einen rechtzeitigen Therapiestart mit TNF-Blockern. Eine Besonderheit des Maintenance-Programms bestand darin, dass die „continuous clinical response“ (CCR) monatlich mittels des partiellen Mayo-Scores evaluiert wurde: Jeder endoskopisch bestätigte Responseverlust wurde als Therapieversagen gewertet. Damit waren die Outcome-Kriterien sehr streng definiert, um die Aufrechterhaltung einer durchgehenden Response bestätigen zu können. ■

## Literatur:

<sup>1</sup> Fachinformation Golimumab, Stand: Jänner 2014

<sup>2</sup> Sandborn WJ et al: Gastroenterology 2014; 146: 85-95

<sup>3</sup> Sandborn WJ et al: Gastroenterology 2014; 146: 96-109

Bericht:

Mag. Dr. Anita Schreiberhuber

Quelle:

„Simponi bei Colitis ulcerosa – the new kid on the block“,

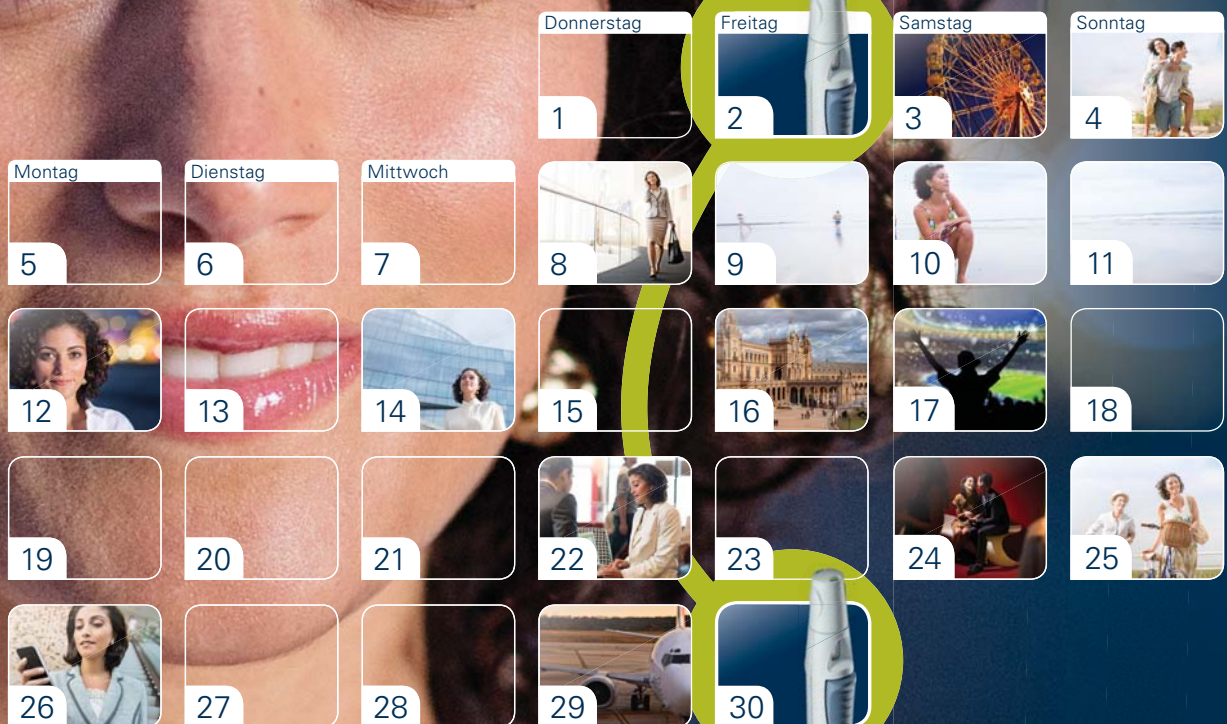
Satellitenvortrag der Firma Merck Sharp & Dohme am 14. Juni 2014 im Rahmen der 47. Jahrestagung der ÖGGH, 12.–14. Juni, Villach

*Das Erscheinen dieses Beitrages wurde durch die Firma MSD finanziell unterstützt, ohne darauf inhaltlichen Einfluss zu nehmen. MSD übernimmt daher auch keine Verantwortung für die Richtigkeit der Inhalte oder der getätigten Aussagen, die darin wiedergegeben sind.*

**DAUERHAFTE WIRKSTÄRKE<sup>1,2,a</sup>**  
**bei COLITIS ULCEROSA\***

**Simponi<sup>®</sup>**  
golimumab

alle  
**4**  
Wochen



**NEU:**  
**Seit 1. September 2014**  
**auch für**  
**Colitis ulcerosa<sup>1</sup> Patienten**

**Der erste und einzige subkutane**  
**TNF-Hemmer mit 4 Wochen**  
**anhaltender Wirksamkeit**  
**in der Erhaltungstherapie<sup>1,2,b</sup>**

\*Bei erwachsenen Patienten mit mäßiger bis schwerer Colitis ulcerosa, 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.<sup>1</sup>

<sup>a</sup>Basierend auf den Ergebnissen der PURSUIT Erhaltungstherapiestudie.

<sup>b</sup>Patienten mit einem Körpergewicht von weniger als 80 kg: Simponi als Initialdosis von 200 mg, gefolgt von 100 mg in Woche 2 und danach 50 mg alle 4 Wochen. Patienten mit einem Körpergewicht von 80 kg oder mehr: Simponi als Initialdosis von 200 mg, gefolgt von 100 mg in Woche 2 und danach 100 mg alle 4 Wochen.<sup>1</sup>

**Referenzen:** **1.** EU Summary of Product Characteristics for SIMPONI 01/2014. **2.** Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al. Subcutaneous Golimumab Maintains Clinical Response in Patients with Moderate-To-Severe Ulcerative Colitis, *Gastroenterology*. 2014;146:96-109.

**Vor jeder Verschreibung beachten Sie bitte die vollständige Fachinformation, Kurzfassung siehe Seite 61**



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

© Registered Trademark  
 © Urheberrechtlich geschützt für Merck Sharp & Dohme Corp.,  
 ein Unternehmen von Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, U.S.A

Erstellt: Juli 2014  
 07-16-GAST-1126212-0000

ÖGGH 2014

# Rückkehr nach Österreich: Wismut zur Helicobacter-Quadrupeltherapie

Wismut ist ein Schwermetall, dessen Salze vor der Einführung der Antibiotika als Antiinfektiva verwendet wurden, z.B. bei Syphilis und infektiöser Diarrhö.<sup>1</sup> Der Einsatz von Wismutsalzen gegen Dyspepsie geht bis ins 18. Jahrhundert zurück.<sup>2</sup> Für den deutschen Internisten Ludolf von Krehl bestand vor 100 Jahren die Therapie des Magengeschwürs aus vier Komponenten: Bettruhe, Diät, Atropin und Wismut.<sup>3</sup> Mein Zürcher Lehrer, der Gastroenterologe Ernst Hafter, empfahl in seinem beliebten Werk *Praktische Gastroenterologie*<sup>4</sup> das Hafter'sche Magenpulver, welches Wismut enthielt. In den USA ist seit mehr als 100 Jahren Pepto-Bismol (Wismut-Subsalicylat) in Verwendung (Abb. 1), das als Magen-Allheilmittel verkauft wird, in 60% aller Haushalte zu finden ist und 2014 bereits 536.555 Facebook-„Likes“ zeigt.



G. J. Krejs, Graz

Wismut sollte zeitlich begrenzt angewandt werden, da es sich im Körper anreichern kann; dies geschieht insbesondere im Zentralnervensystem. Fälle von Enzephalopathie, v.a. mit extrapyramidalen Symptomen wie Tremor, wurden (v.a. in Frankreich) beschrieben, manchmal zuerst auch als Alzheimer'sche Erkrankung verkannt.<sup>5</sup> Auch wurden andere Nebenwirkungen wie Nierenversagen beschrieben.<sup>6</sup>

Die Toxikologie von Wismut beeindruckte den Wiener Ordinarius für Pharmakologie, Univ.-Prof. DDr. Otto Kraupp. Er war ab 1975 für insgesamt drei Amtsperioden Dekan der Medizinischen Fakultät der Universität Wien und er war höchstgeschätzter Berater im Arzneimittelbeirat des Bundesministeriums für Gesundheit. Zu einer Zeit, in der zur Behandlung des Magen- und Zwölffingerdarmgeschwürs wie auch der Gastritis die H<sub>2</sub>-Re-

zeptorblocker als Nonplusultra galten, sah Professor Kraupp kaum mehr eine Notwendigkeit für Wismutpräparate. Zantac<sup>®</sup> (Ranitidin) von Glaxo SmithKline, ein H<sub>2</sub>-Rezeptorblocker, schaffte es 1982 als weltweit meistverschriebenes Medikament in das *Guinness-Buch der Rekorde*.

Damals waren in Österreich Wismutpräparate wie Jatrox<sup>®</sup> (Röhm-Pharma)

und De-Nol<sup>®</sup> (Byk Österreich) in Verwendung. Bevor es zu einem Wismutverbot kam, hatte man die Zeichen der Zeit erkannt und Kraupp konnte die Pharmafirmen zu einer freiwilligen Rücknahme der Wismutpräparate bewegen. In anderen Ländern wurde Wismut als Therapeutikum beibehalten und in der Zeit, als Zytoprotektion ein populäres therapeutisches Prinzip war und die Kosten von Wismutpräparaten sehr gering waren, wurde es z.B. in England vorwiegend zur Ulkustherapie verwendet. In Großbritannien wurde übrigens auch beobachtet, dass Ulkuspatienten, die mit Wismut therapiert wurden, viel weniger Ulkusrezidive hatten als die mit H<sub>2</sub>-Rezeptorblockern behandelten. Erst einige Jahre später wurde klar, dass dies durch die Anti-Helicobacter-Aktivität von Wismut bedingt war (Wismut alleine hat eine Eradikationserfolgsrate von etwa 30%).



Abb. 1: Das in den USA so häufig verwendete Pepto-Bismol



# 1x täglich bei Reizdarmsyndrom mit Obstipation\*

## 3-fach wirksam

- bei abdominellen Schmerzen<sup>1,2,3</sup>
- bei Blähungen<sup>1,2,3</sup>
- bei Obstipation<sup>1,2,3</sup>

## Erstattungsfähig



\* Das genaue Anwendungsgebiet von Constella<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sub>2</sub>O (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

Aber, gerade als Wismut aus Österreich verschwand und nicht mehr leicht verfügbar war, wurde klar, dass der neu entdeckte Ulkusauslöser, der „Magenteufel“ *Helicobacter pylori* (zuerst *Campylobacter pyloridis* genannt),<sup>7</sup> gut auf Wismut anspricht und Wismutsalze als ein wichtiger Bestandteil der Kombinationstherapie fungieren. Jetzt hatten wir aber in Österreich größte Schwierigkeiten, Wismut zu bekommen (Internationale Apotheke, Klinikanforderungen etc.). In der 12. Sitzung des Arzneimittel-

beirates (Abb. 2) am 4. Dezember 1990 durfte ich im Gesundheitsministerium ein 10-seitiges Gutachten vortragen, das zur Behandlung der Infektion durch *Helicobacter pylori* die Notwendigkeit des (Wieder-)Einführens von Wismut in Österreich darlegte. Kraupp sprang über seinen eigenen Schatten und es wurde beschlossen, dass für Firmen der Weg, Wismutpräparate in Österreich einzuführen und auf den Markt zu bringen, wieder frei sein soll. Allerdings verstarb Prof. Kraupp acht Jahre später, ohne

die Wiedereinführung noch miterlebt zu haben. Das Einführen von Medikamenten war inzwischen um ein Vielfaches komplizierter und teurer geworden.

Wismut war zur Behandlung von *Helicobacter pylori* eine Zeit lang als Ranitidin-Wismut erhältlich, konnte sich aber nie richtig durchsetzen und verschwand wieder vom Markt, als die H<sub>2</sub>-Rezeptorblocker in den 1990er-Jahren zur Gänze durch die Protonenpumpenhemmer (PPI) ersetzt wurden.

Österreich	37
Ungarn	33
Portugal	32
Italien	27
Griechenland	25
Belgien	22
Kroatien	22
Frankreich	21
Slowenien	20
Polen	16
Spanien	14
England	9
Irland	8
Litauen	8
Deutschland	7
Norwegen	7
Finnland	6
Niederlande	6

Tab. 1: Primäre Clarithromycin-Resistenz (%) von *Helicobacter pylori* in 18 europäischen Ländern<sup>8</sup>

TEILNEHMERLISTE			
Ort: BKA Radekystr. 2 1030 71 4406	Thema: ARZNEIMITTELBEIRAT Vorsitz SC Doz LIEBESWAR	Datum: 4. 12. 90 von 14 <sup>00</sup> Uhr bis 16 <sup>00</sup> Uhr	
Name:	Amtstitel:	Dienststelle:	Unterschrift:
PITNER		BA exp. pharm. bahn V	[Signature]
SPIEGEL		Gen. Pharmaz. Tulln	[Signature]
FLEISCHHAUER		Gen. f. Pharm. U	[Signature]
TROCHEL		Pharmaz. Wien	[Signature]
HITZENBERGER		T. Med. Univ. Wien	[Signature]
KRAUPP		Med. Fakultät Wien	[Signature]
SCHUMMER		BKA/VI/B/17	[Signature]
SANGL		I. G. Pharm. Wien	[Signature]
DÄINER		Chemother. Wien	[Signature]
ZUTSCH		AMB	[Signature]
G.J. Krejs		Medizin. Univ. Klinik Graz	[Signature]
EICHLER		BKA 17	[Signature]
TICHLER		BKA (HILF)	[Signature]
HOFMEIER		BKA 17	[Signature]
JENZEL		BKA 17	[Signature]
MICHTNER		BKA	[Signature]
ARBOVAS		BKA 17/14	[Signature]
WOLFSCHLAGER			[Signature]

Abb. 2: Anwesenheitsliste beim Arzneimittelbeirat im Gesundheitsministerium in Wien am 4. 12. 1990, als der Beschluss gefasst wurde, die Wiedereinführung von Wismutpräparaten in Österreich zu ermöglichen; die Namen der Professoren Kraupp (Initiator des „Wismutverbots“) und Krejs (Ersteller des befürwortenden Gutachtens) sind nachgezogen

Erstlinienbehandlung in Regionen mit niedriger Clarithromycin-Resistenz (<20%)
1. PPI Standarddosis 2x täglich, Clarithromycin 500mg 2x täglich, Amoxicillin 1g 2x täglich
2. PPI Standarddosis 2x täglich, Clarithromycin 500mg 2x täglich, Metronidazol 400mg 2x täglich
Erstlinienbehandlung in Regionen mit hoher Clarithromycin-Resistenz (>20%)
• Erstlinientherapie mit Wismut-basierter Quadrupeltherapie (WQT): PPI 2x Standarddosis mit WQT (z.B. Kapsel Wismutsubcitrat, Tetracyclin, Metronidazol) 4x 3 Kapseln über 10 Tage
• Sequenzielle Therapie: 5 Tage PPI Standarddosis 2x täglich, Amoxicillin 1g 2x täglich
• Weitere 5 Tage PPI 2x täglich Standarddosis, Clarithromycin 500mg 2x täglich, Metronidazol 400mg 2x täglich
• „Konkomitierende“ Vierfachtherapie: PPI 2x täglich, Clarithromycin 2x 500mg, Metronidazol 2x täglich, Amoxicillin 2x täglich (anstelle von Clarithromycin kann auch Levofloxacin 2x 250mg [500mg] verabreicht werden)

Tab. 2: Therapieempfehlungen<sup>9</sup> zu Helicobacter

Was die Helicobacter-Therapie anlangt, so sind wir als Erstlinientherapie mit der Kombination PPI – Amoxicillin – Clarithromycin lange Zeit gut gefahren; Wismutsalze wurden in Zweitlinien- oder Drittlinientherapien verwendet und waren in diesen Fällen mit Aufwand zu besorgen. Die Situation änderte sich aber mit zunehmender Clarithromycin-Resistenz. In einer wichtigen Arbeit,<sup>8</sup> in der die Resistenzlage in Europa analysiert worden war, zeigte sich unser Land mit 37% Resistenzen als Spitzenreiter (Tab. 1). Von österreichischer Seite arbeitete an dieser Studie Prof. Alexander Hirsch mit.<sup>8</sup> Da die primäre Clarithromycin-Resistenz in Österreich 37% beträgt, im benachbarten Deutschland aber nur 7% ausmacht, hat mancher steirische Kollege die Frage aufwerfen lassen, ob die Daten für ganz Österreich repräsentativ seien, da sie dem Vernehmen nach hauptsächlich aus Wien stammen. In der Steiermark wird zurzeit die Rate der Clarithromycin-Resistenz von *Helicobacter pylori* ermittelt (persönliche Mitteilung, Prof. Christoph Högenauer).

Entsprechend den verfügbaren Daten<sup>8</sup> besteht in Österreich mit der aktuell publizierten primären Clarithromycin-Resistenzrate eine Situation, in der Clarithromycin nicht mehr als Erstlinienbehandlung verwendet werden soll.<sup>9</sup> Erstlinientherapie sollte in solch einer

Situation die Wismut-basierte Quadrupeltherapie sein.<sup>9</sup> Diese besteht aus PPI, Wismutsalz, Tetracyclin und Metronidazol (Tab. 2).

Wir brauchen also jetzt dringend, so wie in Deutschland,<sup>10</sup> eine bequeme Verfügbarkeit von Wismut in Österreich. Mit einer paneuropäischen Zulassung ist die Firma Aptalis gerade dabei, das Präparat Pylera<sup>®</sup> in Österreich einzuführen, und wir erwarten es Ende 2014/Anfang 2015 hier auf dem Markt. Eine Hartkapsel Pylera<sup>®</sup> enthält 140mg Zitronensäure und Wismut-Kaliumsalz (2 : 1 : 5), 125mg Metronidazol und 125mg Tetracyclinhydrochlorid. Die Ärzte Österreichs sind aufgefordert, dafür zu sorgen, dass Pylera<sup>®</sup> hierzulande möglichst bald zur Verfügung steht.

#### Fazit

Aufgrund der hohen Clarithromycin-Resistenz in Österreich ist eine Änderung der Erstlinientherapie der *Helicobacter-pylori*-Infektion notwendig. Entsprechend internationalen Empfehlungen ist bei einer Clarithromycin-Resistenz von mehr als 20% eine Wismut-basierte Quadrupeltherapie (PPI, Wismutsalz, Tetracyclin, Metronidazol) einzusetzen. Die Verfügbarkeit eines Wismutpräparates wird von den österreichischen Ärzten dringend erwartet.

**Anmerkung:** Dieser Beitrag ist die zusammenfassende Wiedergabe eines Vortrages, der bei der 47. Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie (ÖGGH) am 13. Juni 2014 in Villach gehalten wurde. Dem Präsidenten der ÖGGH, Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Petritsch, sei für die Aufnahme in das Programm gedankt. ■

#### Literatur:

- Salvador JA et al: Bismuth compounds in medical chemistry. *Future Med Chem* 2012; 4: 1495-1523
- Bierer DW: Bismuth subsalicylate: history, chemistry, and safety. *Rev Infect Dis* 1990; 12: 3-8
- Von Krehl L: *Lehrbuch der Pathologischen Physiologie*. 13 Auflagen zwischen 1893 und 1930. Zürich, Leipzig: FCW Vogel
- Häfler E: *Praktische Gastroenterologie*. Stuttgart: Thieme, 1970
- Beyer KH et al: Wismutsalze und ihre therapeutische Bedeutung. *Pharmazeutische Zeitung* 1990; 135: 1403-1406
- Thomas F et al: Medical use of bismuth: two sides of the coin. *J Clin Toxicol* 2012; S2: 004. doi:10.4172/2161-0495.S3-004
- Marshall BJ, Warren JR: Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; 1: 1311-1315
- Megraud F et al: *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut* 2013; 62: 34-42
- Malfertheiner P et al: Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61: 646-664
- Malfertheiner P et al: *Helicobacter pylori* eradication with capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy. A randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet* 2011; 377: 905-913

Autor:  
Univ.-Prof. em. Dr. Günter J. Krejs  
Klinische Abteilung für Gastroenterologie  
und Hepatologie  
Universitätsklinik für Innere Medizin  
Medizinische Universität Graz  
E-Mail: guenter.krejs@medunigraz.at

ÖGGH-Jahrestagung 2014

# Klinik, Diagnostik und konservatives Langzeitmanagement der GERD

Die gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD) hat während der vergangenen Jahrzehnte in den Industrienationen massiv an Bedeutung zugenommen. Es wird geschätzt, dass etwa 20–25% der Erwachsenen regelmäßig unter Refluxsymptomen leiden. Dies führt häufig zu einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität. Durch das richtige Management der GERD kann eine deutliche Verbesserung erzielt werden.



M. Gschwantler, Wien

Für die Zunahme der Prävalenz der GERD wird allgemein der veränderte Lebensstil verantwortlich gemacht – sie wird demnach mit Recht als typische Zivilisationskrankheit bezeichnet. Die Pathogenese der GERD ist meist multifaktoriell, jedoch stellen Motilitätsstörungen des unteren Ösophagussphinkters, insbesondere sogenannte transiente Relaxationsstörungen des unteren Ösophagussphinkters, die wichtigste Ursache dar. Weitere Faktoren sind: Verminderung der Peristaltik im Ösophagus, Hiatushernie, Adipositas, verzögerte Magenentleerung sowie Beeinträchtigung der Funktion des unteren Ösophagussphinkters durch Medikamente.

## Klinische Manifestationen der GERD

Es kann eine typische und eine atypische Symptomatik der GERD unterschieden werden. Zu den typischen Symptomen zählen Sodbrennen, saures Aufstoßen und Regurgitation von Mageninhalt. Nur bei etwa 20–50% aller Patienten, die eine typische klinische Symptomatik aufweisen, führt der saure gastroösophageale Reflux zu einer Entzündung im distalen Ösophagussegment, sodass endoskopisch eine Refluxösophagitis („erosive reflux disease“; ERD) fassbar ist (Abb. 1). Bei den verbleibenden Patienten ist die

Gastroskopie unauffällig, insbesondere finden sich keine für eine Refluxösophagitis typischen Erosionen im Ösophagus. Eine GERD, die nicht zur Refluxösophagitis führt, wird auch als NERD („non erosive reflux disease“) bezeichnet. Aufgrund der Symptomatik kann klinisch nicht zwischen ERD und NERD unterschieden werden.

Als Komplikation einer GERD können im Bereich des Ösophagus Blutungen, Stenosen sowie ein Barrett-ösophagus auftreten. Stenosen können Schluckstörungen verursachen und wiederholte endoskopische Bougierungen oder Dilatationen – in Einzelfällen auch eine chirurgische Therapie – notwendig machen. Die Problematik des Barrettösophagus wird in einem eigenen Abschnitt diskutiert.

Neben typischen Symptomen kann eine GERD auch „atypische“ extra-ösophageale Symptome verursachen (Tab. 1). Dies bedeutet, dass bei der Abklärung der in Tabelle 1 angeführten Krankheitsbilder immer auch eine GERD in die differenzialdiagnostischen Überlegungen miteinbezogen werden sollte.

## Diagnostik der GERD

Natürlich wäre es wünschenswert, bei jedem Patienten mit Refluxbeschwerden eine Gastroskopie durchzuführen, um den Schweregrad der Erkrankung zu bestimmen und das Vorliegen eines Barrettösophagus auszuschließen. Aufgrund der Häufigkeit von GERD-Symptomen in der Bevölkerung ist diese

## KeyPoints

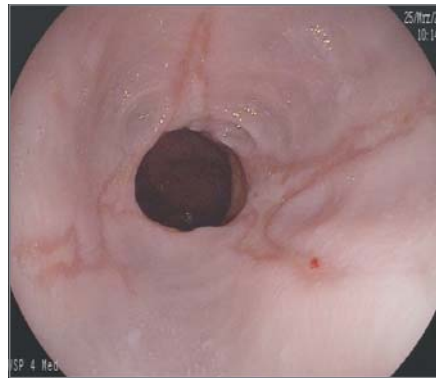
- Die gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD) hat – bedingt durch unseren Lebensstil – während der vergangenen Jahrzehnte an Bedeutung zugenommen.
- Mögliche Komplikationen der GERD sind die Entwicklung von Ösophagusstenosen, Blutungen sowie der Barrettösophagus, in dem sich ein Adenokarzinom entwickeln kann.
- Jeder Patient mit GERD sollte hinsichtlich seines Lebensstils beraten werden.
- Das Rückgrat der medikamentösen Therapie der GERD besteht in der Gabe von Protonenpumpenhemmern (PPI). In diesem Zusammenhang können eine Akuttherapie und eine Rezidivprophylaxe unterschieden werden.

Strategie jedoch unrealistisch und auch nicht wirklich sinnvoll, da es keine Studien gibt, die zeigen, dass durch eine solche Vorgangsweise das klinische Outcome signifikant verbessert werden könnte. Bei Patienten ohne Alarmsymptome wie Dysphagie, Gewichtsverlust, Blutung oder Anämie ist es daher zulässig, zunächst auf eine Gastroskopie zu verzichten und eine Probetherapie mit einem Protonenpumpenhemmer (PPI) in Standarddosis über 2–4 Wochen durchzuführen. Führt die Probetherapie mit PPI zu einem raschen Verschwinden der Refluxsymptome, so kann ex juvantibus die Diagnose GERD gestellt werden. Patienten, die nach einer solchen Probetherapie nicht beschwerdefrei sind, Patienten, bei welchen die Beschwerden schon sehr lang bestehen oder bei denen die Symptome nach erfolgreicher Therapie wieder auftreten, sowie Patienten mit Alarmsymptomen sollten unverzüglich zu einer Gastroskopie überwiesen werden.

Bei klinisch unklaren Fällen (insbesondere bei extraösophagealer Symptomatik wie in Tabelle 1 angeführt), wenn gezeigt werden soll, dass die bestehenden klinischen Symptome tatsächlich durch eine GERD verursacht werden, kann die Diagnose einer GERD mittels 24-Stunden-pH-Metrie gesichert werden. Studien haben ergeben, dass die Symptome einer GERD nicht immer durch sauren Reflux verursacht werden, sondern dass bei manchen Patienten auch neutraler oder alkalischer Reflux Beschwerden auslösen kann. Ein solcher nicht saurer Reflux wird mit der konventionellen pH-Metrie nicht erfasst. Mittels der modernen Methode der Impedanz-Messung kann jedoch auch neutraler oder alkalischer Reflux detektiert werden.

**Konservative Therapie der GERD**

Die konservative Therapie der GERD besteht in „Lebensstilmodifikationen“ verbunden mit der Verabreichung von Medikamenten, welche die Produktion der Magensäure hemmen. Als Alternative stehen chirurgische (laparoskopische Funduplicatio) und endoskopische Therapiekonzepte zur Verfügung.



**Abb. 1:** Refluxösophagitis: Vom gastroösophagealen Übergang erstrecken sich vier (im distalen Bereich teilweise konfluierende) Erosionen in den distalen Ösophagus



**Abb. 2:** Long-segment-Barrettösophagus bei einer 70-jährigen Patientin

**Lebensstilmodifikationen**

Nikotinabusus und Adipositas stellen Risikofaktoren für eine GERD dar. Nahrungsmittel wie Kaffee, Alkohol, Schokolade oder fette Speisen, die das Auftreten von Refluxepisoden fördern, sollten vermieden werden. Auch die Komedikation sollte kritisch überprüft

werden, um nach Möglichkeit Medikamente, die einen gastroösophagealen Reflux fördern können, zu vermeiden. Nach dem Essen sollte man 2–3 Stunden lang keine liegende Position einnehmen, da im Liegen leichter ein Reflux auftritt als im Stehen oder im Sitzen. Auf Spätmahlzeiten sollte verzichtet werden und die Verteilung der Nahrung auf mehrere kleine Mahlzeiten ist zu empfehlen.

**Protonenpumpenhemmer – Rückgrat der konservativen Therapie**

Derzeit ist eine Normalisierung der gestörten Funktion des unteren Ösophagussphinkters mit Medikamenten nicht möglich. Die Pharmakotherapie der GERD besteht daher in der Gabe säuresuppressiver Substanzen. Zahlreiche Studien – darunter auch eine große Metaanalyse, die 136 randomisierte Studien mit über 35.000 Patienten einbezogen hatte – zeigten klar, dass PPI H<sub>2</sub>-Blockern bei der Therapie der GERD klar überlegen sind. Bei der medikamentösen Therapie der GERD muss zwischen der Therapie des akuten Schubes und der Rezidivprophylaxe unterschieden werden.

**Therapie des akuten Schubes**

Durch die Gabe von PPI kann bei fast allen Patienten eine rasche Symptomkontrolle erreicht werden, eine eventuell vorhandene Refluxösophagitis zur Abheilung gebracht werden und die Lebensqualität verbessert werden. Im Rahmen der Akuttherapie wird meist

Betroffenes Organ	Symptom
Lungen bzw. Bronchien	Chronischer Reizhusten Chronische Bronchitis Asthma bronchiale Rezidivierende Pneumonien Lungenfibrose
HNO-Bereich	Chronische Heiserkeit Globusgefühl Laryngitis posterior Vermehrter Speichelfluss Stimmbandulzera Pharyngitis Sinusitis Otitis
Mund	Ulzera, Zahnerosionen
Thorax	Atypische Thoraxschmerzen

**Tab. 1:** „Atypische“ extraösophageale Manifestationen der gastroösophagealen Refluxkrankheit

ein PPI in Standarddosis über 8 Wochen verabreicht. Bei schwerer Refluxösophagitis oder bei unbefriedigendem Ansprechen können eine Steigerung der Dosis (etwa morgens und abends eine Standarddosis) und/oder eine Verlängerung der Therapiedauer notwendig sein. Im Prinzip zeichnen sich alle am Markt erhältlichen PPI durch eine hervorragende Wirksamkeit aus. Metaanalysen zeigen jedoch, dass bei sehr schweren Formen der Refluxösophagitis Esomeprazol anderen PPI geringgradig überlegen ist.

### Rezidivprophylaxe

Das große Problem bei der Therapie der GERD besteht darin, dass durch Gabe eines ausreichend hoch dosierten PPI zwar praktisch jede Refluxösophagitis zur Abheilung gebracht werden kann, dass aber bereits innerhalb des ersten Jahres mit einer sehr hohen Rezidivrate zu rechnen ist. An die Akuttherapie sollte daher im Allgemeinen eine Erhaltungstherapie angeschlossen werden. Die meisten Patienten können durch die halbe zur Akuttherapie eingesetzte Dosis in Remission gehalten werden. In neueren Studien hat sich – insbesondere bei Patienten mit NERD und bei Patienten mit leichter Refluxösophagitis – das Konzept der sogenannten „On-demand“-Therapie als wirkungsvolle und kostengünstige Alternative zur Dauertherapie bewährt. „On-demand“-Therapie bedeutet, dass der Patient seinen PPI nur beim Auftreten von Refluxsymptomen einnimmt.

### Management des Barrettösophagus

Von einem Barrettösophagus spricht man, wenn als Folge einer GERD das Plattenepithel im distalen Ösophagus durch Zylinderepithel (mit intestinalen Metaplasien) ersetzt wird (Abb. 2). Patienten mit Barrettösophagus haben ein erhöhtes Risiko, ein Adenokarzinom des Ösophagus zu entwickeln, wobei die Inzidenz jedoch deutlich niedriger ist als früher vermutet: Man schätzt derzeit, dass die jährliche Inzidenz an Adenokarzinomen bei Patienten mit Barrettösophagus etwa 0,3% beträgt. Die Zunahme der GERD wäh-

rend der letzten Jahrzehnte ist dafür verantwortlich, dass die Inzidenz des Adenokarzinoms des Ösophagus im selben Zeitraum um das 2- bis 6-Fache zugenommen hat.

Bei Patienten mit Barrettösophagus konnte sowohl in vitro als auch in vivo gezeigt werden, dass durch langfristige Säuresuppression der Differenzierungsgrad des Barrettepithels zunimmt und gleichzeitig die Proliferationsrate abnimmt. Es gibt jedoch keine Studien, die schlüssig beweisen, dass eine Dauertherapie mit PPI bei Barrettösophagus tatsächlich das Risiko der Entwicklung eines Ösophaguskarzinoms senken kann.

### Vorteile der konservativen Therapie

Auch in geübten Händen treten im Rahmen der laparoskopischen Fundoplicatio in einem geringen Prozentsatz schwerwiegende Komplikationen und Todesfälle auf. Demgegenüber zählen PPI zu den sichersten Medikamenten, die wir in der Medizin zur Verfügung haben. Dennoch wurde während der letzten Jahre über einige Nebenwirkungen berichtet, die im Rahmen einer Langzeittherapie auftreten können. Diese sollen in der Folge kurz diskutiert werden:

- Case-Control-Studien deuten darauf hin, dass unter PPI-Therapie das Risiko gastrointestinaler Infektionen, insbesondere von Infektionen mit *Clostridium difficile*, geringgradig erhöht ist. Dies erscheint durchaus plausibel, da die physiologische Funktion der Magensäure in erster Linie darin besteht, eine der ersten Abwehrlinien gegen oral zugeführte Pathogene darzustellen.
- Möglicherweise besteht bei gleichzeitiger *Helicobacter-pylori* (H.p.)-Infektion ein erhöhtes Risiko, eine atrophe Gastritis zu entwickeln. Bei Patienten unter PPI-Therapie und mit positivem H.p.-Status wird deshalb eine Eradikationstherapie empfohlen.
- Unter PPI-Therapie sind häufiger IgE-Antikörper gegen verschiedene Lebensmittelallergene im Serum nach-

weisbar als in der Normalbevölkerung. Bisher konnte jedoch nicht schlüssig belegt werden, dass eine PPI-Therapie die Inzidenz von Nahrungsmittelallergien erhöht.

- Die Resorption von Eisen ist bei gleichzeitiger PPI-Therapie unter Umständen etwas vermindert. Dies sollte bei normaler Ernährung jedoch ohne Bedeutung sein.
- Case-Control-Studien deuten darauf hin, dass Frakturen (bedingt durch Osteoporose) unter PPI-Therapie etwas häufiger auftreten als in einem Vergleichskollektiv (vielleicht durch eine Verminderung der Kalziumresorption). Die wissenschaftliche Evidenz für ein erhöhtes Frakturrisiko ist jedoch schwach. Trotzdem sollte bei älteren Patienten unter PPI-Dauertherapie besonders auf eine ausreichende Kalzium- und Vitamin-D-Gabe geachtet werden.
- Unter PPI-Therapie kommt es zu einer Hypergastrinämie. Dies führt beim Menschen jedoch zu keinem erhöhten Risiko, Karzinoide zu entwickeln.
- Insbesondere bei H.p.-negativen Patienten kann es nach Absetzen der PPI-Therapie zu einem Rebound-Phänomen mit überschießender Säureproduktion kommen. Ein Ausschleichen der PPI-Therapie sollte daher erwogen werden.

Insgesamt erscheint das möglicherweise geringgradig erhöhte Risiko für die eben genannten Nebenwirkungen vernachlässigbar verglichen mit dem Gewinn an Lebensqualität durch eine effektive Symptomkontrolle der GERD. Dennoch sollten die genannten potenziellen Nebenwirkungen zum Anlass genommen werden, die Sinnhaftigkeit jeder PPI-Langzeittherapie kritisch zu hinterfragen. ■

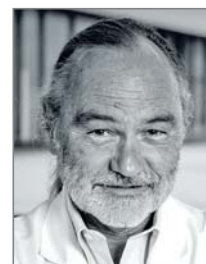
*Literatur beim Verfasser*

Autor:  
Prim. Univ.-Prof. Dr. Michael Gschwantler  
4. Medizinische Abteilung  
Wilhelminenspital, Wien  
E-Mail: Michael.Gschwantler@wienkav.at

ÖGGH 2014

# Langzeitmanagement bei GERD: konservativ versus chirurgisch

Das Hochrinnen von Mageninhalt in die Speiseröhre ist ein physiologischer Vorgang, der auch bei Gesunden, vor allem nach den Mahlzeiten, auftritt. Innerhalb von 24 Stunden sind bis zu 65 Refluxereignisse unbedenklich und nicht therapiebedürftig, so dabei keine Symptome verspürt werden. Gastroösophagealer Reflux erlangt Krankheitswert, wenn refluxbedingte Symptome die Lebensqualität der Patienten beeinträchtigen bzw. zu Veränderungen im Ösophagus führen. Ein chirurgischer Eingriff kann unter Umständen Abhilfe schaffen.



R. Pointner, Zell am See

Die endoskopisch diagnostizierte Refluxösophagitis ist wohl behandlungswürdig, die gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD) jedoch – definiert als ein durch gastroösophagealen Reflux bedingtes, die Lebensqualität des Patienten einschränkendes, symptomatisches Leiden des Patienten – ist therapiepflichtig. Entsprechend den Leitlinien der Deutschen und der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie zur gastroösophagealen Refluxkrankheit besteht Konsens darüber, dass sich die Therapie in erster Linie am Beschwerdebild und nicht am

endoskopischen Stadium orientieren soll. Da keine Korrelation zwischen der Schwere der Symptomatik und dem Ausmaß der Läsionen besteht, der Leidensdruck aber im Wesentlichen durch die Beschwerden bestimmt wird, richten sich Art und Dauer der Therapie vorwiegend nach den Symptomen. Gerade unter diesem Aspekt sind die chirurgischen Möglichkeiten der Therapie der Refluxkrankheit zu sehen, deren oberstes Ziel es ist, die Lebensqualität der Patienten zu verbessern. Zweifellos sind Protonenpumpenhemmer in der Lage, die Refluxösophagitis

und somit die endoskopisch nachweisbare Veränderung im Ösophagus bei mehr als 98% der Patienten zu heilen. Ebenso unzweifelhaft ist aber auch, dass es noch immer keine relevanten Untersuchungen zur Lebensqualität der Patienten unter Protonenpumpenhemmer-Therapie gibt, sieht man von den wenigen randomisierten Studien ab, die konservative und chirurgische Therapie vergleichen. Natürlich spricht für die konservative Therapie, dass die Wirkung des Medikaments vom Anwender unabhängig ist, während im Falle einer chirurgischen oder endoskopischen Therapie das Outcome für den Patienten auf lange Sicht nicht nur von der gewählten Operationsmethode, der Erfahrung des Teams und der chirurgischen Expertise des Operateurs, sondern auch ganz entscheidend von der Indikationsstellung zur Operation abhängt und damit der individuelle Chirurg eine ganz zentrale Bedeutung erhält.

## Chirurgische Therapie

Die chirurgische Therapie hat zum Ziel, den unteren Ösophagussphinkter, der häufig intrathorakal gelegen ist,

## KeyPoints

- Die chirurgische Therapie der Refluxkrankheit in Form der laparoskopischen Fundoplikatio bedarf einer differenzierten Abklärung durch Endoskopie, Manometrie und Impedanzmessung sowie eines ausführlichen Gesprächs.
- Nicht jeder Patient mit objektiv bestehendem Refluxleiden ist für eine Fundoplikatio geeignet. Vorsicht bei Patienten mit Aerophagie, psychischen Problemen, Stresstypen und „Tagrülpsern“ sowie bei Menschen, denen die Compliance zur Medikamenteneinnahme fehlt!
- Die chirurgische Therapie liefert akzeptable Langzeitergebnisse. Bisherige randomisierte Studien zeigen, dass die Fundoplikatio einer medikamentösen Therapie zumindest gleichwertig, in Bezug auf den Gewinn der Lebensqualität jedoch überlegen ist.

nach intraabdominell herunterzuziehen und ihn zu verstärken. Dazu bedarf es einerseits einer kompletten oder teilweisen Manschettenbildung des Magens um diesen Ösophagusphinkter, andererseits eines sehr differenzierten Verschlusses der Zwerchfellschenkel, um ein Ausweichen der Manschette bzw. des Magens nach intrathorakal zu verhindern. Zudem beruht die Wirkung der gastroösophagealen Antirefluxbarriere auf dem Zusammenspiel des unteren Ösophagusphinkters und der Zwerchfellschenkel. Die Art der Manschette, ob nach Nissen oder Toupet (komplett oder partiell), hat keinen relevanten Einfluss auf die Ergebnisse.

**Langzeitergebnisse**

Die laparoskopische Fundoplikatio (nach Nissen oder Toupet) ist seit ca. 25 Jahren als chirurgische Therapieform zur Behandlung der gastroösophagealen Refluxkrankheit etabliert. Damit ist seit Jahren eine Fülle von Publikationen zur Wirksamkeit und zum Outcome bei den Patienten bekannt. So findet Bernard Dallemagne in einem Patientenkollektiv von über 100 Personen 10 Jahre nach dem operativen Eingriff eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität bei knapp 90% der Patienten. Der gastrointestinale Lebensqualitätsindex (nach Eypasch und Troidl), der präoperativ bei 86 Punkten lag, lag bei diesen 100 Patienten nach 10 Jahren bei 113,5 Punkten. Im Vergleich dazu liegt dieser Wert in der Normalbevölkerung bei 122,6 Punkten. Patienten unter medikamentöser Therapie steigerten sich von 86 auf 96,4 Punkte, waren jedoch in ihrer Lebensqualität weit entfernt von der Lebensqualität der chirurgisch Behandelten. Ähnliche Zahlen sind aus der Arbeitsgruppe von Hinder bekannt, dessen Patienten nach 8 Jahren mit dem Ergebnis zu 70% sehr zufrieden und zu 20% immerhin zufrieden waren. Nur 3,5% der operierten Patienten empfanden das Ergebnis nach 8 Jahren als inakzeptabel. Im Wesent-

lichen verspüren diese Patienten wiederum massives Sodbrennen, Schmerzen, Schluckstörungen oder funktionelle abdominelle Probleme wie Blähungen, Durchfall oder Obstipation. Mit der Fragestellung, wie sehr die chirurgische Therapie postoperativ funktionelle Probleme des Magen-Darm-Traktes bedingt, hat sich nicht nur die Gruppe um Hinder intensiv auseinandergesetzt, sondern vor allem auch Anvari, der alle seine operierten Patienten prä- und postoperativ in Bezug auf mögliche abdominelle Symptome mehrfach abgeklärt hat. Im Wesent-

lichen kommt er zu dem Schluss, dass mehr als zwei Drittel der zu operierenden Refluxkranken schon vor dem operativen Eingriff nicht dem Reflux zuordenbare Symptome aufweisen, die sich mit Durchführung der laparoskopischen Fundoplikatio nur bei einem sehr kleinen Teil der Patienten verschlechtern. Allerdings fallen für das Gros der Patienten die führenden Symptome der Refluxkrankheit wie Sodbrennen und Regurgitieren weg, sodass der Fokus damit mehr auf bestehen bleibende gastrointestinale Dysfunktionen gerichtet wird.

	Esomeprazol	LARS
Sodbrennen	16%	8%
Regurgitieren	13%	2%
Dysphagie	5%	11%
Bloating	28%	40%
Flatulenz	40%	57%
Serious Adverse Events	24,1%	28,6%

LOTUS-Studie: 5 Jahres-Ergebnisse der Symptome von 192 Patienten mit Esomeprazol (ESO) vs. 180 Patienten nach Fundoplikatio (LARS)

Tab. 1

	Medical therapy	Surgery
GERSS score	9.05 ± 10.40	6.21 ± 8.66
HB-free days	5.98 ± 1.82	6.81 ± 0.66
% Time pH < 4	4.29 ± 6.66	2.11 ± 3.84
LES (mmHg)	7.41 ± 6.54	13.63 ± 4.51
VAS	81.95 ± 14.25	92.67 ± 11.49
SF-36, GH score	71.41 ± 21.73	78.50 ± 19.76

Vergleich zwischen chirurgischer und konservativer Therapie nach 3 Jahren der Studie von M. Anvari (2011)

Tab. 2

## Vergleichsstudien medikamentöse/chirurgische Therapie

Die am längsten laufende randomisierte Studie zum Vergleich der Wirksamkeit von Protonenpumpenhemmern gegenüber einer Fundoplikatio ist vor 15 Jahren begonnen worden und liefert damit aussagekräftige Langzeitergebnisse: Waren beide Therapieformen lange Jahre als gleichwertig anzusehen, so stellte sich nach 5 Jahren ein leichter Trend zugunsten der Fundoplikatio ein, der nach 7 Jahren Follow-up eine statistische Signifikanz erlangte. Einschränkend muss jedoch hinzugefügt werden, dass in dieser von Lundell durchgeführten Studie der Einsatz von Protonenpumpenhemmern mit offener und nicht mit laparoskopischer Chirurgie verglichen wurde. Auch zog er nicht die Lebensqualität als entscheidendes Vergleichskriterium heran. Dies war aber sehr wohl bei der LOTUS-Studie der Fall, aus der die 5-Jahres-Ergebnisse für 192 Patienten mit Esomeprazol im Gegensatz zu 180 Patienten nach laparoskopischer Antirefluxchirurgie vorliegen. Die von den Patienten erhobenen Symptome 5 Jahre nach Abschluss der Studie sind in Tabelle 1 angeführt. Auch die Lebensqualitätsdaten der 5-Jahres-Ergebnisse der LOTUS-Studie sprechen eindeutig für die chirurgische Therapie. Gleiches gilt für die randomisierte Studie von Anvari, der 2011 die 3-Jahres-Daten publizierte und ganz speziell bei Lebensqualitätsdaten wie dem Refluxscore (GERSS), bei den soddbrennfreien Tagen (HB-free), bei subjektiven Befindlichkeiten wie dem VAS bzw. SF-36 klare Vorteile bei der chirurgischen Therapie sieht (Tab. 2). Neben den beiden von Chirurgen initiierten Studien (Lundell und Anvari) und der von der Pharmaindustrie gesponserter LOTUS-Studie liefern wohl die von Grant 2008 veröffentlichten 5-Jahres-Ergebnisse die objektivsten Daten. Sie stammen aus dem Reflux Trial, initiiert vom völlig unabhängigen National Institute for Health Research in

London. Den 5-Jahres-Ergebnissen der Grant-Studie nach wird der chirurgischen Therapie eine effizientere Verbesserung der GERD-Symptome mit daraus resultierender deutlicher Verbesserung der Lebensqualität zugeschrieben. Für das National Institute for Health Research sind die Komplikationen der chirurgischen Therapie als gering zu bewerten und sie wird auch als auf lange Sicht kostengünstiger beschrieben.

## Individuelles Risiko der chirurgischen Therapie

Nicht jeder Patient ist gleich geeignet für eine laparoskopische Fundoplikatio, auch wenn im Rahmen einer qualifizierten Abklärung ein Refluxleiden nachgewiesen worden ist. Da neben einer insuffizienten präoperativen Abklärung aus chirurgischer Sicht postoperativ der Verschluss des Hiatus oesophageus für den Großteil der postoperativ auftretenden Probleme verantwortlich ist, stellt die Größe der Zwerchfelllücke einen entscheidenden Faktor im langfristigen Outcome der chirurgischen Versorgung dar. Dieses Problem ist kaum lösbar, wissen wir doch, dass die Größe der Bruchpforte am Hiatus präoperativ nur bedingt messbar ist. Neben diesem schwer kalkulierbaren anatomischen pathologischen Problem ist es wesentlich zu wissen, dass vor allem diejenigen Patienten, die unter nächtlichem Soddbrennen leiden, die sogenannten „Nachtbrenner“, von einer laparoskopischen Fundoplikatio bei gleichen objektiven Ausgangswerten deutlich mehr profitieren als die sogenannten „Tagrülpsler“. Befragt man diese beiden Patientengruppen, die „Tagrülpsler“ wie die „Nachtbrenner“, danach, ob sie ihr Refluxleiden subjektiv mit Stress in Zusammenhang bringen, so finden sich diejenigen, die dies bejahten, größtenteils in der Gruppe der „Tagrülpsler“ wieder. Dieser Selbsteinschätzung entsprechend weisen diejenigen Patienten, deren Leiden offensichtlich nicht aus-

schließlich allein organisch bedingt ist, sondern mit Stress zu tun hat, präoperativ wie auch postoperativ eine deutlich schlechtere Lebensqualität auf. Gleiches gilt für Patienten mit Aero-phagie bzw. auch für Patienten mit psychischer bzw. psychiatrischer Begleiterkrankung. Gerade bei anamnestisch vermuteter Aero-phagie ist nicht nur eine hoch qualifizierte Abklärung, sondern vor allem auch ein intensives Gespräch mit dem Patienten erforderlich. „Luftschluckler“ profitieren nur selten von einer Fundoplikatio, wie dies zwar bei Patienten mit psychischem oder psychiatrischem Hintergrund der Fall ist, diese jedoch durch die chirurgische Therapie dennoch nicht die Lebensqualität erlangen, die sie sich vorstellen. Höchst unbefriedigend zu behandeln sind diejenigen 25% der Patienten, die sowohl für konservative wie auch für chirurgische Therapieformen keine Compliance zeigen. Natürlich finden sich gerade bei den chirurgisch Behandelten mehr Patienten mit völlig fehlender Compliance, ist es doch einfacher, eine Therapie an sich vollziehen zu lassen und dann zu erwarten, dass alle Probleme gelöst seien, ohne selbst etwas zum Therapieerfolg beitragen zu müssen. Dementsprechend ist das Outcome bei Patienten mit fehlender Compliance für konservative und chirurgische Therapie gleich schlecht. ■

Autor:  
Prim. Univ.-Prof. Dr. Rudolph Pointner  
Abteilung für Allgemeinchirurgie  
Krankenhaus Zell am See  
E-Mail: rudolph.pointner@kh-zellamsee.at

**Fachkurzinformation zu Insetat auf Seite 2**

Bezeichnung des Arzneimittels: Peglntron 50, 80, 100, 120 oder 150 Mikrogramm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; Peglntron 50, 80, 100, 120 oder 150 Mikrogramm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einem Fertigen. Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: Peglntron 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. Peglntron 50, 80, 100, 120 oder 150 Mikrogramm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einem Fertigen: Jeder Fertigen enthält 50, 80, 100, 120 oder 150 Mikrogramm an Peginterferon alfa-2b, auf Proteinbasis berechnet. Jeder Fertigen 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-Polyethylenglykol. Die Wirkstärke dieses Produktes darf nicht mit der anderer pegylierter oder nicht-pegylierter Proteine der gleichen therapeutischen Klasse verglichen werden. \*rDNA technologisch hergestelltes 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, Polysorbit 80. Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke. Peglntron enthält 40 mg Sucrose in 0,5 ml. Anwendungsgebiete: Erwachsene (3-fach-Kombinationstherapie). Peglntron 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 Peglntron in Kombination mit diesen Arzneimitteln anwenden. Erwachsene (Duale Therapie und Monotherapie): Peglntron 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. Peglntron 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 Peglntron, ist hauptsächlich indiziert im Fall einer Intoleranz oder einer Gegenanzeige gegenüber Ribavirin. Bitte beachten Sie die Fachinformation zu Ribavirin, wenn Peglntron in Kombination mit Ribavirin angewendet wird. Kinder und Jugendliche (Duale Therapie): Peglntron 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 induziert, 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 Peglntron 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 instabiler oder nicht beherrschter Herzkrankung in den letzten sechs Monaten; - Schwere, schwächende Erkrankungen; - Autoimmunhepatitis oder Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte; - Schwere Leberfunktionsstörungen oder dekompensierte Lebererkrankung; - Bereits bestehende Schilddrüsenkrankung, 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  $\geq 6$ ; - Kombination von Peglntron 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 Peglntron im Rahmen einer Kombinationstherapie Patienten mit chronischer Hepatitis C verabreicht wird. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit: Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Männern und Frauen. Peglntron 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 getroffen werden, eine Schwangerschaft bei weiblichen Patienten oder bei Partnerinnen von männlichen Patienten, die Peglntron 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. Peglntron wird diese Wirkung wahrscheinlich ebenfalls haben. Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Peglntron 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 Urogenitalsystems, 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 abgestellt werden. Fertilität: Zu möglichen Auswirkungen einer Peglntron-Behandlung auf die männliche oder weibliche Fertilität liegen keine Daten vor. Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunistimulierende, Interferone. ATC-Code: L03A B10. Inhaber der Zulassung: Merck Sharp & Dohme Limited, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Vereinigtes Königreich. 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 Artikel auf Seite 8**

Ecalta 100 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Eine Durchstechflasche enthält 100 mg Anidulafungin. Die rekonstituierte Lösung enthält 3,33 mg/ml Anidulafungin, und die verdünnte Lösung enthält 0,77 mg/ml Anidulafungin. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 102,5 mg Fructose pro Durchstechflasche. Liste der sonstigen Bestandteile: Fructose, Mannitol, Polysorbit 80, Weinsäure, Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts), Salzsäure (zur Einstellung des pH-Werts). Anwendungsgebiete: Zur Behandlung von invasiver Candidiasis bei erwachsenen Patienten (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation). Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile. Überempfindlichkeit gegen andere Arzneimittel aus der Klasse der Echinocandine. Pharmakotherapeutische Gruppe: Antimykotika zur systemischen Anwendung; andere Antimykotika zur systemischen Anwendung. ATC-Code: J02AX06. Inhaber der Zulassung: Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Vereinigtes Königreich. Stand der Information: August 2014. Rezeptpflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Angaben zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

**Fachkurzinformation zu Artikel auf Seite 8**

Vfend 50 mg / 200 mg Filmtabletten / 200 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung / 200 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung / 40 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Filmtabletten: 1 Tablette enthält 50 mg bzw. 200 mg Voriconazol. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: eine Tablette enthält 63,42 mg bzw. 253,675 mg Lactose-Monohydrat. Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung: Eine Durchstechflasche enthält 200 mg Voriconazol. Nach der Rekonstitution enthält 1 ml 10 mg Voriconazol. Nach der Rekonstitution ist, bevor appliziert werden kann, eine weitere Verdünnung nötig. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Eine Durchstechflasche enthält 217,6 mg Natrium. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung: Eine Durchstechflasche enthält 200 mg Voriconazol. Nach der Rekonstitution enthält 1 ml 10 mg Voriconazol. Nach der Rekonstitution ist, bevor appliziert werden kann, eine weitere Verdünnung nötig. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Eine Durchstechflasche enthält 217,6 mg Natrium. Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung: Ein 50-ml-Beutel aus Polypropylen enthält 0,9%ige Natriumchloridlösung in Wasser für Injektionszwecke. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Ein Beutel enthält 177,02 mg Natrium. Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen: Nach Rekonstitution mit Wasser enthält 1 ml Suspension zum Einnehmen 40 mg Voriconazol. Jede Flasche enthält 3 g Voriconazol. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 1 ml der Suspension enthält 0,54 g Sucrose. Liste der sonstigen Bestandteile: Filmtabletten: Tablettkern: Lactose-Monohydrat, vorverleibte Stärke aus Mais, Croscarmellose-Natrium, Povidon, Magnesiumstearat; Filmüberzug: Hypromellose, Titandioxid (E 171), Lactose-Monohydrat, Triacetin. Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung: Natrium-beta-cyclodextrin-sulfobutylether (SBECD). Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung: Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung: Natrium-beta-cyclodextrin-sulfobutylether (SBECD); Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung: 0,9%ige Natriumchloridlösung in Wasser für Injektionszwecke. Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen: Sucrose, hochdisperses Siliciumdioxid, Titandioxid (E 171), Xanthan-Gummi, Natriumcitrat, wasserfreie Citronensäure, Natriumbenzoat (E 211), natürlicher Orangengeschmack. Anwendungsgebiete: Voriconazol ist ein Breitspektrum-Triazol-Antimykotikum für folgende Anwendungsgebiete bei Erwachsenen und Kindern ab 2 Jahre: Behandlung der invasiven Aspergillrose. Behandlung der Candidämie bei nicht neutropenischen Patienten. Behandlung von Fluconazolresistenten, schweren invasiven Candida-Infektionen (einschließlich durch C. krusei). Behandlung schwerer Pilzinfektionen, hervorgerufen durch Scedosporium spp. und Fusarium spp. Vfend sollte in erster Linie bei Patienten mit progressiven, möglicherweise lebensbedingenden Infektionen eingesetzt werden. Prophylaxe invasiver Pilzinfektionen bei Hochrisikopatienten mit allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSZT). Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Gleichzeitige Anwendung der CYP3A4-Substrate Terfenadin, Astemizol, Cisaprid, Pimozid oder Chinidin, da erhöhte Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel zu QTc-Verlängerung und selten zu Torsade de pointes führen können (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). Gleichzeitige Anwendung mit Rifampicin, Carbamazepin und Phenobarbital, da diese Arzneimittel die Plasmakonzentration von Voriconazol wahrscheinlich signifikant verringern können (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). Gleichzeitige Anwendung von Voriconazol in Standarddosierung zusammen mit Efavirenz in einer Dosierung von einmal täglich 400 mg oder höher ist kontraindiziert, da Efavirenz in diesen Dosen bei gesunden Menschen die Plasmakonzentration von Voriconazol signifikant verringert. Außerdem erhöht Voriconazol die Efavirenz-Plasmakonzentration signifikant (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation); zu niedrigeren Dosen siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Gleichzeitige Anwendung mit hoch dosiertem Ritonavir (zweimal täglich 400 mg oder mehr), da Ritonavir in dieser Dosierung bei gesunden Menschen die Plasmakonzentration von Voriconazol signifikant verringert (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation); zu niedrigeren Dosen siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Gleichzeitige Anwendung mit Ergot- Alkaloiden (Ergotamin, Dihydroergotamin), die CYP3A4-Substrate sind, da es durch erhöhte Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel zu Ergotismus kommen kann (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). Gleichzeitige Anwendung mit Sirolimus, da Voriconazol wahrscheinlich die Plasmakonzentration von Sirolimus signifikant erhöht (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). Gleichzeitige Anwendung mit Johanniskraut (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). 2 Pharmakotherapeutische Gruppe: Antimykotika zur systemischen Anwendung – Triazol-Derivate; ATC-Code: J02AC03. Inhaber der Zulassung: Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Vereinigtes Königreich. Stand der Information: Juni 2014. Rezeptpflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig. Angaben zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

**Fachkurzinformation zu Artikel auf Seite 10 und Insetat auf Seite 11**

Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: Zinfofo 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 Ceftriaxonosulfat (1:1) 1 H<sub>2</sub>O, entsprechend 600 mg Ceftriaxonosulfat. Nach Rekonstitution enthält 1 ml Lösung 30 mg Ceftriaxonosulfat. Sonstige Bestandteile: Arginin. ANWENDUNGSGEBIETE: Zinfofo wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der folgenden Infektionen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation): • Komplizierte Haut- und Weichgewebsinfektionen • 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 Beta-lactam-Antibiotika (z. B. Penicilline oder Carbapeneme). 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 den veröffentlichten Fachinformation (z.B. Austria Codex) zu entnehmen.

**Fachkurzinformation zu Artikel auf Seite 24**

Uro-Vaxom<sup>®</sup>: 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 Insetat auf Seite 27**

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 Eltegravir, 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). Tablettkern: Croscarmellose-Natrium, Hyprollose, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat, Mikrokristalline Cellulose, Siliiciumdioxid, Natriumdoodecylsulfat; Filmüberzug: Indigocarmalin Aluminiumsalz (E132), Macrogol, Polyvinylalkohol, Talkum (E553b), Titandioxid (E171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (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 lebensbedinglichen Ereignissen oder zum Verlust des virologischen Ansprechens und eventuell zur Resistenzentwicklung gegen Stribild führen kann: - Alpha-1-Adrenorezeptor-Antagonisten: Alfuzosin; - Antiarrhythmika: Amiodaron, Chinidin; - Antikonvulsiva: Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin; - Antimykobakterielle Wirkstoffe: Rifampicin; - Ergotamininderivate: 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 GmbH, 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 Artikel auf Seite 29**

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: Tablettkern: mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Calciumhydrogenphosphat, Hypromellose 2208, Poloxamer 407, Natriumstearylformat, Magnesiumstearat. Filmüberzug: Polyvinylalkohol, Titandioxid (E 171), Macrogol 3350, Talkum, Eisen(III)-oxid (E 172), Eisen(II)-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 in 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 zeigen Reproduktionstoxizität. Das potentielle 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 versichert 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 Fötus 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 den veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen..



**Fachkurzinformation zu Inserat auf Seite 33**

▼ 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:** Twicay 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-carboxymethylstärke-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: Twicay 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: 50 mg (eine Tablette) einmal täglich für therapie-naive Patienten oder solche ohne dokumentierte Integrase Inhibitor Resistenz. Zweimal täglich 50 mg bei bestimmten Begleitmedikationen (z.B. Efavirenz, Nevirapin, Tipliranavir/Ritonavir oder Rifaximin) und bei vorliegen einer Integrase-Inhibitor Resistenz bevorzugt mit einer Mahlzeit einnehmen. 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/ Medizinalmarktamt 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](mailto:arzneimittelsicherheit@gsk.com).

**Fachkurzinformation zu Artikel auf Seite 35**

Sovaldi® 400 mg Filmtabletten: pharmakotherapeutische Gruppe: direkt wirkendes antivirales Mittel. ATC Code: noch nicht zugewiesen. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält 400mg Sofosbuvir. Sonstige Bestandteile: Tablettenkern: Mannitol (Ph. Eur.) (E421), mikrokristalline Cellulose (E460), Croscarmellose Natrium, hochdisperses Silliciumdioxid (E551), Magnesiumstearat (E470b). Filmüberzug: Poly(vinylalkohol) (E1203), Titandioxid (E171), Macrogol 3350 (E1521), Talkum (E553b), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H2O (E172). Anwendungsgebiete: Sovaldi wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen angewendet. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Inhaber der Zulassung: Gilead Sciences International Ltd., 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 Sovaldi ist zu melden an Gilead Sciences GesmbH, Fax-Nr.: +43 (0) 260 83 99, E-Mail: [AustriaSafetyMailbox@gilead.com](mailto:AustriaSafetyMailbox@gilead.com), und/oder über das nationale Meldesystem an das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Traisengasse 5, 1200 Wien, Österreich, Fax: +43 (0) 50 555 36207, Website: [www.basg.gov.at](http://www.basg.gov.at). Stand der Information: Juni 2014

**Fachkurzinformation zu Inserat auf Seite 39**

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 Tenofoviridisoproxil (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), bei denen der Einsatz von Viread zur Behandlung von HIV 1 infizierter Jugendlichen 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 Resistenztest und/oder der Behandlungshistorie der einzelnen Patienten basieren. Befreiung 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 • nachgewiesenen 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 immunkativer 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: März 2014

**Fachkurzinformation zu Artikel auf Seite 46**

Entyvio® 300mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: Jede Durchstechflasche enthält 300mg Vedolizumab. Nach Rekonstitution enthält 1ml Infusionslösung 60mg Vedolizumab. Vedolizumab, ein humanisierter monoklonaler IgG1-Antikörper, produziert in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen), bindet an das humane α4β7-Integrin. Liste der sonstigen Bestandteile: L-Histidin, L-Histidin-Monohydrochlorid, L-Arginin-Hydrochlorid, Saccharose, Polysorbit 80. Anwendungsgebiete: Colitis ulcerosa: Entyvio ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNFα)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen. Morbus Crohn: Entyvio ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Morbus Crohn, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNFα)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Aktive schwere Infektionen wie Tuberkulose, Sepsis, Cytomegalievirus, Listeriose und opportunistische Infektionen, wie z.B. progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML). Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, selektive Immunsuppressiva, ATC-Code: L04AA33. Inhaber der Zulassung: Takeda Pharma A/S, Dybdal Alle 10, 2630 Taastrup, Dänemark. Abgabe: rezept- und apothekenpflichtig. Informationen zu Besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. [04, 2014]

**Fachkurzinformation zu Artikel auf Seite 47**

**BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS:** Humira 400 mg Injektionslösung im vorgefüllten Pen (Injektor, vorgefüllt/FertigPEN) **ZUSAMMENSETZUNG:** Jede Einzeldosis mit 0,8 ml des vorgefüllten Pens enthält 40 mg Adalimumab. Adalimumab ist ein rekombinanter humaner monoklonaler Antikörper, der in Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters exprimiert wird. **ANWENDUNGSGEBIETE:** Rheumatoide Arthritis: Humira ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur Behandlung der mäßigen bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die nur unzureichend auf krankheitsmodifizierende Antirheumatika einschließlich Methotrexat angesprochen haben. Behandlung der schweren, aktiven und progressiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit Methotrexat behandelt worden sind. Humira kann im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat, oder wenn die weitere Behandlung mit Methotrexat nicht sinnvoll ist, als Monotherapie angewendet werden. Humira reduziert in Kombination mit Methotrexat das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Gelenkschädigungen und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit. Juvenile idiopathische Arthritis: Humira ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis bei Patienten ab dem Alter von 2 Jahren, die nur unzureichend auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) angesprochen haben. Humira kann im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat, oder wenn die weitere Behandlung mit Methotrexat nicht sinnvoll ist, als Monotherapie angewendet werden. Bei Patienten, die jünger als 2 Jahre sind, wurde Humira nicht untersucht. **Enthesitis-assoziierte Arthritis:** Humira ist zur Behandlung der aktiven Enthesitis-assoziierten Arthritis bei Patienten indiziert, die 6 Jahre und älter sind und die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben. **Axiale Spondyloarthritis:** Axiospondyloarthritis: Axiospondyloarthritis (AS): Humira ist indiziert zur Behandlung der schweren aktiven axiospondyloarthritis bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben. **Axiale Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS:** Humira ist indiziert zur Behandlung der schweren axialen Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS, aber mit objektiven Anzeichen der Entzündung durch erhöhtes CRP und/oder MRT, bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf nicht-steroidale Antirheumatika angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber diesen vorliegt. **Psoriasis Arthritis:** Humira ist indiziert zur Behandlung der aktiven und progressiven Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica) bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf eine vorherige Basistherapie angesprochen haben. Humira reduziert das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Schädigungen der peripheren Gelenke bei Patienten mit polyartikulären symmetrischen Subtypen der Erkrankung und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit. **Psoriasis:** Humira ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA, nicht angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie vorliegt. **Morbus Crohn:** Humira ist indiziert zur Behandlung des mittelschweren bis schweren, aktiven Morbus Crohn bei erwachsenen Patienten, die trotz einer vollständigen und adäquaten Therapie mit einem Glukokortikoid und/oder einem Immunsuppressivum nicht ausreichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist. **Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen:** Humira ist indiziert zur Behandlung des schweren, aktiven Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen (ab dem Alter von 6 Jahren), die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie, einschließlich primärer Ernährungstherapie, einem Glukokortikoid und einem Immunsuppressivum, angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist. **Colitis ulcerosa:** Humira ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf die konventionelle Therapie, einschließlich Glukokortikoide und 6-Mercaptopurin (6-MP) oder Azathioprin (AZA), unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegen eine solche Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist. **GEGENANZEIGEN:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Aktive Tuberkulose oder andere schwere Infektionen wie Sepsis und opportunistische Infektionen, mäßige bis schwere Herzinsuffizienz (NYHA Klasse III/IV). **SONSTIGE BESTANDTEILE:** Mannitol (Ph. Eur.), Citronensäure-Monohydrat, Natriumcitrat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Polysorbit 80, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke **NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS:** AbbVie Ltd, Maidenhead, SL6 4XE, Vereinigtes Königreich **VERTRETUNG DES ZULASSUNGSINHABERS IN ÖSTERREICH:** AbbVie GmbH, Wien **VERSCHEIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT:** NR, apothekenpflichtig. **PHARMAKOTHERAPEUTISCHE GRUPPE:** Selektive Immunsuppressiva. **ATC-Code:** L04AB04 Informationen zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. **STAND DER INFORMATION:** 09/2014

**Fachkurzinformation zu Artikel auf Seite 48 und Inserat auf Seite 49**

Bezeichnung des Arzneimittels: Simponi 50 mg Injektionslösung in vorgefülltem Injektor. Simponi 50 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Simponi 100 mg Injektionslösung in vorgefülltem Injektor. Simponi 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Ein mit 0,5 ml vorgefüllter Injektor enthält 50 mg Golimumab\*. Eine 0,5 ml Fertigspritze enthält 50 mg Golimumab\*. Jeder mit 1 ml vorgefüllter Injektor enthält 100 mg Golimumab\*. Jede 1-ml-Fertigspritze enthält 100 mg Golimumab\*. \*Humaner monoklonaler IgG1κ-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie aus einer murinen Hybridom-Zelllinie gewonnen wird. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jeder vorgefüllte Injektor enthält 20,5 mg Sorbitol pro 50-mg-Dosis. Jede Fertigspritze enthält 20,5 mg Sorbitol pro 50-mg-Dosis. Jede vorgefüllte Injektor enthält 41 mg Sorbitol pro 100 mg-Dosis. Jede Fertigspritze enthält 41 mg Sorbitol pro 100 mg-Dosis. Liste der sonstigen Bestandteile: Sorbitol (E 420), L-Histidin, L-Histidin-Monohydrochlorid-Monohydrat, Polysorbit 80, Wasser für Injektionszwecke. Anwendungsgebiete: Rheumatoide Arthritis (RA). Simponi ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) indiziert zur: • Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, wenn das Ansprechen auf eine Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD), einschließlich MTX, unzureichend gewesen ist. • Behandlung der schweren, aktiven und progressiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit MTX behandelt worden sind. Es wurde gezeigt, dass Simponi in Kombination mit MTX die in Röntgenaufnahmen bestimmte Progressionsrate von Gelenkschäden verringert und die körperliche Funktionsfähigkeit verbessert. **Psoriasis-Arthritis (PsA):** Simponi ist zur Anwendung als Monotherapie oder in Kombination mit MTX zur Behandlung der aktiven und fortschreitenden Psoriasis-Arthritis bei Erwachsenen indiziert, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD) unzureichend gewesen ist. Simponi verringert nachweislich die Progressionsrate der peripheren Gelenkschäden, bestimmt anhand von Röntgenaufnahmen bei Patienten mit polyartikulären symmetrischen Subtypen der Erkrankung und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit. **Axiospondyloarthritis (AS):** Simponi ist angezeigt zur Behandlung der schweren, aktiven Axiospondyloarthritis bei Erwachsenen, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben. **Colitis ulcerosa (CU):** Simponi 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. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Aktive Tuberkulose (TB) oder andere schwere Infektionen wie eine Sepsis und opportunistische Infektionen. Mittelschwere oder schwere Herzinsuffizienz (NYHA Klasse III/IV). Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit: Frauen im gebärfähigen Alter, Frauen im gebärfähigen Alter müssen zuverlässige Empfängnisverhütungsmaßnahmen anwenden und diese nach der letzten Behandlung mit Golimumab über mindestens 6 Monate fortführen. Schwangerschaft: Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Golimumab bei Schwangeren vor. Aufgrund der TNF-Hemmung könnte durch die Anwendung von Golimumab während der Schwangerschaft die normale Immunantwort des Neugeborenen beeinflusst werden. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf die Schwangerschaft, die embryonale/fetale Entwicklung, die Geburt oder die postnatale Entwicklung schließen. Die Anwendung von Golimumab bei Schwangeren wird nicht empfohlen; Golimumab darf in der Schwangerschaft nur dann verabreicht werden, wenn dies eindeutig medizinisch indiziert ist. Golimumab ist plazentagängig. Nach der Behandlung mit einem TNF-blockierenden monoklonalen Antikörper während der Schwangerschaft wurde der Antikörper noch bis zu 6 Monaten im Serum der Säuglinge nachgewiesen, die von den behandelten Frauen geboren wurden. Somit könnten diese Säuglinge ein erhöhtes Infektionsrisiko haben. Eine Verabreichung von Lebendimpfstoffen an Säuglinge, die in utero Golimumab ausgesetzt waren, ist für 6 Monate nach der letzten während der Schwangerschaft erfolgten Golimumab-Injektion nicht zu empfehlen. Stillzeit: Es ist nicht bekannt, ob Golimumab in die Muttermilch übergeht oder nach der Aufnahme systemisch resorbiert wird. Es wurde gezeigt, dass Golimumab bei Affen in die Muttermilch übergeht, und da Humanmilchoglobuline in die Muttermilch ausgeschieden werden, dürfen Frauen nach der Behandlung mit Golimumab mindestens 6 Monate lang nicht stillen. Fertilität: Mit Golimumab sind keine Fertilitätsstudien bei Tieren durchgeführt worden. Eine Fertilitätsstudie bei Mäusen, in der ein analoger Antikörper angewendet wurde, der die funktionelle Aktivität des murinen TNFα selektiv hemmt, zeigte keine relevanten Wirkungen bezüglich der Fertilität. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Immunsuppressiva, Tumornekrosefaktor-alpha(TNF-alpha)-Hemmer, ATC-Code: L04AB06. **Inhaber der Zulassung:** Janssen Biologics B.V., Einsteinweg 101, 2333 CB Leiden, Niederlande. **Abgabe:** NR, rezept- und apothekenpflichtig. **Stand der Information:** Juni 2014. Weitere Angaben zu Dosierung und Art der Anwendung, Besondere Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen 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 Pharma-News auf Seite 62**

Constella® 290 Mikrogramm Hartkapseln. Rezept- und apothekenpflichtig. Zusammensetzung: Wirkstoff: Jede Kapsel enthält 290 Mikrogramm Linacotid. Sonst. Bestandl.: Kapselhülle: Mikrokristalline Cellulose, Hypromellose, Calciumchlorid-Dihydrat, Leucin. Kapselhülle: Titandioxid (E 171), Gelatine, Eisen(III)-oxid (E 172), Eisen(II)-hydroxid-oxid x H2O (E 172), Kapselmitte: Schellack, Propylenglycol, konzentrierte Ammoniak-Lösung, Kaliumhydroxid, Titandioxid (E 171), Eisen(II,III)-oxid (E 172). 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. Almirall, S. A., Spanien; Örtlicher Vertreter: Almirall GmbH, 1120 Wien, E-Mail: [info.austria@almirall.com](mailto:info.austria@almirall.com), [www.almirall.com](http://www.almirall.com)

Welt-Hepatitis-Tag 2014

## „Patienten können oft nicht mehr warten!“

Im Fall der Hepatitis C ist es der Medizin gelungen, eine chronische Viruserkrankung im günstigsten Fall innerhalb von 12 Wochen vollkommen auszuheilen, und das mit nebenwirkungsarmen, oralen Therapieoptionen – doch leider zu teuer, wie die Hepatitis Hilfe Österreich (HHÖ) bemängelt.

In absehbarer Zeit werden zahlreiche neue Medikamente zur Behandlung der Hepatitis C auf den Markt gelangen. „Doch leider ist der Preis dieser Medikamente sehr hoch, er wird in einigen Fällen mehr als 100.000 Euro für die gesamte Therapie betragen“, kritisiert Univ.-Prof. DDr. h.c. Peter Ferenci für den wissenschaftlichen Beirat der HHÖ. Nach Ansicht der Interessenvertretung der österreichischen Hepatitispatienten zeigen sich die Pflichtkrankenkassen bislang noch sehr zurückhaltend bei der Bewilligung einer Übernahme der Kosten für die neuen Therapien; der Preis der neuen Produkte ist aktuell noch Verhandlungssache zwischen dem Hauptverband der Sozialversicherungsträger und der pharmazeutischen Industrie. Derzeit werden einige der neuen The-

rapeutika nur zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung bewilligt, andere Patienten müssen sich entscheiden, ob sie abwarten oder eine nebenwirkungsintensive Therapie mit PEG-Interferon/Ribavirin beginnen. „Wir leben in einer Zeit, in der das Einkommen der Aktionäre Vorrang gegenüber dem Wohl der Patienten hat“, beklagt Ferenci. Natürlich müssten hohe Entwicklungskosten für neue Therapeutika wieder hereingespielt werden, es stelle sich allerdings die Frage, wo hier eine ethisch vertretbare Grenze zu ziehen sei, so Ferenci. Zugegebenermaßen sei eine Behandlung für jene Patienten, die die neuen Therapeutika derzeit nicht bewilligt bekommen, medizinisch oft nicht unmittelbar notwendig. „Wenn Sie aber selbst

erkrankt sind, werden Sie sich fragen, ob das fair ist: Ist es ethisch vertretbar, einem Patienten, der noch keine Leberzirrhose hat, die Therapie vorzuenthalten oder ihm eine nebenwirkungsreiche, bis zu einem Jahr dauernde Therapie zuzumuten?“, gibt Ferenci zu bedenken. Daher fordert die HHÖ die Verantwortlichen in der österreichischen Gesundheitspolitik auf, jedem betroffenen Patienten eine Erstattung der Kosten für die neuen und nebenwirkungsfreien Therapien gegen Hepatitis C zu gewähren, und appelliert an die forschende pharmazeutische Industrie, zu einer rationalen und ethisch vertretbaren Preisgestaltung zu finden. ■

Quelle: Aussendung und Pressekonferenz Hepatitis Hilfe Österreich (HHÖ), 15. Juli 2014

### Pharma-News

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 Reizdarmsyndroms 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 abdominale 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

© Sylvain Cherkaoui

# EBOLA

**ÄRZTE OHNE GRENZEN HILFT.**

Das tödliche Virus breitet sich in Westafrika aus. Unsere Teams sind vor Ort. Versorgen die Betroffenen. Und tun ihr Möglichstes, um die Epidemie einzudämmen.

**Helfen Sie mit. Mit Ihrer Spende.**

Erste Bank **AT43 2011 1289 2684 7600**  
[www.aerzte-ohne-grenzen.at/ebola-hilfe](http://www.aerzte-ohne-grenzen.at/ebola-hilfe)



# DAS HEPATITIS C VIRUS: MEISTER DER TARNUNG.<sup>1</sup>



In der Hepatitis C Therapie verfolgt AbbVie einen patienten-zentrierten Ansatz, um die Lebensqualität von Betroffenen heute und in Zukunft zu verbessern.

## **Haben Sie Fragen zu Hepatitis C?**

Unser Medical Manager, Frau Dr. Marlies Neuhold, beantwortet Ihnen gerne Ihre Fragen.  
Mail: [marlies.neuhold@abbvie.com](mailto:marlies.neuhold@abbvie.com)

abbvie