EUR 9,–
Jahrgang 9 | 2015

P.b.b.
Retouren an PF555, 1008 Wien
GZ 09Z038186M
ISSN 2306-8213

ÖGIT
Österreichische Gesellschaft für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin

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

JATROS

Medizinisches Fachjournal

Infektiologie & Gastroenterologie-Hepatologie

2015/3

ÖGGH-Jahrestagung 2015

Gastrointestinale Infektionen

Fachkurzinformation siehe Seite 54

Vertrauen durch Erfahrung

Remicade®
INFLIXIMAB

- > 2 Mio behandelte Patienten weltweit[1]
- > 8.500 Publikationen[2]
- > 1.200 klinische Studien[3]
- > 20 Jahre klinische Erfahrung*,[4]

* in der Rheumatologie

1. Data on File, MSD: PSUR (Nr. 29, August 2014). In den Indikationen Rheumatoide Arthritis, Ankylosierende Spondylitis, Psoriasis-Arthritis, Plaque-Psoriasis, Morbus Crohn, Päd. Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Päd. Colitis ulcerosa. **2.** Literaturrecherche vom 20.08.2014, Titel-Stichwort Infliximab, Data on File MSD. **3.** Literaturrecherche zu random. kontrollierten klinischen Human-Studien vom 20.08.2014, Data on File MSD. **4.** Elliott MJ et al. Arthritis Rheum 1993;36:1681–90.

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.
03-16-GAST-1145382-0000. Erstellt: März 2015

Vor Verschreibung beachten Sie bitte die vollständige Fachinformation.

MSD

Fachkurzinformation zu Inserat siehe Seite 54

Neue Erkenntnisse zum Mikrobiom Seite 26

Infektiologie

Borreliose: was tun? 8

Colistin und Chloramphenicol
Aus Alt mach Neu? 10
R. Krause, Graz

Respiratorische Infektionen
CAP: Zusatztherapie mit Kortikoiden hilfreich 12

MERS-CoV: der aktuelle Stand 13

Makrolide
Brauchen wir sie heute noch? 16
A. Wechsler-Fördös, F. Thalhammer, Wien

ESBL-Bildner
Betalaktam/BLI als Alternative zum Penem? 18

Lust am Fragenstellen
KinderUni Wien: Infektiologie dabei 20

Gastroenterologie

ÖGGH 2015
Bakteriämien: Salmonellosen, EHEC, Listeriosen 21

Reisediarrhö:
Prophylaxe und Diagnostik 23
A. Wagner, Wien

Das Mikrobiom: ein vielversprechendes Forschungsfeld 26

Morbus Crohn
Mycophenolat-Mofetil und
Anti-TNF-α eine gute Kombination 28
W. Eigner, Wien

CED: darmselektiver Therapieansatz mit Vedolizumab 30

Vorsorge-Koloskopie in Vorarlberg: Grundlage
für ein nationales Darmkrebs-Vorsorgeprogramm? 32
M. Jonas, Dornbirn

Hepatologie

Lebertransplantation: aktuelle
Kontroversen und Herausforderungen 36
I. Graziadei, Hall

NAFLD: Früh- und Verlaufsdiagnose
durch neue Serummarker möglich 39

Hepatische Enzephalopathie 41
V. Stadlbauer-Köllner, Graz

HIV/Aids

16th Workshop on Clinical Pharmacology
Pharmakologisches Update zur HIV- und HCV-Therapie 43
L. Meemken, Wien

(Gute?) Gründe für HIV-Spätdiagnosen
„Nein, ich vergesse das einfach!" 47
P. C. Langer, Frankfurt

Zunahme von Vaginalgeburten bei Frauen mit HIV 51

Impressum

Herausgeber: Universimed Cross Media Content GmbH, Markgraf-Rüdiger-Straße 6–8, 1150 Wien. office@universimed.com. Geschäftsführung: Dr. med. Bartosz Chłap, MBA. Tel.: 01/876 79 56. Fax: DW 20. Chefredaktion: Mag. Thomas Schindl. E-Mail: thomas.schindl@universimed.com. Redaktion: Mag. Sandra Winter-Toman. Externer Redakteur: Dr. Norbert Hasenöhrl. Projektleitung: Mag. René Milich. Grafik: Albert Ressi. Lektorat: DI Gerlinde Hinterhölzl, Dr. Patrizia Maurer, Mag. Sabine Wawerda, Mag. Josef Weilguni. Druck: AV + Astoria Druckzentrum GmbH, 1032 Wien. Fotonachweis: iStockphoto, Fotolia, Archiv. Gerichtsstand: Wien. Offenlegung: Universimed Cross Media Content GmbH (100%ige Tochter der Universimed Holding GmbH). Eigentümer und Medieninhaber: Universimed Holding GmbH.

Bezugsbedingungen Abonnement: Bestellung bei Universimed oder unter www.universimed.com. Jahresabo EUR 30,–, Einzelheft EUR 9,– inkl. MwSt. und Versand innerhalb von Österreich; im Ausland zzgl. Versandspesen. Das Medium *Infektiologie & Gastroenterologie-Hepatologie* ist für den persönlichen Nutzen des Lesers konzipiert und beinhaltet Informationen aus den Bereichen Expertenmeinung, wissenschaftliche Studien und Kongresse sowie News. Namentlich gekennzeichnete Artikel und sonstige Beiträge sind die persönliche und/oder wissenschaftliche Meinung des Verfassers und müssen daher nicht mit der Meinung der Redaktion und des Herausgebers übereinstimmen. Diese Beiträge fallen somit in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Mit der Übergabe von Manuskripten und Bildern gehen sämtliche Nutzungsrechte in Print und Internet an Universimed über. Für unverlangt eingereichte Manuskripte und Bilder übernimmt Universimed keine Haftung. Hinweise: Für die Preisangaben sowie Angaben zu Diagnose und Therapie, insbesondere Dosierungsanweisungen und Applikationsformen, kann seitens der Redaktion keine Garantie/Haftung übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen (z.B. Austria-Codex) auf ihre Richtigkeit überprüft werden. Geschützte Warenzeichen werden nicht in jedem Fall kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann nicht geschlossen werden, dass es sich um ein nicht geschütztes Produkt handelt. Mit der Einsendung eines Manuskriptes erklärt sich der Urheber/Einsender damit einverstanden, dass der entsprechende Beitrag ganz oder teilweise in allen Publikationsorganen von Universimed publiziert werden kann.

Copyright: Alle Rechte liegen bei Universimed. Nachdruck oder Vervielfältigung – auch auszugsweise – nur mit schriftlicher Genehmigung. Die wiedergegebene Meinung deckt sich nicht in jedem Fall mit der Meinung des Herausgebers, sondern dient der Information des Lesers.
Die am Ende jedes Artikels vorhandene Zahlenkombination (z.B.: ■1603) stellt eine interne Kodierung dar. Geschlechterbezeichnung: Um die Lesbarkeit der Informationen zu erleichtern, wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils männliche und weibliche Personen gemeint.

SIVEXTRO® (Tedizolidphosphat 200 mg) **ist indiziert zur Behandlung akuter bakterieller Haut- und Weichgewebsinfektionen (ABSSSI*) bei Erwachsenen.**[1]

SIVEXTRO®
(Tedizolidphosphat 200 mg)

Wirksamkeit – Vergleichbare klinische Wirksamkeit von SIVEXTRO® 200 mg 1x täglich für 6 Tage vs. Linezolid 600 mg 2x täglich für 10 Tage[2–4]

Kurze Therapiedauer – 6-tägige Therapie[1]

Sicherheitsprofil – Niedrige Rate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und geringe Abbruchraten[2–4]

Flexibel – Einmal tägliche Anwendung mit niedriger Dosis (200 mg), i.v. oder oral, ohne Dosisanpassungen

Verantwortung – Profil entspricht den Zielen einer rationalen Antibiotikaverordnung (ABS**)[4]

SIVEXTRO® Eine richtige Wahl für Patienten mit mittelschweren/schweren ABSSSI*, die für eine frühe Entlassung geeignet sind.[1]

Referenzen: 1. Sivextro® Summary of Product Characteristics. Stand März 2015 **2.** Moran GJ. et al, Lancet Infect Dis. 2014, 14: 696–705 **3.** Prokocimer P. et al, JAMA, 2013; 309, 559–69 **4.** Shorr et al, Antimicrob Agents Chemother. 2015; 59(2) 864–71

* **ABSSSI** = Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections ** **ABS** = Antibiotic Stewardship Programmes

FACHKURZINFORMATION:

Bezeichnung der Arzneimittel SIVEXTRO® 200 mg Filmtabletten/SIVEXTRO® 200 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung **Qualitative und quantitative Zusammensetzung** SIVEXTRO® 200 mg Filmtabletten Jede Filmtablette enthält 200 mg Tedizolidphosphat. SIVEXTRO® 200 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Jede Durchstechflasche enthält Dinatrium-Tedizolidphosphat entsprechend 200 mg Tedizolidphosphat. Nach der Rekonstitution enthält jeder ml 50 mg Tedizolidphosphat. **Liste der sonstigen Bestandteile: SIVEXTRO® 200 mg Filmtabletten** Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose, Mannitol, Povidon, Crospovidon, Magnesiumstearat Filmbeschichtung: Polyvinylalkohol, Titandioxid (E 171), Macrogol, Talkum, Eisen(III) hydroxid-oxid (E 172) **SIVEXTRO® 200 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung** Mannitol, Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung), Salzsäure (zur pH-Einstellung) **Anwendungsgebiete** SIVEXTRO® ist zur Behandlung von akuten bakteriellen Haut- und Weichgewebeinfektionen (ABSSSI) bei Erwachsenen indiziert. Die allgemein anerkannten Richtlinien zur bestimmungsgemäßen Anwendung von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu beachten. **Gegenanzeigen** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit** Schwangerschaft Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Tedizolidphosphat bei Schwangeren vor. Studien an Mäusen und Ratten haben Auswirkungen auf die Entwicklung gezeigt. Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Tedizolidphosphat während der Schwangerschaft vermieden werden. Stillzeit Es ist nicht bekannt, ob Tedizolidphosphat oder seine Metaboliten beim Menschen in die Muttermilch übergehen. Tedizolid wird in die Muttermilch von Ratten ausgeschieden. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit SIVEXTRO® verzichtet werden soll / die Behandlung mit SIVEXTRO® zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen. Fertilität Die Auswirkungen von Tedizolidphosphat auf die Fertilität beim Menschen sind nicht untersucht worden. Tierexperimentelle Studien mit Tedizolidphosphat lassen nicht auf schädliche Auswirkungen auf die Fertilität schließen. **Inhaber der Zulassung** Cubist (UK) Ltd, Unit 1 Horizon Business Village, No 1, Brooklands Road, Weybridge Surrey KT13 0RU, Vereinigtes Königreich **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: noch nicht zugewiesen, **ATC-Code:** noch nicht zugewiesen **Stand der Information:** März 2015

Weitere Angaben zu Dosierung und Art der Anwendung, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, Nebenwirkungen, Überdosierung, Pharmakologische Eigenschaften und Pharmazeutische Angaben sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Rote Box

CUBIST

MSD

Cubist Pharmaceuticals is a wholly owned subsidiary of Merck & Co., Inc, known outside the USA and Canada as MSD.

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

® Eingetragene Handelsmarke. © Urheberrechtlich geschützt für Merck Sharp & Dohme Corp., ein Unternehmen von Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, U.S.A . Alle Rechte vorbehalten.

06-16-AINF-1153066-0000 // Erstellt Juni 2015

F. Thalhammer, Wien

Liebe Kolleginnen, liebe Kollegen!

Die Medien berichten täglich über die zigtausenden Flüchtlinge, die derzeit nach Europa kommen, über deren Leid sowie über die organisatorischen Herausforderungen, die sich in diesem Zusammenhang stellen. Diese Menschen kommen aus Krisengebieten mit mangelnder Gesundheitsversorgung. Eines ihrer gesundheitlichen Probleme werden verschiedenste Infektionen sein – klassische, tropische sowie natürlich auch Tuberkulose. Neben den schon in den Zeitungen berichteten Herausforderungen können und werden auf uns auch medizinische zukommen, wobei jene Patienten, die einer Isolierung bedürfen (offene Tuberkulose, Infektionen mit multiresistenten Bakterien), auch eine logistische Herausforderung darstellen werden.

Resistenzen werden uns im kommenden Herbst sowieso beschäftigen, da das Bundesministerium für Gesundheit den neuen AURES-Bericht mit den Resistenzdaten 2014 publizieren wird. Hier wird sich zeigen, ob wir „brav" oder „schlimm" gewesen sind. Spannende Punkte werden die MRSA-Rate, die Rate an Erythromycin-resistenten Pneumokokken sowie an multiresistenten Enterobakterien sein.

Spannend wird der Herbst auch deshalb werden, weil sowohl neue Cephalosporin-Kombinationen (Ceftazidim/Avibactam, Ceftolozan/Tazobactam) als auch Dalbavancin erhältlich sein werden. Alle diese neuen Antibiotika werden zwar nicht gerade gratis sein, aber sie eröffnen uns neue Perspektiven, um Carbapeneme einzusparen bzw. eine moderne ambulante parenterale Antibiotikatherapie (APAT) durchführen zu können, bei der unsere Patienten nur noch einmal wöchentlich eine Infusion benötigen.

Der Herbst bietet auch wieder zahlreiche Möglichkeiten, sich zu den verschiedensten infektiologischen Themen zu informieren. Einen kleinen Auszug finden Sie auf www.infektiologie.co.at. Am 26. November 2015 findet im Wiener Billrothhaus der ÖGIT-Gesellschaftsabend zum Thema „Antibiotic Stewardship" statt. Und merken Sie sich bitte jetzt schon den Termin für das zehnjährige Jubiläum des Österreichischen Infektionskongresses – 27. bis 30. April 2016 in Saalfelden – vor (www.oegit.eu).

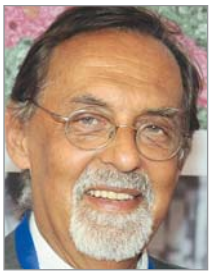
In freudiger Erwartung, Sie bei einem der zahlreichen Events zu sehen, verbleibe ich mit herzlichen Grüßen.

Ihr

Florian Thalhammer
Präsident der ÖGIT

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. **E. Presterl**, Wien; Ass.-Prof. OA Dr. **A. Rieger**, Wien; Univ.-Prof. Dr. **T. Staudinger**, Wien; Ao. Univ.-Prof. Dr. **F. Thalhammer**, Wien; OMR Dr. **N. Vetter**, Wien; Ao. Univ.-Prof. Dr. **G. Weiss**, Innsbruck; Prim. Univ.-Doz. Dr. **C. Wenisch**, Wien; Univ.-Prof. Dr. **W. H. Wernsdorfer**, Wien; Univ.-Prof. Dr. **B. Willinger**, Wien


P. Ferenci, Wien

H. Tilg, Innsbruck

Liebe Leserinnen und Leser!

Vom 18. bis 20. Juni wurden in Salzburg die 48. Jahrestagung und der 26. Fortbildungskurs der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie (ÖGGH) abgehalten. Mit einem Themenschwerpunkt zu Infektionen des Gastrointestinaltraktes standen dieses Jahr besonders viele Referate am Programm des Fortbildungskurses, die auch der inhaltlichen Ausrichtung unseres Journals entsprechen. Hervorgehoben seien hier die Sitzung zur Darmflora, in der die Rolle des menschlichen Mikrobioms ausführlich diskutiert wurde, und die Sitzung zum Thema Lebensmittelsicherheit, die das Risiko von Infektionen mit Salmonellen, EHEC, Listerien & Co. durch unsere Nahrungsmittel beleuchtete. Redaktionelle Berichterstattung zu beiden Sitzungen finden Sie in dieser Ausgabe.

Und auch die Autorenbeiträge legen diesmal einen Fokus auf die ÖGGH-Jahrestagung. In seinem spannenden Update-Artikel stellt Univ.-Prof. Dr. Ivo Graziadei, Hall in Tirol, aktuelle Kontroversen und Herausforderungen im Zusammenhang mit der Lebertransplantation (LT) dar. In Österreich werden jährlich 115 bis 150 LT durchgeführt, weltweit haben sich insgesamt bereits mehr als 200.000 Patienten einer LT unterzogen. „Die Überlebensraten und die Lebensqualität von Transplantierten haben sich zunehmend verbessert. Unverändert stellen das Missverhältnis zwischen notwendigen Organen und Spenderaufkommen sowie die optimale Zuteilung der Organe eine große Herausforderung für die Transplantationsmedizin dar", so das Resümee des Beitrages von Graziadei, nachzulesen ab Seite 36.

In seinem Beitrag fasst Dr. Wolfgang Eigner, Wien, ab Seite 28 die Ergebnisse einer Studie zusammen, die sich mit der Fragestellung befasste, ob die Kombination von Mycophenolat-Mofetil (MMF) mit einer Anti-TNF-α-Therapie eine gute Option zur Behandlung von chronisch aktivem Morbus Crohn sein kann. Bei MMF handelt es sich um einen Inhibitor der Inosinmonophosphat-Dehydrogenase, der die Proliferation von T- und B-Lymphozyten unterbindet und der bislang routinemäßig Anwendung nach Organtransplantationen findet, um Abstoßungsreaktionen zu verhindern. „In der Zusammenschau scheint MMF auch in der Kombination mit einer Biologika-Therapie eine Berechtigung in der Behandlung von Patienten mit Morbus Crohn zu haben. Die Indikation beschränkt sich hierbei aber sicherlich auf ein ausgewähltes Kollektiv", fasst Dr. Eigner zusammen. Eine Zulassung dieser Medikation zur Behandlung chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen (CED) liegt bislang allerdings nicht vor.

Wir wünschen Ihnen eine spannende und informative Lektüre!

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

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

Wissenschaftlicher Beirat – Gastroenterologie & Hepatologie

OA Dr. **H. Bognar**, Krems; Univ.-Prof. Dr. **C. Datz**, Oberndorf; Univ.-Prof. Dr. **I. Graziadei**, 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

A. Zoufaly, Wien

Liebe Leserinnen, liebe Leser!

Noch vor den Sommerferien trafen sich über 1.000 mit HIV befasste Menschen in Düsseldorf zum Deutsch-Österreichischen Aids-Kongress (DÖAK).

Ein viel diskutiertes Thema auf dem Kongress waren die erst wenige Wochen zuvor veröffentlichten Ergebnisse der START-Studie („strategic timing of antiretroviral treatment"), die erstmals belegten, was viele bereits geahnt hatten, man aber bislang nicht in Leitlinien festhalten durfte: HIV-infizierte Menschen profitieren von einer frühen Therapie. Konkret konnte in dieser weltweit durchgeführten HIV-Therapie-Studie an über 4.500 Patienten mit gutem Immunstatus gezeigt werden, dass eine sofortige verglichen mit einer verzögerten antiretroviralen Therapie das Risiko für Aids um über 70% senkt.

Die bestehenden Behandlungsleitlinien müssen aktuell umgeschrieben werden und der von der WHO geforderten „Test and treat"-Strategie sind die Türen geöffnet, auch wenn die Implementation vielerorts noch Schwierigkeiten mit sich bringt.

Ein auch bei uns sehr häufig beobachtetes Phänomen sind das späte Testen und der damit verbundene verspätete Therapiebeginn mit bereits fortgeschrittener Immundefizienz und erhöhtem Risiko für Komplikationen. Der Frankfurter Sozialwissenschafter Prof. Dr. Phil C. Langer gibt in dieser Ausgabe anhand von zwei Fallbeispielen Einblick in die Biografien von Betroffenen und erklärt, wie Ärztinnen und Ärzte durch eine sexualitätsbezogene Sensibilisierung zu einer früheren Diagnose beitragen können.

Ebenfalls in dieser Ausgabe berichtet die HIV-Pharmakologin Leonie Meemken über Neuigkeiten zum Interaktionspotenzial der neuen oralen Medikamente zur Behandlung der Hepatitis C mit antiretroviralen Substanzkombinationen. Diese Wechselwirkungen sind anscheinend häufiger als gedacht und waren in einer Untersuchung bei zwei Dritteln der untersuchten Patienten nachweisbar – doch lesen Sie selbst!

Viel Interesse beim Lesen wünscht Ihnen Ihr

Priv.-Doz. Dr. Alexander Zoufaly
Co-Editor HIV/Aids

Giftiger Dienstag

Borreliose: was tun?

Zur Borreliose gibt es Mythen und offene Fragen, die der vorliegende Text zu beantworten versucht. Der Experte für Neuroborreliose, Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Kristoferitsch, erklärt, wann eine Diagnostik sinnvoll ist, wie man Borreliose behandelt und was es mit der sogenannten „Chronic Lyme" auf sich hat.

Die klinischen Manifestationen der Lyme-Borreliose (LB), die eine Multiorganerkrankung ist, sind in Früh- und Spätmanifestationen zu unterteilen (Tab. 1). Die Lyme-Neuroborreliose (LNB) zeigt sowohl frühe als auch späte Krankheitsmanifestationen. Sowohl die LB als auch die LNB gehen fast immer mit klar definierten klinischen Syndromen einher. So ist z.B. das Erythema migrans eine primär klinische Diagnose.

Serodiagnostik

Oft wird die Frage gestellt, wann eine serologische Borrelienuntersuchung veranlasst werden soll. Die Antwort lautet ganz klar: nur dann, wenn eine gezielte Indikation dafür besteht. Dies ergibt sich schon daraus, dass selbst ein Test mit einer Sensitivität von 99% und einer Spezifität von 98% im Screening (d.h. bei geringer Vortestwahrscheinlichkeit) nur einen positiven Vorhersagewert von 4,7% hätte. Ein solcher Test wäre also bestenfalls zum Ausschluss, nicht aber zur Bestätigung einer Borreliose geeignet. Zudem ist man bei den derzeit existierenden Testverfahren von der angegebenen hohen Sensitivität und Spezifität noch weit entfernt. Erst wenn die Vortestwahrscheinlichkeit durch klinische Selektion und Ausschluss möglicher Differenzialdiagnosen höher wird, kann eine sinnvolle diagnostische Aussage getroffen werden. Eine weitere häufige Frage ist, wann ein Immunoblot sinnvoll und indiziert ist. Dies ist nur dann der Fall, wenn der primär angewandte ELISA entweder grenzwertig ist oder der Verdacht auf einen falsch positiven ELISA besteht. Allerdings erlaubt der Immunoblot eventuell eine Unterscheidung zwischen früher und später LB. Dies kann durch Interpretation der verschiedenen Banden im Immunoblot der Fall sein, deren Bewertung jedoch auch vom Krankheitsverlauf abhängt. So ist z.B. eine isolierte OspC-IgM-Bande im Frühstadium der LB hochspezifisch für die Erkrankung, im Spätstadium hingegen bedeutungslos.

In der Frühphase einer LB können die Antikörper noch negativ sein. Eine Borrelienserologie z.B. bei einem Erythema migrans durchzuführen, ist sinnlos, schon allein deshalb, weil es sich hier um eine klinische Diagnose handelt. Andererseits können Antikörper noch Jahre nach erfolgreicher Therapie persistieren. Das bedeutet, dass sich Krankheitsaktivität und Therapieerfolg nicht aus dem Titerverlauf ableiten lassen und serologische Verlaufskontrollen nach der Therapie daher sinnlos sind. Auch persistierende IgM-Antikörper nach einer Standardtherapie hängen nicht mit einer anhaltenden aktiven Infektion zusammen. Die Seroprävalenz von Borrelienantikörpern ist unterschiedlich, kann aber in manchen Gruppen, abhängig von Endemiegebiet, Alter und Exposition, recht hoch sein.

Viel aussagekräftiger für eine LNB ist der aus Serum und Liquorbefunden abgeleitete spezifische Antikörperindex. Hier wird das Verhältnis des Quotienten aus Borrelien-spezifischen IgG-Werten von Liquor und Serum zum Quotienten aus den Gesamt-IgG-Werten von Liquor und Serum errechnet. Die gleiche Berechnung kann auch mit IgM erfolgen. Ist der Antikörperindex erhöht, so besteht der Nachweis

KeyPoints

- Die Borreliose ist in Früh- und Spätmanifestationen zu unterteilen.
- Eine Serodiagnostik ist nur bei spezifischem klinischem Verdacht, d.h. bei hoher Vortestwahrscheinlichkeit, sinnvoll.
- Für die Diagnose der LNB ist neben den Routineliquorbefunden die Bestimmung des Antikörperindex (Serum und Liquor erforderlich) und eventuell auch von CXCL13 sinnvoll.
- Der größte Anteil aller LNB entfällt bei Erwachsenen auf das Bannwarth-Syndrom, bei Kindern auf Meningitis und/oder Fazialisparese.
- Die Standardtherapie ist eine zweiwöchige Antibiotikabehandlung mit Ceftriaxon i.v. oder bei leichten Krankheitsverläufen ohne ZNS-Symptomen mit Doxycyclin oral.
- Auch bei einer chronischen ZNS-LNB ist eine i.v. Ceftriaxon-Therapie von maximal vier Wochen ausreichend.
- Das „Post Lyme Disease Syndrome" ist ein Defektzustand mit persistierender Symptomatik, jedoch keine aktive Infektion. Die Forderung nach einer Langzeitantibiotikatherapie, die von manchen Gruppen erhoben wird, ist sinnlos und schädlich.

einer intrathekalen (im ZNS lokalisierten) Borrelien-spezifischen AK-Synthese und somit ein starker Hinweis auf eine rezente oder bereits früher durchgemachte Neuroborreliose. Besteht dann noch eine Liquorpleozytose als Hinweis auf eine Krankheitsaktivität, so ist der positive Prädiktionswert für das Vorliegen einer aktiven LNB sehr hoch und liegt bei 95%.[1]
Ein (nicht serologischer) Aktivitätsmarker ist das Chemokin CXCL13 im Liquor, das in der Frühphase bei noch negativen Antikörpern von Bedeutung sein kann und nach antibiotischer Therapie rasch abfällt.[2] Allerdings ist CXCL13 im Liquor auch bei anderen Krankheiten erhöht, z.B. bei Neurolues, Mykoplasmen-, Kryptokokken- und HIV-Infektion. Zur chronischen LNB gibt es bislang keine Daten für CXCL13.

Neuroborreliose

Die Lyme-Neuroborreliose (LNB) macht ca. 10% aller Borreliosen aus. Sie manifestiert sich zu 95% als frühe LNB, und hier macht bei Erwachsenen wiederum 80% das sogenannte Bannwarth-Syndrom aus, eine sehr schmerzhafte Radikuloneuritis, die mit peripheren Paresen und Hirnnervenbefall einhergeht, meistens ist der N. facialis betroffen (in 50% auch beidseits). Bei Kindern kommt es häufig zu einer subakuten Meningitis oder einer Fazialisparese, jedoch fast nie zu einem radikulären Schmerzsyndrom. Die späte LNB macht nur 5% aller LNB-Fälle (und damit ca. 0,5% aller LB-Fälle) aus.[3]
Ihre wichtigste Manifestationsform ist die chronisch-progressive Borrelienenzephalomyelitis, der meistens eine chronische Meningovaskulitis zugrunde liegt. Ihre Symptome können spastische Para- oder Tetraparesen, Ataxie, psychoorganische Syndrome, (meist unilaterale) Fazialisparesen, Taubheit oder Miktionsstörungen sein.[4] Eine weitere, allerdings peripher neurologische chronische Manifestation ist eine milde Neuropathie bei Patienten mit Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA), die bei 60% der Erkrankten zu beobachten ist.

Therapie

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 Schmerzsymptomatik. 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 bei fortgeschrittenen Fällen jedoch häufig Defekte zurück.

Frühmanifestationen		
Stadium 1	Erythema migrans	Oft unspezifische Begleitsymptome wie: • Grippeähnliche Symptome • Müdigkeit • Kopfschmerzen • Muskelschmerzen • Gelenksschmerzen • Lymphknotenschwellungen
Stadium 2	Multilokuläres Erythema migrans Lymphadenosis benigna cutis 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	Unspezifische Symptome und Residuen können nach einer adäquat behandelten Lyme-Borreliose persistieren: • „Chronic fatigue" • Fibromyalgie • Parästhesien/Dysästhesien • Neurokognitive Beeinträchtigungen
Quelle: Kristoferitsch 2015		

Tab. 1: Klinische Manifestationen der Lyme-Borreliose

Post-LB-Syndrom vs. „Chronic Lyme"

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 eine aktive Infektion, Entzündung oder Exotoxinwirkung fehlen. Das PLDS wird z.B. nach Erythema migrans in 0,5 bis 13% der Fälle beobachtet. Häufige Symptome des PLDS sind Fatigue, Myalgien, Gelenksschmerzen und Konzentrationsschwierigkeiten – Symptome, wie sie auch nach anderen Infektionskrankheiten (Hepatitis, EBV-Infektion) auftreten können. Die hohe Hintergrundprävalenz von chronischen muskuloskelettalen Schmerzen (15–44%) und chronischer Müdigkeit (8%) ist dabei zu berücksichtigen.
In placebokontrollierten Doppelblindstudien spricht das PLDS nicht oder nur mangelhaft auf eine antibiotische Langzeittherapie an. Nichtsdestoweniger wird von manchen Gruppen als Ursache dieser unspezifischen Symptome nicht ein postinfektiöses Zustandsbild, sondern eine chronisch-persistierende Borrelieninfektion („Chronic Lyme") postuliert. Daraus ergibt sich für diese Gruppen als Konsequenz die Forderung nach einer Antibiotikatherapie bis zur Beschwerdefreiheit, die sich über Monate bis Jahre erstrecken kann. Dies ist nicht nur sinnlos, sondern auch potenziell schädlich. ■

Literatur:

[1] *Hansen K: Acta Neurol Scand Suppl 1994; 151: 1-44*

[2] *Rupprecht TA et al: Nervenarzt 2014; 85(4): 459-464*

[3] *Hansen K, Lebech AM: Brain 1992; 115(pt 2): 399-423*

[4] *Ackermann R et al: Ann N Y Acad Sci 1988; 539: 16-23*

Bericht:
Dr. Norbert Hasenöhrl

Quelle:
„Neuroborreliose", Giftiger Dienstag mit Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Kristoferitsch, 30. Juni 2015, Wien
■16

Österreichischer Infektionskongress

Aus Alt mach Neu? Colistin und Chloramphenicol

Alte Antibiotika werden, vor allem wegen der steigenden Resistenzraten im gramnegativen Bereich, neu evaluiert. Für Colistin gibt es durchaus Indikationen, die Dosierung ist aber schwierig. Kein Bedarf scheint zurzeit für das hochtoxische Chloramphenicol zu bestehen.

R. Krause, Graz

Die Resistenzsituation zwingt Infektiologen, auch ältere Antibiotika zu reevaluieren.

Colistin

Polymyxine sind Lipopeptide und wurden in den 1940er-Jahren entdeckt. Verwendet werden Polymyxin-B- (aber nicht in Europa) und Polymyxin-E/Colistin. „Colistin ist seit ca. 1960 im klinischen Einsatz und wirkt gegen *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *E. coli*, Enterobacter-Spezies, Citrobacter-Spezies und Klebsiellen, also durchaus gegen einige gramnegative Problemkeime, nicht aber gegen Proteus-Spezies und grampositive Kokken“, erklärte Univ.-Prof. Dr. Robert Krause, Universitätsklinik für Innere Medizin, Graz.

Colistin wird als Prodrug, Colistin-Methansulfonat, verabreicht und durch Hydrolyse in aktives Colistin umgewandelt. Das Prodrug ist nicht nephrotoxisch, aktives Colistin jedoch sehr wohl. Die Nierentoxizität von Colistin ist beträchtlich und kann irreversibel sein. „Der Versuch, mittels Einsatz von Ascorbinsäure diese Nephrotoxizität zu mitigieren, gelang zwar bei der Ratte, aber leider nicht beim Menschen“, so Krause.

Colistin wird heute entweder i.v. oder inhalativ sowie gelegentlich intrathekal bzw. intraventrikulär (geht nicht durch die Blut-Hirn-Schranke) verabreicht. Es gibt zwar prinzipiell auch die Möglichkeit der peroralen Verabreichung mit Wirkung nur im Darm, da keine Resorption erfolgt. „Dies sollte aber aus Gründen der Resistenzinduktion vermieden werden“, forderte der Infektiologe. Aus demselben Grund ist allerdings auch die Verwendung von Colistin in der Veterinärmedizin bedenklich – eine Tonne Colistin wird allein in Österreich jährlich Tieren gegeben.

„Das therapeutische Fenster von Colistin ist äußerst schmal“, warnte der Infektiologe. „Außerdem stimmt die Dosierung in der Fachinformation nicht.“ Es wurden deshalb Algorithmen für die richtige Dosisbestimmung entwickelt. Eine „loading dose“ ist notwendig, um wirksame Spiegel zu erreichen.

Erfolgreich eingesetzt wurde Colistin i.v. unter anderem bei beatmungsassoziierter Pneumonie (VAP) und bei Bakteriämie. Mittels inhalativer Gabe lassen sich lokal in der Lunge erheblich höhere Wirkspiegel erreichen als durch systemische Gabe (niedrige Sputumspiegel nach i.v. Verabreichung). Beide Applikationsarten lassen sich kombinieren und wirken bei VAP besser als die i.v. Gabe allein. Über die intrathekale bzw. intraventrikuläre Applikation gibt es nur Fallberichte.

Chloramphenicol

Chloramphenicol hat ein sehr breites Wirkspektrum gegen grampositive und gramnegative Erreger, ist aber unwirksam gegen Mykobakterien, Pseudomonas und Nocardien. Es penetriert auch gut ins ZNS.

Allerdings wurde die Substanz wegen erheblicher Nebenwirkungen (v.a. Myelotoxizität mit hoher Letalität) aufgegeben und darf in der EU auch Tieren nicht verabreicht werden.

Dennoch wird Chloramphenicol in manchen Ländern wie Großbritannien oder Israel medizinisch verwendet. Es kann in Einzelfällen auch aus Großbritannien besorgt werden (Lieferfrist 1–2 Tage). In Österreich scheint aber zurzeit für diese Substanz wenig Bedarf zu bestehen, zumal auch für Chloramphenicol bei gramnegativen Erregern beträchtliche Resistenzraten (z.B. 13–18% für Shigellen) berichtet werden. ■

Literatur beim Vortragenden

Bericht:
Dr. Norbert Hasenöhrl

Quelle:
„Colistin und Chloramphenicol“,
Vortrag von Univ.-Prof. Dr. Robert Krause
im Rahmen von Symposium 7,
„Alte Substanzen wieder modern/notwendig?“,
beim 9. Österreichischen Infektionskongress,
17. April 2015, Saalfelden
■16

Kompetenz rund um Atemwegsinfektionen

Colistin Forest

Trockenstechampullen mit Lösungsmittel

Umfassende Therapie bei Pseudomonas aeruginosa

Therapiegerechte Packungsgröße inklusive Lösungsmittel sowie kostenlose Zusatzlieferung von Spritzen und Kanülen.

Bezeichnung: Colistin Forest - Trockenstechampullen mit Lösungsmittel. **Zusammensetzung:** 1 Trockenstechampulle enthält 78,74 mg (1.000.000 I.E.) Colistimethat-Natrium entsprechend 33,3 mg Colistin. **Sonstige Bestandteile/Hilfsstoffe:** 1 Lösungsmittelampulle enthält 27 mg Natriumchlorid (entsprechend 0,46 mmol Na+) in 3 ml wässriger Lösung. **Anwendungsgebiete:** Systemisch: Bei schweren Infektionen wie z.B. Pneumonie, Sepsis, Meningitis, Harnwegsinfektionen verursacht durch gramnegative Bakterien, besonders Pseudomonas aeruginosa und Acinetobacter baumannii, wenn andere Antibiotika kontraindiziert oder nicht wirksam sind. Aerosoltherapie: Inhalative Therapie bei Atemwegsinfektionen durch gramnegative Bakterien, insbesondere Pseudomonas aeruginosa bei Patienten mit z.B. cystischer Fibrose. **Gegenanzeigen:** Systemisch: Colistin darf nicht angewendet werden bei: Überempfindlichkeit gegen Colistin oder Polymyxin B, Myastenia gravis, Früh- und Neugeborenen, schweren kardiogenen Ödemen. Die intravenöse Injektion ist kontraindiziert, da Konzentrationsspitzen eine neuromuskuläre Blockade mit Atemlähmung auslösen können. Aerosoltherapie: Colistin darf nicht angewendet werden bei: Überempfindlichkeit gegen Colistin oder Polymyxin B, Myastenia gravis, Früh- und Neugeborenen. **Verschreibungspflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Zulassungsinhaber:** Forest Pharma B.V., Newtonlaan 115, 3584 BH Utrecht, Niederlande.
Weitere Angaben zu den Warnhinweisen, Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und Nebenwirkungen sowie mögliche Gewöhnungseffekte entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. Weitere Informationen erhalten Sie bei Actavis GmbH, Münchner Bundesstraße 142, 5020 Salzburg, Österreich. Forest Pharma BV (eine Actavis Firma) ist Zulassungsinhaber von Colistin Forest in Österreich.

Actavis

COLISTIN

Semper Fidelis Contra Pseudomonatem Aeruginosam

0615 AC AT COLISTININS0001

Respiratorische Infektionen

CAP: Zusatztherapie mit Kortikoiden hilfreich

Schon seit den Fünfzigerjahren des 20. Jahrhunderts wird darüber diskutiert, ob die systemische Verabreichung von Kortikosteroiden bei ambulant erworbener Pneumonie den Krankheitsverlauf günstig beeinflusst oder nicht. Eine große, multizentrische Schweizer Studie stellte nun klar, dass dies tatsächlich der Fall ist und dass die Komplikationsraten dadurch nicht ansteigen.[1]

Die ambulant erworbene Pneumonie („community-acquired pneumonia" – CAP) ist weltweit nach wie vor eine Erkrankung mit hoher Morbidität und Mortalität. Pathophysiologisch kommt es bei CAP zur Freisetzung großer Mengen von proinflammatorischen Zytokinen, die schädliche Wirkungen haben können. Dies äußerte sich z.B. darin, dass Patienten, die eine CAP nicht überlebten, konsistent höhere Spiegel von zirkulierenden inflammatorischen Zytokinen (TNF-α, IL-6, IL-8, IL-10) aufgewiesen hatten als Überlebende.[2] Deshalb wird schon seit den Fünfzigerjahren des 20. Jahrhunderts diskutiert, ob die Zugabe von Kortikosteroiden bei CAP nicht günstige Wirkungen haben könnte. Dies wurde damals bei Pneumokokkenpneumonien, die mit Penicillin behandelt wurden, auch festgestellt.[3] Eine rezentere randomisierte, kontrollierte Studie (RCT), an der allerdings nur 46 Patienten teilnahmen, zeigte im Vergleich zu Placebo eine signifikante Reduktion der Mortalität bei schwerer CAP durch eine kontinuierliche, sieben Tage dauernde Infusion von Hydrokortison.[4]

Weitere Studien und Metaanalysen kamen allerdings zu widersprüchlichen Ergebnissen. Eine große RCT sollte nun die Lage klären.

Schweizer Studie zeigt Kortisonnutzen

Eine solche Studie wurde von Basler Forschern initiiert und nun in „Lancet" publiziert.[1] Es handelt sich um eine doppelblinde, multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte Studie, die zwischen Dezember 2009 und Mai 2014 an sieben tertiären Zentren in der Schweiz durchgeführt wurde.

Die Patienten mussten mindestens 18 Jahre alt sein und die anhand radiologischer und klinischer Kriterien gesicherte Diagnose einer CAP aufweisen. Ausschlussgründe waren unter anderem Schwangerschaft, Stillzeit, laufende Kortisontherapie und Immunsuppression. Die Teilnehmer wurden 1:1 in zwei Gruppen randomisiert. Vor dem Hintergrund der normalen antimikrobiellen Therapie erhielt die Interventionsgruppe (n=392) sieben Tage lang zusätzlich 50mg Prednison täglich, die Kontrollgruppe (n=393) bekam Placebo. Der primäre Endpunkt war definiert als die Zeit bis zur klinischen Stabilisierung. Diese Zeit war unter Kortison um 1,4 Tage kürzer, ein signifikanter Unterschied (3,0 vs. 4,4 Tage; p<0,0001). Die Rate der Pneumonie-assoziierten Komplikationen lag in der Interventionsgruppe bei 3%, in der Placebogruppe bei 6%, der Unterschied war nicht signifikant. Allerdings benötigten signifikant mehr Patienten in der Kortisongruppe eine Insulintherapie wegen Hyperglykämie (19% vs. 11%; p=0,001). ■

KeyPoints

- Die Zugabe von Prednison durch sieben Tage verkürzt die Zeit bis zur Stabilisierung einer CAP, ohne die Komplikationsrate zu erhöhen.
- Patienten, die Kortison erhalten, sind jedoch anfälliger für Hyperglykämie.

Literatur:

[1] *Blum CA et al: Adjunct prednisone therapy for patients with community-acquired pneumonia: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2015; 385(9977): 1511-8*

[2] *Fernandez-Serrano S et al: Molecular inflammatory responses measured in blood of patients with severe community-acquired pneumonia. Clin Diagn Lab Immunol 2003; 10(5): 813-20*

[3] *Wagner HN et al: The effect of hydrocortisone upon the course of pneumococcal pneumonia treated with penicillin. Bull Johns Hopkins Hosp 1955; 98: 197-215*

[4] *Confalonieri M et al: Hydrocortisone infusion for severe community-acquired pneumonia: a preliminary randomized study. Am J Respir Crit Care Med 2005; 171(3): 242-8*

Bericht:
Dr. Norbert Hasenöhrl
■1607

MERS-CoV: der aktuelle Stand

Die Gefahr durch MERS-CoV für Europa war nie groß, aber ein gewisses Restrisiko besteht weiterhin. Weltweit scheint – nach dem relativ rezenten Ausbruch in Südkorea – die Situation derzeit unter Kontrolle zu sein. Grundsätzlich sind aber Ausbrüche weiterhin möglich. Reisende in Endemiegebiete, insbesondere auf die arabische Halbinsel, sollten daher hygienische Maßnahmen einhalten und Reiserückkehrer aus diesen Ländern, die symptomatisch werden, sollten sich untersuchen lassen.

Das „Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus“, kurz MERS-CoV, ist ein mit dem SARS nah verwandtes Coronavirus. MERS-CoV hat ein natürliches Reservoir in Dromedaren, die in manchen Ländern auf der arabischen Halbinsel und in Afrika bis zu 100% damit durchseucht sind. Die Dromedare erkranken nicht oder nur leicht, können aber Menschen infizieren. Ursprünglich scheint das Virus von Fledermäusen zu stammen. Eine Übertragung von Mensch zu Mensch ist möglich; nosokomiale Infektionen sind beschrieben.

KeyPoints

- Zwar besteht derzeit kein großer Ausbruch von MERS-CoV, das Risiko für eine Ansteckung, insbesondere auf der arabischen Halbinsel, existiert jedoch weiterhin.
- Reisende in Endemiegebiete, insbesondere nach Saudi-Arabien, sollten entsprechende hygienische Maßnahmen beachten.
- Reiserückkehrer aus solchen Gebieten, die respiratorische oder gastrointestinale Symptome entwickeln, sollten infektiologisch abgeklärt werden.

Im September 2012 wurde MERS-CoV erstmals auf der arabischen Halbinsel beim Menschen nachgewiesen. Es folgte eine starke Ausbreitung des Virus auf der arabischen Halbinsel, vor allem in Saudi-Arabien. Durch Reisetätigkeit gelangten einzelne Fälle auch nach Europa, in die USA und relativ

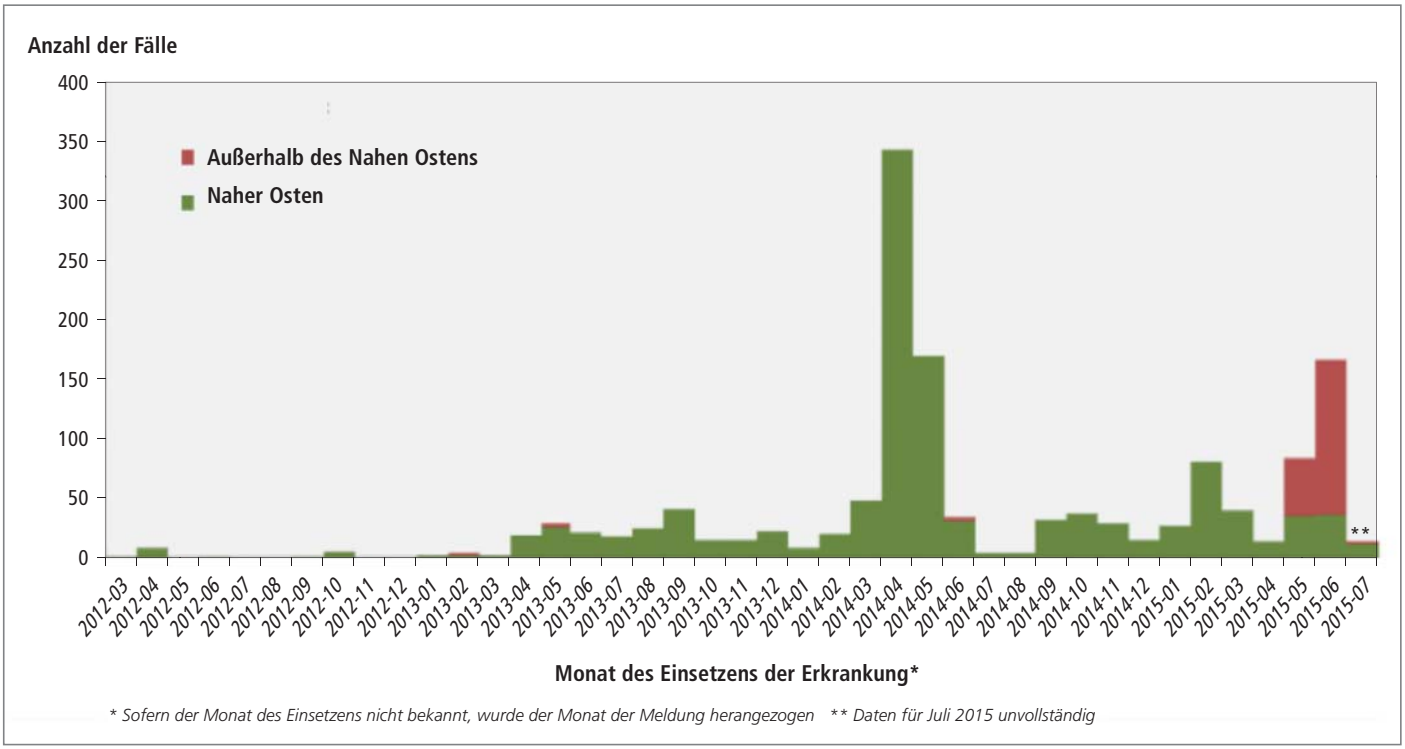


Abb. 1: Verteilung der bisher aufgetretenen MERS-CoV-Fälle (n=1.401)

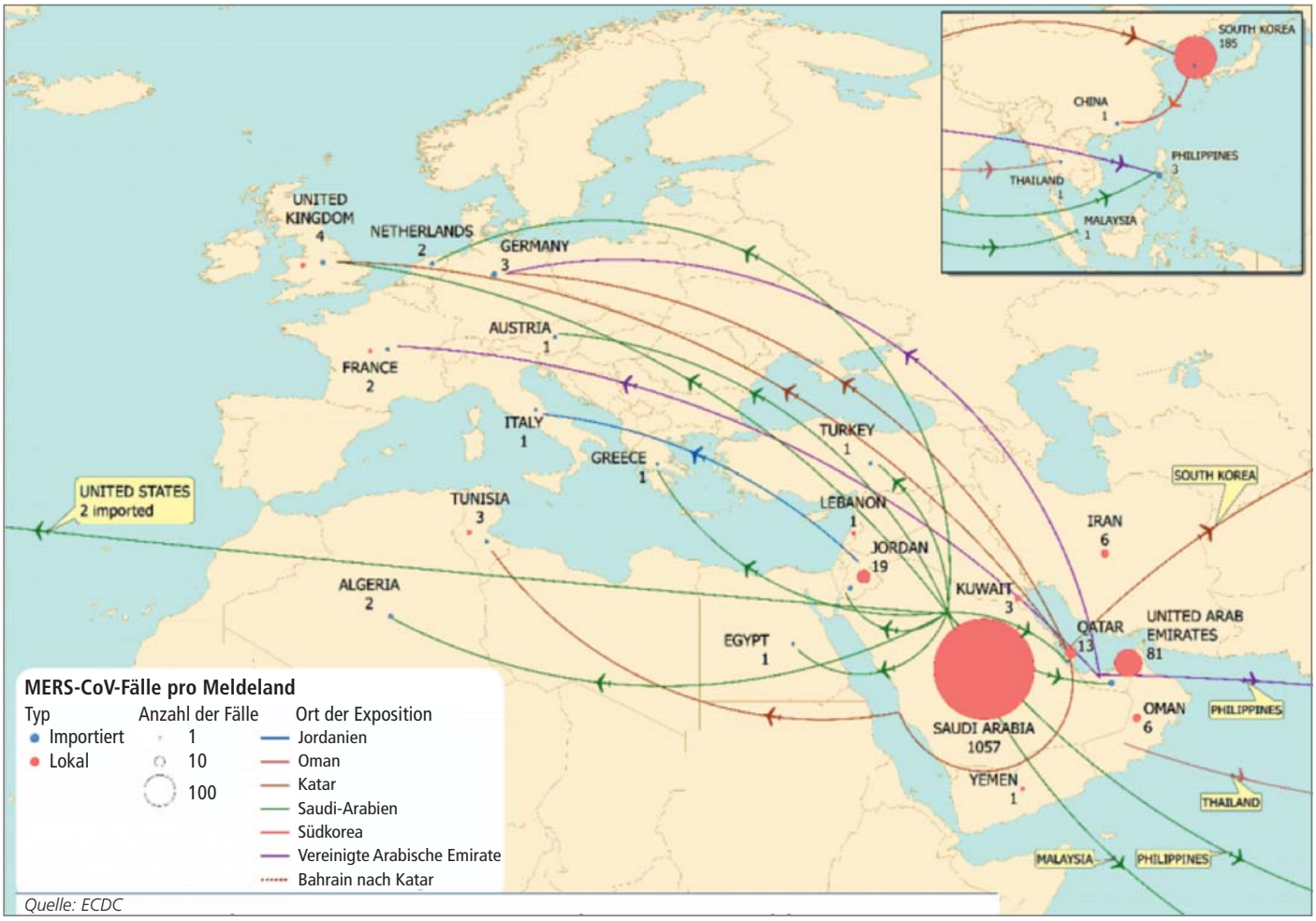


Abb. 2: MERS-CoV-Fälle weltweit

rezent auch nach Südkorea. Bis 30. Juli 2015 waren weltweit 1.401 Fälle aufgetreten, davon verstarben 543. Die Letalität beträgt somit knapp 39%. Nach Österreich ist bisher erst ein Fall von MERS-CoV-Infektion gelangt, der im Kaiser-Franz-Josef-Spital in Wien unter der Leitung von Prim. Univ.-Doz. Dr. Christoph Wenisch – u.a. mit Lopinavir/Ritonavir – erfolgreich behandelt wurde.

Klinische Präsentation

Klinisch kann die Präsentation einer Infektion mit MERS-CoV von asymptomatischen Patienten bis zu schwersten Pneumonien mit ARDS, septischem Schock und Multiorganversagen reichen. Auch akute Nierenschäden können auftreten. Mechanische Beatmung bzw. ECMO sind häufig erforderlich. Solche schweren Verläufe enden häufig letal. Immunsupprimierte Patienten haben üblicherweise schwerere Verläufe. Andere klinische Manifestationen, die beschrieben wurden, sind Fieber, Myalgien, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Bauchschmerzen, Perikarditis und disseminierte intravasale Gerinnung. Die Diagnostik erfolgt mit Material aus dem unteren Respirationstrakt mittels PCR.

Für die Behandlung von MERS-CoV-Infektionen gibt es bisher keine spezifischen antiviralen Substanzen. Abgesehen von der allgemeinen internistisch-intensivmedizinischen Behandlung gibt es Tierstudien zur Verwendung von Interferon-α-2b in Kombination mit Ribavirin, Interferon-β-1b oder Lopinavir/Ritonavir. Glukokortikoide wurden fallweise bei MERS-CoV-Patienten eingesetzt, scheinen jedoch keinen Nutzen zu bringen. Es gibt Berichte über die Entwicklung eines monoklonalen Antikörpers, LCA60, der imstande sein soll, MERS-CoV zu neutralisieren. Ob bzw. wann LCA60 verfügbar sein wird, ist jedoch unbekannt.

Aktuelle epidemiologische Situation

Wie aus Abbildung 1 hervorgeht, ist der MERS-CoV-Ausbruch auf der arabischen Halbinsel weitgehend unter Kontrolle. Hingegen gab es in den Monaten Mai und Juni einen Ausbruch in Südkorea. Auch dieser scheint jedoch wieder eingedämmt zu sein.

Im Monat Juli 2015 wurden weltweit nur 22 Fälle von MERS-CoV berichtet, davon 12 Todesfälle. Diese stammten aus Südkorea (4 Fälle, alle verstorben), Saudi-Arabien (17 Fälle, davon 8 verstorben) und von den Philippinen (1 Fall, kein Todesfall).

Bis zum Stichtag 30. Juli 2015 sind fast 85% aller Fälle (n=1.188; 496 Todesfälle) im Nahen Osten aufgetreten (Abb. 2), davon wiederum der größte Teil (1.057) in Saudi-Arabien, 81 in den Vereinigten Arabischen Emiraten, 19 in Jordanien, 13 in Katar und einige wenige in anderen Ländern der Region.

In Asien gab es 191 Fälle und 37 Todesfälle, davon 185 mit 36 Todesfällen in Südkorea.
In Europa sind bisher nur 15 Fälle und 8 Todesfälle aufgetreten, davon 4 (3 Todesfälle) in Großbritannien, 3 (2 Todesfälle) in Deutschland, 2 (1 Todesfall) in Frankreich, 2 (kein Todesfall) in den Niederlanden und je 1 in Griechenland, der Türkei, Österreich und Italien.
Aus den USA sind bisher nur zwei Fälle bekannt, von denen keiner letal endete.

Wenig Gefahr für die EU

Das ECDC stellt fest, dass die Gefahr für Europa, die von MERS-CoV ausgeht, weiterhin gering ist. Eine breite Übertragung von Mensch zu Mensch hat bisher nicht stattgefunden, wenngleich die Ansteckung naher Kontaktpersonen möglich ist und auch eine Ausbreitung über Reisetätigkeit nachgewiesen wurde. Somit ist für Health Care Worker, die mit MERS-CoV zu tun haben, ebenso wie für deren nahe Kontaktpersonen ein Ansteckungsrisiko gegeben, nicht jedoch für die breite Bevölkerung.
Reisebeschränkungen wurden bisher weder von der WHO noch von dem ECDC oder einer österreichischen Gesundheitsbehörde empfohlen. Reisende, die in den Nahen Osten bzw. auf die arabische Halbinsel, insbesondere nach Saudi-Arabien, reisen, sollten sich jedoch des Risikos für eine Ansteckung mit MERS-CoV bewusst sein. Sie sollten eine gute Hygiene, insbesondere was Hände und Füße betrifft, betreiben und den Kontakt mit erkrankten Personen möglichst vermeiden. Dies ist für Personen mit Komorbiditäten besonders wichtig. Der Kontakt mit Tieren, insbesondere Kamelen bzw. Dromedaren, und der Genuss unpasteurisierter Kamelmilch sowie rohen oder halbgegarten Fleisches und Kontakt mit Kamelausscheidungen sollten vermieden werden.
Reiserückkehrer aus solchen Regionen sollten für den Fall, dass Krankheitssymptome, insbesondere der Atemwege und/oder des Gastrointestinaltrakts, auftreten, sofort eine spezialisierte infektiologische Einrichtung aufsuchen. Für das medizinische Personal, das mit MERS-CoV-Patienten oder -Verdachtsfällen zu tun hat, sind entsprechende Vorsorgemaßnahmen (Schutzkleidung, korrekte, zuvor geübte Abläufe) zu treffen. ■

Bericht:
Dr. Norbert Hasenöhrl

Quelle:
Die in diesem Artikel wiedergegebenen Informationen beruhen zum größten Teil auf den zum Zeitpunkt des Verfassens rezentesten verfügbaren Informationen des „European Centre for Disease Prevention and Control" (ECDC) per 31. Juli 2015 und sind unter folgender Adresse als pdf-Datei abrufbar:
http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/30-07-2015-RRA-MERS.pdf
■16

Antibiotikatherapie

Makrolide: Brauchen wir sie heute noch?

Ob Makrolid-Antibiotika heute noch zeitgemäß sind oder schon zum alten Eisen gehören, darüber lieferten einander zwei prominente Experten, OÄ Dr. Agnes Wechsler-Fördös und Univ.-Prof. Dr. Florian Thalhammer, bei einer Pro- und Contra-Sitzung am 9. Österreichischen Infektionskongress ein interessantes Streitgespräch. Hier eine kurze Zusammenfassung.

Makrolide sind zyklische Antibiotika mit einem Lactonring und glykosidischen Bindungen an Zucker oder Aminozucker. Der Lactonring kann, je nach Substanz, 14 (Erythromycin), 15 (Clarithro-, Roxithro- und Azithromycin) oder 16 Glieder (Josamycin) aufweisen. Die Wirkung der Makrolide beruht auf einer Hemmung der RNA-abhängigen Proteinsynthese. Makrolide weisen eine starke Gewebsspeicherung und Anreicherung in Granulozyten und Makrophagen auf.
Die erste Makrolid-Substanz, die eingeführt wurde, war Erythromycin im Jahr 1952.

Pro

„In der neuesten Ausgabe eines infektiologischen Standardwerks wird eine Reihe von Indikationen angegeben, bei denen Makrolide Therapie der Wahl sind", eröffnete OÄ Dr. Agnes Wechsler-Fördös, Antibiotika- und Hygienebeauftragte Ärztin, Krankenanstalt Rudolfstiftung, Wien.[1] Dazu gehören z.B. Infektionen mit *Bartonella henselae* oder *quintana, Bordetella pertussis, Campylobacter jejuni, Chlamydophila pneumoniae* und *trachomatis, Haemophilus ducreyi, Helicobacter pylori, Legionellen,* atypische Mykobakterien wie *Mycobacterium avium, fortuitum und chelonae, Mycoplasma pneumoniae* sowie die nicht gonorrhoische Urethritis bei Männern, die durch *Chlamydia trachomatis* oder *Ureaplasma urealyticum* ausgelöst wird. „Gerade ihre Einsetzbarkeit bei atypischen Erregern wie Chlamydien und Mykoplasmen macht die Makrolide zu wertvollen Antibiotika", ist Wechsler-Fördös überzeugt. Ihr Einsatz in Therapiekombinationen zur Eradikation von *Helicobacter pylori* soll nicht unerwähnt bleiben.

A. Wechsler-Fördös, Wien

„Für eine weitere, noch größere Gruppe von Indikationen werden Makrolide als wichtige alternative Substanzen angegeben, wenn es aus irgendwelchen Gründen nicht möglich ist, Mittel der ersten Wahl einzusetzen", fuhr Wechsler-Fördös fort. Hier handelt es sich in erster Linie um Infektionen durch grampositive Erreger wie Streptokokken der Gruppen A, C und G oder Pneumokokken. Aber auch gramnegative Erreger wie Borrelia burgdorferi, Moraxella catarrhalis, Haemophilus influenzae oder Shigellen kommen infrage. „Zunehmende Bedeutung gewinnt auch der Einsatz von Makroliden bei Shigellen-Infektionen, bei denen es weltweit, besonders im ostasiatischen Raum, ansteigende Resistenzraten gegen Chinolone gibt."
„Dazu kommt, dass manche Makrolide sogenannte pleiotrope Wirkungen wie z.B. prokinetische sowie antiinflammatorische Eigenschaften haben", fuhr Wechsler-Fördös fort. So stimuliert Erythromycin beispielsweise die gastrointestinale Motilität. Weiters haben Makrolide mit 14- oder 15-gliedrigem Ring auch entzündungshemmende Wirkungen. Dies wurde erstmals bei der diffusen Panbronchiolitis nachgewiesen. Hier zeigten sich eine beschleunigte Apoptose der neutrophilen Granulozyten, eine verminderte Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen, eine verminderte Adhärenz der Erreger an Wirtszellen und eine Inhibition des bakteriellen Biofilms bei *Pseudomonas aeruginosa* (gegen den Makrolide ja sonst keine antiinfektive Wirkung zeigen).
Akzeptierte Indikationen für den Einsatz von Makroliden in nicht antiinfektiver Indikation sind u.a. die zystische Fibrose, Bronchiektasien und die diffuse Panbronchiolitis.[2] Weitere Indikationen, die zumindest diskutiert werden, aber für die derzeit nicht genügend Daten vorliegen, sind Bronchiolitis obliterans, COPD, Asthma, weiters Rosacea und eben gastrointestinale Motilitätsstörungen, z.B. auf der Intensivstation oder bei Gastroparese.[2]
Ein Review von 2014, der 16 Studien mit insgesamt 42.942 Patienten analysierte, fand, dass die Kombination von Makroliden mit Betalaktamen bei ambulant erworbener Pneumonie (CAP) gegenüber Betalaktamen alleine die Letalität signifikant senkt (OR: 0,67; $p<0,001$).[3]

„Das hat zu IA-Empfehlungen für den Einsatz von Makroliden bei CAP, unter anderem auch in Österreich, geführt“, betonte Wechsler-Fördös.
„Als Alternativtherapie bei Allergien oder Resistenzen gegen andere Antibiotika der Wahl sowie bei Gravidität können Makrolide auch heute noch ein wichtiger Teil unseres therapeutischen Armamentariums sein“, so Wechsler-Fördös abschließend.

Contra

„Zunächst einmal ist zu sagen, dass Makrolide leider wie Hustenbonbons gegeben werden, d.h. vor allem in der kalten Jahreszeit und gegen Viruserkrankungen der oberen Atemwege“, so Univ.-Prof. Dr. Florian Thalhammer, interimistischer Leiter der Klinischen Abteilung für Infektionen und Tropenmedizin, Universitätsklinik für Innere Medizin I, MedUni Wien.

F. Thalhammer, Wien

Eine Studie zeigte, dass Azithromycin bei akuter Bronchitis nicht wirksamer ist als Vitamin C.[4]
Die Resorption der meisten Makrolide ist schlecht, Erythromycin hat eine orale Bioverfügbarkeit von 20%, Azithromycin von 38%, Clarithromycin von 55%, Josamycin von 60% und Roxithromycin von 70%.[5] „Sieht man von den Letzteren beiden ab, so kann man diese Resorptionsraten wirklich nur als katastrophal bezeichnen“, bemerkte der Infektiologe.
„Weiters induzieren Makrolide Resistenzen, und es gibt inzwischen immer mehr Anhaltspunkte dafür, dass das ein Klasseneffekt ist“, fuhr Thalhammer fort.[6, 7] Makrolide wirken, was das Induzieren von Resistenzen betrifft, wesentlich länger nach als andere Antibiotika.[8]
Der AURES-Bericht 2013 weist – nach einem Anstieg auf 17% im Jahr 2012 – eine Makrolid-Resistenzrate von 10% für Pneumokokken aus.[9]
Die Wirksamkeit von Makroliden ist bescheiden, wie z.B. die Heilungsraten von um die 50% bei akuten COPD-Exazerbationen zeigen (Chinolone erzielen hier klinische und bakteriologische Heilungsraten von fast 90%).[10]
Andererseits weisen Makrolide eine Reihe von unerwünschten Wirkungen wie gastrointestinale Beschwerden, allergisches Exanthem, Erhöhung der Transaminasen, Verlängerung der QT-Zeit, Thrombophlebitis, reversible Hörstörungen, Tinnitus und cholestatische Hepatitis sowie eine Fülle von Interaktionen auf.[11–14]
„Die Lebertoxizität von Makroliden ist z.B. deutlich höher als jene eines modernen Chinolons“, betonte Thalhammer.
Bedrohlich erscheint die Tatsache, dass es unter Makroliden, konkret Azithromycin, zu höherer Gesamtmortalität und höherer Mortalität durch plötzlichen Herztod kommt – Azithromycin wurde in einer Studie mit Amoxicillin verglichen und der Unterschied in den ersten fünf Tagen war jeweils statistisch signifikant.[13] Erythromycin und Clarithromycin werden in einer Kategorisierung für das „Torsades de Pointes“-Risiko in die Gruppe A (definitives Risiko) und Azithromycin in die Gruppe B (mögliches Risiko) eingereiht.[14]
Was Interaktionen angeht, so wurde z.B. gezeigt, dass bestimmte Makrolide über eine Hemmung von Cytochrom-P450-Enzymen (CYP3A4) den Abbau von Statinen wie Atorvastatin hemmen können, sodass die Plasmakonzentrationen um 56% und die AUC um 82% ansteigt.[15] Dies gilt für Clarithromycin (das CYP3A4 hemmt), nicht jedoch für Azithromycin (das keine Hemmwirkung auf CYP3A4 ausübt). Auch Kalziumantagonisten werden über CYP3A4 abgebaut. Eine Studie zeigte, dass die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin mit Kalziumantagonisten das Risiko eines akuten Nierenversagens erhöht.[11]
„Zu den österreichischen CAP-Empfehlungen möchte ich sagen, dass wir Makrolide als erste Wahl nur noch bei *Mycoplasma pneumoniae* empfohlen haben, und das war 2009“, so der Infektiologe.
„Ich glaube, dass wir in Anbetracht all dieser Daten und Fakten heute sehr gut auf Makrolide verzichten können“, so Thalhammer abschließend. ■

Literatur:

[1] *Bennett JE et al: Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 8. Aufl. Philadelphia, PA Elsevier, 2015. ISBN 9781455748013*

[2] *Sadarangani SP et al: Mayo Clin Proc 2015; 90(1): 109-127*

[3] *Nie W et al: J Antimicrob Chemother 2014; 69(6): 1441-1446*

[4] *Evans AT et al: Lancet 2002; 359(9318): 1648-1654*

[5] *Zuckerman JM: Infect Dis Clin North Am 2004; 18(3): 621-649*

[6] *Seppälä H et al: N Engl J Med 1997; 337(7): 441-446*

[7] *Malhotra-Kumar S et al: Lancet 2007; 369(9560): 482-490*

[8] *Kuster SP et al: Clin Infect Dis 2014; 59(7): 944-952*

[9] *Bundesministerium für Gesundheit, http://bmg.gv.at/cms/home/attachments/9/2/1/CH1318/CMS1416214760260/aures2013.pdf*

[10] *Canut A et al: J Antimicrob Chemother 2007; 60(3): 605-612*

[11] *Gandhi S et al: JAMA 2013; 310(23): 2544-2553*

[12] *Thalhammer F et al: Br J Clin Pharmacol 1998; 45(1): 91-92*

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

[14] *Poluzzi E et al: Drug Saf 2010; 33(4): 303-314*

[15] *Amsden GW et al: J Clin Pharmacol 2002; 42(4): 444-449*

Bericht:
Dr. Norbert Hasenöhrl

Quelle:
„Makrolide heute noch notwendig?“, Pro- und Contra-Vorträge von OÄ Dr. Agnes Wechsler-Fördös und Univ.-Prof. Dr. Florian Thalhammer im Rahmen der Pro/Contra-Sitzung 2, 17. April 2015, 9. Österreichischer Infektionskongress, Saalfelden
■16

ESBL-Bildner

Betalaktam/BLI als Alternative zum Penem?

Gramnegative Erreger, vor allem ESBL-Bildner und multiresistente Stämme, erzeugen weltweit ein zunehmendes infektiologisches Problem. Mittlerweile steigt auch die Rate der Carbapenem-Resistenzen bei diesen Erregern an. Viele Infektiologen stellen nun die Frage, ob Betalaktam-Betalaktamaseinhibitor-Kombinationen nicht in vielen Fällen gegen ESBL-Bildner eingesetzt werden können. Hier gibt es Für und Wider, die Datenlage ist unzureichend.

Das Problem multiresistenter gramnegativer Erreger nimmt ständig zu – mittlerweile finden sich ESBL-bildende Stämme längst nicht mehr nur im Kontext nosokomialer Infektionen. Wenn sich der laufende Trend in Europa fortsetzt, werden Bakteriämien durch gegen Drittgenerations-Cephalosporine resistente *E.-coli*-Stämme bald häufiger auftreten als MRSA-Bakteriämien.[1] Die Resistenzraten gegen gramnegative Erreger wie *Klebsiella pneumoniae* sind weltweit sehr unterschiedlich. In einer Studie aus Südindien fand sich in Isolaten aus Harnwegsinfektionen (teils stationär, teils ambulant) bei *K. pneumoniae* eine Rate von 96% CTX-M-15-Bildnern.[2] In Österreich liegt die ESBL-Rate bei *K. pneumoniae* laut AURES-Bericht 2013 stabil bei 15,9%; die Resistenzrate gegen Drittgenerations-Cephalosporine sank mit 10,7% gegenüber 2012 (11,5%) leicht ab. Ähnlich bei *E. coli*: Hier liegt die ESBL-Rate bei 16,7%, die Resistenzrate gegen Drittgenerations-Cephalosporine stieg zwischen 2012 und 2013 von 9,0% auf 9,9% an.[3] Dies entspricht mehr oder minder dem europäischen Durchschnitt – hier liegt die Resistenzrate gegen Drittgenerations-Cephalosporine von *E. coli* bei 11,8% – allerdings mit einer Spanne von 4,4% in Schweden bis 38,1% in Bulgarien.[4]
Dies hat zur vermehrten Verwendung von Carbapenemen gegen multiresistente gramnegative Erreger geführt – mit der unvermeidlichen Folge des Anstiegs von Carbapenem-resistenten Stämmen.

KeyPoints

- Die Rate an ESBL-Bildnern bzw. multiresistenten gramnegativen Erregern nimmt weltweit und auch in Europa zu.
- Dies hat zu einer vermehrten Verwendung von Carbapenemen gegen solche Erreger geführt; dies wiederum lässt die Rate an Carbapenem-Resistenzen ansteigen.
- BL/BLI-Kombinationen sind häufig *in vitro* wirksam gegen bestimmte Erreger von Pneumonien oder Bakteriämien, werden jedoch in der Praxis selten eingesetzt, u.a. wegen des Inokulum-Effekts.
- Die Datenlage zur Verwendung von BL/BLI vs. Carbapenem ist widersprüchlich. Eine große Studie ist im Gange.

Eine aktuelle Arbeit von Patrick N. A. Harris und Kollegen stellt nun die Frage, ob Kombinationen von Betalaktamantibiotika mit Betalaktamaseinhibitoren (BL/BLI) nicht in vielen Fällen eine Alternative zum Carbapenem darstellen könnten.[5]

In vitro vs. in vivo

In vitro sind ESBL-erzeugende Bakterienstämme oft empfindlich auf BL/BLI. Dennoch zögern Kliniker häufig, sie *in vivo* zu verwenden, insbesondere bei schweren Infektionen wie Pneumonie oder Bakteriämie. In solchen Indikationen greift man zumeist auf Carbapeneme zurück. Einer der Gründe für dieses Zögern ist der Inokulum-Effekt (IE; siehe Kasten), der bei BL/BLI häufig auftritt, nicht jedoch bei Carbapenemen.
Zum Beispiel zeigt in „Time-kill"-Studien Piperacillin/Tazobactam (Pip/Taz) bei 10^7 koloniebildenden Einheiten (CFU) pro Milliliter *K. pneumoniae*,' also einem hohen Inokulum, jenseits von 8 Stunden keine bakterielle Abtötungsrate von 99% mehr, sondern die Bakterien beginnen wieder zu wachsen, während mit Carbapenemen eine Abtötungsrate von 99,9% über 24 Stunden vorliegt.[6] Pip/Taz ist – trotz gleicher MHK – gegen ESBL-Bildner und Nicht-ESBL-Bildner nicht gleich wirksam.

Amoxicillin/Clavulansäure (Amoxiclav) zeigt im Gegensatz zu Pip/Taz, das wiederum einen ausgeprägten IE aufweist, eine gute Abtötungsrate von ESBL-produzierenden *E. coli* über 24 Stunden.[7] Aufgrund dieser Unterschiede kann man davon ausgehen, dass nicht die Betalaktamasen allein für das Phänomen des IE verantwortlich sind. Zudem wird argumentiert, dass es unlogisch ist, BL/BLI-Kombinationen wie Amoxiclav gegen Erreger einzusetzen, die Penicillinase (z.B. MSSA) oder Betalaktamasen mit schmalem Spektrum (z.B. TEM-1-produzierende *E. coli*) exprimieren, ihre klinische Wirksamkeit gegen ESBL aber zu ignorieren.[8]

Ein Argument gegen die Verwendung von BL/BLI bei ESBL-Bildnern besteht darin, dass ESBL-Gene oft über Plasmide akquiriert werden, die zusätzliche Betalaktamasen kodieren, die nicht von BLI gehemmt werden (z.B. Plasmid-akquirierte Amp-C). Weiters gibt es die Sorge, dass BL/BLI-Kombinationen zu gering dosiert werden könnten, um adäquate pharmakokinetische/pharmakodynamische Indizes zu erreichen. Da die Wirksamkeit von Betalaktamen von der Zeit abhängt, während deren die MHK überschritten wird, könnte hier eine kontinuierliche Verabreichung Abhilfe schaffen.

Ein wesentliches Argument für die Verwendung von BL/BLI ist die Hintanhaltung von Carbapenem-Resistenzen, um diese Medikamente für jene Patienten wirksam zu halten, die sie unbedingt benötigen.

Was ist bereits bekannt?

Die Datenlage zum Vergleich zwischen Carbapenemen und BL/BLI-Kombinationen ist nach wie vor nicht zufriedenstellend, die Ergebnisse sind widersprüchlich. Es gibt jedoch eine Metaanalyse von 21 Studien, in denen in der Therapie von ESBL-bildenden Enterobakterien Carbapeneme mit anderen Antibiotika verglichen wurden.[9] Dabei zeigte sich kein Unterschied in der Mortalität zwischen Carbapenemen und BL/BLI – weder in der empirischen noch in der definitiven Therapie. Sehr wohl aber bestand ein Mortalitätsunterschied zwischen Carbapenemen und anderen Nicht-BL/BLI-Antibiotika. Eine große retrospektive Studie mit 656 Patienten berichtete ebenfalls keinen Unterschied zwischen Carbapenem und BL/BLI bei Bakteriämien durch ESBL-produzierende Enterobakterien, auch nach Korrektur hinsichtlich Komorbiditäten.[10] Andererseits zeigte eine rezente Studie bei ESBL-Bakteriämien sehr wohl eine höhere Mortalität unter Pip/Taz als unter einem Carbapenem.[11]

Eine randomisierte Studie, die Meropenem mit Pip/Taz bei Bakteriämien durch nicht gegen Ceftriaxon empfindliche *E. coli* oder *K. pneumoniae* vergleicht, ist derzeit in der Rekrutierungsphase.[12] ■

Der Inokulum-Effekt

Der Inokulum-Effekt (IE) ist ein Laborphänomen, das gekennzeichnet ist durch einen signifikanten Anstieg der MHK eines Antibiotikums, wenn die Anzahl der inokulierten Erreger (= das Inokulum) erhöht wird. Ein IE tritt zumeist bei Betalaktamantibiotika auf, die gegen Betalaktamase-produzierende Bakterienstämme getestet werden. Gegen *S. aureus* gibt es Inokulum-Effekte bei Cephalosporinen der ersten und zweiten Generation, seltener mit Chinolonen, Betalaktamase-festen Penicillinen, Cefoxitin und Aminoglykosiden. Gegen Enterobakterien und Pseudomonas-Spezies zeigen Penicilline und (variabel) auch Cephalosporine einen IE; hingegen haben Aminoglykoside, Chinolone und Peneme keinen IE gegen diese Erreger. Betalaktame zeigen einen IE gegen *Haemophilus influenzae* und Cephalosporine z.B. gegen Penicillinase-produzierende *Neisseria gonorrhoeae* und *Branhamella catarrhalis*.

Allgemein bedeutet ein IE keine Unwirksamkeit des betroffenen Antibiotikums – die klinische Signifikanz dieses Phänomens wird nach wie vor wissenschaftlich diskutiert.

Quellen: [13–15]

Literatur:

[1] *de Kraker ME et al: PLoS Med 2011; 8(10): e1001104 [nh003447]*

[2] *Muzaheed YD et al: JAC 2008; 61(6): 1393-1394 [nh003447]*

[3] *Bundesministerium für Gesundheit. Resistenzbericht Österreich – AURES 2013. Adresse: http://bmg.gv.at/cms/home/attachments/9/2/1/CH1318/CMS1416214760260/aures2013.pdf. Zuletzt aufgerufen am 9. 8. 2015*

[4] *ECDC: Antimicrobial resistance surveillance 2012. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). 2013; [nh003447]*

[5] *Harris PN et al: The Lancet Infectious Diseases 2015; 15(4): 475-485 [nh003447]*

[6] *Burgess DS, Hall RG, 2nd: Diagn Microbiol Infect Dis 2004; 49(1): 41-46 [nh003447]*

[7] *Lopez-Cerero L et al: Clin Microbiol Infect 2010; 16(2): 132-136 [nh003447]*

[8] *Livermore DM et al: Clin Microbiol Infect 2008; 14(Suppl 1): 189-193 [nh003447]*

[9] *Vardakas KZ et al: JAC 2012; 67(12): 2793-2803 [nh003447]*

[10] *Gutiérrez-Gutiérrez B et al: Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Washington DC 2014. K-1041*

[11] *Tamma PD et al: Clin Infect Dis 2015; 60(9): 1319-1325*

[12] *Keine Autoren angegeben. RCT meropenem vs piperacillin-tazobactam for definitive treatment of BSI's due to ceftriaxone non-susceptible Escherichia coli and Klebsiella spp. (MERINO). NCT02176122. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02176122. Zuletzt aufgerufen am 10. 8. 2015*

[13] *Brook I: Rev Infect Dis 1989; 11(3): 361-368 [nh003447]*

[14] *Thomson KS, Moland ES: AAC 2001; 45(12): 3548-3554 [nh003447]*

[15] *Bonfiglio G, Livermore DM: Diagn Microbiol Infect Dis 1994; 19(3): 163-166 [nh003447]*

Bericht:
Dr. Norbert Hasenöhrl
■16

Lust am Fragenstellen

KinderUni Wien: Infektiologie dabei

Auch heuer fand wieder die KinderUni in Wien statt – ein Vorzeigeprojekt, bei dem jeden Sommer Tausenden von Kindern Wissenschaft und Forschung auf Augenhöhe nahegebracht werden. Die MedUni Wien war dabei, und die Infektiologie hat ihren Beitrag dazu geleistet.

Die KinderUni Wien wird vom Kinderbüro der Universität Wien gemeinsam mit weiteren Wiener Universitäten veranstaltet. Die Fülle des Angebots, die aus der Vielfalt der mitwirkenden Fächer und Disziplinen entsteht, macht die KinderUni Wien zu einem bisher in Europa einzigartigen Angebot. Jedes Jahr bereiten bis zu 500 Lehrende ihre Themen speziell für das junge Publikum auf. Die Teilnehmer sind zwischen sieben und zwölf Jahren alt und wissbegierig. Das kostenlose Angebot wird Jahr für Jahr von ca. 4.000 Kindern wahrgenommen. Seit 2003 nahmen schon mehr als 40.000 junge Forscher und Forscherinnen teil. Explizites Ziel des Projekts ist es, schon früh Begeisterung für Wissenschaft und Forschung zu wecken. Der direkte Kontakt mit Forschern auf Augenhöhe soll dabei helfen, Berührungsängste gegenüber Universitäten frühzeitig abzubauen. Alles läuft wie auf der richtigen Uni ab. Nur Prüfungen fehlen. Eine Teilnehmerin drückte es so aus: „Da sehen wir Kinder auch einmal, wie die fast Erwachsenen auf der Universität studieren!“

MedUni Wien dabei

Die KinderUni Wien wird von sechs Universitäten und einer Fachhochschule unterstützt. Die Teilnehmer stellen sich aus mehr als 100 Vorlesungen, Seminaren, Exkursionen und Workshops ihr eigenes Programm zusammen. Die MedUni Wien war auch heuer wieder dabei und auch die Infektiologie war mit einigen Schwerpunktthemen vertreten.
Der supplierende Leiter der Klinischen Abteilung für Infektionen und Tropenmedizin, Univ.-Prof. Dr. Florian Thalhammer, lud die jungen Forscher zu Vorträgen ein wie: „Was sind Parasiten? – Würmer und andere eklige Mitbewohner“, „Hilfe, mich hat was gestochen! Werde ich nun krank?“, „Warum können Zecken krank machen?“, „Was sind Seuchen?“ und nicht zuletzt auch „Was sind biologische Waffen?“. Thalhammer dazu: „Es ist durchaus eine Herausforderung, Kindern in diesem Alter solche Themen nahezubringen, auch deshalb, weil Kinder anders fragen als Erwachsene. Das zwingt uns, einen frischen Blick auf das eigene Fach zu richten. Aber ich darf sagen, dass es mir sehr viel Spaß gemacht hat!“
Andere medizinische Themen im Rahmen der KinderUni waren zum Beispiel: „Ist Leben retten kinderleicht?“, „Warum muss ich operiert werden?“ oder „Wie kann man ein krankes Herz heilen?“. Auch Themen wie „Wozu essen und trinken?“, „Woher kommt Bauchweh?“ oder „Wohin fließt das Blut?“ halfen, den Kindern ein grundlegendes Verständnis für physiologische Vorgänge zu vermitteln.

Gefüllter Hörsaal im AKH Wien

Europäisches Netzwerk gegründet

Das Kinderbüro der Universität Wien hat übrigens große Pläne. So wurde vor Kurzem ein Netzwerk europäischer Kinderuniversitäten gegründet, da das Wiener Projekt auch anderswo Interesse ausgelöst und Nachahmer gefunden hat.
Am Ende gibt es übrigens jedes Jahr eine Sponsion mit allem Zeremoniell, an der natürlich auch die Familien der jungen Forscherinnen und Forscher teilnehmen. Die Teilnehmer geloben, niemals aufzuhören, Fragen zu stellen und Antworten darauf zu suchen. ■

Bericht:
Dr. Norbert Hasenöhrl
■16

ÖGGH 2015

Bakteriämien: Salmonellosen, EHEC, Listeriosen

In einer Vortragsreihe mit dem Titel „Wie sicher sind unsere Nahrungsmittel?“ wurden am 18. Juni 2015 im Rahmen der ÖGGH-Jahrestagung Lebensmittel-assoziierte Erreger unter die Lupe genommen. Für alle Infektionen gilt: Milde Verlaufsformen von bakterienbedingten Durchfällen sind in der Regel selbstlimitierend und erfordern keine Antibiotikatherapie.

Salmonellosen

Auf der Liste der Top 3 der Lebensmittel-assoziierten Erreger stehen in absteigender Reihenfolge Noroviren, nicht invasive Salmonellen und Campylobacter, wobei bis zum Jahr 2013 ein Rückgang an bestätigten bakteriellen Infektionen mit Salmonellen um 9% und von jenen mit Listerien um 3% sowie eine Zunahme an Infektionen mit Campylobacter-Spezies um 2% zu verzeichnen war.[1, 2]
Auch für Österreich kann seitens der Salmonellenzentrale der AGES ein deutlicher, kontinuierlicher Rückgang an Salmonellen seit 2003 bestätigt werden (Abb. 1).[3] „Insbesondere ist zu erwähnen, dass wir in Österreich keine invasiven typhoiden Salmonellosen mehr verzeichnen; diese werden, wenn, dann nur mehr importiert“, berichtete Priv.-Doz. Dr. Markus Hell von der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität Salzburg. Hell führt diesen Rückgang auch auf die von der EU im Jahr 2006 erlassene Zoonosendirektive zurück.[4] Im Jahr 2013 war bei den humanen Serovaren ein massiver Rückgang der Erstisolate von *Salmonella (S.) enteritidis*, jedoch eine starke Zunahme von *S. stanley* (Putenfleisch) und von multiresistenten *S. infantis* (Masthühner) zu verzeichnen.[3]

Als Hauptinfektionsquellen für Salmonellen gelten (rohe) Eier, Geflügelfleisch, aber auch Salat und Gewürze. Seltenere Quellen sind pflanzliche Lebensmittel, Sprossen und Kräutertee. Bezüglich der präventiven Maßnahmen erwähnte Hell neben dem strikten Einhalten von Hygienemaßnahmen, dass durch Einfrieren generell bei Bakterien kein Abtöten möglich ist, eine gesicherte Keimtötung ist erst durch Erhitzen auf 70°C für mindestens 15 Sekunden gewährleistet.

Therapie von Salmonellosen

Milde Verlaufsformen sind in der Regel selbstlimitierend, Flüssigkeits- und

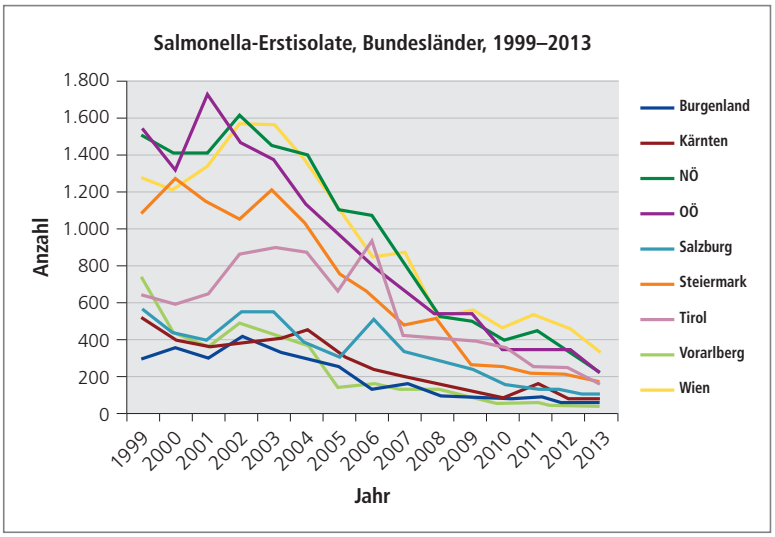


Abb. 1: Salmonella-Erstisolate: kontinuierlicher Rückgang seit 2003 – bundesländerspezifische Analyse[3]

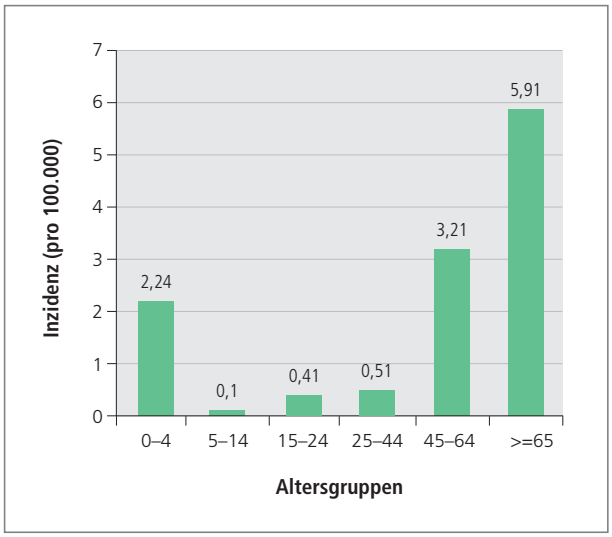


Abb. 2: 21,3% der >65-jährigen Bakteriämiepatienten weisen keine Komorbiditäten oder andere Risikofaktoren neben ihrem Alter auf[10]

Elektrolytersatz sind dabei ausreichend. Eine großzügige Antibiotika(AB)-Therapie würde in diesen Fällen sogar mehr Schaden als Nutzen bringen, da sie zu einer Verlängerung der Erregerausscheidung über mehrere Wochen führt. Dies ist insofern von Bedeutung, als bis zum Nachweis der vom Gesundheitsamt geforderten drei negativen Proben keine Arbeitserlaubnis erteilt wird und Kinder nicht die Schule bzw. den Kindergarten besuchen dürfen. Eine AB-Therapie wird nur bei schweren Verlaufsformen empfohlen und bei gastrointestinalen Manifestationen in ausgewählten Patientenpopulationen; dazu zählen Säuglinge (bis zu einem Jahr), Patienten mit Immundefekten sowie jene mit bekannten Anomalien an Herzklappen und Gefäßen.[5]

EHEC: enterohämorrhagische Escherichia coli

Bei *Escherichia coli* handelt es sich um gramnegative Stäbchen, die sogenannte Shiga-Toxine produzieren, die beim Menschen schwere Erkrankungen – insbesondere das hämolytisch-urämische Syndrom (HUS) und die hämorrhagische Colitis – hervorrufen können. Die Erreger befinden sich im Darm von Wiederkäuern und gelangen über deren Ausscheidungen in die Nahrungskette, aber auch eine Übertragung von Mensch zu Mensch ist möglich. Bereits 100 Erreger sind ausreichend, um eine Infektion zu induzieren. Die weltweit häufigste Serogruppe ist O157. Eine andere Serogruppe, nämlich O104 war Auslöser für die EHEC-Epidemie im Jahr 2011 in Norddeutschland, die mit dem bislang weltweit größten HUS-Ausbruch (858 von insgesamt 3.618 EHEC-Fällen; 22%) einherging. 10% hatten bereits bei erstmaliger Vorstellung ein HUS entwickelt, wobei hier entgegen der üblichen Altersverteilung mehr Erwachsene als Kinder betroffen waren. Charakteristischerweise wurden vor der HUS-Diagnose ein Abfall der Thrombozyten sowie ein Anstieg von LDH und Kreatinin verzeichnet.[6] „Die Plasmapherese ist ein anerkanntes Verfahren für die supportive/symptomatische Therapie von HUS, die Plasmareserven waren im Zuge der norddeutschen Epidemie binnen wenigen Tagen aufgebraucht“, berichtete Priv.-Doz. Dr. Alexander Zoufaly, Kaiser-Franz-Josef-Spital, Wien. Generell ist jedoch die Datenlage für die Therapie eines HUS sehr spärlich und Evidenz liegt praktisch keine vor.[7, 8]

Listerien

„Listerien werden in der Routinediagnostik nicht untersucht. Die Diagnose von Durchfällen wird sich aber in den nächsten Jahren insofern dramatisch verbessern, als mittels Multiplex-PCR gezielt 22 potenzielle Erreger diagnostiziert werden können und das Ergebnis binnen zwei Stunden vorliegt“, berichtete Univ.-Prof. Dr. Franz Allerberger, Leiter Öffentliche Gesundheit, AGES, über die Ergebnisse einer europaweiten Studie zur Routinediagnostik von Stuhlproben.[9]
Auch die Listerien-assoziierte Diarrhö ist in der Regel selbstlimitierend und erfordert keine AB-Behandlung. „Etwa 10% entwickeln eine Meningitis oder Sepsis im Rahmen einer invasiven Listeriose, diese ist in allen Fällen Lebensmittel-bedingt. Der Kühlschrank sollte nicht geleert, sondern angesichts der Relevanz eines Quellennachweises sollte zugewartet werden, bis die Behörde kommt“, wies Allerberger darauf hin, dass Listeriosen in Österreich meldepflichtig sind. Die Tatsache, dass eine drastische Zunahme an Listeriosen seit dem Jahr 2000 zu verzeichnen ist, führt Allerberger auf die Veränderungen bei Verpackungen von Lebensmitteln zurück, die im Kühlschrank eine verlängerte Haltbarkeit gewährleisten – Listerien zählen jedoch zu den wenigen Bakterien, die sich bei Kühlschranktemperatur drastisch vermehren können! In Österreich wurden im Zeitraum von 1997 bis 2007 150 Listeriose-Fälle dokumentiert. Hierzu muss angemerkt werden, dass, obwohl ältere Menschen aufgrund von vorliegenden Grundkrankheiten zunehmend Bakteriämien entwickeln, interessanterweise im genannten Zeitraum ein Fünftel (21,3%) der über 65-Jährigen keine Komorbidität oder andere Risikofaktoren aufwies (Abb. 2).[10]
Im Gegensatz zu EHEC, von denen bereits 100 Keime ausreichen, um eine Infektion auszulösen, sind an Listerien – ausgenommen Säuglingsnahrung – 100 Keime pro Gramm in Lebensmitteln erlaubt; im Vergleich dazu: Listeriose-Patienten weisen mehrere Millionen pro Gramm auf. ■

Literatur:

[1] *Centers of Disease Control and Prevention. http://www.cdc.gov/foodborneburden*

[2] *Foodborne Diseases Active Surveillance Network (FoodNet). www.cdc.gov/foodnet/*

[3] *Salmonellen-Jahresbericht 2013. http://www.ages.at/service/service-oeffentliche-gesundheit/referenzzentralen/rz-salmonellen/*

[4] *Richtlinie 2006/104/EG*

[5] *RKI-Empfehlung Salmonellosen. http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Salmonellose.html*

[6] *Frank C et al: N Engl J Med 2011; 365(19): 1771-80*

[7] *Greinacher A et al : Lancet 2011; 378(9797): 1166-73*

[8] *Menne J et al: BMJ 2012; 345: e4565*

[9] *Spina A et al: Clin Microbiol Infect 2015; 21(8): 719-28*

[10] *Kasper S et al: Wien Klin Wochenschr 2009; 121(3-4): 113-9*

Bericht:
Mag. Dr. Anita Schreiberhuber

Quelle:
Vortragsreihe „Wie sicher sind unsere Nahrungsmittel?“ am 18. Juni im Rahmen der 48. Jahrestagung der ÖGGH, 18.–20. Juni 2015, Salzburg
■1602

ÖGGH 2015

Reisediarrhö: Prophylaxe und Diagnostik

In der Regel ist die Reisediarrhö eine unkomplizierte und selbstlimitierende Erkrankung, die jedoch immer wieder Reisende zu einer ungewollten Änderung ihrer Reisepläne zwingt. „Montezumas Rache“ ist nach wie vor eine der häufigsten Gesundheitsstörungen bei Reisenden von ressourcenreichen in ressourcenärmere Länder. Abhängig von der Destination und epidemiologischen Situation vor Ort sind bis zu 40% der Reisenden betroffen (Abb. 1).

A. Wagner, Wien

Das Risiko, an einer Reisediarrhö zu erkranken, wird insbesondere durch den Hygienestandard am Aufenthaltsort sowie die Jahreszeit beeinflusst. Seitens des Reisenden ist das Erkrankungsrisiko abhängig von seinem Herkunftsland, Grunderkrankungen, individuellem Reisestil, Aufenthaltsdauer und dem persönlichen Nahrungsmittelkonsumverhalten.

Risikogruppen

Die Inzidenz ist bei Kleinkindern und Reisenden mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) erhöht. CED-Patienten sowie auch Personen mit fortgeschrittener HIV-Infektion, chronischer Niereninsuffizienz und insulinpflichtigem Diabetes haben meist einen längeren Krankheitsverlauf. Die Einnahme von Protonenpumpenhemmern erhöht generell das Risiko für Infektionen mit gewissen Darmbakterien und lässt auf ein erhöhtes Risiko für gastrointestinale Infektionen vor allem bakterieller Genese auf Reisen schließen. Reisetaugliche Patienten unter immunsuppressiver Therapie haben laut einer rezenten Studie kein höheres Risiko als Gesunde.

Ätiologie

Bakterielle Erreger sind die häufigste Ursache einer Reisediarrhö. Enterotoxische (ETEC) und enteroaggregative Escherichia coli (EAEC) wurden vermehrt in Lateinamerika, Afrika und Südasien als ursächliches Agens identifiziert, Campylobacter in Südostasien. Salmonellen, Shigellen und seltener Aeromonas, Plesiomonas und Vibrionen können ebenso krankheitsverursachend sein. Weitere Erreger sind Noro- und Rotaviren sowie Giardien. Das unterschiedliche Erregerspektrum lässt schon erkennen, dass eine einzelne Maßnahme („single shot“) zur Prophylaxe der Reisediarrhö nicht möglich sein wird.

Definition

Durchfall während und bis zu 10 Tage nach einer Reise wird als Reisediarrhö gewertet, wobei der Erkrankungsgipfel in der ersten Reisewoche stattfindet. Je nach Symptomatik wird zwischen einer unkomplizierten klassischen und einer schweren Reisediarrhö unterschieden (Tab. 1). Nach Abklingen der Diarrhö können Spätfolgen wie das postinfektiöse irritable Darmsyndrom, eine reaktive Arthritis (HLA-B27-Assoziation) oder ein Guillain-Barré-Syndrom (vor allem bei Campylobacter) auftreten. Bei ca. 2% der Erkrankten ist der Durchfall nicht selbstlimitierend und persistiert über mehrere Wochen.

KeyPoints

- Erkrankungsdauer generell 3–5 Tage
- Meist selbstlimitierendes Erkrankungsbild (bedarf keiner Diagnostik; symptomatische Therapie ausreichend)
- Diagnostische Abklärung sinnvoll bei Fieber, blutigem Stuhl oder langer Erkrankungsdauer (>10–14 Tage)
- Prophylaxe: Hygienemaßnahmen („boil it, cook it, peel it – or forget it“); Choleraimpfung bei spezieller Indikation
- Strenge Indikationsstellung für Antibiotikaprophylaxe

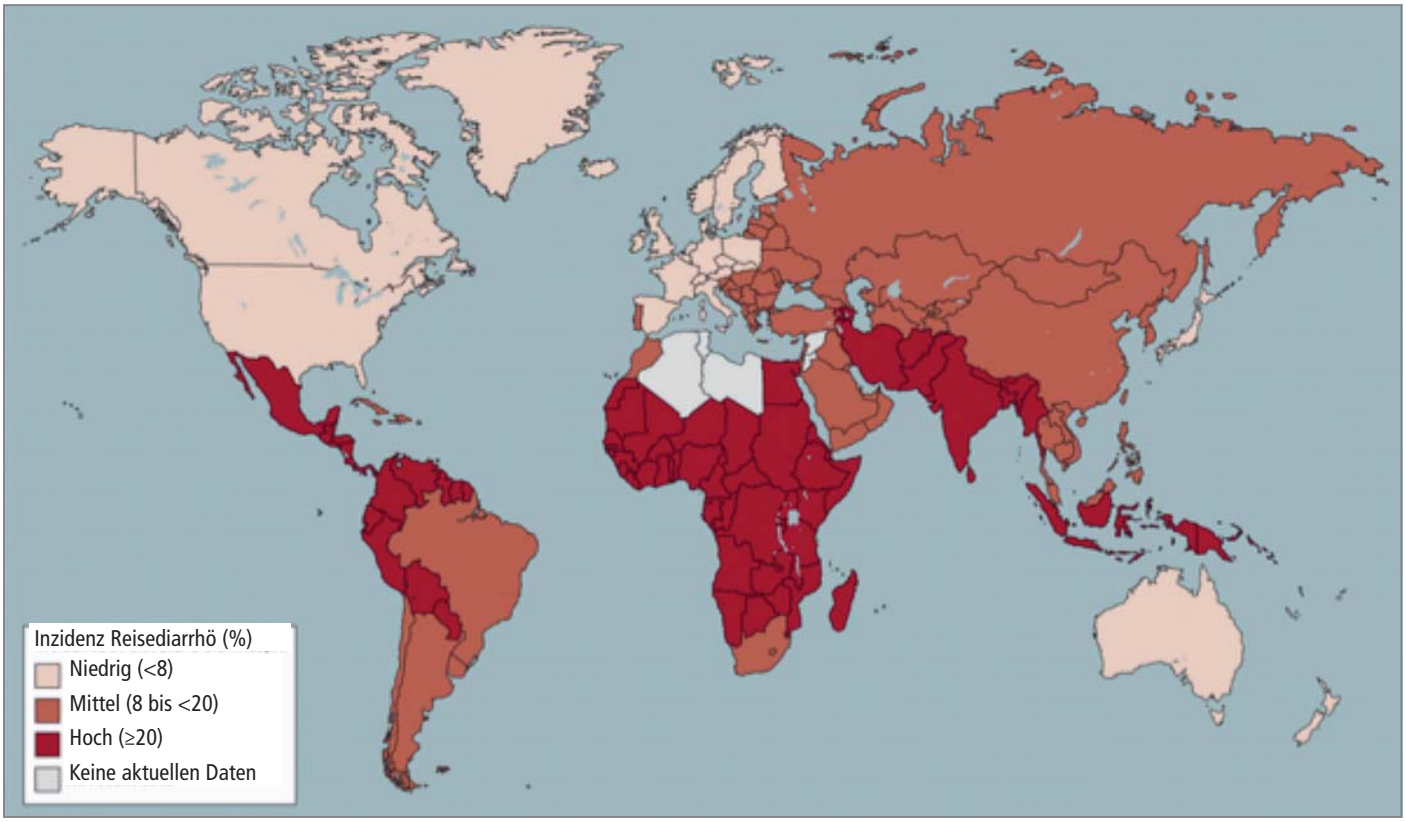


Abb. 1: Inzidenz der Reisediarrhö weltweit, modifiziert nach Steffen R et al: JAMA 2015; 313

Diagnostik

Aufgrund des meist unkomplizierten Verlaufs ist eine Diagnostik in der Regel nicht notwendig und eine symptomatische Therapie ausreichend. Eine Stuhldiagnostik ist sinnvoll, wenn Reisedurchfall mit Fieber (>38,5°C), blutigem Stuhl oder choleraähnlicher Symptomatik (Reiswasserdurchfall) einhergeht sowie bei persistierendem Reisedurchfall ohne klinische Besserung nach 10–14 Tagen. Es werden mindestens 5ml Stuhl (ca. walnussgroß) von 3 unterschiedlichen Stuhlgängen für den bakteriellen Erregernachweis mittels Stuhlkultur sowie für die parasitologische Untersuchung auf Protozoen und Wurmeier benötigt. Die Stuhlkultur umfasst üblicherweise den Erregernachweis von Campylobacter, Salmonellen, Shigellen und Yersinien. Eine virologische Diagnostik bei Reiserückkehrern ist generell nicht notwendig, da aufgrund der kurzen Inkubationszeit und des raschen Krankheitsverlaufs ein Virusnachweis meist nicht gelingt und das Ergebnis die weitere symptomatische Therapie nicht beeinflusst. Hilfreich für die Diagnostik ist eine kurze Anamnese auf dem Begleitschein betreffend Reiseziel, Erkrankungsdauer (z.B. lange Dauer, möglicher Hinweis auf Protozoen), Symptomatik (z.B. blutiger Stuhl) und Medikation. Je nach Symptomatik ist eine weiterführende Diagnostik einzuleiten (z.B. Blutkultur bei Verdacht auf

Reisediarrhö (RD)		
unkompliziert <3 Stühle innerhalb von 24h kein Fieber keine/milde Begleitsymptomatik	**klassisch** >3 ungeformte Stühle innerhalb von 24h kein Fieber +/– Begleitsymptome*	**schwer** meist >6 ungeformte Stühle innerhalb von 24h Fieber und/oder blutiger Stuhl +/– Begleitsymptome*
Rehydrierung		
keine weiteren Maßnahmen notwendig	1. Peristaltikhemmer 2. optional Antibiotika	1. Antibiotika 2. Peristaltikhemmer
ärztliche Abklärung bei schwerer Diarrhö, keiner Besserung der Symptome nach 72h oder bei akuter Verschlechterung		
Stuhldiagnostik bei schwerer oder persistierender (>10–14 Tage) RD		

Tab. 1: Diagnostik und Behandlung von Reisediarrhö, adaptiert nach Kollaritsch H et al: Infect Dis Clin North Am 2012; 26(3): 691-706; * Begleitsymptome wie z.B. Bauchschmerzen, abdominelle Krämpfe, Übelkeit, Erbrechen oder Tenesmen

Salmonellenbakteriämie/Typhus). Differenzialdiagnostisch ist bei fiebernden Tropenrückkehrern aus entsprechenden Endemiegebieten immer eine Malariainfektion auszuschließen. Zusätzlich kann Durchfall als Begleitsymptom z.B. einer Influenza- und Dengueinfektion oder auch im Rahmen eines akuten retroviralen Syndroms (HIV-Infektion) auftreten. Es ist jedoch zu bedenken, dass in bis zu 50% der Fälle kein Erregernachweis gelingt.

Therapie

Unabhängig vom Schweregrad der Erkrankung ist in erster Linie auf die ausreichende Rehydrierung zu achten. Bei einer unkomplizierten und klassischen Reisediarrhö können Peristaltikhemmer (Loperamid 4–16mg/d bis zu 48h) verabreicht werden. Reisenden, vor allem abseits medizinischer Infrastruktur, können nach ausführlicher Aufklärung Antibiotika zur Selbstmedikation mitgegeben werden. Hierfür haben sich Rifaximin, Fluorochinolone (cave Resistenzlage in Südostasien) und Makrolide zur Verkürzung der Erkrankungsdauer bewährt. Aufgrund rezenter Studienergebnisse über die zunehmende Besiedelung von Reisenden mit multiresistenten Erregern (ESBL) nach Antibiotika-Selbsttherapie ist nun aber eine restriktivere Verschreibungspraxis erwünscht.

Prophylaxe

Da die meisten Fälle von Reisediarrhö auf „Diätfehler“ zurückzuführen sind, gilt nach wie vor der Leitsatz „boil it, cook it, peel it – or forget it“ (Tab. 2). Reisende sollten außerdem an grundlegende Hygieneregeln wie Händewaschen erinnert werden. Die Risikoreduktion gemäß diesen Empfehlungen wird je nach Studie unterschiedlich beurteilt, denn vermutlich werden die Empfehlungen nicht während der gesamten Reisedauer eingehalten.

zu empfehlen („safe“)	zu vermeiden („unsafe“)
Trinkwasser abgekocht, filtriert oder aus verschlossenen Originalflaschen	offene Getränke, Eiswürfel
pasteurisierte Milchprodukte	offenes Speiseeis
geschältes Obst und Gemüse	ungeschältes rohes Obst und Gemüse, Salate
gekochte Speisen kurz nach Zubereitung	kaltes Buffet, aufgewärmte Speisen, rohe Fisch- und Fleischgerichte

Tab. 2: Empfehlungen für die Nahrungsaufnahme

Prophylaktische Impfung

Derzeit steht lediglich eine Schluckimpfung gegen Cholera zur Verfügung (bzw. Rotavirusimpfung bis zum 6. Lebensmonat). Diese ist zum Zeitpunkt eines Choleraausbruchs an der Reisedestination vor allem für Einsatzkräfte bei humanitären und Naturkatastrophen sowie für Hochrisikoreisende (Grunderkrankungen) indiziert. Die Impfung enthält abgetötete *Vibrio-cholerae*-O1-Erreger und die Choleratoxin-Untereinheit B (CTB) und vermittelt in bis zu 85% der Geimpften einen Schutz für mindestens 6 Monate nach kompletter Grundimmunisierung (2 Impfungen). Aufgrund der Sequenzhomologie von aus E. coli produziertem hitzelabilem Enterotoxin zu CTB wurdediese Impfung in manchen Ländern zur Prävention gegen Reisedurchfall zugelassen. Jedoch fehlen ausreichende Effektivitätsdaten aus randomisiert-kontrollierten Studien. Laut einer kürzlich durchgeführten Analyse wird von einer Wirksamkeit von ca. 7% gegen Reisedurchfall im Allgemeinen ausgegangen.
Der Einsatz von Probiotika, Präbiotika und Synbiotika wird als sicher bewertet, obwohl es aufgrund mangelnder Wirksamkeitsdaten derzeit keine Empfehlung dafür gibt.

Chemoprophylaxe

Die Antibiotikachemoprophylaxe (wie auch die Selbsttherapie) wird wegen möglicher Nebenwirkungen, des Einflusses auf die Mikroflora, der möglichen Selektion resistenter Keime und des nicht genau eruierbaren Kosten-Nutzen-Verhältnisses kontroversiell diskutiert. Demgegenüber steht der Wunsch von Reisenden, Durchfallepisoden möglichst zu verhindern, um den Reiseablauf nicht zu gefährden. Die Antibiotikaprophylaxe wird derzeit nur bei Kurzzeitreisenden mit wichtigen Geschäftsterminen und bei gewissen Risikopatienten, die im Fall einer Durchfallerkrankung (cave Dehydrierung) eine Komplikation ihrer Grunderkrankung befürchten müssen, diskutiert. Meist wird Rifaximin (2x200mg/Tag) aufgrund der geringen Nebenwirkungsrate eingesetzt, das für diese Indikationsstellung eine moderate Wirksamkeit (ca. 50%) aufweist. Zu bedenken ist allerdings die fragliche Wirksamkeit gegenüber invasiven Erregern. Systemische Antibiotika (Fluorochinolone bis zu 3 Wochen) werden wegen möglicher Nebenwirkungen und vorherrschender Resistenzen nicht routinemäßig eingesetzt. ■

Literatur bei der Verfasserin

Autorin:
Dr. Angelika Wagner
Institut für Spezifische Prophylaxe
und Tropenmedizin
Medizinische Universität Wien
■0215

ÖGGH 2015

Das Mikrobiom: ein vielversprechendes Forschungsfeld

Der Terminus „Mikrobiom“ ist ein viel zitierter, und die Beforschung des Mikrobioms gewinnt zunehmend an Präsenz. Aus diesem Grund war der Thematik im Rahmen des diesjährigen ÖGGH-Kongresses eine eigene Session unter dem Vorsitz von Univ.-Prof. Dr. Peter Ferenci und Ass.-Prof. Dr. Christoph Steininger, beide von der Medizinischen Universität Wien, gewidmet.

Was genau ist das humane Mikrobiom? Dieser Frage ging Univ.-Prof. Dr. Gregor Gorkiewicz, Medizinische Universität Graz, im Rahmen seines Vortrags nach und betonte gleich eingangs, dass nicht nur das Bakteriom, sondern auch das Virom einen essenziellen Bestandteil davon ausmacht.
Im Gegensatz zur Haut mit einer Oberfläche von $2m^2$ weist die gastrointestinale Mukosa eine Oberfläche von $400m^2$ auf und dient somit als Riesennische für die Kolonisierung durch Mikroben. Interessant ist auch die Tatsache, dass wir 10-mal mehr Bakterien als Körperzellen aufweisen und die Gene des Mikrobioms 150-mal mehr Informationen haben als das humane Genom. Zahl und Art der Besiedelung richten sich nach der Lokalisation, wobei definierte Habitatfaktoren – wie der pH-Wert – determinierend sind. Während im Magen mit 10^2 eine geringe Bakteriendichte vorliegt, nimmt diese nach kaudal hin zu und liegt im Kolon bei 10^{12} Bakterien.
Abhängig vom Habitat sind immer dominante Bakterien zu finden – dabei handelt es sich um wenig spezifische Mikroben. Die sogenannte „rare biosphere“ umfasst möglicherweise jene Bakterien, die bei Dysbiosen die Oberhand gewinnen. Spannend ist in diesem Zusammenhang auch, dass das Stuhlmikrobiom jedes Menschen ca. 120–130 Spezies umfasst, die interindividuelle Variation jedoch sehr hoch ist und das Mikrobiom sozusagen mit einem „persönlichen Fingerabdruck“ vergleichbar ist.

Mikrobiom und CED

Jedes Individuum ist einem täglichen Influx an Mikroben über die Nahrung ausgesetzt. Die Immunzellen nehmen Kontakt mit diesen Keimen auf und eine lebenslange Toleranz kann nur über ein intaktes Immunsystem funktionieren. Wenn wir auch noch weit davon entfernt sind, die Komplexität des Mikrobioms zu erfassen, ist zumindest für bestimmte Bakterien bekannt, dass sie eine protektive (probiotische) bzw. eine proinflammatorische Funktion innehaben. Zu den am besten untersuchten Keimen bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) zählen die enteroadhärenten und invasiven *E. coli*. Von den protektiven Keimen sind die antiinflammatorischen Eigenschaften des *Faecalibacterium prausnitzii* sowohl im Tiermodell als auch *in vivo* gut untersucht: Das Bakterium ist u.a. imstande, das antientzündliche Zytokin IL-10 hochzuregulieren und die Produktion des proinflammatorisch wirksamen IFN-γ zu supprimieren.[1] „Vermutlich sind bestimmte Eiweiße dieser protektiven Keime in der Lage, die Entzündung zu hemmen“, erläuterte Univ.-Prof. Dr. Herbert Tilg, Medizinische Universität Innsbruck.
Die von Sartor[2] getätigte Schlüsselaussage „The enemy is within the fecal stream“ konnte unter anderem in einer von Paul Rutgeerts durchgeführten Landmark-Studie[3] bestätigt werden: Bei Patienten mit Morbus Crohn (MC) wurde eine Resektion des Ileus mit terminaler Ileostomie und nach 6 Monaten eine Reanastomose durchgeführt. Bei allen fünf Patienten wurde sowohl histologisch als auch endoskopisch das Wiederauftreten einer Entzündung festgestellt, was die These untermauert, dass der Darminhalt die Inflammation vorantreibt.
Nachweislich ist die antimikrobielle Aktivität bei MC-Patienten im Vergleich zu Gesunden reduziert, was zur chronischen Inflammation beiträgt. Eine Dysbiose wurde interessanterweise auch bei Verwandten dieser Patienten vorgefunden.[4]
Seit vielen Jahren ist bekannt, dass bei CED eine Immunantwort gegen Kommensale vorliegt, die offenbar nicht nur durch Bakterien, sondern auch durch Viren getriggert wird: Als sehr spannenden Aspekt hinsichtlich der Pathogenese von CED berichtete Tilg, dass sich das enterische Virom vom bakteriellen Mikrobiom bei CED unterscheidet und bei Colitis ulcerosa (CU) bzw. bei MC jeweils eine krankheitsspezifische Signatur aufweist. Die

unter diesen Erkrankungen beobachtete Zunahme der Diversität von kaudoviralen Bakteriophagen geht mit einer Abnahme der Diversität der Bakterien einher (Abb. 1).[5]

Auch beim Versuch, durch eine fäkale Mikrobiota-Transplantation (FMT) bei CU-Patienten eine Remission zu induzieren, wurde eine interessante Beobachtung gemacht: Zwar wurde nur bei 7 Patienten in Woche 7 eine Remission verzeichnet, allerdings hatten alle diese Patienten einen singulären Spender, was offenbar für das Erzielen einer Remission bei dieser Maßnahme einen entscheidenden Faktor darstellen dürfte.[6]

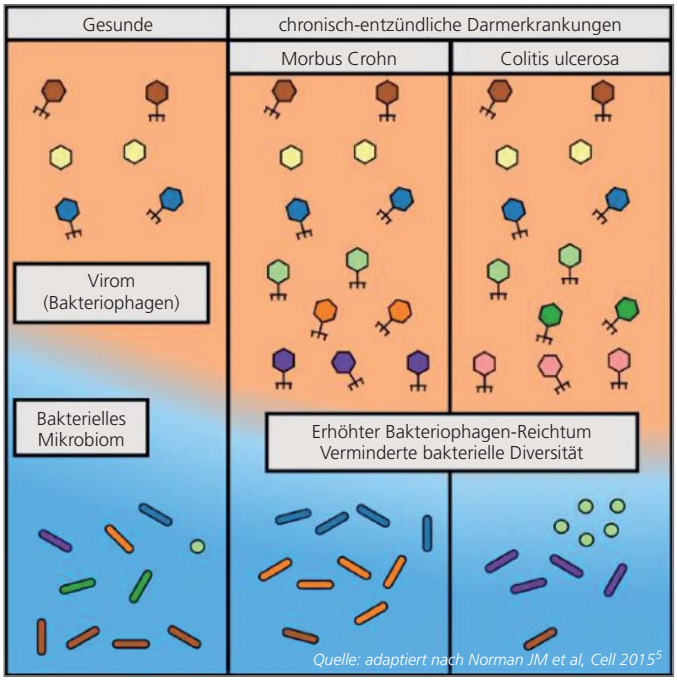


Abb. 1: Krankheitsspezifische Alterationen im enterischen Virom bei CED[5]

Hepatologische Erkrankungen

Die *Vena portae* wird als „Super-Highway" für bakterielle Produkte zwischen Darm und Leber bezeichnet: Tatsächlich gehen Veränderungen des intestinalen Mikrobioms auch immer mit Veränderungen der intestinalen Permeabilität einher.[7] Die Bedeutung des Mikrobioms ist am besten für die Pathogenese der Fettlebererkrankung untersucht. „Das Vorliegen einer Dysbiose ist aber nicht nur für die Fettleber spezifisch, sondern auch bei Adipositas und Diabetes zu beobachten", bemerkte Univ.-Prof. Dr. Michael Trauner, MedUni Wien, und sprach damit die Rolle des Mikrobioms im Bereich des Stoffwechsels an. „Ein Drittel der Genfunktionen der Mikrobiota reflektiert Stoffwechselerkrankungen, ein weiteres Drittel immunologische Funktionen. Das bessere Verständnis des Mikrobioms wird neue diagnostische Verfahren und neue Therapien ermöglichen", äußerte sich auch Tilg.

Wie kann das Mikrobiom beeinflusst werden?

Das intestinale Mikrobiom unterliegt laufend physiologischen Einflüssen, vor allem über die Nahrung, aber auch therapeutisch kann dadurch eine gezielte Modifikation erfolgen. So haben Mäuse, die eine FMT von Spendern erhalten haben, die mit künstlichem Süßstoff ernährt worden sind, eine deutliche Glukoseintoleranz entwickelt. Die Autoren appellieren, dass eine Untersuchung der Zusammenhänge zwischen Dysbiose, metabolischen Anomalien und massivem Süßstoffkonsum erforderlich wäre.[8]

Dass rotes Fleisch karzinogene Effekte entfalten kann, ist nichts Neues – inzwischen konnte aber auch belegt werden, dass ein hoher Konsum zu einer Erhöhung von proinflammatorischen Bakterien führen kann. Als Folge können Kolorektalkarzinome induziert werden, wie bereits in präklinischen Modellen gezeigt wurde.[9] Dass Antibiotika (AB) komplexe Interaktionen mit der Darmflora eingehen und dass AB-Therapien eine Resistenzentstehung fördern können, gilt ebenfalls als bekannt. Als Beispiel führte Ass.-Prof. Dr. Christoph Steininger Betalaktame an, die eine Reduktion von Laktobazillen bewirken und gleichzeitig das Risiko für eine Kolonisierung durch Pilze erhöhen. Im Mausmodell wurde eine Invasion mit *Candida* und *Echinococcus* nachgewiesen, wobei keine Reversibilität im Sinne einer erneuten Vermehrung der Laktobazillen verzeichnet werden konnte.[10]

Für den Einsatz von Probiotika gibt es nur ein paar belegte Indikationen. Unter anderem wurde in einer rezent publizierten Kohortenstudie[11] nachgewiesen, dass die Gabe bei Frühgeborenen zu einer deutlichen Reduktion der Inzidenz von nekrotisierender Colitis und damit zu einer Senkung der Mortalitätsrate führt. „Summa summarum gibt es eine Fülle an Möglichkeiten, das intestinale Mikrobiom zu beeinflussen. Die Frage ist, ob wir tatsächlich schon alle Optionen ausgeschöpft haben", resümierte Steininger und warf dabei die Möglichkeit einer Speicheltransplantation auf. Zu klären bleibt, wie eine ganz gezielte Beeinflussung des Mikrobioms realisierbar ist, wonach eine diesbezügliche Definition der Ziele erfolgen soll und welche Maßnahmen ergriffen werden sollten, um diese Ziele tatsächlich zu erreichen. ■

Literatur:

[1] *Sokol H et al: PNAS 2008; 105: 16731-16736*

[2] *Sartor RB et al: Gastroenterology 1998; 114: 398-400*

[3] *Rutgeerts P et al: Lancet 1991; 338: 771-774*

[4] *Joossens M et al: Gut 2011; 60: 631-637*

[5] *Norman JM et al: Cell 2015; doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2015.01.002*

[6] *Moayyedi P et al: Gastroenterology 2015; 149: 102-109*

[7] *Chassaing B et al: Chassaing Hepatology 2014; 59: 328*

[8] *Suez J et al: Nature 2014; 514: 181-186*

[9] *Feng Q et al: Nat Comm 2015; doi: 10.1038/ncomms7528*

[10] *Mason KL et al: Infect Immun 2012; 80: 3371-3380*

[11] *Dilli D et al: J Pediatr 2015; 166: 545-551.e1*

Bericht:
Mag. Dr. Anita Schreiberhuber

Quelle:
Vortrag „Infektionen des Gastrointestinaltrakts" am 18. Juni im Rahmen der 48. Jahrestagung der ÖGGH, 18.–20. Juni 2015, Salzburg
■160210

Behandlung von chronisch aktivem Morbus Crohn

Mycophenolat-Mofetil und Anti-TNF-α eine gute Kombination

Seit Jahrzehnten sind Thiopurine wie Azathioprin (AZA) etablierte Medikamente in der Behandlung bzw. Remissionserhaltung bei Patienten mit Morbus Crohn. Unter dieser immunsuppressiven Therapie kommt es jedoch in bis zu 15% der Fälle zu Nebenwirkungen wie Übelkeit, Blutbildveränderungen, Infektionen oder Pankreatitis. In weiteren 20–40% der Fälle muss die Therapie aufgrund eines fehlenden Therapieansprechens beendet werden.

W. Eigner, Wien

Bei diesen Patienten wäre eine Therapieeskalation auf einen TNF-α-Antikörper (Infliximab, Adalimumab) oder einen Integrin-Antagonisten (Vedolizumab) eine sinnvolle Möglichkeit. Die kombinierte Gabe von Thiopurinen und TNF-α-Antikörpern als Behandlungsstrategie bei Morbus Crohn war Gegenstand klinischer Studien der letzten Jahre. Hier konnte gezeigt werden, dass eine Therapie mit einer Kombination aus diesen Medikamentengruppen deutlich effektiver ist als die alleinige Gabe eines dieser Wirkstoffe. Ein Grund hierfür könnte die Unterdrückung der Bildung von „anti-drug antibodies", also Antikörpern gegen das therapeutische Agens, sein. Die Bildung dieser Antikörper wird durch die Thiopurin-Therapie und den daraus resultierenden höheren Medikamentenspiegel ausgelöst.

Mycophenolat-Mofetil (MMF), ein Inhibitor der Inosinmonophosphat(IMP)-Dehydrogenase, unterbindet durch diesen Wirkmechanismus die Proliferation von T- und B-Lymphozyten und findet routinemäßige Anwendung in der Abstoßungsprävention nach Organtransplantationen. Auf der Suche nach therapeutischen Alternativen wurde dieser Wirkstoff bereits bei Morbus-Crohn-Patienten mit Thiopurin-Unverträglichkeit oder Therapieversagen unter Thiopurin erforscht. Hier konnte in mehreren Studien ein möglicher therapeutischer Nutzen von MMF aufgezeigt werden. Es ist jedoch festzuhalten, dass es keine prospektiven, placebokontrollierten Studien zur Erforschung der Wirkung von MMF in dieser Indikation gibt. Daher wird auch seitens der europäischen Organisation für Morbus Crohn und Colitis ulcerosa (ECCO) keine generelle Empfehlung für den Einsatz von MMF in der Behandlung von Morbus Crohn ausgesprochen.

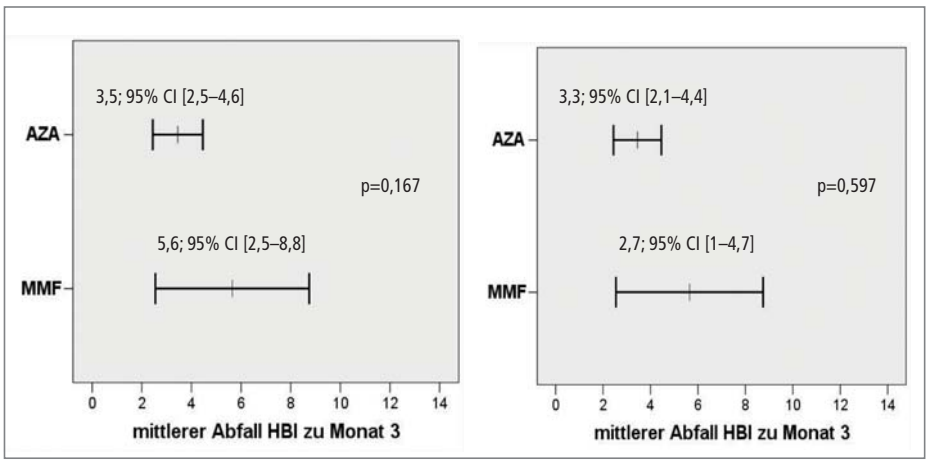


Abb. 1: Abfall der Krankheitsaktivität zum angegebenen Zeitpunkt (HBI: Harvey-Bradshaw Index)

Studiendesign und Ergebnisse

Ziel unserer Studie war es, den Effekt einer doppelten Immunsuppression von MMF in Kombination mit einer Biologika-Therapie bei Patienten mit chronisch aktivem Morbus Crohn zu erforschen. Zu diesem Zweck wurde Patienten mit einer Thiopurin-Unverträglichkeit und bestehender Krankheitsaktivität eine entsprechende Therapie verordnet. Um ein adäquates Ansprechen zu beweisen, wurde dieser Kohorte eine Kontrollgruppe von Patienten mit AZA in Kombination mit einem Biologikum gegenübergestellt. Insgesamt wurden beide Gruppen für einen Zeitraum von 12 Monaten beobachtet; eine potenzielle Verbesserung der Krankheitsaktivität wurde anhand eines Abfalls des Krankheitsaktivitätsindex (Harvey-Bradshaw Index) objek-

	Beobachtungszeitraum (12 Monate)		Kombinationstherapie MMF vs. AZA (p-Wert)
	MMF (n=16) absolut (%)	AZA (n=30) absolut (%)	
Nebenwirkungen gesamt	5 (31,2)	10 (33,3)	1
Nebenwirkungen, die zum Absetzen eines Medikaments führten Akne/Erythem Morbus-Crohn-Verschlechterung	1 (6,3) 1 (6,3)	1(3,3) 1(3,3)	0,65
Schwere Nebenwirkungen Operation erforderlich wegen Morbus-Crohn-Verschlechterung (Stenose, Fistel)	2 (12,5) 2 (12,5)	2 (6,7) 2 (6,7)	0,602

Tab. 1: Nebenwirkungen im Verlauf einer doppelten Immunsuppression bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen

tiviert. Bereits nach dreimonatiger Therapie konnte in der MMF-Gruppe eine vergleichbare Abnahme wie bei der etablierten Therapie gezeigt werden. Diese Ergebnisse hielten bis zur Kontrolle nach einem Jahr an (Abb. 1).
Ein wichtiger Aspekt im Rahmen einer doppelten Immunsuppression bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen ist die Entwicklung von schwerwiegenden Infektionen. Diesbezüglich wurden aber in keiner der beiden Gruppen entsprechende Nebenwirkungen beobachtet und die immunsuppressive Therapie musste im Rahmen dieser Studie weder pausiert noch beendet werden (Tab. 1).

Fazit

In der Zusammenschau scheint MMF auch in der Kombination mit einer Biologika-Therapie eine Berechtigung in der Behandlung von Patienten mit Morbus Crohn zu haben. Die Indikation beschränkt sich hierbei aber sicherlich auf ein ausgewähltes Kollektiv. Bei Patienten ohne ausreichende Kontrolle der Krankheitsaktivität unter einer Monotherapie bei vorheriger Intoleranz gegenüber Purinanaloga oder Therapieversagen nach Therapie mit Pruinanaloga könnte diese Kombination eine zusätzliche therapeutische Option darstellen. ■

Literatur beim Verfasser

Autor:
Dr. Wolfgang Eigner
Universitätsklinik für Innere Medizin III
Medizinische Universität Wien
E-Mail: wolfgang.eigner@meduniwien.ac.at
■1602

HUMIRA®
adalimumab
destination you™

Mein Chef setzt mich wieder voll im Job ein.*

Ich habe wieder mehr Energie.[1,2]

Meine vielen Krankenstandstage sind Geschichte.[1-3]

ATHUG140655a-151214

HUMIRA® – Ein vertrauter Weg bei Morbus Crohn

Referenzen:
1 Lönnfors S et al. JCC 2014; http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2014.03.005 1281-1286 First published online: 1 October 2014 **2** http://www.efcca-solutions.net/media/european/EuropeanReport.pdf
3 Loftus Jr EV et al. JCC 2009; 3(1):S14. *Der Therapieerfolg kann individuell variieren.

Fachkurzinformation auf Seite 54

abbvie

ÖGGH 2015

CED: darmselektiver Therapieansatz mit Vedolizumab

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Vedolizumab bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen wurden im umfassenden Studienprogramm GEMINI nachgewiesen. Im Rahmen des diesjährigen ÖGGH-Kongresses wurden neue Daten zu diesem innovativen darmselektiven Antikörper präsentiert, die dessen Effektivität und Verträglichkeit – auch unabhängig vom Patientenalter – bestätigen.

Der Bedarf an neuen Strategien zur Behandlung von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) ist hoch, insbesondere wenn es sich um Therapieversager unter einem vorangegangenen Anti-TNF-α-Antikörper handelt. Mit Vedolizumab (Entyvio®) kam im Mai 2014 ein humanisierter monoklonaler IgG1-Antikörper zur europäischen Zulassung, der einen innovativen Wirkmechanismus hat. Vedolizumab stellt eine First-in-Class-Substanz dar, die sich durch Darmselektivität auszeichnet, indem es spezifisch an das humane α4β7-Integrin einer Subgruppe von $CD4^+$-T-Gedächtniszellen bindet und dadurch deren Homing-Prozess via Adhäsion an MAdCAM-1 in den Darm verhindert. Im Gegensatz zu Natalizumab, das zusätzlich auch das α4β1-Integrin antagonisiert und so bei CED-Patienten unerwünschte Effekte auf das ZNS ausüben kann, entfaltet Vedolizumab seine immunsuppressive Wirkung speziell im Darm.[1, 2]

Wirksamkeit an vielen CED-Patienten nachgewiesen

Vedolizumab wurde im Rahmen des umfassenden GEMINI-Studienprogramms an über 2.700 Patienten mit Colitis ulcerosa (CU; GEMINI I[3]) und Morbus Crohn (MC; GEMINI II[4] und III[5]) erfolgreich geprüft. In das Langzeitstudienprogramm GEMINI-LTS[6, 7] (https://clinicaltrials.gov), in dem die Langzeitsicherheit von Vedolizumab untersucht wird, wurden 2.224 Patienten mit CU bzw. MC eingeschlossen. Auch bei mit Anti-TNF-α-Antikörpern vortherapierten Patienten (GEMINI III) wurde immerhin bis Woche 6 ein CDAI-Ansprechen bei 39,2% der Patienten erzielt.[5]

Zudem konnte die Langzeitwirksamkeit im Rahmen der GEMINI-LTS belegt werden, da die Effektivität von Vedolizumab über den untersuchten Zeitraum von 104 Wochen anhielt.[6, 7] Darüber hinaus hat Vedolizumab bei MC-Patienten positive Effekte auf die Fistelheilung: Rezent präsentierte Daten[8] zeigten einen Fistelverschluss bei 29% der Patienten nach 6 Monaten und bei 33% nach 12 Monaten.

Die Begleitmedikation +/– Immunsuppression stellt ein Schlüsselthema bei CED dar: Eine retrospektive Analyse von GEMINI II[9] lässt den Schluss zu, dass zurzeit keine stichhaltigen Argumente für die zusätzliche Gabe einer Immunsuppression sprechen.

Auch hinsichtlich der Verträglichkeit konnten keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen unabhängig von einer Vedolizumab-Monotherapie oder der Zugabe einer Begleitmedikation festgestellt werden.[10]

Aus der von Yajnik et al[11] durchgeführten Post-hoc-Analyse kann geschlossen werden, dass das Patientenalter keinen limitierenden Faktor für eine Vedolizumab-Therapie darstellt. „Wir haben damit eine Therapie zur Verfügung, die wir durchaus auch bei Patienten >55 Jahre anwenden können“, kommentierte Univ.-Prof. Dr. Herbert Tilg, Medizinische Universität Innsbruck, die Daten zur Effektivität in dieser Patientenpopulation. ■

Literatur:

[1] *Fachinformation Vedolizumab, Stand: Mai 2014*

[2] *Haanstra KG et al: J Immunol 2013; 190: 1961-1973*

[3] *Feagan BG et al: N Engl J Med 2013; 369: 699-710*

[4] *Sandborn WJ et al: N Engl J Med 2013; 369: 711-721*

[5] *Sands BE et al: Gastroenterology 2014; 147: 618-627*

[6] *Feagan B et al: UEGW 2014. Abstract #OP206*

[7] *Hanauer S et al: UEGW 2014. Abstract #OP205*

[8] *Feagan B et al: ECCO 2015. Poster P508*

[9] *Colombel J-F et al: ECCO 2015. Poster P433*

[10] *Colombel J-F et al: UEGW 2014. Oral Presentation OP256*

[11] *Yajnik V et al: ECCO 2015. Poster P566*

Bericht:
Mag. Dr. Anita Schreiberhuber

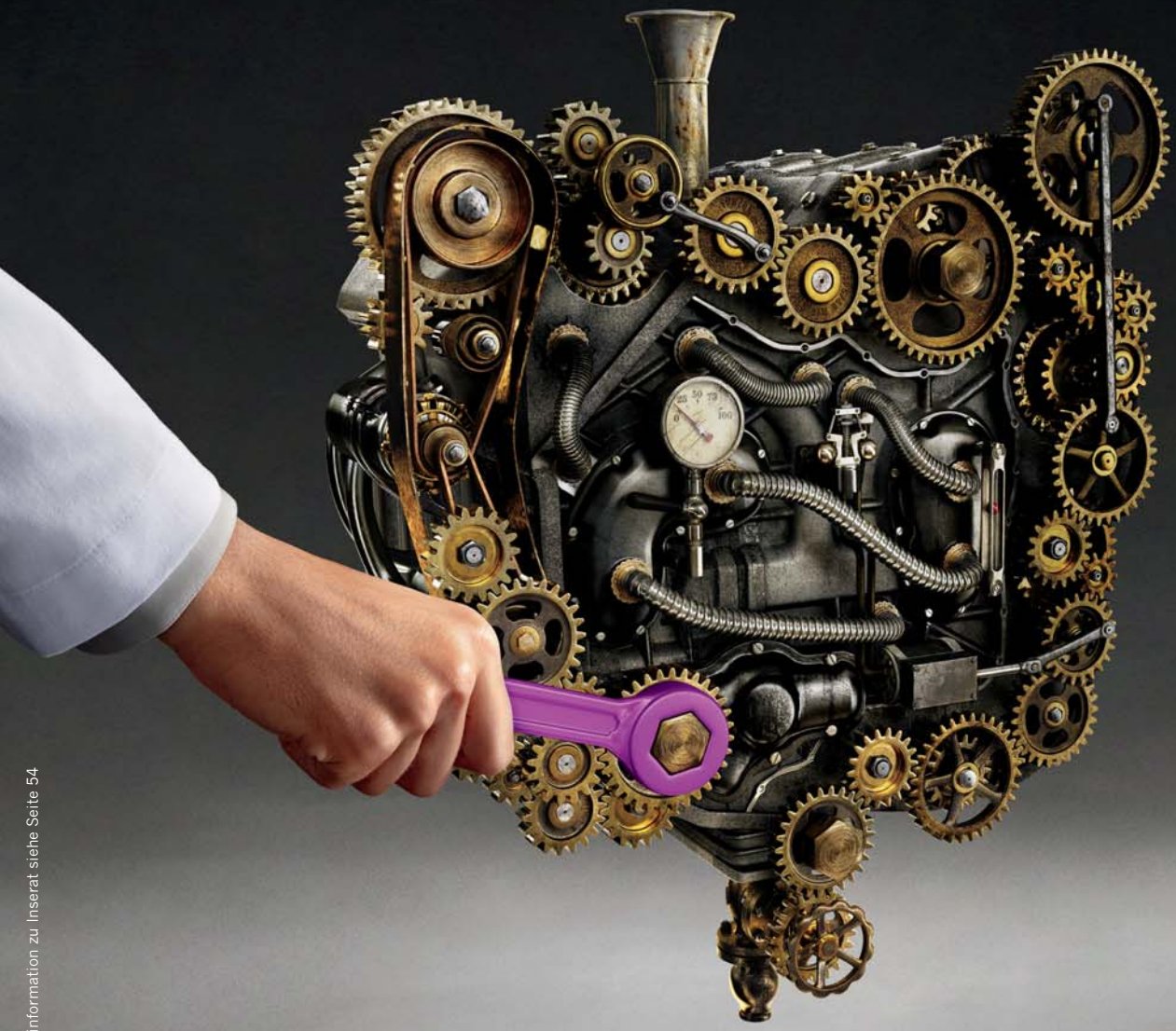
Quelle:
Satellitensymposium der Firma Takeda am 19. Juni im Rahmen der 48. Jahrestagung der ÖGGH, 18.–20. Juni 2015, Salzburg

●02
ENTPR07153

TREAT WITH PRECISION

ENTYVIO® – das erste darmselektive Biologikum

für Patienten mit Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn*



AB MAI 2015
IN DER GELBEN
BOX (RE1)

- **Anhaltende klinische Remission nach 52 Wochen**[1]
  42% CU (Colitis ulcerosa) bzw. 39% MC (Morbus Crohn)
- **Einzigartiger neuer Wirkmechanismus**[1]
  Antikörper gegen α4ß7-Integrin
- **Günstiges Sicherheitsprofil**[1]
  Nebenwirkungsrate auf Placeboniveau
- **1 Dosierung für alle Patienten**[1]
  300 mg i.v. Infusion alle 8 Wochen
  (nach Induktion in Woche 0, 2 und 6)

* zugelassen bei Versagen, Unverträglichkeit oder Kontraindikation von konventionellen medikamentösen Therapiemöglichkeiten ODER einem TNF-α-Antagonisten.

Takeda

Takeda Pharma Ges.m.b.H., EURO PLAZA,
Gebäude F, Technologiestr. 5, 1120 Wien

Entyvio®
vedolizumab

ENTPRO4152, April 2015, [1] Fachinformation, Stand Mai 2014

Fachkurzinformation zu Inserat siehe Seite 54

ÖGGH 2015

Vorsorge-Koloskopie in Vorarlberg: Grundlage für ein nationales Darmkrebs-Vorsorgeprogramm?

Durch das qualitätsgesicherte Vorsorge-Koloskopieprogramm konnten in Vorarlberg innerhalb von 7 Jahren (2007–2013) etwa 200 Todesfälle und hohe Therapiekosten vermieden werden. Hier eine Sicht auf die gesundheitsökonomischen und ethischen Aspekte eines solchen Programmes.

M. Jonas, Dornbirn

Das Kolorektalkarzinom (CRC) ist eine der häufigsten Todesursachen in allen Industrienationen, in Europa ist das CRC die häufigste neu diagnostizierte Krebserkrankung (435.000 Menschen/Jahr) und die zweithäufigste Krebstodesursache, die Mortalität beträgt 42–50%. 2011 erkrankten in Österreich 4.577 Menschen an einem CRC, es ist die dritthäufigste Krebserkrankung der Männer und die zweithäufigste der Frauen. Durch die Vorsorge-Koloskopie ist eine Reduktion des CRC von 76–90% möglich. Die Tatsache, dass ohne Vorsorge-Koloskopie die CRC-Diagnose bei jedem zweiten Patienten erst im Stadium der Metastasierung erfolgt, führt durch verbesserte Therapiemöglichkeiten zu entsprechend hohen Folgekosten.

2007 startete in Vorarlberg ein qualitätsgesichertes Vorsorge-Koloskopieprogramm im niedergelassenen Bereich, wobei mit den §2-Krankenkassen und dem Land Vorarlberg internationale Qualitätsstandards (Ausbildung, definierte Coecumerreichrate, laufender Routinenachweis, Personalschulung, Videoendoskopie, Aufbereitung, Hygiene, Patientenaufklärung und -überwachung, Dokumentation) vertraglich vereinbart wurden, ebenso eine regelmäßige Datenauswertung (Tab. 1). Dabei zeigen sich als wesentlichste medizinische Ergebnisse ein beträchtlicher Anstieg der entdeckten Frühkarzinomfälle und ein Shift von späten zu frühen Karzinomstadien bei Diagnosestellung. Die Diagnose des CRC erfolgte in 73% im Stadium des Frühkarzinoms, die Diagnose eines metastasierten CRC nur noch bei 2,4% der malignen Polypen. Auf Basis dieser Ergebnisse erfolgte eine Berechnung der Kosten durch die wirtschaftspolitische Projektberatungsagentur Agnes Streissler (Mag. Kon, Mag.a Krainhöfner und MMag. Streissler-Führer) mit folgendem Resultat: Im Vollausbau beträgt die jährliche Kosteneinsparung in Vorarlberg durch Vermeidung von Chemotherapien und Operationen 5,71 Mio. Euro, bei Übertragung auf ganz Österreich resultiert eine Kosteneinsparung von 150 Mio. Euro pro Jahr.

KeyPoints

- Die Kosten des Koloskopieprogramms inkl. Behandlungskosten von erkannten malignen Neubildungen in den ersten 5 Jahren sind höher als die Kosten ohne Vorsorge-Koloskopie; ab dem sechsten Jahr ist ein Kostenvorteil evident.
- Berechnet auf die ersten 10 Jahre resultiert ein Kostenvorteil des Vorsorge-Koloskopieprogramms von 14,81 Mio. Euro. Die Kostenersparnis durch das Koloskopieprogramm beträgt im Vollausbau 5,71 Mio. Euro jährlich.
- Bei Übertragung auf Österreich beträgt die Kostenersparnis durch das Koloskopieprogramm im Vollausbau rund 150 Mio. Euro jährlich, über 10 Jahre gerechnet entsteht ein Kostenvorteil von 449 Mio. Euro.

Therapiekosten

Ein Teil der Kosten fällt durch adjuvante oder palliative Chemotherapien (CT), durch Operationen sowie durch die Behandlung von Komplikationen an. Zur Berechnung der Kosten für die erforderlichen Chemotherapeutika wurden die Angaben über den jeweiligen Preis der Präparate dem Austria Codex (Stand 2014) entnommen, bei bestehendem Generika-Angebot wurde das preisgünstigste Präparat

herangezogen. Zusätzlich zu den Medikamentenkosten fallen bei jeder CT Personal- und Infrastrukturkosten im Spitalsbereich an, welche unter Zuhilfenahme der Primärkosten (Publikation „Krankenanstalten in Zahlen“ des Gesundheitsministeriums) anteilsmäßig geschätzt wurden. Somit ergeben sich insgesamt jährliche Infrastruktur-, Arzt- und Pflegekosten einer repräsentativen CT von 2.550,85 Euro pro Patient.

Chemotherapie

Im Stadium IV (metastasiertes CRC) nach UICC(Union for International Cancer Control)-Klassifizierung erhalten alle Patienten entsprechend den Leitlinien der deutschen und österreichischen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie eine (palliative) CT, welche durchschnittlich mit mehreren Zyklen 30 Monate dauert. Im Stadium UICC III (Lymphknotenmetastasierung) ist eine (adjuvante) CT mit einer Dauer von sieben Monaten Standard, ebenso bei Risikofällen im Stadium UICC II (T3/4-Tumoren ohne Lymphknotenmetastasierung), das sind etwa 10% der Fälle.

Operationskosten

Entsprechend der MEL (medizinische Einzelleistung) 06.03 „Eingriffe an Dickdarm und Rektum“ ergibt sich ein LDF(leistungsbezogener Diagnosen-Fallgruppen)-Wert dieser Einzelleistung von 13.894 LKF(leistungsorientierte Krankenanstaltenfinanzierung)-Punkten. Kombiniert mit dem Vorarlberger Gebührenmittelwert von 1,51 Euro erhält man Kosten für diese Operation von 20.979,94 Euro. 30% aller Patienten im Stadium IV mit Lungen- oder Lebermetastasen haben eine 50%ige Heilungschance durch Lungen-/Leberoperationen in Kombination mit einer CT. Die Kosten für Lungen-/Leberoperationen betragen 16.850 Euro bzw. 25.486 Euro pro Eingriff (MEL 07.01, MEL 05.07). Bei der Kostenkalkulation wurden je 15% Leber- und Lungenoperationen angenommen.
Die Kosten für CT, Operationen und Infrastruktur in der palliativen Situation im Stadium IV betragen 235.693 Euro pro Patient, die Kosten für CT, Operationen und Infrastruktur in der adjuvanten Situation im Stadium III/II betragen 65.208 Euro pro Patient.
In den Diagnosegruppen UICC 0 und I sind weder Operationen noch Chemotherapien nötig. Es wird nur im niedergelassenen Bereich eine Polypektomie

Update Gastroenterologie-Stoffwechsel

Innsbruck

13. – 14. November 2015

Organisation
Univ.-Prof. Dr. Herbert Tilg
Univ.-Klinik für Innere Medizin I
Anichstraße 35, 6020 Innsbruck

Veranstalter:
Verein zur Förderung der endokrinologischen und gastroenterologischen Forschung
(ZVR 558445115)
Anichstraße 35, 6020 Innsbruck

Information
Ärztezentrale med.info
Helferstorferstraße 4
P.O. Box 155, 1014 Wien
Tel.: (+43/1) 531 16-70
E-mail: azmedinfo@media.co.at

Tagungsort
Congress Innsbruck
Rennweg 3, 6020 Innsbruck

ÖGGH Österreichische Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie
SCHIRMHERRSCHAFT

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT INNSBRUCK

www.updategastro-stoffwechsel.at

Untersuchte Personen	absolut	Anteil in %
Gesamtzahl der Vorsorge-Koloskopien in der Zielbevölkerung	23.881	20,9%
Untersuchte mit vollständiger hoher Koloskopie	23.169	97%
Personen mit Normalbefund	13.496	56,5%
Adenomdetektionsrate (ausgewertet 2011–2012, Durchschnitt)		32,1%
Benigne Polypen	9.965	41,7%
Maligne Polypen davon UICC*-Stadium 0 (pTis R0) UICC-Stadium I UICC-Stadium II UICC-Stadium III UICC-Stadium IV	419 306 56 23 24 10	1,8%
Komplikationen mit erforderlicher Hospitalisation davon Perforation Blutungen	17 5 12	0,07%
Die stationäre Aufenthaltsdauer variierte zwischen 2 und 7 Tagen, keine Mortalität.		
UICC: Union for International Cancer Control		

Tab. 1: Ergebnisse der Berechnungen zur Vorarlberger Vorsorge-Koloskopie

durchgeführt. Die Kosten der Koloskopie betragen in Vorarlberg 250 Euro. Kleinere Polypen werden mittels Zangenbiopsie, die im Preis der Vorsorgekoloskopie bereits inkludiert sind, entfernt. In etwa einem Viertel der Fälle müssen jedoch größere Polypen mit einer Schlingenpolypektomie abgetragen werden. Diese wird mit 36,41 Euro pro Fall vergütet.

Kosten bei Komplikationen

In 0,07% der Fälle kommt es zu schwereren Komplikationen, die einen Krankenhausaufenthalt erforderlich machen. Im Schnitt betrug die Dauer des Aufenthalts 4,5 Tage. Die durchschnittlichen Kosten eines Belegtages in Vorarlberg betrugen laut Publikation des Gesundheitsministeriums im Jahr 2012 778 Euro.

Vergleich der Behandlungskosten mit/ohne Vorsorge-Koloskopie

Die Kostenschätzung erfolgte auf Basis vorsichtiger Annahmen, daher sind die Kosten des geschätzten statistischen CRC-Falles sicher in vielen Fällen deutlich unter den in der Realität anfallenden Kosten. Es wird zur Kalkulation angenommen, dass ohne Vorsorge-Koloskopie Erkrankungen im Stadium UICC 0 und I zunächst gar nicht entdeckt werden. Daher fallen für diese vorerst keine Kosten an. In den Stadien UICC II und III sucht nur ein relativ kleiner Teil der Betroffenen einen Arzt auf, wobei zur Berechnung angenommen wird, dass ohne Vorsorge-Koloskopie 10% der Fälle im Stadium UICC II und 30% der Fälle im Stadium UICC III entdeckt werden. Nicht erkannte Diagnosen verschlechtern sich mit der Zeit und werden damit teurer behandelbare Fälle. Es gibt keine empirischen Evidenzen, wie lange dieser „time lag“ ist, daher kann hier nur mit Annahmen gerechnet werden. Anhand historischer Mortalitätszahlen (Moertel 1973: Überleben nach Stadium ohne wirksame Therapie) wurde hier geschätzt, dass sich 38% der bislang unentdeckten und daher unbehandelten UICC-III-Fälle innerhalb von einem Jahr von UICC III zu UICC IV verschlechtern. Innerhalb von drei Jahren verschlechtern sich unerkannte UICC-0- bis -II-Fälle, wobei angenommen wurde, dass dies in mindestens 15% der Fälle eintritt, davon entfallen 40% auf UICC III und 60% auf UICC IV.

Im angewandten Berechnungsmodell sind die Kosten des Koloskopieprogramms inklusive der Behandlungskosten der dadurch erkannten malignen Neubildungen in den ersten 5 Jahren höher als die Kosten ohne Vorsorge-Koloskopie. Ab dem sechsten Jahr wird der Kostenvorteil jedoch evident. Berechnet auf die ersten 10 Jahre resultiert ein Kostenvorteil des Vorsorge-Koloskopieprogramms von 14,81 Mio. Euro. Die Kostenersparnis durch das Koloskopieprogramm beträgt im Vollausbau für das Bundesland Vorarlberg 5,71 Mio. Euro jährlich. Bei Übertragung dieser Ergebnisse und Kostenkalkulation auf ganz Österreich beträgt die Kostenersparnis im Vollausbau rund 150 Mio. Euro jährlich, über 10 Jahre gerechnet entsteht ein Kostenvorteil von 449 Mio. Euro, dies unter Annahme der Vorarlberger Beteiligungsrate und des Vorarlberg-Tarifs. Wenn man die aktuellen Qualitätsparameter und das daraus berechnete betriebswirtschaftliche Honorar berücksichtigt, ergäbe sich eine jährliche Kostenersparnis von 137 Mio. Euro bzw. in den ersten 10 Jahren von 357 Mio. Euro.

Zusammenfassung

Die Kostenkalkulation erfolgte äußerst vorsichtig, insbesondere wurde ein äußerst langsamer Tumorprogress ohne Therapie auf Basis historischer Publikationen angenommen. Dennoch resultiert in relativer kurzer Zeit bei qualitätsgesicherter Vorsorge-Koloskopie ein enormes Einsparungspotenzial. Den Verantwortungsträgern im Hauptverband der Sozialversicherungen wurden die Daten bereits im Jänner 2015 präsentiert. Es bleibt abzuwarten, wie viel Zeit nötig ist, bis tragische Patientenschicksale zu vermieden werden können und belegbare Kosteneinsparungen im Interesse der Versichertengemeinschaft und der Gesundheitskosten realisieret werden. ■

Literatur beim Verfasser

Autor:
Dr. Michael Jonas
niedergelassener Facharzt für innere Medizin,
Gastroenterologie und Hepatologie,
Dornbirn
Präsident der Ärztekammer für Vorarlberg
E-Mail: m.jonas0@me.com
■0215

Constella®
Linaclotid

1x täglich bei Reizdarmsyndrom mit Obstipation*

3-fach wirksam

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

Erstattungsfähig

Under license of Ironwood
IRONWOOD PHARMACEUTICALS

Almirall
Lösungen wie für Sie gemacht

* Das genaue Anwendungsgebiet von Constella® entnehmen Sie bitte der gültigen Fachinformation. **1.** Rao S, Lembo AJ, Shiff SJ, et al. A 12-week, randomized, controlled trial with a 4-week randomized withdrawal period to evaluate the efficacy and safety of linaclotide in irritable bowel syndrome with constipation. Am J Gastroenterol 2012;107(11):1714–24 (vs. Placebo). **2.** Chey WD, Lembo AJ, Lavins BJ, et al. Linaclotide for irritable bowel syndrome with constipation: a 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy and safety. Am J Gastroenterol 2012;107(11):1702–12 (vs. Placebo). **3.** Quigley EM, Tack J, Chey WD, et al. Randomised clinical trials: linaclotide phase 3 studies in IBS-C - a prespecified further analysis based on European Medicines Agency-specified endpoints. Aliment Pharmacol Ther 2013;37(1):49–61 (vs. Placebo). Blähungen und Obstipation waren in den klinischen Studien sekundäre Endpunkte.

Constella® 290 Mikrogramm Hartkapseln. **Rezept- und apothekenpflichtig.**
Zusammensetzung: Wirkstoff: Jede Kapsel enthält 290 Mikrogramm Linaclotid. **Sonst. Bestandt.**: Kapselinhalt: Mikrokristalline Cellulose, Hypromellose, Calciumchlorid-Dihydrat, Leucin. Kapselhülle: Titandioxid (E171), Gelatine, Eisen(III)-oxid (E172), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H2O (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:** März 2014

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

ÖGGH 2015

Lebertransplantation: aktuelle Kontroversen und Herausforderungen

Die orthotope Lebertransplantation (LT) stellt den einzig kurativen Therapieansatz für Patienten mit akutem und chronischem Leberversagen und mit einem hepatozellulären Karzinom dar. Vor Einführung der LT hatten diese Patienten keine Überlebenschancen. Die erste LT wurde 1963 in Denver von Thomas Starzl durchgeführt. In den letzten Jahrzehnten konnten entscheidende Verbesserungen erzielt werden, sodass die LT heute als etabliertes Therapiekonzept gilt, das aus der modernen Medizin nicht mehr wegzudenken ist. Weltweit wurden bereits über 200.000 Transplantationen durchgeführt, in Österreich liegt die Zahl der jährlichen LT zwischen 115 und 150.

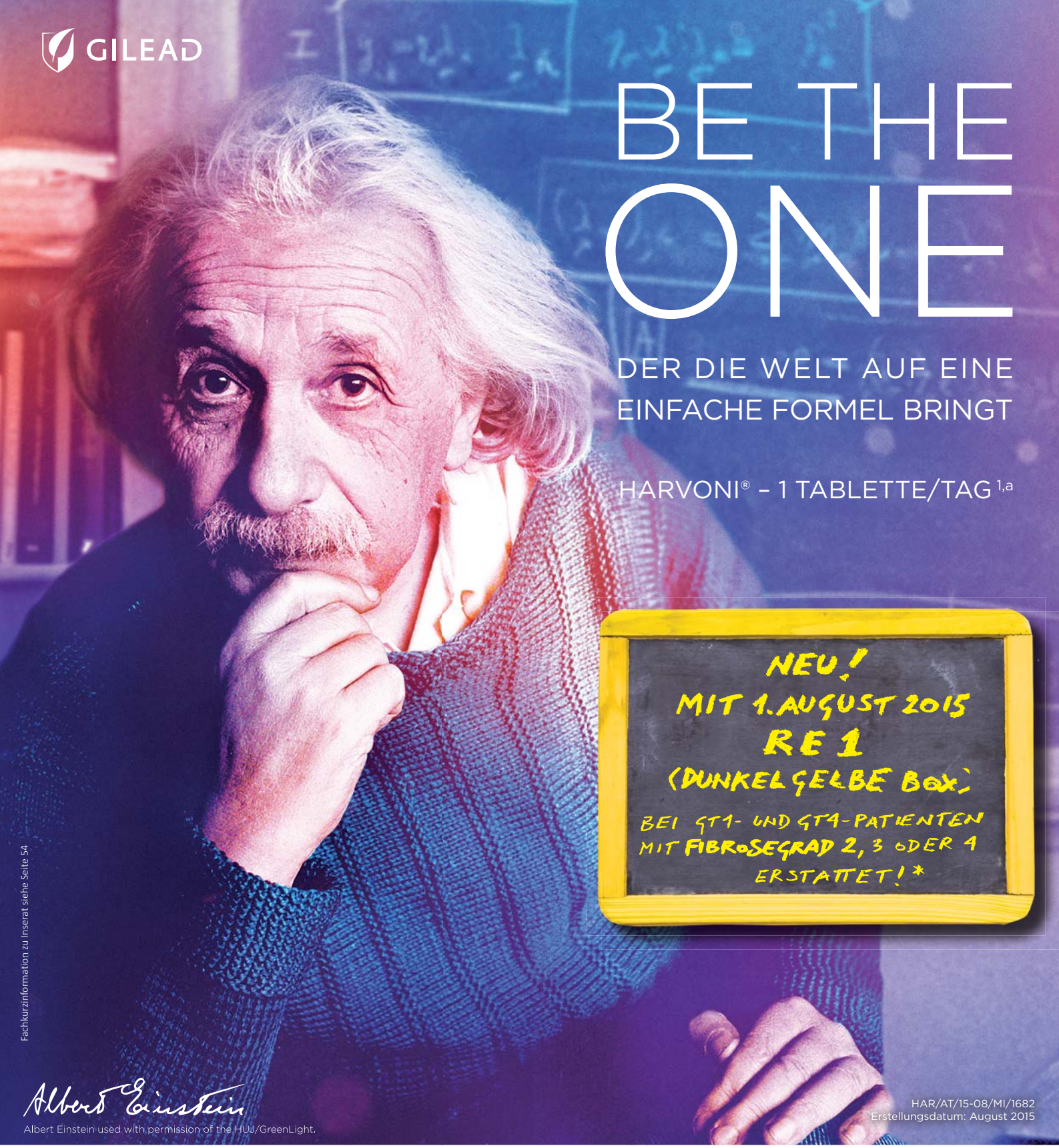
I. Graziadei, Hall

Geringe Spenderfreudigkeit ist ein Problem

Die Rate der jährlichen Organtransplantationen hängt wesentlich von der Spenderfreudigkeit der Bevölkerung ab. Das Missverhältnis zwischen notwendigen Organen und Spenderaufkommen stellt in den letzten Jahrzehnten eine große, nur zum Teil gelöste Herausforderung dar. Die gesetzlichen Rahmenbedingungen bezüglich der Organspende spielen dabei eine wesentliche Rolle. In Europa kommen zwei unterschiedliche rechtliche Konzepte zur Anwendung. In Ländern mit der Widerspruchsregelung, wie Österreich, wird jeder Bürger zur Organspende herangezogen, falls er nicht zu Lebzeiten einen Widerspruch in einem öffentlich-rechtlichen Dokumentationssystem hinterlegt hat. In anderen Ländern setzt die Organspende die individuelle Einverständniserklärung (Zustimmungsregelung) des einzelnen Bürgers zu Lebzeiten voraus. Bei erweiterten Zustimmungsregelungen können nach dem Tod bestimmte Personen, zumeist Angehörige, noch das Einverständnis zur Organentnahme geben. Die Bereitschaft zur Organspende ist in Ländern mit der Widerspruchsregelung erfahrungsgemäß am höchsten und in Ländern mit der Zustimmungsregelung am geringsten. Chirurgische Möglichkeiten zur Expansion des Spenderpools stellen die Leberlebendspende (LDLT) und die Split-Lebertransplantation dar. Die LDLT kommt in der westlichen Welt vor allem in der Pädiatrie zur Anwendung. Die Anzahl der LDLT bei Erwachsenen, zumeist des rechten Leberlappens, hat seit dem Beginn in den 1990er-Jahren zunächst stetig zugenommen, sie wurde in nahezu allen größeren Transplantationszentren angeboten. In den letzten Jahren kam es jedoch zu einer Stagnation, wenn nicht sogar zu einem Rückgang der Zahlen. Die LDLT macht derzeit nur 4,5% aller LT bei Erwachsenen in Europa und Amerika aus. Die Ursache liegt in einer nicht vernachlässigbaren postoperativen Spender-Morbidität um 20% und einer Spender-Mortalität von 0,18%. Vor dem Hintergrund des permanenten Organmangels wurden in den letzten Jahren auch zunehmend Organe von sogenannten erweiterten (marginalen) Spendern herangezogen. Darin inkludiert sind Organe von älteren Spendern (>60 Jahre), Organe mit ausgeprägter Steatose (>40%) und Organe von Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-positiven Spendern. Gerade bei Transplantation von Organen von älteren Spendern und/oder mit einem höheren Steatosegrad wurde ein geringeres Patienten- und Transplantatüberleben, vor allem bei Patienten mit fortgeschrittener dekompensierter Leberzirrhose, beobachtet. Bessere Ergebnisse konnten bei Patienten mit kompensierter Lebererkrankung, zumeist mit maligner LT-Indikation, erzielt werden. Die Herausforderung liegt somit in der optimalen Zuteilung dieser „grenzwertigen Organe" mit entsprechender Risiko-Nutzen-Abwägung für den Empfänger.

Wer soll ein Organ bekommen?

Die zentrale Frage der Transplantationsmedizin muss nach der Zahl der verfügbaren Organe beantwortet werden. Die Zuteilung eines im weiteren Sinne lebensrettenden Organs (Organallokation) an ein Individuum ist eine medizinisch-ethische Entscheidung, die nach objektiv nachvollziehbaren Prinzipien zu erfolgen hat. Prinzipiell kann sie nach der Dringlichkeit („Urgency") an den Patienten mit dem höchsten präoperativen Mortalitätsrisiko erfolgen oder im Sinne der besten Nutzung des Organs („Utility") an den Patienten mit der höchsten Langzeit-Überlebenswahrscheinlichkeit. Idealerweise sollten beide Aspekte, d.h. sowohl



Albert Einstein used with permission of the HUJ/GreenLight.

Fachkurzinformation zu Inserat siehe Seite 54

HAR/AT/15-08/MI/1682
Erstellungsdatum: August 2015

*** ERSTATTUNGSREGEL HARVONI® mit 1. August 2015**

Bei erwachsenen PatientInnen ab 18 Jahren mit chronischer Hepatitis C und nachgewiesenem Fibrosegrad 2, 3 oder 4 (METAVIR Score).

Genotyp 1:
- bei therapienaiven PatientInnen ohne Zirrhose für 8 Wochen
- bei vorbehandelten PatientInnen oder/und kompensierter Zirrhose für 12 Wochen

Genotyp 4:
- ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose für 12 Wochen

PatientInnen, die mit Sofosbuvir/Ledipasvir behandelt werden, sind vor Therapiebeginn in das Hepatitis C Register des Hauptverbandes aufzunehmen.

Die Verordnung hat durch ein spezialisiertes Zentrum von einem Facharzt/einer Fachärztin für Innere Medizin mit dem Additivfach Gastroenterologie und Hepatologie oder Infektiologie und Tropenmedizin mit Erfahrung in der Behandlung der Hepatitis C zu erfolgen.

Spezialisierte Zentren sind solche, in denen Diagnosestellung, Kontrollen und Therapieüberwachung dieser PatientInnen mit chronischer Hepatitis C erfolgen und die über die Möglichkeit eines diagnostischen Nachweises des Fibrosegrades verfügen. Die Liste der für die Verordnung in Frage kommenden Einrichtungen wird nach Anhörung der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie vom Hauptverband erstellt und unter www.hauptverband.at/erstattungskodex_hepatitis_c publiziert.

[a] HARVONI® – Single-Tablet-Regimen, RBV-frei, für HCV-Patienten vom Genotyp 1 und 4, bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose bzw. Patienten vor oder nach einer Lebertransplantation wird HARVONI® in Kombination mit Ribavirin gegeben.

1. Fachinformation HARVONI®, Stand Juni 2015

HARVONI®
ledipasvir/sofosbuvir

die präoperative Wartelisten- als auch die postoperative Transplantationsmortalität, gleichzeitig berücksichtigt werden. Vor der Realität der Organknappheit ist dies jedoch nicht überall möglich. Entsprechend wird in Regionen mit geringem Organaufgebot das „Urgency-Prinzip" favorisiert, um primär Leben zu retten. Je höher das Spenderangebot in einer Region ist, umso mehr kann zusätzlich der Aspekt des Langzeitüberlebens berücksichtigt werden. Zur Beschreibung der Dringlichkeit haben sich numerische Scoring-Systeme, wie der MELD („model for End-stage Liver Disease")-Score, die das Mortalitätsrisiko mittels einfach zu bestimmender Laborparameter bestimmen lassen, in der Praxis durchgesetzt. Der MELD-Score weist jedoch Limitationen auf, sodass die Anwendung des Scores sowohl zur Listung als auch zur Allokation kontroversiell diskutiert wurde. Zahlreiche Modifikationen, wie die Einbeziehung des Serum-Na-Wertes (MELD-Na-Score), Hinzunahme des Alters (iMELD), differente Gewichtung der Laborparameter und Bestimmung des dynamischen MELD-Scores (Delta-MELD) wurden publiziert, fanden jedoch keine allgemeine Akzeptanz. Eine der größten Limitationen des MELD-Scores liegt darin, dass Komplikationen der portalen Hypertonie, die ganz wesentlich die Prognose der Leberzirrhose bestimmen, nicht abgebildet sind.

Überlebensprognosen nach Lebertransplantation

Die letzten 25 Jahre haben entscheidende Verbesserungen der chirurgischen Techniken, der postoperativen Betreuung, der Immunsuppression und im Management von LT-Patienten gebracht, sodass das Langzeitüberleben und die Lebensqualität von Transplantierten deutlich gesteigert werden konnten. Die Auswertungen (inter)nationaler LT-Register ergeben rezent 5-, 10- bzw. 15-Jahres-Überlebensraten von 75%, 65% bzw. 50%, wobei die Überlebenskurven und die Anzahl von Langzeitüberlebenden mit den Jahren stetig steigen.

Frühkomplikationen

Die Primärfunktion des transplantierten Organs ist für das Überleben des Patienten entscheidend. Bei einer primären Nichtfunktion („primary non-function"), die in den ersten Tagen mit einer Häufigkeit von 1–5% auftreten kann, ist eine reLT die einzige Therapieoption. Eine nur langsam und verzögert einsetzende Leberfunktion („primary poor function") ist häufig mit anderen Organdysfunktionen, wie Niereninsuffizienz, und mit einem hohen Infektionsrisiko assoziiert. Gerade Infektionen sind in der frühen Phase eine schwerwiegende Komplikation und stellen die Haupttodesursache nach LT dar. Chirurgische Komplikationen, wie Nachblutungen, Verschluss der Arteria hepatica, kommen in den ersten Wochen mit einer Inzidenz von etwa 10–20% vor. Unter den derzeit verwendeten immunsuppressiven Protokollen treten akute Abstoßungsreaktionen mit einer Häufigkeit von 10–30% auf, sie sind mittels Steroidtherapie in der Zahl der überwiegenden Fälle erfolgreich behandelbar.

Langzeitmanagement

Dank Einführung potenter Immunsuppressiva, vor allem der Calzineurininhibitoren (CNI) Cyclosporin A und Tacrolimus, konnte eine dramatische Verbesserung im Überleben von LT-Patienten erzielt werden. Durch die stetig ansteigende Zahl an Langzeitüberlebenden wurde man auf die Langzeitkomplikationen der immunsuppressiven Therapie zunehmend aufmerksam, die im Weiteren zur Herausforderung im postoperativen Management wurden. Die häufigsten Nebenwirkungen beziehen sich auf die chronische Nephrotoxizität der CNI, die mit einer irreversiblen Nephrosklerose einhergehen und zum terminalen Nierenversagen führen kann, auf metabolische Komplikationen sowie Störungen des Knochenstoffwechsels. Eine eingeschränkte Nierenfunktion wird bei 30–80% der Lebertransplantierten beobachtet. Das kumulative Risiko für eine terminale Nierenerkrankung mit der Notwendigkeit einer Nierentransplantation liegt bei 5–9%. Insulinpflichtiger Diabetes entsteht bei 10–64% und Hyperlipidämie bei 40–66% der Patienten. Kausal stehen hier die Kortikosteroide im Vordergrund, aber auch die CNI und mTOR-Inhibitoren führen zu erhöhten Cholesterin- und Triglyzeridwerten. Bei 40–85% der Patienten kommt es zu einer therapiebedürftigen Hochdruckerkrankung. Folglich steigt bei LT-Patienten das kardiovaskuläre Risiko beträchtlich. Kardiovaskuläre Komplikationen sind neben den De-novo-Malignomen die häufigste Todesursache im Langzeitverlauf nach LT. Das metabolische Syndrom stellt eine weitere zunehmende Herausforderung für den Langzeitverlauf nach LT dar. Die Inzidenz liegt im Vergleich zur Normalbevölkerung mit 50–60% bereits deutlich höher als vor der LT und steigt im postoperativen Verlauf noch weiter an. Vor diesem Hintergrund ist das komplette Absetzen der Abstoßungstherapie ein besonders attraktiver Ansatz zur Optimierung des Langzeitverlaufs und der Lebensqualität nach einer LT. Einige Studien konnten zeigen, dass eine stabile Transplantatfunktion durchaus ohne immunsuppressive Therapie zu erzielen ist. Dieses Phänomen wird als spontane Toleranzentwicklung („spontaneous operational tolerance") bezeichnet. Eine kürzlich publizierte Multicenter-Studie bestätigte, dass bei etwa 12% der LT-Patienten ein komplettes Absetzen („weaning") der Immunsuppressiva möglich ist. Höheres Alter, männliches Geschlecht und längere Zeit (zumindest 3 Jahre) nach LT konnten als positiv-prädiktive Parameter diesbezüglich gesehen werden.

Zusammenfassung

Die Lebertransplantation hat sich in den letzten Jahrzehnten zu einer etablierten, in der heutigen Medizin unverzichtbaren Therapie für Patienten mit schweren, ansonsten letalen Lebererkrankungen entwickelt. Die Überlebensraten und die Lebensqualität von Transplantierten haben sich zunehmend verbessert. Unverändert stellen das Missverhältnis zwischen notwendigen Organen und Spenderaufkommen sowie die optimale Zuteilung der Organe eine große Herausforderung für die Transplantationsmedizin dar. ■

Literatur beim Verfasser

Autor:
Prim. Univ.-Prof. Dr. Ivo Graziadei
Abteilung für Innere Medizin
Landeskrankenhaus Hall
E-Mail: ivo.graziadei@tirol-kliniken.at
■10

NAFLD – das metabolische Syndrom der Leber

Früh- und Verlaufsdiagnose durch neue Serummarker möglich

Die nicht alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) stellt die hepatische Manifestation des metabolischen Syndroms dar. Obwohl diese Definition bereits seit dem Jahr 2008 gilt,[1] war die Bedrohung angesichts der globalen Adipositasepidemie noch nie so aktuell: Bereits 2005 waren über 33% der Weltbevölkerung übergewichtig oder sogar adipös, für das Jahr 2030 wurde eine erschreckende Zahl von 57,8% (Übergewicht oder Adipositas) prognostiziert.[2]

NAFLD – von der einfachen Steatosis zur Leberinsuffizienz

Die NAFLD stellt sich klinisch nicht nur als „simple" Steatosis, sondern auch als chronische und aggressive Form dar mit mikroskopisch deutlichen Veränderungen der Leberzellen mit Steatosis, Inflammation und einer Ballonierung der Leberzellen, mit oder ohne Fibrose. Diese Form der NAFLD bezeichnet man als nicht alkoholische Steatohepatitis (NASH) (Abb. 1).[3, 4]
Durch die intrahepatische Fettakkumulation kommt es über mehrere Mechanismen zur Aktivierung von Granulozyten und erst zur Entzündung und dann zu verschiedenen Formen des Zelluntergangs (Apoptose, Nekroapoptose). Eine Unterscheidung zwischen einfacher Steatosis (NAFL) und NASH ist bislang als Goldstandard durch Leberbiopsie und histologische Bewertung des Gewebes möglich.
Unklar ist bislang, ob es sich bei NAFL und NASH um ein und dasselbe Krankheitsbild mit Übergangsstadien handelt oder möglicherweise um zwei getrennte Formen.[5] Es ist ebenfalls unklar, ob die Verfettung – gesteuert durch genetische oder äußere Faktoren – einen harmlosen oder schweren Verlauf nimmt.
Perspektivisch wird die NAFLD-assoziierte Leberzirrhose als die derzeit dritthäufigste Indikation zur Lebertransplantation die virusassoziierte Leberzirrhose ablösen.[6]

J. Kälsch, Essen

A. Canbay, Essen

Das Risiko für die Entstehung eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) ist sogar bei der simplen Steatosis ohne Zirrhose erhöht. Patienten mit HCC auf dem Boden einer NASH waren in einer Studie aus dem Essener Transplantationszentrum signifikant häufiger Typ-II-Diabetiker im Vergleich zu Patienten mit einer äthyltoxischen Leberzirrhose. Viele der Patienten mit einer Alkohol-induzierten Leberzirrhose hatten einen Diabetes, sodass hier auch die metabolische Komponente zur Progression der Erkrankung geführt hat.[7]
Auch die Pathogenese der KHK kann durch die NAFLD beeinflusst werden durch die Freisetzung von proatherogenen Mediatoren durch die steatotische und inflammatorische Leber (Abb. 2).[8]

Frühe Diagnose der NAFLD – Prävention der NASH

Aufgrund der hohen Prävalenz von mehr als 30% in der Bevölkerung kann nicht jeder Patient biopsiert werden. Zum einen kann die Biopsie mit Komplikationen behaftet sein und zum anderen ist ein „sampling error" gegeben, da die Biopsie nur etwa ein 50.000stel des Lebergewebes erfasst. Somit ist die Entwicklung von nicht invasiven und molekularen Markern zur frühen und besseren Einschätzung der Krankheitsprogression notwendig. Insbesondere wird zunehmend evidenter, dass klassische Leberwerte (GOT, GPT) oftmals nicht über die Normwerte erhöht sind, obwohl eine Steatosis bei ausgeprägtem metabolischem Risikoprofil sehr wahrscheinlich ist.[9] Möglicherweise sind die üblichen Grenzwerte zur Einschätzung der NAFLD zu hoch gesetzt.[10–13]

Neue Diagnostik

Neue nicht invasive Scores basieren auf den klassischen Laborparametern wie GOT/GPT in Kombination mit metabolischen Parametern wie BMI oder Vorliegen eines Diabetes (NAFLD Fibrosis Score[14] und BARD Score[15]).
Neue diagnostische Marker basieren auf der engen Interaktion zwischen Leber und Fettgewebe. Adipokine beeinflussen nicht nur die Glukose- und Insulinhomöostase, sondern modulieren auch Metabolismus sowie Insulinresistenz bzw. -sensitivität der Leber.[16]
Die aus dem Fettgewebe freigesetzten Adipokine wie z.B. freie Fettsäuren (FFA) bewirken zelluläre Alterationen in peripheren Organen und führen in

der Leber z.B. zu einer erhöhten Todesrezeptor-Expression in verfetteten Hepatozyten.[17, 18]
In einem Kollektiv von Patienten mit morbider Adipositas, welche eine bariatrische Chirurgie erhielten, wurden neben klassischen Leberparametern im Serum auch Marker für Zelltod (M65 Gesamtzelltod, M30 Apoptose), Kollagenproduktion (Hyaluronsäure) und Adiponektin (Aktivität des Fettgewebes) bestimmt. Parallel wurden histologisch lokaler Zelltod (TUNEL-Färbung) und Kollagenablagerung (Sirius-Red-Färbung) im Lebergewebe ermittelt. Klinisch wurden die Patienten in solche mit simpler Steatose (NAFL) und solche mit progressiver NAFLD (NASH) eingeteilt. Abschließend wurden die von den Pathologen erhobenen Fibrosegrade und NAS-Scores mit der serologischen Diagnose der NASH verglichen.

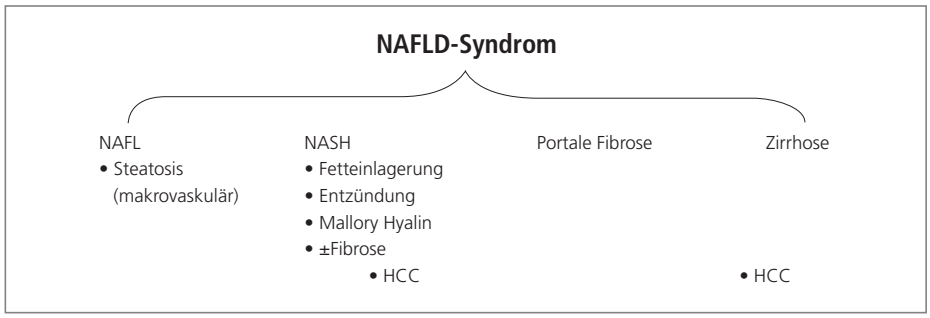


Abb. 1: Nicht alkoholische Fettlebererkrankung

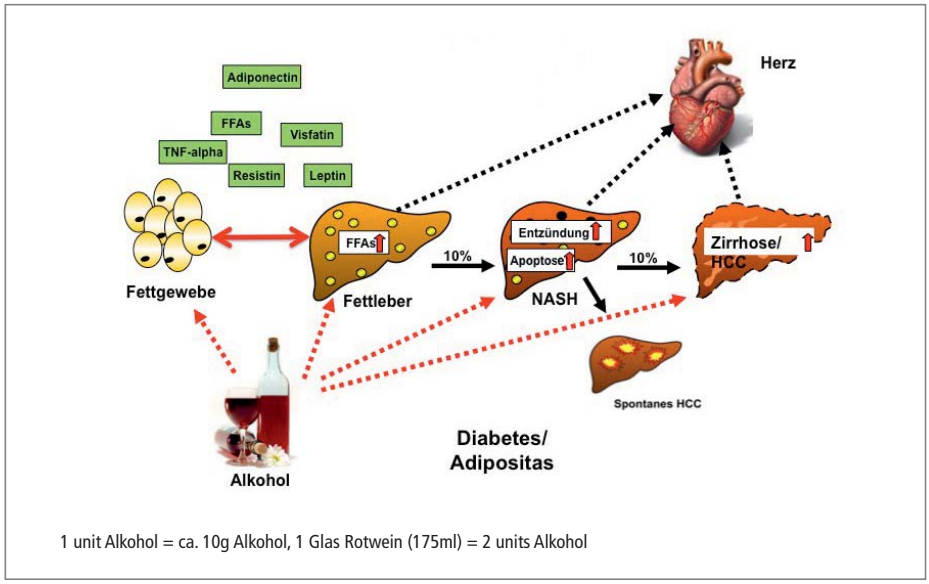


Abb. 2: Entwicklung einer kardiovaskulären Erkrankung

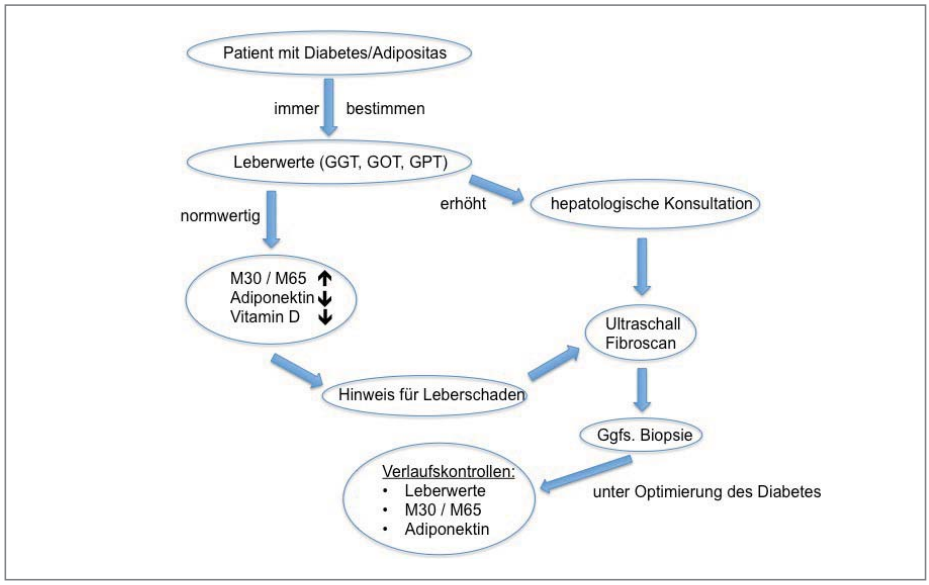


Abb. 3: Abschätzung der Progression der NAFLD

Wir zogen daraus den Schluss, dass durch eine serologische Untersuchung eine objektive Beurteilung der Diagnose NASH bzw. die Progression der NAFLD grundsätzlich bestimmt werden kann. In einer weiteren Arbeit konnten wir zeigen, dass bei normalen Transaminasen (Normwert <35U/l) ein Fortschreiten der Erkrankung (Fibrose Grad I und II) evident war.[19] Dies bedeutet, dass „normale Transaminasen" eine Fibrose und eine Progression der NAFLD nicht ausschließen. Bei den Patienten zeigte sich in diesen Fällen ein erhöhter M30-Wert.
Die Leberbiopsie ist momentan sicherlich nicht durch Bestimmung von M30 und/oder M65 ersetzbar. Jedoch kann z.B. durch die Kombination von Biomarkern wie M30 und Elastografie (FibroScan) eine Fibrose mit hoher Sicherheit festgestellt oder ausgeschlossen werden, insbesondere bei geringgradig erhöhten Transaminasen (GPT/GOT) und normalem M30/M65.[20] Gleichzeitig ist es notwendig, metabolische Faktoren wie z.B. Diabetes, BMI und Adipokine in einen Score zu integrieren, um somit die Progression der NAFLD einschätzen zu können (Abb. 3). ■

Literatur bei den Verfassern

Autoren:
Dr. Julia Kälsch
Prof. Dr. Ali Canbay
Kontakt:
Prof. Dr. A. Canbay
Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie
Universitätsklinikum Essen
E-Mail: Ali.Canbay@uk-essen.de
■1310◆

ÖGGH 2015

Hepatische Enzephalopathie

Unter hepatischer Enzephalopathie (HE) versteht man potenziell reversible neuropsychiatrische Abnormalitäten bei Patienten mit bekannter Leberfunktionsstörung, bei denen andere zugrunde liegende neurologische oder metabolische Erkrankungen ausgeschlossen worden sind. Die HE ist eine häufige, teure und belastende Komplikation der Leberzirrhose. 5–25% aller Leberzirrhotiker erleiden innerhalb von 5 Jahren eine Episode einer HE, was die Lebensqualität dieser Patienten noch weiter einschränkt.

V. Stadlbauer-Köllner, Graz

Pathogenese

Die Pathogenese der HE ist noch nicht eindeutig geklärt. Es gibt mehrere Hypothesen: Die Toxin-Hypothese geht davon aus, dass bei Leberfunktionsstörungen Ammoniak, Phenole, Mercaptane oder kurz-/mittelkettige Fettsäuren akkumulieren. Nach der Hypothese der gestörten Neurotransmission werden biochemische Funktionsstörungen der Zellmembran von Neuronen als ursächlich angesehen. Störungen in der Struktur und Funktion der Blut-Hirn-Schranke, Funktionsstörungen der Astroglia mit nachfolgender sekundärer Beeinträchtigung neuronaler Funktionen sowie systemische Entzündungsreaktionen (SIRS) spielen ebenso eine Rolle. Wahrscheinlich ist ein Zusammenspiel mehrerer Faktoren als ursächlich anzusehen (Synergiehypothese). Eine mögliche Erklärung für die Pathophysiologie dieser Erkrankung ist, dass verschiedene Auslöser (Ammoniak, Azidose, Hyponatriämie, Zytokine) zu einer Astrozytenschwellung führen, dass dies wiederum oxidativen Stress auslöst und über Änderungen der Genexpression, Modifikationen auf Protein- und mRNA-Ebene und veränderte zelluläre Signale zu astrozytärer und neuronaler Dysfunktion, Veränderung der synaptischen Plastizität und Störung oszillatorischer Netzwerke im Gehirn führt.

Ammoniak ist das bekannteste und am einfachsten zu messende Toxin, das in der Pathogenese eine Rolle spielt. 90% der Patienten mit HE haben erhöhte Ammoniakspiegel, es besteht auch eine gewisse Korrelation mit dem HE-Schweregrad. Die Senkung des Ammoniakspiegels korreliert häufig mit einer Verbesserung der klinischen Symptomatik. Allerdings muss man bei der Messung beachten, dass venöse Ammoniakspiegel oft inkonsistente Ergebnisse zeigen. Erhöhungen über das 2-Fache des Normwerts korrelieren nicht mehr mit dem Schweregrad. Die arterielle Messung spiegelt die Situation an der Blut-Hirn-Schranke genauer wider, liefert aber ebenso oft inkonsistente Ergebnisse. Zu beachten ist, dass Stauung, zu lange Probenlagerung und das Nichteinhalten der Kühlkette die Ergebnisse verfälschen. Postprandiale Werte sind zumindest bei subklinischer hepatischer Enzephalopathie aussagekräftiger als Nüchternwerte. Die Diagnose der HE erfolgt daher klinisch nach den West-Haven-Kriterien bzw. den ISHEN-Kriterien (Tab. 1).

KeyPoints

- Hepatische Enzephalopathie wird klinisch diagnostiziert
- Andere Ursachen für Koma ausschließen, Auslöser suchen und korrigieren
- Beste Evidenz für Lactulose und Rifaximin
- Ernährungsmanagement (kalorienreich, kohlehydratreich, eiweißmodifiziert) beachten
- Neue Substanzen zur Ammoniaksenkung oder Beeinflussung der Darm-Leber-Achse sind vielversprechend

Leitlinien für eine erfolgreiche Therapie

Die Therapie beruht auf fünf Säulen: stationäre Aufnahme bei veränderter Bewusstseinslage, Ausschluss anderer Ursachen, Auslöser suchen und korrigieren, spezifische Therapie und Ernährungsmanagement. Um andere Ursachen für ein Koma auszuschließen, muss initial ein CT oder MRT des Schädels durchgeführt werden. Mögliche Auslöser sind Medikamente, vermehrte Ammoniakproduktion, -absorption oder -übertritt ins Gehirn, Dehydratation, portosystemische Shunts oder ein Gefäßverschluss. Die derzeit in den Leitlinien empfohlenen spezifischen Therapien sind bei der episodischen HE Lactulose und Rifaximin, obwohl die Studienlage für beide

Substanzen (noch) nicht optimal ist. Lactulose kann auch per Magensonde oder als Einlauf bei komatösen Patienten verabreicht werden. Die Gründe für die Verwendung von nicht resorbierbaren Disacchariden sind: eine Ansäuerung des Stuhls, dadurch Bildung von Ammonium (NH_4^+), das nicht resorbiert werden kann; Beschleunigung der Darmpassage und Förderung der fäkalen Stickstoffelimination; möglicherweise die Förderung des Wachstums von Laktobazillen sowie die Förderung der Verstoffwechselung von Ammoniak durch Bakterien. Lactulose wird so dosiert, dass 2–3 weiche Stuhlgänge pro Tag erzielt werden (individuell unterschiedlich, 15–90g/Tag). Lactulose ist gut verträglich, mögliche Nebenwirkungen sind Bauchkrämpfe, Blähungen und Durchfall. Rifaximin ist äquivalent oder besser als andere Antibiotika und nicht absorbierbare Disaccharide. Die Dosis beträgt 1.200mg pro Tag, die Nebenwirkungen scheinen etwas geringer zu sein als unter Lactulose, allerdings ist der Preis derzeit noch fast 10-mal so hoch.
Für L-Ornithin-L-Aspartat gibt es mehrere positive Studien bei leichter HE, allerdings wenig Daten bei schwerer HE. Die Substanz aktiviert die Carbamoylphosphat-Synthetase und die Ornithin-Carbamoyl-Transferase und ist Substrat für die Ureagenese. L-Ornithin-L-Aspartat ist nur intravenös effektiv.
Es gibt keine Evidenz für einen Vorteil einer Proteinreduktion bei akuter HE. Die Verwendung pflanzlicher Proteine kann bei einzelnen Patienten vorteilhaft sein. Wichtig sind eine Beurteilung des Ernährungszustands und eine kalorienreiche, kohlehydratreiche, eiweißmodifizierte Diät entsprechend den Ernährungsempfehlungen bei Leberzirrhose (ESPEN) bzw. HE (ISHEN).

Vielversprechende Weiterentwicklung der Therapien

Neue Therapieansätze zielen auf eine dauerhafte Ammoniakelimination oder auf eine Modulation der Darm-Leber-Achse ab. Eine Substanz, die gerade in einer Phase-II-Studie, an der auch österreichische Zentren teilnehmen, getestet wird, ist Ornithinphenylacetat. Ornithin wird zu Glutamat verstoffwechselt, das dann durch den Einbau von Ammoniak zu Glutamin wird. Glutamin und Phenylacetat verbinden sich zu Phenylacetylglutamin, das über den Harn ausgeschieden wird. Dadurch wird Ammoniak irreversibel eliminiert.

WEST HAVEN CRITERIA UND MINIMALE HE	ISHEN	BESCHREIBUNG	VORGESCHLAGENE KRITERIEN	KOMMENTAR
Nicht eingeschränkt		Keine Enzephalopathie, keine HE-Anamnese	Alle Testergebnisse normal	
Minimal	Covert	Nachweis von psychometrischen oder neuropsychologischen Alterationen oder neurophysiologische Alterationen ohne klinischen Nachweis von mentalen Veränderungen	Abnorme Ergebnisse bei psychometrischen oder neuropsychologischen Tests	Bisher keine allgemeingültigen Kriterien. Abhängig von lokalen Standards und Expertise
Grad I		Geringe Bewusstseinstrübung, Euphorie oder Ängstlichkeit, verkürzte Aufmerksamkeitsspanne, Müdigkeit, Rechenschwäche (Addition oder Subtraktion), veränderter Schlafrhythmus	Zeitlich und örtlich zwar orientiert, allerdings kognitive Einschränkung oder Verhaltensänderungen im Vergleich zu Voruntersuchungen oder anhand Fremdanamnese	Klinische Befunde meist nicht reproduzierbar
Grad II	Overt	Lethargie oder Apathie, zeitliche Desorientiertheit, erkennbare Persönlichkeitsveränderungen, inadäquates Verhalten, Dyspraxie, Asterixis	Zeitlich desorientiert (mindestens 3 der folgenden Angaben sind falsch: Datum, Wochentag, Monat, Jahreszeit, Kalenderjahr) und weitere Symptome	Klinische Befunde variabel, allerdings zu einem gewissen Grad reproduzierbar
Grad III		Somnolenz (abnorme Schläfrigkeit) bis Semistupor (Starrezustand bei Bewusstsein), Reaktion auf verbale Reize, Verwirrtheit, starke Desorientiertheit, bizarres Verhalten	Auch örtlich desorientiert (mindestens 3 der folgenden Angaben sind falsch: Land, Bundesland, Stadt, aktueller Aufenthaltsort) mit/ohne andere Symptome	Klinische Befunde zu einem gewissen Grad reproduzierbar
Grad IV		Koma	Keine Reaktion auf Schmerzreiz	In der Regel reproduzierbar

Tab. 1: Klassifikation der hepatischen Enzephalopathie (HE) anhand der West-Haven- und ISHEN-Kriterien

Ebenso rücken seit Kurzem die Interaktionen zwischen dem Darmmikrobiom und dem Körper immer mehr in den Fokus des Interesses. Unter der Darm-Leber-Achse versteht man dabei den funktionellen Zusammenhang zwischen Darm (Mikrobiom, Darmbarriere) und Leber durch den Übertritt von bakteriellen Produkten und anderen Signalmolekülen über die Pfortader in die Leber. Bei Leberzirrhose und HE findet man eine gestörte Zusammensetzung des Darmmikrobioms sowie eine erhöhte Darmpermeabilität. Daher ist es naheliegend, zu untersuchen, ob eine Modulation des Darmmikrobioms oder der Darmpermeabilität eine mögliche therapeutische oder prophylaktische Option bei HE wäre. Schon vor 50 Jahren wurden auch Probiotika als therapeutische Strategie untersucht. Mehrere randomisierte Studien zeigten ebenfalls einen positiven Effekt von Probiotika, Präbiotika oder der Kombination aus beiden auf den Schweregrad der HE und es konnte auch ein Effekt auf die minimale HE nachgewiesen werden. Weiters wurden Probiotika auch zur Sekundärprophylaxe nach einer HE-Episode eingesetzt und als wirksam beurteilt. Aus diesen Ergebnissen lässt sich ableiten, dass es für Probiotika zur Behandlung der HE vielversprechende Ergebnisse gibt, allerdings ist aufgrund kleiner Fallzahlen und der unterschiedlichen Studiendesigns die therapeutische Relevanz dieser Therapieform noch nicht klar definiert und daher noch nicht in den Leitlinien enthalten. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die HE weiterhin eine Herausforderung in der inneren Medizin bleibt. Neue Strategien der Ammoniakelimination oder der Beeinflussung der Darm-Leber-Achse geben Hoffnung auf verbesserte Therapieansätze. ■

Literatur bei der Verfasserin

Autorin:
Assoz. Prof. PD Dr. Vanessa Stadlbauer-Köllner
Universitätsklinik für Innere Medizin
Abteilung für Gastroenterologie
und Hepatologie
Medizinische Universität Graz
E-Mail: vanessa.stadlbauer@medunigraz.at
■2016

16th Workshop on Clinical Pharmacology

Pharmakologisches Update zur HIV- und HCV-Therapie

L. Meemken, Wien

Vor 15 Jahren trafen einander erstmalig 40 Pharmakologen in Noordwijk, südlich von Amsterdam, um die Pharmakokinetik der antiretroviralen Therapie (ART) und der Hepatitistherapie zu diskutieren. Von den über 100 Beiträgen des diesjährigen Kongresses haben wir die für die Klinik interessantesten Beiträge für Sie zusammengefasst.

Beim ersten Kongress, 2000, war die dreifache ART vier Jahre alt und die HCV-Therapie bestand aus Interferon alle drei Wochen und evtl. Ribavirin. Heute heilen Kliniker eine HCV-Infektion routinemäßig innerhalb von 12 bis 24 Wochen mittels der direkt wirksamen antiviralen Medikamente (DAA) und die HIV-Infektion kann mit fünf verschiedenen Substanzklassen einmal täglich standardmäßig unterdrückt werden.

Interaktionen zwischen DAA-Therapie und ART

Bei fast zwei Dritteln der HIV/HCV-koinfizierten Patienten wurde in einer Klinik in Denver ein moderates bis schweres Interaktionspotenzial zwischen der ART und vier DAA-Regimen gefunden. Die retrospektive Analyse erfasste 125 Erwachsene unter ART, die für ein DAA-Regime infrage kamen. Mögliche DAA-Regime waren Simeprevir/Sofosbuvir (SIM/SOF), Sofosbuvir/Ledipasvir (SOF/LDV), Sofosbuvir/Daclatasvir (SOF/DCV) und Paritaprevir, Dasabuvir, Ombitasvir (3D). Die Interaktionen wurden als „schwer" eingestuft, wenn die mögliche Interaktion unsicher oder kontraindiziert war. Als „moderat" wurden Interaktionen eingeschätzt, die ein zusätzliches Monitoring oder eine Dosisanpassung benötigten. 81% (101) der Studienteilnehmer nahmen Tenofovir ein, 40% (50) einen HIV-Proteaseinhibitor, 35% (44) Raltegravir und 16% (20) Efavirenz. Bei 70% der Patienten wurden unter der aktuellen ART moderate bis schwere Interaktionen mit SIM/SOF, bei 64% mit SOF/LDV, bei 61% mit 3D und bei 47% mit SOF/DCV gefunden. Schwere Interaktionen wurden bei 64% mit SIM/SOF beschrieben, bei 41% mit 3D, bei 10% mit SOF/LDV und keine mit SOF/DCV. Moderate Interaktionen wurden zu 54% SOF/LDV zugeschrieben, zu 47% SOF/DCV, zu 20% dem 3D-Regime und zu 7% SIM/SOF. Während der Studie wurden 35 Patienten auf SOF/LDV eingestellt. 2 der 35 Patienten änderten die ART aufgrund einer Kontraindikation mit SOF/LDV. Bei 17 der 35 Patienten zeigte sich eine moderate Interaktion, die nur bei 10 Patienten vor SOF/LDV-Start berücksichtigt wurde. Von den übrigen 7 Patienten hatten 3 ein Adhärenzproblem und eine niedrige Virämie. 2 Patienten nahmen ein Salvage-Regime ein und 2 bevorzugten weiterhin die ART. 16 Patienten hatten keine Interaktionsprobleme. Bei Betrachtung des HIV-Resistenzprofils der 35 Patienten konnte gezeigt werden, dass für 7 Patienten aufgrund der Resistenzen keine Umstellung möglich war. 5 dieser Patienten zeigten keine Interaktionen, 2 ein moderates Interaktionspotenzial. Das Team der Klinik in Denver schlussfolgerte, dass bei 70% der Patienten mit einer ART eine potenzielle Interaktion mit den DAA erwartet und damit eine Expertise im Management von Interaktionen für diese Patienten benötigt wird.[1] Diverse Datenbanken wie z.B. www.hivclinic.ca bzw. www.

KeyPoints

- Bei fast zwei Dritteln der HIV/HCV-koinfizierten Patienten wurde in einer Klinik in Denver ein moderates bis schweres Interaktionspotenzial zwischen der ART und vier DAA-Regimen gefunden.
- Unter HIV-Proteaseinhibitoren und SOF/LDV wird gesteigerte Tenofovir-AUC von 30 bis 60% beschrieben.
- SSRI haben keinen Effekt auf DCV-TRIO (Daclatasvir, Asunaprevir, Beclabuvir); dieses senkt hingegen C_{max} und AUC der SSRI um ein Drittel und die C24 um 40% verglichen mit den SSRI-Spiegeln ohne DCV-TRIO.

hep-druginteractions.org oder Expertenforen, wie z.B. „Meet the Experts“ der ÖAG, stehen Ihnen für individuelle Auskünfte dazu zur Verfügung.

Interaktionspotenzial SOF/LDV mit Tenofovir

Sofosbuvir und Ledipasvir sind beides Substrate der Transporterenzyme P-Glycoprotein (P-gp) und „breast cancer resistance protein“ (BCRP), wobei Ledipasvir diese beiden Enzyme noch zusätzlich inhibiert. Der Anstieg der Tenofovir-AUC variiert unter diversen antiretroviralen Regimen mit SOF/LDV. Unter den HIV-Proteaseinhibitoren und SOF/LDV wird eine gesteigerte Tenofovir-AUC von 30 bis 60% beschrieben. Aber auch Regime mit Efavirenz sind betroffen. Es werden eine verstärkte Tenofovir-Disoproxilfumarat(TDF)-Absorption sowie eine Hemmung der Efflux-Transporter P-gp und BCRP diskutiert. Aufgrund ansteigender TDF-Spiegel wird ein engmaschiges Monitoring auf TDF-assoziierte Nebenwirkungen unter SOF/LDV empfohlen.[2]

Interaktionen von Begleitmedikamenten mit dem 3D-Regime

AbbVie stellte eine Pharmakokinetik-(PK)-Studie zum Interaktionspotenzial des 3D-Regimes mit 8 Begleitmedikamenten vor. Weder mit Acetaminophen noch mit Metformin oder Sulfamethoxazol/Trimethoprim wurden Interaktionen gefunden. Bei Hydrocodon ist die Dosis zu halbieren oder ein verstärktes Monitoring durchzuführen. Für Carisoprodol, Cyclobenzaprin und Diazepam wurden erniedrigte Spiegel gemessen, sodass – wenn klinisch indiziert – eine höhere Dosis sinnvoll ist.[3, 4]

Interaktionen von Grazoprevir/Elbasvir mit ART oder Statinen

Grazoprevir und Elbasvir (GZR/EBR) sind in Dosen von 100mg und 50mg einmal täglich koformuliert. Die Fixdosis führte zu hohen SVR-Raten innerhalb von 12 Wochen bei 421 HCV-therapienaiven Patienten mit und ohne Zirrhose bei Genotyp 1, 4 und 6. Sie sind ebenso effektiv bei vorbehandelten Patienten, bei chronischen Nierenerkrankungen und bei HIV/HCV-Koinfizierten. Grazoprevir und Elbasvir sind beides CYP3A4- und P-gp-Substrate, wobei Grazoprevir zusätzlich über das Enzym OATP1B transportiert wird und das Isoenzym CYP3A4 schwach inhibiert. In-vitro-Daten lassen vermuten, dass beide Medikamente auch den BCRP-Efflux-Transport im Intestinum hemmen. Die nukleosidischen Reverse-Transkriptasehemmer (NRTI), die Integrasehemmer (Raltegravir, Dolutegravir) und Rilpivirin sind wahrscheinlich gut mit Grazoprevir/Elbasvir kombinierbar. Starke CYP3A4-/P-gp-Induktoren sind zu vermeiden, da die AUC von GZR/EBR unter Efavirenz abfiel. HIV-Proteasehemmer sind aufgrund des starken Anstiegs (GZR 7,5- bis 12,9-fach und EBR 1,5- bis 4,8-fach) mit GZR/EBR auch nicht empfehlenswert.

Rosuvastatin ist ein Substrat von BCRP, OATP1, CYP2C9 und Pravastatin ein OATP1B-Substrat, wobei auch teilweise CYP3A4 an dem Metabolismus beteiligt ist. Grazoprevir/Elbasvir kann dadurch die Rosuvastatin-Spiegel intestinal über das Enzym BCRP hemmen und Pravastatin über CYP3A4. In eine PK-Studie dazu wurden 12 Probanden eingeschlossen, die GZR/EBR entweder mit Rosuvastatin 10mg bzw. Pravastatin 40mg einnahmen. Die Rosuvastatin-AUC unter Grazoprevir lag um 85% und die C_{max} 4-fach höher als unter Rosuvastatin allein. Die zusätzliche Gabe von Elbasvir erhöhte die Rosuvastatin-AUC zwar weiter, hatte aber keinen Einfluss auf die C_{max}. Auch die Pravastatin-AUC stieg um 28% an, wobei dieser Anstieg keine Dosisanpassung notwendig macht. Die vorgeschlagene Rosuvastatin-Dosis von 10mg täglich, eine Standarddosis Pravastatin und Atorvastatin bis 20mg wurden in Phase II und III von den Probanden gut vertragen.[5–7]

Variable Dosierung von Daclatasvir bei HIV-Patienten

Daclatasvir wird über das Isoenzym CYP3A4 abgebaut, das von Ritonavir gehemmt wird. In einer früheren Studie an gesunden Probanden wurde ein 2,1-facher Anstieg der Daclatasvir-AUC unter Atazanavir/Ritonavir gefunden. Daraus folgte eine Dosisempfehlung von Daclatasvir mit Atazanavir/Ritonavir von 30mg täglich. Um den Effekt auch bei Lopinavir/Ritonavir (LPV/r) und Darunavir/Ritonavir (DRV/r) zu überprüfen, wurden 28 gesunde Probanden auf Daclatasvir 60mg für 4 Tage eingestellt. An Tag 5 bekamen die Probanden entweder DRV/r 800/100mg QD oder LPV/r 40/100mg BID. Gleichzeitig wurde die Daclatasvir-Dosis auf 30mg QD täglich gesenkt. Die AUC und C_{max} von Daclatasvir lagen unter der 30mg-Dosis unter LPV/r und DRV/r wesentlich niedriger als unter 60mg allein. Mit Daclatasvir 60mg erhöhte sich die AUC um 15% unter LPV/r und um 41% unter DRV/r im Vergleich zu Daclatasvir 60mg alleine. Die Autoren schlussfolgerten, dass die Standarddosis von 60mg für die beiden HIV-Proteasehemmer passend ist.[8–11]

Erhöhte Dosen der SSRI unter DCV-TRIO möglich

Die PK-Studien mit DAA und Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) sind wichtig, da 60% der Menschen mit einer HCV-Infektion an Depressionen leiden.

Das DCV-TRIO-Regime besteht aus Daclatasvir, Asunaprevir und Beclabuvir. Daclatasvir und Asunaprevir sind beide P-gp-Inhibitoren *in vivo*. Asunaprevir ist ein moderater CYP2D6-Inhibitor und ein schwacher CYP3A4-Induktor *in vivo*.

DAKLINZA® (Daclatasvir): Ihr starker Partner für eine effektive Therapie[1,2]

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[1,2]

Der hochwirksame NS5A-Inhibitor DAKLINZA® in Kombination mit Sofosbuvir[1,2]

- Ausschließlich oral einzunehmen[1]
- Interferon- und Ribavirin-frei*,***[,1]
- Pangenotypisches Potential[#,1,2]

Ihr Erfolg mit DAKLINZA® in Kombination mit Sofosbuvir:

Heilung* für nahezu alle Patienten mit Hepatitis C[1,2]

Pangenotypisches Potential[#,1,2]

Sehr gute Verträglichkeit[1,2]

Einfache Anwendung[1]

1392AT15PR09203-01 8/2015

* Langzeit-Follow-Up-Studien haben gezeigt, dass nach einer SVR_{12} in über 99% der Fälle auch eine endgültige Ausheilung der HCV-Infektion erreicht wird.[3,4]; ** 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, Gardiner 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 Bestandteil(e) 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 H20 (E172). **I ANWENDUNGSGEBIET**: 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 **I** Vereinigtes Königreich **I** Kontakt in Österreich: Bristol-Myers Squibb GesmbH, Wien, Tel: + 43 1 60 14 30 **I VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**: Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **I** Stand: 06/2015 **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)

Escitalopram und Sertralin sind beide P-gp-Substrate und werden über CYP3A4 und CYP2C19 metabolisiert, Sertralin wird zusätzlich über CYP2D6 abgebaut.
An einer PK-Studie nahmen 41 gesunde Probanden teil, 27 Männer, 22 Weiße und 17 Schwarze. Für 7 Tage bekamen 18 Probanden 10mg Escitalopram und 23 Probanden 50mg Sertralin täglich. Nach einer Wash-out-Phase wurden die SSRI über 17 Tage mit dem DCV-TRIO kombiniert. Die SSRI hatten keinen Effekt auf das DCV-TRIO. Dieses senkte hingegen die C_{max} und AUC der SSRI um ein Drittel und die C24 um 40% verglichen mit den SSRI-Spiegeln ohne DCV-TRIO.
Ob die erniedrigten Escitalopram- oder Sertralin-Spiegel von 32% bzw. 38% klinisch relevant sind, ist ungewiss. 16 Patienten berichteten über Nebenwirkungen, die allerdings nicht schwerwiegend verliefen. Leider gibt es keine Ergebnisse zu den Einzelsubstanzen.[12]

Weniger Tenofovir (TFV) im Plasma, mehr in den Zellen

Tenofovir-Alafenamid (TAF) ist ein Prodrug, das wie Tenofovir-Disoproxilfumarat (TDF) in die aktive Form des Arzneistoffes, das intrazelluläre Tenofovir-Diphosphat (TFV-DP), umgewandelt wird. TDF ist der bevorzugte NRTI in den amerikanischen und europäischen Richtlinien. Doch aufgrund der Nieren- und Knochentoxizität, die mit erhöhten TDF-Spiegeln assoziiert wird, hat die Substanz einige Limitierungen. Das neue Prodrug TAF ist im Blut stabiler als TDF und wird schneller in die T-Zellen aufgenommen, sodass weniger TAF systemisch wirken kann. Das zeigen auch die Daten der Phase-III-Studien. Es wurden um 91% geringere TFV-Konzentrationen unter TAF gemessen als mit TDF. Dagegen lag das intrazelluläre TFV-DP, mit TAF als Prodrug, 4-fach höher in den Zellen vor als bei TDF als Prodrug. Diese Ergebnisse erklären auch die geringeren und milderen Symptome einer Knochen- und Nierentoxizität in den Phase-III-Studien, die mit TAF und TDF in der Formulierung mit Elvitegravir, Cobicistat und Emtricitabin gefunden worden sind.[8, 12–15]

Modell zur Ermittlung von Zytostatikadosen unter ART

Wissenschaftler der Universität von Barcelona haben ein pharmakokinetisches Modell zur Dosisbestimmung von Erlotinib und Gefitinib unter Ritonavir, Efavirenz und Etravirin entwickelt. Die Interaktionen zwischen diesen Zytostatika und der ART sind noch wenig untersucht und die Häufigkeit von nicht Aids-definierenden malignen Erkrankungen nimmt zu.

Erlotinib und Gefitinib werden beide über das Isoenzym CYP3A4 abgebaut, welches von Ritonavir inhibiert und von Efavirenz bzw. Etravirin induziert wird. Das Modell basiert auf In-vitro-Daten, die die chemischen Eigenschaften, die Absorption, Distribution, den Metabolismus und die Elimination der Substanzen beschreiben. Es simuliert die AUC 0–24 und C_{max} im Plasma an einer virtuellen Population von 50 gesunden Probanden. Die Simulation ergab, dass die Erlotinib-Dosis von 150mg auf 25mg QD unter Ritonavir 100mg erniedrigt und auf 200mg QD mit Efavirenz 600mg bzw. Etravirin 200mg erhöht werden sollte. Ähnliche Effekte konnten bei Gefitinib mit der Standarddosis von 250mg gezeigt werden. Unter Ritonavir ist eine Gefitinib-Dosis von 125mg QD ausreichend, unter Efavirenz und Etravirin sollte die Gefitinib-Dosis auf bis zu 375mg gesteigert werden.[16] ■

Literatur:

[1] *Langness J et al: Readying HIV/HCV coinfected patients for HCV treatment: occurrence and management of antiviral interactions. Workshop on Clinical Pharmacology of HIV and Hepatitis Therapy (WCP) 2015; Abstract 18*

[2] *Mathias A: Drug interactions between the anti-HCV regimen ledipasvir/sofosbuvir and antiretrovirals. WCP 2015; invited lecture*

[3] *Polepally AR et al: Drug-drug interactions of commonly used medications with direct acting antiviral HCV combination therapy of paritaprevir/r, ombitasvir and dasabuvir. WCP 2015; Abstract 16*

[4] *Menon R: Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir: drug interactions with antiretroviral agents. WCP 2015; invited lecture*

[5] *Zeuzem S et al: Grazoprevir-elbasvir combination therapy for treatment-naive cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic HCV genotype 1, 4, or 6 infection: a randomized trial. Ann Intern Med 2015; 163(1): 1-13*

[6] *Yeh W: Drug-drug interaction with grazoprevir/elbasvir: practical consideration for the care of HIV/HCV-patients. WCP 2015; invited lecture*

[7] *Caro L et al: Coadministration of HCV protease inhibitor grazoprevir with HCV NS5A inhibitor elbasvir has no effect on pravastatin but increases rosuvastatin exposure in healthy subjects. WCP 2015; Abstract 17*

[8] *Gandhi Y et al: Assessment of drug-drug interactions between daclatasvir and darunavir/ritonavir or lopinavir/ritonavir. WCP 2015; Abstract 80*

[9] *Bifano M et al: Assessment of pharmacokinetic interactions of the HCV NS5A replication complex inhibitor daclatasvir with antiretroviral agents: ritonavir-boosted atazanavir, efavirenz and tenofovir. Antivir Ther 2013; 18(7): 931-40*

[10] *Song I et al: Evaluation of drug interactions between dolutegravir and daclatasvir in healthy subjects. WCP 2015; Abstract 79*

[11] *Tao X et al: The effect of daclatasvir, asunaprevir, and beclabuvir on the pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors in healthy subjects. WCP 2015; Abstract 81*

[12] *Custodio J et al: The pharmacokinetics of tenofovir and tenofovir diphosphate following administration of tenofovir alafenamide vs tenofovir disoproxil fumarate. WCP 2015; Abstract 6*

[13] *Sax PE et al: Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. Lancet 2015; 385(9987): 2606-15*

[14] *Ruane PJ et al: Antiviral activity, safety, and pharmacokinetics/pharmacodynamics of tenofovir alafenamide as 10-day monotherapy in HIV-1-positive adults. J Acquir Immune Defic Syndr 2013; 63(4): 449-55. Und: WCP 2015; invited lecture*

[15] *Rockstroh J: Current HCV treatment options in HIV co-infected patients. http://regist2.virology-education.com/2015/16HIVHEP/31_Rockstroh.pdf*

[16] *Moltó J et al: Physiologically based pharmacokinetic model to predict drug-drug interaction in patients receiving antiretroviral and antineoplastic therapies. WCP 2015; Abstract 4*

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

Quelle:
16th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV and Hepatitis Therapy, 26.–28. Mai 2015, Washington D.C., USA
■1610

(Gute?) Gründe für HIV-Spätdiagnosen

„Nein, ich vergesse das einfach!"

P. C. Langer, Frankfurt

Spätdiagnosen sind seit nahezu zehn Jahren ein kontinuierlich wichtiges Thema im medizinischen und sozialwissenschaftlichen HIV-Diskurs. Darunter ist indes Verschiedenes subsumiert, wie die doppelte Bezeichnung im Englischen zeigt, das oft zwischen „late diagnosis" und „late presentation" differenziert.

Sowohl eine Diagnosestellung als auch (bei bekanntem positivem HIV-Status) die Vorstellung zum Therapiebeginn in einem weit fortgeschrittenen Stadium der Infektion können unter Spätdiagnosen gefasst werden. Auch gibt es in der Literatur keinen Konsens, wann Testung, Diagnosestellung und/oder Therapiebeginn „spät" oder gar „zu spät" erfolgen. Neben dem Vorliegen Aids-definierender Erkrankungen werden zumeist CD4-Werte unter 350 oder 200 Zellen pro Mikroliter Blut als Kriterien für Spätdiagnosen verwendet.

Zur Bedeutung von HIV-Spätdiagnosen

Jede dritte bis vierte Diagnose erfolgt in Deutschland – wie in vielen Ländern des globalen Nordens – derzeit als Spätdiagnose. Diese Zahl ist seit Jahren weitgehend stabil. Angesichts der prinzipiell guten Therapierbarkeit der HIV-Infektion bedeuten Spätdiagnosen eine Herausforderung und ein Ärgernis für die in medizinischer Behandlung, psychosozialer Beratung und Prävention Tätigen, sind mit Spätdiagnosen doch regelmäßig „unnötige" und weitreichende Folgen (eine schwierigere Behand-lung, höhere Mortalität, soziale Isolation u.a.) verbunden. Aktuelle Studien weisen darauf hin, dass Migranten und Migrantinnen, heterosexuelle Frauen und ältere Menschen in besonderer Weise von Spätdiagnosen betroffen sind.[1–7] Da sich an dieser Feststellung in den letzten Jahren kaum etwas geändert hat, ist anzunehmen, dass die Ergebnisse der 2010 im Auftrag der Deutschen AIDS-Hilfe durchgeführten Studie zu den psychosozialen Hintergründen von Spätdiagnosen weiterhin relevant sind.[8] Darin wurde anhand eines systematischen Literaturreviews, qualitativen Interviews mit Experten und von einer Spätdiagnose Betroffenen gezeigt, dass es unterschiedliche Dynamiken sind, die das Test- und Therapieverhalten in diesen Gruppen beeinflussen. Bei den befragten älteren schwulen Männern spielte die Wahrnehmung von Homosexualität und HIV/Aids als tief greifende Stigmata eine große Rolle, indem diese zu individueller Abwehr (Verleugnung, Verdrängung) und „aktiver Nichttestung" führten. Bei heterosexuellen Frauen mit Spätdiagnosen wurde ein fatales Zusammentreffen von problematischer Risikogruppenwahrnehmung sowohl bei den betroffenen Frauen als auch den behandelnden Ärzten konstatiert, das den Verdacht auf eine HIV-Infektion, trotz offenkundiger Symptomatik, gar nicht erst aufkommen ließ und zu einer wahren medizinischen Testungs- und Behandlungsodyssee führte. Gerade weil die Stagnation in Bezug auf Zahl und Anteil von Spätdiagnosen den Schluss nahelegt, dass mit den gegenwärtigen Untersuchungsangeboten der Anteil später Diagnosen und aus der späten Diagnose resultierenden Aids-Erkrankungen nicht mehr nennenswert verringert werden kann,[9] wurden zur Bekämpfung von Spätdiagnosen forcierte Bemühungen um eine gesellschaftliche Entstigmatisierung von HIV/Aids gefordert. Zusätzlich sind auch Maßnahmen zielgruppenspezifischer Prä-

KeyPoints

- HIV-Spätdiagnosen stellen quantitativ wie qualitativ nach wie vor eine Herausforderung für Prävention, Behandlung und psychosoziale Versorgung dar.
- Viele Spätdiagnosen könnten durch verbesserte zielgruppenspezifische Präventionsangebote sowie sensibilisierende Fortbildungsangebote zur Erkennung von HIV-Infektionen außerhalb sogenannter „Risikogruppen" verhindert werden.
- Spätdiagnosen können für die Betroffenen auch einen bestimmten „Sinn" haben oder erfüllen, der sich aus der Biographie heraus verstehen lässt (etwa im Hinblick auf ein (selbst-)erzwungenes Coming-out.)
- Insbesondere Aidshilfen und andere psychosoziale Träger sind aufgerufen, zu einem „gelingenden" Umgang mit der Spätdiagnoseerfahrung beizutragen.

vention nötig (etwa für außerhalb von Großstädten lebende, ältere und schlecht in das medizinische Versorgungssystem integrierte Personen mit erhöhten HIV-Infektionsrisiken) sowie eine Sensibilisierung von Ärzten für die Bedürfnisse insbesondere von Frauen (etwa durch Fortbildungen oder verstärkte Integration des Themas in die akademische Ausbildung).

Scham und Schuld

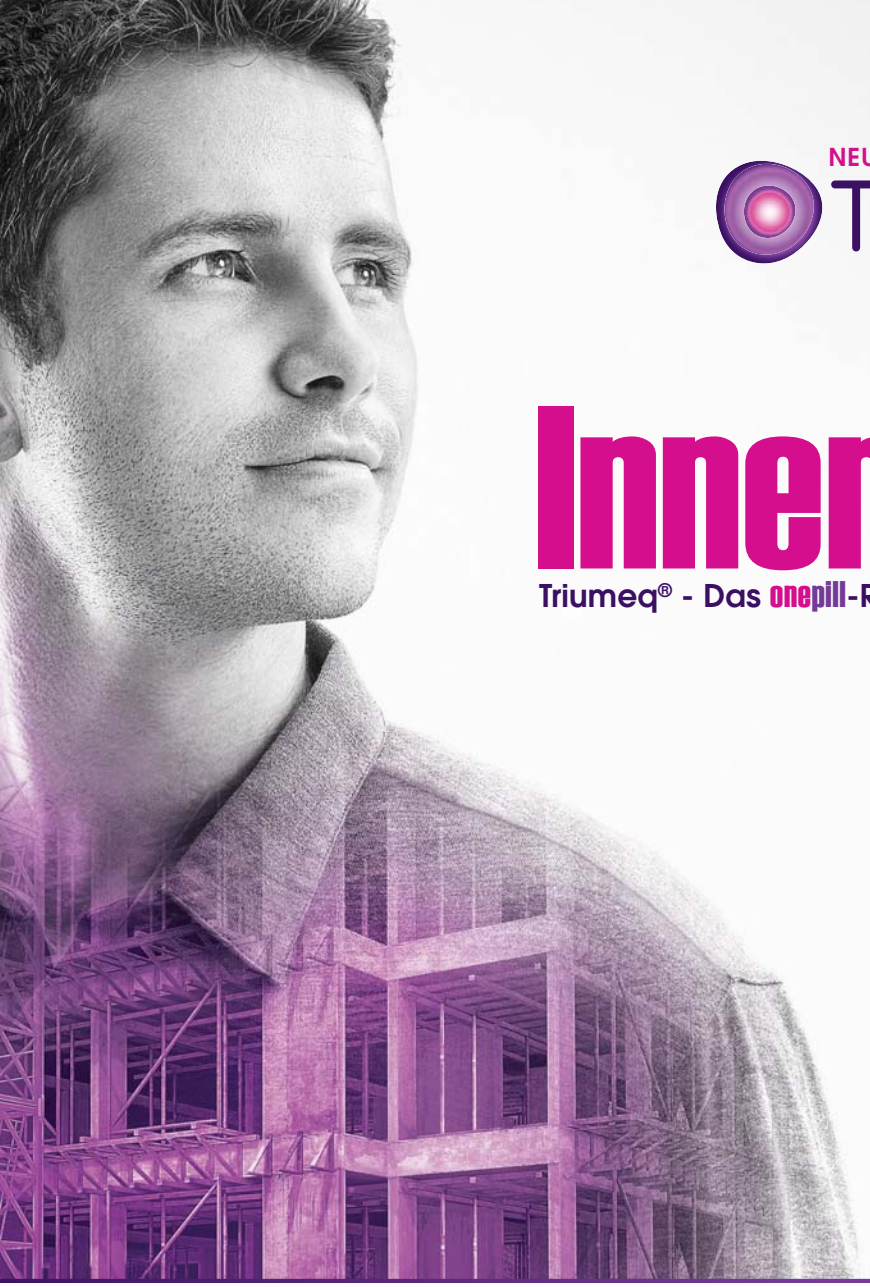
Was aus medizinischer Sicht als „spät" gesehen wird, erscheint zugleich aus sozial-psychologischer Sicht problematisch, besitzt das Label doch ein gewisses Stigmatisierungspotenzial. Im Kontext mit Tendenzen einer Privatisierung von Gesundheit lassen sich Spätdiagnosen als subjektivierende und schamvolle Zuschreibung lesen, die auf eine „Schuld" der oder des Einzelnen verweisen, nicht eher zum Test gegangen oder den Therapiebeginn gesucht zu haben. Die eben skizzierten Studienbefunde weisen darauf hin, dass solch eine „Schuldperspektive" unangemessen ist. Zugleich gibt es Hinweise, dass Spätdiagnosen aus biografischer Forschungsperspektive durchaus einen bestimmten „Sinn" für die davon Betroffenen haben können, der dazu führt, dass Spätdiagnosen wohl auch in Zukunft trotz aller möglichen destigmatisierenden, präventiven und sensibilisierenden Bemühungen weiterhin ein Thema sein dürften. Veranschaulicht werden soll dies im Folgenden anhand von zwei Fallbeispielen aus der Studie „50plushiv" zum Älterwerden mit HIV und Aids in Deutschland, die mit einem quantitativen Studienarm an der Freien Universität Berlin und einem qualitativen Studienarm an der Goethe-Universität Frankfurt durchgeführt wurde.[10] Die Fallbeispiele sind den Interviews aus dem qualitativen Studienarm entnommen.

Fallbeispiel 1

Im ersten Fallbeispiel wird Anneliese (die Namen der Patienten wurden von der Redaktion geändert) vorgestellt, die zum Zeitpunkt des Interviews mit Ende 70 Jahren in einer Kleinstadt in der westdeutschen Provinz alleinstehend lebte. Ihre HIV-Diagnose hatte sie vor etwa 20 Jahren – vor Einführung der antiretroviralen Therapie (ART) – erhalten. Die Diagnosestellung erfolgte frühzeitig im Kontext der Primärinfektion, sie konnte indes keiner bestimmten Risikosituation zugeordnet werden. Aufgrund sehr guter Immunwerte regte der behandelnde Arzt an, sie möge sich doch im HIV-Zentrum einer größeren Stadt vorstellen, was sie resolut zurückwies: „Und dann hat er immer gesagt, weil mir ging es gut, ich habe ja überhaupt keine Beschwerden gehabt. Und dann hat er immer gesagt, fahren Sie doch mal da hin, das interessiert die bestimmt auch, wenn es Ihnen so gut geht. Dann habe ich gesagt, nein, ich vergesse das einfach. So." Das Vergessen ist durchaus wörtlich zu nehmen: Die HIV-Infektion spielte fortan in ihrem Leben keine Rolle, sie ging auch nicht mehr zu den Vorsorgeuntersuchungen, und auch als es um 2001 herum zu einer deutlichen Verschlechterung ihres Gesundheitszustandes mit HIV-bezogener Symptomatik kam, dachte sie nicht an HIV, sondern vermutete eine „Sommergrippe". Sie kam – u.a. mit einer Tuberkulose – als „late presenter" auf die Intensivstation, überlebte knapp und sprach auf die ART schnell und gut an. Ihr Immunstatus ist gegenwärtig wiederhergestellt, sodass sie auf die Frage nach der Bedeutung, die HIV für sie heute spiele, mit voller Überzeugung sagen konnte: „Eigentlich gar keine. […] Also ich hab das jetzt einfach so abgehakt. Es ist so. Ich kann es nicht ändern. Was soll ich mich über was aufregen, was ich nicht ändern kann. Ich nehme es so, wie es ist." Die Analyse des Interviews zeigt indes, dass es zu simplifizierend wäre, Annelieses Umgang mit der Infektion als Ausdruck von Verdrängung oder Verleugnung zu problematisieren. Vielmehr lässt es sich vor dem Hintergrund ihrer weiblichen Sozialisation in der westdeutschen Nachkriegszeit verstehen, in der Sexualität vielfach (re-)tabuisiert und Emotionalität diszipliniert und einer rigiden Kontrolle unterworfen wurde. Anneliese hatte sich – wie viele andere Frauen ihrer Generation – kein sozial akzeptiertes Ausdrucksrepertoire zur Thematisierung „schwieriger" Sexualität und emotionaler Krisenhaftigkeit aneignen können. HIV findet keinen Artikulationsraum. Das ist – aktuell – auch nicht folgenreich. Sie befolgt die Therapie- und Vorsorgeanweisung ihrer Ärzte und lebt so weit gut mit einer Infektion, die in ihrem lebensweltlichen Verständnis schlicht nicht vorkommt.

Fallbeispiel 2

Fritz war zum Zeitpunkt des Interviews Mitte 70 Jahre alt, wohnte ebenfalls alleinstehend in einer Kleinstadt im weiteren Einzugsgebiet einer ostdeutschen Großstadt. Er war lange Zeit verheiratet, hat mehrere Kinder. Er wurde erst vor zwei Jahren infolge des Vorliegens eines schweren Immundefektes mit HIV diagnostiziert. Auf die Frage, ob er erzählen könne, wie



Ab 1. Mai 2015 in der gelben Box (RE1)!

NEU

Triumeq®

dolutegravir/abacavir/
lamivudine

InnereStärke

Triumeq® - Das onepill-Regime mit Dolutegravir

- Eine Tablette einmal täglich[1]
- Unabhängig von den Mahlzeiten[1]
- Unabhängig von der Tageszeit[1]
- Wirksam ohne Booster[1]
- Wenige Wechselwirkungen mit häufig verwendeten Medikamenten[1]

Auswahl klinisch relevanter Sicherheitsinformationen zu Triumeq®. Kontraindikationen: Überempfindlichkeit gegen einen der Inhaltsstoffe, gleichzeitige Einnahme von Dofetilid. **Warnhinweise:** Hypersensitivitätsreaktion gegen Abacavir oder Dolutegravir; Auftreten eines Immun-Rekonstitutions-Syndroms; eine kausale Beziehung zwischen der Behandlung mit Abacavir und dem Risiko für einen Myokardinfarkt kann derzeit weder bestätigt noch widerlegt werden. **Nebenwirkungen:** Überempfindlichkeitsreaktionen, Immun-Rekonstitutions-Syndrom, Laktatazidose, Pankreatitis, Rhabodmyolyse, schwerwiegende Hautreaktionen, aplastische Anämie.

Für eine vollständige Auflistung der Kontraindikationen, Warnhinweise und Nebenwirkungen siehe die Fachinformation.

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. **BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS:** Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg Filmtabletten. **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Jede Filmtablette enthält 50 mg Dolutegravir (als Natrium-Salz), 600 mg Abacavir (als Sulfat) und 300 mg Lamivudin. Sonstige Bestandteile: Tablettenkern: Mannitol (E421), Mikrokristalline Cellulose, Povidon K29/32, Poly(O-carboxymethyl)stärke-Natriumsalz, Magnesiumstearat. Filmüberzug: Opadry II Violett 85F90057 bestehend aus:Poly(vinylalkohol), Titandioxid, Macrogol, Talkum, Eisen(II,III)-oxid, Eisen(III)-oxid. **KLINISCHE ANGABEN:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung, Antivirale Mittel zur Behandlung von HIV-Infektionen, Kombinationen, ATC-Code: J05AR13. **Anwendungsgebiete:** Triumeq ist angezeigt zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren, die mindestens 40 kg wiegen (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1 der Fachinformation). Vor Beginn der Behandlung mit Abacavir-haltigen Arzneimitteln sollte unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit jeder HIV-infizierte Patient auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels hin untersucht werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701-Allel tragen, sollten Abacavir nicht anwenden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Dolutegravir, Abacavir oder Lamivudin oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile. Siehe Abschnitte 4.4 und 4.8. der Fachinformation. 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/1/14/940/001; EU/1/14/940/002 **Abgabe:** NR, rezept- und apothekenpflichtig

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

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu/verfügbar. ***Hinweise zur Dosierung und Art der Anwendung: Die empfohlene Dosis von Triumeq® beträgt eine Tablette einmal täglich bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die mindestens 40 kg wiegen. Triumeq® kann mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen werden. Triumeq® ist eine fixe Kombination und darf nicht für Patienten verschrieben werden, die eine Dosisanpassung benötigen (darunter: Patienten mit einer dokumentierten oder klinisch vermuteten Integrase-Inhibitor-Resistenz, bei denen Dolutegravir 50 mg zweimal täglich zusammen mit einer Mahlzeit verabreicht werden soll). Monopräparate mit Dolutegravir, Abacavir und Lamivudin stehen zur Verfügung.***

Die Patientensicherheit steht für GSK stets an oberster Stelle. Jeder Verdacht auf eine unerwünschte Wirkung, die bei einem Patienten auftritt, ist dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen/Medizinmarktaufsicht in Übereinstimmung mit dem nationalen Erfassungssystem für Spontanberichte zu melden. Gerne steht Ihnen auch unsere Pharmakovigilanzabteilung für die Erfassung dieser Informationen zur Verfügung. Sie erreichen uns telefonisch unter 01/970 75 – 0 oder schriftlich unter arzneimittelsicherheit@gsk.com.

Reference: 1. Triumeq® Fachinformation, Stand April 2015.

AT/TRIM/0030/15, Mai 2015

gsk | ViiV Healthcare

WORKING ON BEHALF OF ViiV HEALTHCARE IN HIV

TRIUMEQ® ist eine eingetragene Marke der ViiV Healthcare Unternehmensgruppe.
©2014 ViiV Healthcare Unternehmensgruppe. Alle Rechte vorbehalten.

es zu seiner Infektion gekommen sei, erzählt er: „Eigentlich nicht konkret. Also, weil ich habe mit ... Indem ich also mich sozusagen auf, wie soll ich sagen, auf sexuellem Gebiet also mit Männern getroffen habe, also sehr spät erst, da war ich schon über 50, als ich so etwas gemacht haben und dann in der Regel eben in Saunen. Und das muss da irgendwo gewesen sein.“ Die Diagnose nimmt Fritz als (selbst erzwungenen) Anlass für ein spätes Coming-out als schwuler Mann. Obwohl dies zur schmerzhaften Trennung von seiner Frau und einer zeitweisen Distanzierung seiner Kinder führte und die Spätdiagnose selbst mit großen gesundheitlichen Belastungen verbunden war, erhält diese zugleich eine positive Bedeutung: „Also einerseits war es die Krankheit, das andere war aber, dass damit so ein Outing verbunden war. Also bis dahin war ich also nicht geoutet. Und habe das sozusagen als sozusagen zweite Existenz oder zweites Leben geführt, die Beziehungen zu Männern. Und damit war also meine Position dann eindeutig, also das war zunächst erst mal gar nicht so schlimm, also psychisch schlimm meine ich.“ Schwulsein (können) war für Fritz nicht thematisierbar, erst die Spätdiagnose zwang ihn dazu, sich zu outen, und ermöglichte ihm, „sich eben ein neues Bild von mir zu machen, was dann stimmiger ist“. Trotz weiterhin deutlicher gesundheitlicher Probleme ist Fritz heute selbstbewusst in der schwulen Szene unterwegs und engagiert sich in Community-Vereinen.

Was daraus folgt

Viele Spätdiagnosen könnten durch eine Erweiterung von zielgruppenspezifischen Präventionsinitiativen und sexualitätsbezogener Sensibilisierung bei nicht wenigen Haus- und Allgemein-, aber durchaus auch Fachärzten verhindert werden, die nur bei vermeintlicher Risikogruppenzugehörigkeit an HIV denken, sowie in Zusammenhängen, in denen ansonsten Sexualität schambesetzt lieber nicht zum Thema (gemacht) wird. Dadurch würde den Betroffenen viel Leid (und, als gesundheitsökonomisches Argument gern gehört, dem Gesundheitssystem viele „Mehrkosten“) erspart bleiben. Hier gibt es noch zahlreiche ungenutzte Handlungsoptionen. Wie die beiden Fallbeispiele illustrieren, gibt es jedoch auch Spätdiagnosen, die in den Biografien der Betroffenen einen spezifischen „Sinn“ erhalten: etwa als Ausdruck einer über alle Lebensbereiche hinweg wirksamen Emotionskontrolle, die mit HIV an sich wenig zu tun hat, oder als „produktive“ Funktion für ein sonst wohl nicht vollzogenes Coming-out und eine Bildung einer schwulen Identität. Das sind vielleicht keine „guten“, aber in einer Lebenslaufperspektive nachvollziehbare Gründe. Spätdiagnosen wie diese dürften kaum durch ein „Mehr“ an Prävention oder Testung verhindert werden. Damit verschiebt sich der Fokus auf die Unterstützung eines „gelingenden“ medizinischen und psychosozialen Umgangs mit der Spätdiagnose. Dies benötigt Ressourcen, gerade auch im Hinblick auf die Entwicklung von Strategien des Copings mit Spätdiagnoseerfahrungen, die weit entfernt davon sind, einer zunehmenden Normalisierung von HIV und Aids zu entsprechen; werden die „alten“ Bilder der Krankheit doch als sehr real und aktuell verkörpert erlebt. Hier sind insbesondere Aidshilfen und andere psychosoziale Träger gefordert, die bei den Spätdiagnose-Befragten der zitierten Studie eine wichtige Rolle spielten, um trotz des jeweils spezifischen biografischen „Sinns“ der Spätdiagnose zu einer „Veralltäglichung“ des Lebens mit HIV zu gelangen. ■

Literatur:

[1] *Ankiersztejn-Bartczak M et al: Factors responsible for incomplete linkage to care after HIV diagnosis: preliminary results from the Test and Keep in Care (TAK) project. HIV Medicine 2015; 16: 88-94*

[2] *Buetikofer S et al: Prevalence and risk factors of late presentation for HIV diagnosis and care in a tertiary referral centre in Switzerland. Swiss Med Wkly 2014; 144: 13961*

[3] *Mensforth S et al: Late diagnosis among our ageing HIV population: a cohort study. J Int AIDS Soc 2014; 17(4 S3): 19692*

[4] *Saracino A et al: Late presentation and loss to follow-up of immigrants newly diagnosed with HIV in the HAART era. J Immigr Minor Health 2014; 16(4): 751-5*

[5] *Scognamiglio P et al: The potential impact of routine testing of individuals with HIV indicator diseases in order to prevent late HIV diagnosis. BMC Infect Dis 2013; 13: 473*

[6] *O'Shea D et al: Late presentation of HIV despite earlier opportunities for detection, experience from an Irish tertiary referral institution. Ir J Med Sci 2013; 182(3): 389-94*

[7] *Spornraft-Ragaller P et al: Analysis of risk factors for late presentation in a cohort of HIV-infected patients in Dresden: positive serology for syphilis in MSM is a determinant for earlier HIV diagnosis. Infection 2013; 41(6): 1145-55*

[8] *Langer PC: Spätdiagnose HIV. Hintergründe und Verbesserungsansätze für die Präventionsarbeit. Deutsche AIDS-Hilfe 2010; http://www.aidshilfe.de/sites/default/files/Abschlussbericht%20Sp%C3%A4tdiagnose%20HIV.pdf*

[9] *Robert-Koch-Institut (RKI), Berlin: HIV-Infektionen und AIDS-Erkrankungen in Deutschland. Epidemiologisches Bulletin 2014: Nr. 26; https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2014/Ausgaben/26_14.pdf?__blob=publicationFile*

[10] *Drewes J et al: 50plushiv. Psychosoziale Aspekte des Älterwerdens mit HIV und Aids in Deutschland; Druck i.V.); Berlin: DAH 2015*

Autoren:
Prof. Dr. Phil C. Langer
Aisha-Nusrat Ahmad, M.A.
Klaus-Jürgen Weber

Institut für Soziologie
Goethe-Universität Frankfurt am Main
E-Mail: langer@soz.uni-frankfurt.de
■1620

Zunahme von Vaginalgeburten bei Frauen mit HIV

Eine Schwangerschaft ist für Frauen, die mit HIV leben, eine besondere Situation, vor allem im Hinblick auf ein potenzielles Risiko der Transmission des HI-Virus auf das Neugeborene. Vor der Einführung der medikamentösen Transmissionsprophylaxe wurden in Europa bei nicht stillenden Müttern ungefähr 15–25% der Kinder mit HIV infiziert. Aus medizinischer Sicht hat sich die Situation jedoch im letzten Jahrzehnt grundlegend verändert. Unter optimalen Umständen liegt das Risiko der HIV-Transmission unter 1%. In der Schweiz ist seit 2009 keine Mutter-Kind-Übertragung von HIV zu verzeichnen.

K. Aebi-Popp, Bern

In der Schweiz entbinden mittlerweile pro Jahr ca. 60 Frauen, die bereits mit HIV leben oder in der Schwangerschaft diagnostiziert werden. Diese Mutter-Kind-Paare werden in der Mutter-Kind-HIV-Kohortenstudie (MoCHiV) registriert und betreut, die seit 2003 direkt eingebunden ist in die Schweizer HIV-Kohortenstudie (SHCS, www.shcs.ch). Viele der Erkenntnisse zum modernen Management der HIV-Infektion wie auch zur Schwangerschaft von Frauen, welche mit HIV leben, basieren auf Forschungsresultaten dieser Kohorten. Doch sind noch lange nicht alle Fragen geklärt. Umso wichtiger ist es, die Frauen, deren Zahl jährlich ansteigt, zur Teilnahme in der Kohorte zu motivieren.

„Opt-out"-Prinzip als Grundsatz

Seit 2003 gilt in der Schweiz das sogenannte „Opt-out"-Prinzip als Grundsatz für den HIV-Test in der Schwangerenvorsorge. Die Durchführung eines HIV-Tests nach der „Opt-out"-Methode bedeutet, dass im Prinzip jede Schwangere auf HIV getestet wird, außer sie lehnt diesen Test explizit ab. Das sogenannte „Opt-in"-Prinzip (d.h., die Schwangere muss über den Test aufgeklärt werden und diesem dann aktiv zustimmen) wird beispielsweise in Deutschland angewendet. Bei diesem Prinzip neigen Frauen vermehrt dazu, auf den Test zu verzichten. Ein Viertel aller Frauen mit HIV (27%), die in der Schweiz in den letzten Jahren entbunden haben, erhielt die HIV-Diagnose durch den HIV-Screeningtest während der Schwangerschaft. Dies belegt auf eindrückliche Weise die Wichtigkeit des Angebots dieser HIV-Testung durch Kliniken und durch alle niedergelassenen Hausärzte und Gynäkologen. Zur Vermeidung der Virustransmission auf das Neugeborene ist zum einen die Kenntnis des HIV-Status der Mutter wichtig, zum anderen steht die Suppression der Viruslast durch die regelmäßige Einnahme von antiretroviralen Medikamenten im Vordergrund. Die kombinierte antiretrovirale Therapie (cART) stellt die effektivste Methode zur Viruslastsenkung in der Schwangerschaft dar. Frauen, die bereits eine cART einnehmen, sollten diese auf jeden Fall in der Schwangerschaft fortführen, ansonsten wird der Beginn in der Regel nach dem ersten Trimenon empfohlen. Die Viruslastsenkung einerseits und die Verträglichkeit der Therapie als Voraussetzung für eine gute Adhärenz andererseits sind entscheidende Kriterien für die Auswahl von geeigneten Medikamenten. Bis anhin gibt es in einem umfassenden internationalen Schwangerschaftsregister erfreulicherweise keine klare Evidenz für erhöhte Fehlbildungsraten durch verschiedene antiretrovirale Substanzen (www.apregistry.com).

KeyPoints

- Der HIV-Test in der Schwangerschaft ist unverzichtbar.
- Eine effektive antiretrovirale Therapie in der Schwangerschaft hat das Ziel, die Viruslast spätestens gegen Ende der Schwangerschaft unter die Nachweisgrenze zu senken.
- Die Spontangeburt wird bei Frauen empfohlen, die eine niedrige/nicht nachweisbare Viruslast haben.
- Die Mutter-zu-Kind-Übertragung von HIV liegt bei optimalen Bedingungen unter 0,5%.

Vaginale Geburt empfohlen

Aus Studien war der protektive Effekt des Kaiserschnittes bekannt.[1, 2] Dieser Effekt ist aber zu vernachlässigen, wenn die HI-Viruslast gegen Ende der Schwangerschaft, also zum Zeitpunkt der Geburt, in einem sehr niedrigen Bereich, optimalerweise unter der Nachweisgrenze, liegt. Dann ist die vaginale Geburt eine sichere Option.[3–6] Der Kaiserschnitt hat, unabhängig von der HIV-Infektion, ein höheres Komplikationsrisiko als eine vaginale Geburt. Es gibt Untersuchungen, die sogar eine erhöhte Komplikationsrate bei einer Kaiserschnittentbindung bei HIV-infizierten Frauen zeigten (v.a. mehr Hämatome und Wundheilungsstörungen),[7] andere Studien konnten dies jedoch nicht bestätigen.[8] Daneben sprechen auch die Erkenntnisse der letzten Jahre aus den Studien zur Entwicklung des Mikrobioms[9] dafür, den Kaiserschnitt streng auf die klaren Indikationen zu begrenzen.

Die vaginale Geburt bei HIV-infizierten Müttern ist in der Schweiz seit 2009 empfohlen, wenn die Schwangere die cART regelmäßig einnimmt, die Viruslast damit supprimiert ist und keine geburtshilflichen Faktoren dagegen sprechen. Die Frage hat sich daher gestellt, inwieweit die Empfehlung das Management verändert hat. Dazu wurden die Daten der Schweizer Kohorte (MoCHiV) im Zeitraum zwischen 2002 und 2014 analysiert. Verglichen wurden Geburten, die vor oder nach 2009 stattfanden.[10] In der Schweiz haben zwischen 2002 und 2014 98% (555/565) der Schwangeren eine cART erhalten und 66% (373/565) wurden unter Einnahme einer cART schwanger. 87% (429/491 mit dokumentierter Viruslast) erreichten das Ziel einer supprimierten Viruslast (<50 copies/ml) zum Zeitpunkt der Geburt.

Erfreulicherweise konnten wir eine Zunahme von 12% auf 30% bei Vaginalgeburten in den Jahren nach 2009 bei HIV-infizierten Frauen verzeichnen. Die Anzahl der elektiven Kaiserschnitte (CS) nahm von 215/311 (69%) vor 2009 auf 121/254 (48%) nach 2009 ab (Abb. 1). 93/121 (77%) der Frauen mit einem elektiven Kaiserschnitt hatten eine supprimierte Viruslast. Die Mutter-zu-Kind-Übertragung von HIV in der Schweiz war über den Zeitraum 2002–2012 0,7% (4/612).

Zusammenfassung

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass sich die Rate der Vaginalgeburten seit 2009 mehr als verdoppelt hat und dies auch in Bezug auf die Vermeidung von Komplikationen, die mit einer Operation verbunden sind, einen Erfolg darstellt. Es bestehen jedoch immer noch mehr Bedenken bei Frauen, die mit HIV leben, eine Spontangeburt oder eine instrumentelle Geburt durchzuführen, auch wenn diese Bedenken bei unseren derzeitigen Kenntnissen bei Frauen mit supprimierter Viruslast unbegründet sind. Gleichzeitig ist die Motivation der Schwangeren zur Teilnahme an der MoCHiV-Kohorte zentral. Nur so können neue Erkenntnisse z.B. zu den Auswirkungen neuer Therapien gewonnen werden, um den Mutter-Kind-Paaren eine sichere und gesunde Zukunft zu ermöglichen. ■

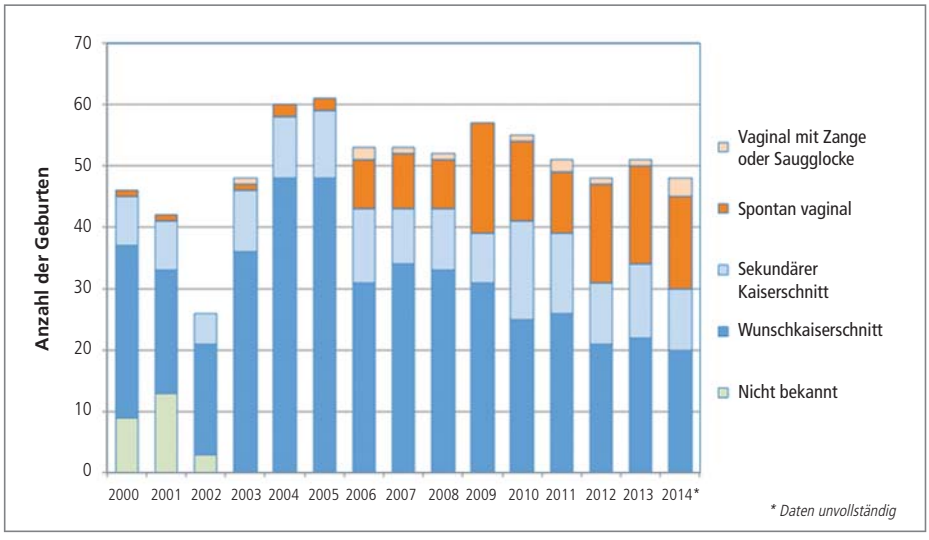


Abb. 1: Zunahme der vaginalen Geburten bei Frauen mit HIV in den Jahren 2000 bis 2014

Literatur:

[1] *Kind C et al: Prevention of vertical HIV transmission: additive protective effect of elective Cesarean section and zidovudine prophylaxis. Swiss Neonatal HIV Study Group. AIDS 1998; 12: 205-210*

[2] *The International Perinatal HIV Group: The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1 - a meta-analysis of 15 prospective cohort studies. N Engl J Med 1999; 340: 977-987*

[3] *Boer K et al: The AmRo study: pregnancy outcome in HIV-1-infected women under effective highly active antiretroviral therapy and a policy of vaginal delivery. BJOG 2007; 114: 148-155*

[4] *Warszawski J et al: Mother-to-child HIV transmission despite antiretroviral therapy in the ANRS French Perinatal Cohort. AIDS 2008; 22: 289-299*

[5] *Townsend CL et al: Low rates of mother-to-child transmission of HIV following effective pregnancy interventions in the United Kingdom and Ireland, 2000-2006. AIDS 2008; 22: 973-981*

[6] *Aebi-Popp K et al: National Guidelines for the prevention of mother-to-child transmission of HIV across Europe - how do countries differ? Eur J Public Health 2013; 23(6): 1053-8*

[7] *Fiore S et al: Higher rates of post-partum complications in HIV-infected than in uninfected women irrespective of mode of delivery. AIDS 2004; 18: 933-938*

[8] *Rodriguez EJ et al: Postoperative morbidity associated with cesarean delivery among human immunodeficiency virus-seropositive women. Am J Obstet Gynecol 2001; 184: 1108-1111*

[9] *Blustein J et al: Time to consider the risks of caesarean delivery for long term child health. BMJ 2015; 350: h2410*

[10] *Aebi-Popp K: Increase in vaginal delivery rates in HIV-infected mothers in Switzerland. SGGG-Jahrestagung, Lugano 2015, Abstract*

Autoren:
Dr. med. Karoline Aebi-Popp
Dr. Christian Raphael Kahlert

Korrespondenz:
Dr. Karoline Aebi-Popp
Universitätsklinik für Infektiologie
Inselspital Bern
E-Mail: mail@aebi-popp.com

Besten Dank an Prof. Dr. Christoph Rudin für die Durchsicht des Artikels!
■1216

Die weltweit wichtigsten Fach-Kongresse.

Dabei sein ist für unsere Redakteure alles. Denn nur wer die international relevanten Fach-Kongresse persönlich miterlebt, kann kompetent und ausführlich darüber berichten. In enger Kooperation mit OEGIT und einem hochkarätigen Editorial Board.

Im JATROS Journal und auf www.universimed.com

UNIVERSIMED
MEDIZIN IM FOKUS

deStaud & DIE LÖWEN

Fachkurzinformation zu Covercorner auf Seite 1
Bezeichnung des Arzneimittels: OLYSIO 150 mg Hartkapseln. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Hartkapsel enthält Simeprevir-Natrium entsprechend 150 mg Simeprevir. Sonstige Bestandteile: Jede Kapsel enthält 78,4 mg Lactose (als Monohydrat). Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat, Hochdisperses Siliciumdioxid, Croscarmellose-Natrium, Gelatine, Titandioxid (E171), Schellack (E904), Eisen(II,III)-oxid (E172). Anwendungsgebiete: OLYSIO ist bei erwachsenen Patienten in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) indiziert. Für die Hepatitis C-Virus (HCV)-genotypspezifische Aktivität, siehe Abschnitte „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung" und „Pharmakodynamische Eigenschaften" der OLYSIO Fachinformation. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Inhaber der Zulassung: Janssen Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B 2340 Beerse, Belgien. Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. ATC-Code: J05AE14. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. (109068)

Fachkurzinformation zu Inserat auf Seite 2
Bezeichnung des Arzneimittels: Remicade 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Qualitative und Quantitative Zusammensetzung Jede Durchstechflasche enthält 100 mg Infliximab. Infliximab ist ein chimärer, human-muriner monoklonaler IgG1-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie in murinen Hybridomzellen hergestellt wird. Nach Rekonstitution enthält jeder ml 10 mg Infliximab. Liste der sonstigen Bestandteile: Sucrose, Polysorbat 80, Natriumdihydrogenphosphat, Dinatriumhydrogenphosphat. Anwendungsgebiete: Rheumatoide Arthritis Remicade ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur: Reduktion der Symptomatik und Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit bei: • erwachsenen Patienten mit aktiver Erkrankung, die nur unzureichend auf krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs), einschließlich Methotrexat, angesprochen haben. • Methotrexat-naive, erwachsene Patienten oder erwachsene Patienten, die nicht mit anderen DMARDs vorbehandelt wurden, mit schwergradiger, aktiver und fortschreitender Erkrankung. Bei diesen Patienten wurde anhand von radiologischen Untersuchungen eine Reduktion der Progressionsrate der Gelenkschäden nachgewiesen. Morbus Crohn bei Erwachsenen: Remicade ist indiziert zur: • Behandlung eines mäßig- bis schwergradig aktiven Morbus Crohn bei erwachsenen Patienten, die trotz eines vollständigen und adäquaten Therapiezyklus mit einem Kortikosteroid und/oder einem Immunsuppressivum nicht angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikationen für solche Therapien haben. • Behandlung von aktivem Morbus Crohn mit Fistelbildung bei erwachsenen Patienten, die trotz eines vollständigen und adäquaten Therapiezyklus mit einer konventionellen Behandlung (einschließlich Antibiotika, Drainage und immunsuppressiver Therapie) nicht angesprochen haben. Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen: Remicade ist indiziert zur Behandlung eines schwergradigen, aktiven Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren, die nicht auf eine konventionelle Therapie einschließlich einem Kortikosteroid, einem Immunmodulator und einer primären Ernährungstherapie angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikationen für solche Therapien haben. Remicade wurde nur in Kombination mit einer konventionellen immunsuppressiven Therapie untersucht. Colitis ulcerosa: Remicade ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Kortikosteroide und 6-Mercaptopurin (6-MP) oder Azathioprin (AZA), unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für solche Therapien haben. Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen: Remicade ist indiziert zur Behandlung der schweren aktiven Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren, die auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Kortikosteroide und 6-MP oder AZA, unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für solche Therapien haben. Ankylosierende Spondylitis: Remicade ist indiziert zur Behandlung der schwerwiegenden, aktiven ankylosierenden Spondylitis bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben. Psoriasis-Arthritis: Remicade ist indiziert zur Behandlung der aktiven und fortschreitenden Psoriasis-Arthritis bei erwachsenen Patienten, wenn deren Ansprechen auf eine vorhergehende krankheitsmodifizierende, antirheumatische Arzneimitteltherapie (DMARD-Therapie) unzureichend gewesen ist. Remicade sollte verabreicht werden - in Kombination mit Methotrexat - oder als Monotherapie bei Patienten, die eine Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat zeigen oder bei denen Methotrexat kontraindiziert ist. Remicade verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis und reduziert die Progressionsrate peripherer Gelenkschäden, wie radiologisch bei Patienten mit polyartikulärem symmetrischem Subtyp der Krankheit belegt wurde. Psoriasis Remicade ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Psoriasis vom Plaque-Typ bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA, nicht angesprochen haben, bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird. Gegenanzeigen: Patienten, bei denen aus der Anamnese eine Überempfindlichkeit gegenüber Infliximab, gegenüber anderen murinen Proteinen oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile bekannt ist. Patienten mit Tuberkulose oder anderen schweren Infektionen wie Sepsis, Abszessen und opportunistischen Infektionen. Patienten mit mäßiggradiger oder schwerer Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse III/IV). Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit: Frauen im gebärfähigen Alter: Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine adäquate Empfängnisverhütung anwenden und diese über mindestens 6 Monate nach der letzten Remicade-Behandlung fortführen. Schwangerschaft: Die recht geringe Anzahl (ungefähr 450) an prospektiv erfassten, Infliximab-exponierten Schwangerschaften mit bekanntem Ausgang, einschließlich einer begrenzten Anzahl (ungefähr 230), die im ersten Trimester exponiert war, zeigte keine unerwarteten Auswirkungen auf den Ausgang der Schwangerschaften. Wegen der TNFα-Hemmung könnte durch die Anwendung von Infliximab während der Schwangerschaft die normale Immunantwort des Neugeborenen beeinflusst werden. Eine Studie zur Entwicklungstoxizität, die an Mäusen mit einem analogen Antikörper durchgeführt wurde, der die funktionelle Aktivität des murinen TNFα selektiv hemmt, lieferte keinen Hinweis auf eine maternale Toxizität, eine Embryotoxizität oder eine Teratogenität. Die verfügbare klinische Erfahrung ist zu begrenzt, um ein Risiko auszuschließen. Eine Verabreichung von Infliximab während der Schwangerschaft wird deshalb nicht empfohlen. Infliximab ist plazentagängig und wurde bis zu 6 Monate im Serum von Säuglingen nachgewiesen, deren Mütter während der Schwangerschaft mit Infliximab behandelt wurden. Somit könnten diese Säuglinge ein erhöhtes Infektionsrisiko haben. Eine Verabreichung von Lebendimpfstoffen an Säuglinge, die in utero Infliximab ausgesetzt waren, ist für 6 Monate nach der letzten während der Schwangerschaft erfolgten Infliximab-Infusion nicht zu empfehlen. Stillzeit Es ist unbekannt, ob Infliximab in die Muttermilch übergeht oder nach der Aufnahme systemisch resorbiert wird. Da Humanimmunglobuline in die Muttermilch übergehen, dürfen Frauen nach der Remicade-Behandlung mindestens 6 Monate lang nicht stillen. Fertilität Es gibt nur ungenügende präklinische Daten, um Rückschlüsse auf die Auswirkungen von Infliximab auf die Fertilität und die Fortpflanzungsfähigkeit zu ziehen. Pharmakotherapeutische Gruppe: Tumornekrosefaktor-alpha(TNFα)-Inhibitoren, ATC-Code: L04AB02. Inhaber der Zulassung: Janssen Biologics B.V., Einsteinweg 101, 2333 CB Leiden, Niederlande Abgabe: Rezept- und apothekenpflichtig. Stand der Information: April 2015. Weitere Angaben zu Dosierung und Art der Anwendung, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, Nebenwirkungen, Überdosierung, Pharmakologische Eigenschaften und Pharmazeutische Angaben sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Fachkurzinformation zu Inserat auf Seite 29
BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: Humira 40 mg Injektionslösung in Fertigspritze, Humira 40 mg Injektionslösung im Fertigpen, Humira 40 mg/0,8 ml Injektionslösung zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen ZUSAMMENSETZUNG: Jede Einzeldosis-Fertigspritze mit 0,8 ml enthält 40 mg Adalimumab. Jede Einzeldosis mit 0,8 ml des Fertigpens enthält 40 mg Adalimumab. Jede Einzeldosis-Durchstechflasche mit 0,8 ml enthält 40 mg Adalimumab. Adalimumab ist ein rekombinanter humaner monoklonaler Antikörper, der in Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters exprimiert wird. ANWENDUNGSGEBIETE: Humira 40 mg/0,8 ml Injektionslösung zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen, Humira 40 mg Injektionslösung in Fertigspritze, Humira 40 mg Injektionslösung im Fertigpen: Juvenile idiopathische Arthritis : Polyartikuläre 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 (zur Wirksamkeit bei der Monotherapie siehe Abschnitt 5.1). 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 (siehe Abschnitt 5.1). Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen: Humira ist indiziert zur Behandlung der schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen (ab dem Alter von 4 Jahren), die nur unzureichend auf eine topische Therapie und Phototherapien angesprochen haben oder für die diese Therapien nicht geeignet sind. 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. Zusätzliche Indikationen nur für Humira 40 mg Injektionslösung in Fertigspritze und Humira 40 mg Injektionslösung im Fertigpen: 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. Axiale Spondyloarthritis: Ankylosierende Spondylitis (AS): Humira ist indiziert zur Behandlung der schweren aktiven ankylosierenden Spondylitis bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben. Axiale Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS: Juli 2015 2 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 (siehe Abschnitt 5.1) 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. Hidradenitis suppurativa (Acne inversa): Humira ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Hidradenitis suppurativa (HS) bei erwachsenen Patienten, die unzureichend auf eine konventionelle systemische HS-Therapie ansprechen. 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. 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 gegenüber einer solchen 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, Polysorbat 80, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS: AbbVie Ltd, Maidenhead, SL6 4UB, Vereinigtes Königreich VERTRETUNG DES ZULASSUNGSINHABERS IN ÖSTERREICH: AbbVie GmbH, Wien VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT: NR, apothekenpflichtig. PHARMAKOTHERAPEUTISCHE GRUPPE: Immunsuppressiva, Tumornekrosefaktor alpha (TNF-alpha)-Inhibitoren. 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: 07/2015

Fachkurzinformation zu Inserat auf Seite 31
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, Polysorbat 80. Anwendungsgebiete: Colitis ulcerosa: Entyvio ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNFα)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen. Morbus Crohn: Entyvio ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven 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 Leukoenzephalopathie (PML). Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, selektive Immunsuppressiva, ATC-Code: L04AA33. Inhaber der Zulassung: Takeda Pharma A/S, Dybendal Alle 10, 2630 Taastrup, Dänemark. Abgabe: rezept- und apothekenpflichtig. Informationen zu Besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. [04. 2014]

Fachkurzinformation zu Inserat auf Seite 37
Harvoni® 90 mg/400 mg Filmtabletten Pharmakotherapeutische Gruppe: Direkt wirkendes antivirales Mittel, ATC-Code: noch nicht zugewiesen. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält 90 mg Ledipasvir und 400 mg Sofosbuvir. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 156,8 mg Lactose (als Monohydrat) und 261 Mikrogramm Gelborange-S-Aluminiumsalz. Tablettenkern: Copovidon, Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) Filmüberzug: Poly(vinylalkohol), Titandioxid, Macrogol 3350, Talkum, Gelborange-S-Aluminiumsalz (E110). Anwendungsgebiete: Harvoni wird bei Erwachsenen zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) angewendet. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile. Gleichzeitige Anwendung mit Rosuvastatin oder Johanniskraut (Hypericum perforatum). 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 Harvoni 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 2015

Fachkurzinformation zu Inserat auf Seite 56
BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: Viekirax 12,5 mg/75 mg/50 mg Filmtabletten ZUSAMMENSETZUNG: Jede Filmtablette enthält 12,5 mg Ombitasvir, 75 mg Paritaprevir und 50 mg Ritonavir. ANWENDUNGSGEBIETE: Viekirax wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation). Zur spezifischen Aktivität gegen die verschiedenen Genotypen des Hepatitis-C-Virus (HCV) siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation. GEGENANZEIGEN: Überempfindlichkeit gegen einen der Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile. Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C). Anwendung ethinylestradiolhaltiger Arzneimittel wie etwa die in den meisten oralen Kombinationskontrazeptiva oder kontrazeptiven Vaginalringen enthaltenen. Arzneimittel, deren Abbau und Ausscheidung stark von CYP3A abhängen und bei denen ein erhöhter Wirkstoffspiegel im Plasma mit schwerwiegenden Ereignissen vergesellschaftet ist, dürfen nicht zusammen mit Viekirax verabreicht werden. Beispiele für CYP3A4-Substrate sind: Alfuzosinhydrochlorid, Amiodaron, Astemizol, Terfenadin, Chinidin, Cisaprid, Colchicin bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung, Ergotamin, Dihydroergotamin, Ergometrin, Methylergometrin, Fusidinsäure, Lovastatin, Simvastatin, Atorvastatin, oral angewendetes Midazolam oder Triazolam, Pimozid, Quetiapin, Salmeterol, Sildenafil (bei Behandlung einer pulmonalen arteriellen Hypertonie), Ticagrelor. Bei gleichzeitiger Anwendung von Viekirax mit oder ohne Dasabuvir mit Arzneimitteln, die starke oder moderate Enzyminduktoren sind, ist zu erwarten, dass die Plasmakonzentrationen von Ombitasvir, Paritaprevir und Ritonavir sinken und ihre therapeutische Wirkung reduziert ist; sie dürfen nicht zusammen angewendet werden. Beispiele kontraindizierter starker oder moderater Enzyminduktoren sind: Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Efavirenz, Nevirapin, Etravirin, Enzalutamid, Johanniskraut (Hypericum perforatum), Mitotan, Rifampicin. Bei gleichzeitiger Anwendung von Viekirax mit oder ohne Dasabuvir mit Arzneimitteln, die starke Inhibitoren von CYP3A4 sind, ist zu erwarten, dass die Plasmakonzentrationen von Paritaprevir ansteigen; sie dürfen daher nicht zusammen mit Viekirax angewendet werden. Beispiele kontraindizierter starker CYP3A4-Inhibitoren sind: Clarithromycin, Telithromycin, Cobicistat, Conivaptan, Indinavir, Lopinavir/Ritonavir, Saquinavir, Tipranavir, Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol. SONSTIGE BESTANDTEILE: Tablettenkern: Copovidon, Tocofersolan, Propylenglykolmonolaurat, Sorbitanlaurat, Hochdisperses Siliciumdioxid (E 551), Natriumstearylfumarat. Filmüberzug: Poly(vinylalkohol) (E 1203), Polyethylenglykol 3350, Talkum (E 553b), Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid (E 172). NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS: AbbVie Ltd, Maidenhead, SL6 4XE, Vereinigtes Königreich VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT: Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten PHARMAKOTHERAPEUTISCHE GRUPPE: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung; direkt wirkende antivirale Mittel, ATC-Code: noch nicht zugewiesen Informationen zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. STAND DER INFORMATION: 01/2015

BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: Exviera 250 mg Filmtabletten ZUSAMMENSETZUNG: Jede Filmtablette enthält 250 mg Dasabuvir (als Natrium-Monohydrat). Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 44,94 mg Lactose (als Monohydrat). ANWENDUNGSGEBIETE: Exviera wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation). Zur spezifischen Aktivität gegen die verschiedenen Genotypen des Hepatitis-C-Virus (HCV) siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation. GEGENANZEIGEN: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Anwendung ethinylestradiolhaltiger Arzneimittel wie etwa die in den meisten oralen Kombinationskontrazeptiva oder kontrazeptiven Vaginalringen enthaltenen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Exviera mit Arzneimitteln, die starke oder moderate Enzyminduktoren sind, ist zu erwarten, dass die Dasabuvir-Plasmakonzentrationen sinken und seine therapeutische Wirkung reduziert ist. Beispiele kontraindizierter Induktoren sind Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Efavirenz, Nevirapin, Etravirin, Enzalutamid, Johanniskraut (Hypericum perforatum), Mitotan, Rifampicin. Arzneimittel mit starken CYP2C8-hemmenden Eigenschaften können zu einer erhöhten Plasmakonzentration von Dasabuvir führen und dürfen nicht zusammen mit Exviera verabreicht werden. Ein Beispiel kontraindizierter CYP2C8-Inhibitoren ist Gemfibrozil. Exviera wird zusammen mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir angewendet. Zu den Kontraindikationen für Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir siehe die entsprechende Fachinformation. SONSTIGE BESTANDTEILE: Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose (E 460(i)), Lactose-Monohydrat, Copovidon, Croscarmellose-Natrium, Hochdisperses Siliciumdioxid (E 551), Magnesiumstearat (E 470b). Filmüberzug: Poly(vinylalkohol) (E 1203), Titandioxid (E 171), Polyethylenglycol 3350, Talkum (E 553b), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H2O (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172), Eisen(II,III)-oxid (E 172). NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS: AbbVie Ltd, Maidenhead, SL6 4XE, Vereinigtes Königreich VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT: Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten PHARMAKOTHERAPEUTISCHE GRUPPE: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung; direkt wirkende antivirale Mittel, ATC-Code: noch nicht zugewiesen Informationen zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. STAND DER INFORMATION: 01/2015

schulterwurf

ÄRZTE OHNE GRENZEN SUCHT ÄRZTE OHNE GRENZEN

Ärzte ohne Grenzen sucht dringend **Psychologen** und **Psychologinnen**, sowie **Psychotherapeuten** und **Psychotherapeutinnen**.

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

Infos:
www.aerzte-ohne-grenzen.at/psychologen-und-psychotherapeuten
hrm.vienna@vienna.msf.org

abbvie

Das neue Gesicht der HCV-THERAPIE

viekirax®
Ombitasvir/ Paritaprevir/
Ritonavir Filmtabletten

exviera®
Dasabuvir
Filmtabletten

Fachkurzinformation zu Inserat siehe Seite 54

ATHCV150077,06022015

AbbVie GmbH, Lemböckgasse 61/3. OG, 1230 Wien, Austria, www.abbvie.com