



Österreichische Gesellschaft für
Infektionskrankheiten und Tropenmedizin

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

JATROS

Medizinisches Fachjournal

**Infektiologie &
Gastroenterologie-Hepatologie**

2015/4

AASLD 2015

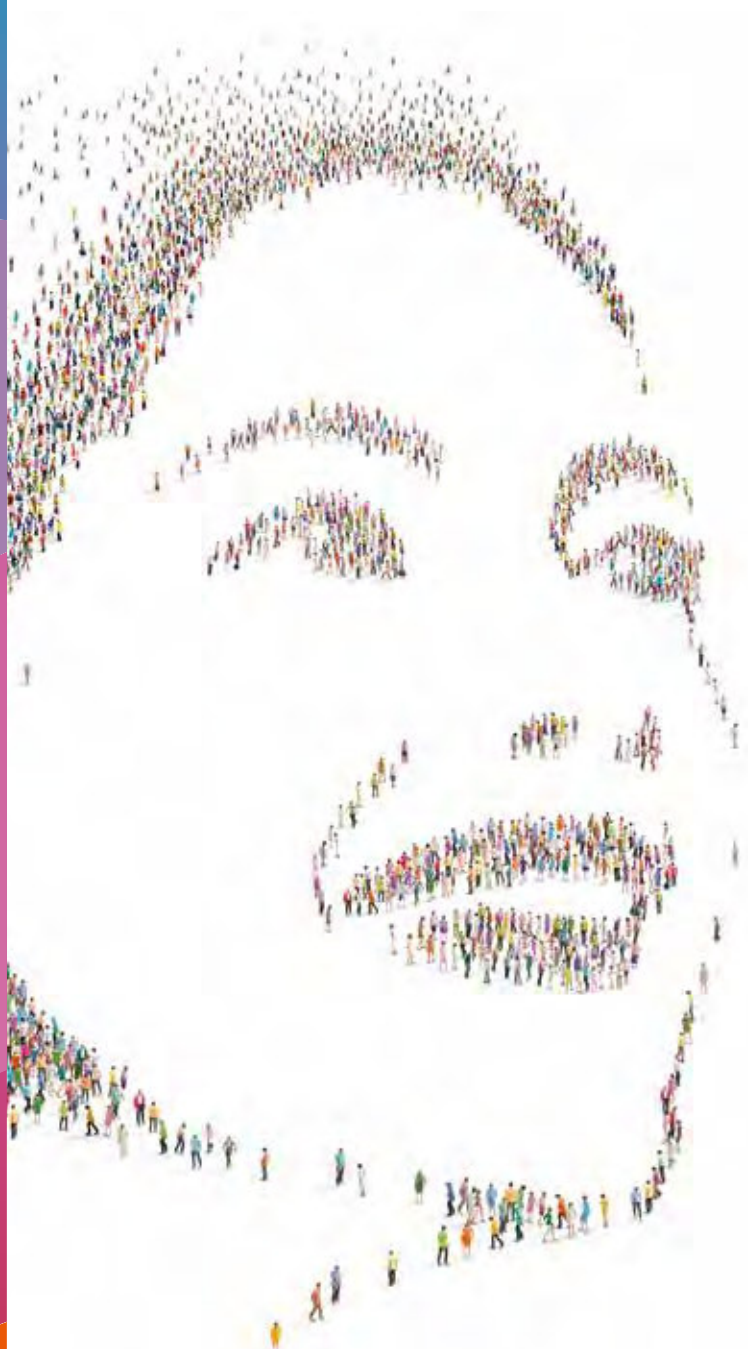
Neue Ansätze in der Therapie der Hepatitis B

ab Seite 34



Facharztinformationen siehe Seite XX

Die Hepatitis C-Therapie von AbbVie: Denn jeder Patient zählt!



Bis zu

100%
SVR*

im großen und robusten Studienprogramm^{1,2}

EASL Guidelines Empfehlung als Therapie
für Genotyp 1 und Genotyp 4^{**3}

**JETZT
GELBE BOX
(RE1)^{***}**

* 95-100 % SVR für GT1-Patienten und 100 % SVR für GT4-Patienten ohne Zirrhose. ** für GT1-Patienten einschließlich kompensierter Zirrhose und GT4-Patienten ohne Zirrhose.

*** Die AbbVie Hepatitis C Therapie ist seit 1.10.2015 in der gelben Box (RE1) des Erstattungskodex verschreibbar.

1. Fachinformation viekirax, Stand Juli 2015; 2. Fachinformation exviera, Stand Juli 2015; 3. EASL Guidelines 2015

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

Infektiologie



Osterreichische Gesellschaft für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin

Welche Infektionen betreffen besonders Flüchtlinge? **6**

Diagnostik und Management von Protheseninfektionen **10**



Influenza – Prophylaxe und Therapie der Grippe **15**

M. Redlberger-Fritz, Wien



Schutz gegen anogenitale und kutane HPV-Neoplasien **18**

R. Kirnbauer, Wien



Onkolytische Virustherapie bei Malignomen **21**

M. Bergmann, J. Längle, Wien

HIV/Aids

EACS 2015

HIV-Therapie – State of the Art: neue Guidelines und Konzepte **24**

Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin

„All in one“ **27**

EACS 2015

Gesundheit jenseits der HIV-Nachweisgrenze **30**



Frauen und Neuro-Aids **32**

G. Arendt, Düsseldorf

Hepatologie



AASLD 2015

Neue Ansätze zur HBV-Therapie und neue HCV-Kombinationstherapien **34**

P. Ferenci, Wien



Arzneimittelinteraktionen in der Therapie der Hepatitis C **37**

H. Zoller, Innsbruck



Parasitosen der Leber **39**

I. Müller-Stöver, Düsseldorf

Gastroenterologie

UEGW 2015

Adipositas, gastrointestinale Tumoren und Ösophaguskarzinom **44**

UEGW 2015

Morbus Crohn: gute Erfahrungen mit Vedolizumab **48**



CED: Behandlung mittels Biosimilars **50**

C. Dejaco, Wien



Zöliakie und Glutensensitivität **52**

H. Vogelsang, Wien

Impressum

Herausgeber: Universimed Cross Media Content GmbH, Markgraf-Rüdiger-Straße 6–8, 1150 Wien. office@universimed.com. Geschäftsführung: Dr. med. Bartosz Chlap, MBA. Tel.: 01/876 79 56. Fax: DW 20. Chefredaktion: Mag. Thomas Schindl. E-Mail: thomas.schindl@universimed.com. Redaktion: Dr. Rita Rom. Externer Redakteur: Dr. Norbert Hasenöhl. 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. Fotnachweis: 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. Versandkosten. 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.





P. Ferenci, Wien



H. Tilg, Innsbruck

Liebe Leserinnen und Leser!

In dieser Ausgabe von *JATROS Infektiologie & Gastroenterologie-Hepatology* präsentieren wir Ihnen hochaktuelle Berichterstattung vom Kongress der American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), der heuer von 13. bis 17. November in San Francisco stattfand.

Besonders erfreulich ist die Nachricht, dass nunmehr an vielversprechenden neuen Ansätzen zur Therapie der viralen Hepatitis B geforscht wird. Erste Ergebnisse dazu wurden im Rahmen des AASLD-Kongresses vorgestellt, die Sie in unserer Coverstory ab Seite 34 nachlesen können.

Einer der neuen Therapieansätze umfasst den Einsatz von RNA-Interferenz(RNAi)-Technologie zur Elimination der ccc(„covalently closed circular“)-DNA des Hepatitis-B-Virus (HBV), um dadurch den dauerhaften Verbleib der Viren in der Leber zu unterbinden. Sollte dies gelingen, wird die Notwendigkeit einer Langzeittherapie zur Unterdrückung der HBV-Replikation in Zukunft nicht mehr gegeben sein. Ein weiterer Ansatz besteht in der Kombination der RNAi-Technologie mit dem CRISPR(„clustered regularly interspaced short palindromic repeats“)/Cas9-System, einer Methode zur Modifikation des Genoms auf zellulärer Ebene. Und auch der Zugang, die Verkapselung von HBV-RNA bei der Translation des HBV-Genoms durch Core-Protein-Hemmer zu unterbinden, ist eine Erfolg versprechende Methode.

Die 23. United European Gastroenterology Week (UEGW), von der wir in dieser Ausgabe ebenfalls berichten, wurde heuer von 24. bis 28. Oktober in Barcelona abgehalten. Einige der Highlights umfassten neue Erkenntnisse über den Zusammenhang von Adipositas und gastrointestinalen Krebserkrankungen, politische Maßnahmen im Kampf gegen Fehlernährung sowie neue Methoden beim Screening auf Ösophaguskarzinome – nachzulesen ab Seite 44.

In seinem lesenswerten State-of-the-Art-Artikel, der auf einen Vortrag bei der diesjährigen ÖGGH-Jahrestagung zurückgeht, fasst Univ.-Prof. Dr. Harald Vogelsang ab Seite 52 den aktuellen Stand des Wissens zum Thema Zöliakie und Glutensensitivität zusammen.

Wir wünschen Ihnen eine spannende und informative Lektüre sowie erholsame Feiertage und alles Gute für 2016!

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. Bogner, Krams; 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



F. Thalhammer, Wien

Liebe Kolleginnen, liebe Kollegen!

Schlagartig sind Infektionen wieder in den Mittelpunkt des Geschehens gerückt. Mit der großen Zahl an Flüchtlingen und Asylanten sowie dem Auftreten von importierten Impfpoliofällen in Deutschland sind Infektionen und Infektionskrankheiten Diskussions- und Nummer eins geworden.

In Zusammenarbeit mit dem Bundesministerium für Gesundheit – hier sei SCⁱⁿ Univ.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Pamela Rendi-Wagner genannt – und dem deutschen Robert-Koch-Institut hat die Österreichische Gesellschaft für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin (ÖGIT) eine Zusammenfassung der wichtigsten Infektionen bei dieser Patientengruppe publiziert. Diese finden Sie im vorliegenden Heft und sie kann auch als PDF-Datei von der Homepage der Gesellschaft (www.oegit.eu) kostenfrei heruntergeladen werden.

Einen Schwerpunkt haben wir in diesem Heft einem schwierigen, aber wichtigen Thema gewidmet: den Protheseninfektionen. Dazu waren von infektiologischer Seite Priv.-Doz. Dr. Andrej Trampuz und von orthopädisch-chirurgischer Seite Priv.-Doz. Dr. Tobias Winkler, beide vom Zentrum für muskuloskeletale Chirurgie der Charité in Berlin, bei einem „Gift-Tag“ in Wien zu Gast.

Die Vorbereitungen für unsere Jubiläums-Jahrestagung haben schon längst begonnen. Vergessen Sie daher nicht, sich die Zeit vom 27. bis 30. April 2016 für den 10. Österreichischen Infektionskongress zum Thema „Infektionskrankheiten 2016 – neue Herausforderungen & Therapien“ freizuhalten. Wie in den letzten Jahren findet unsere Jahrestagung im Brandlhof, Saalfelden, statt.

Auch infektiologisch-medizinisch ist der Herbst spannend geworden, da sich mit der Einführung neuer MRSA- sowie MRGN-Antibiotika neue Möglichkeiten auftun. Allerdings ist bezüglich der Indikationen heiteres Nischensuchen angesagt sowie der Mut, über den Tellerrand der Fachinformation hinauszublicken. Die ÖGIT ist als Fachgesellschaft auch dazu berufen und berechtigt, das zu tun, d.h., sich zum „Stand der medizinischen Wissenschaft“ zu äußern, der letztlich – auch jenseits der Fachinformation – über die Therapieindikation und die jeweils notwendige Dosierung entscheidet. Gemeinsam mit Univ.-Prof. Dr. Helmut Ofner von der Rechtswissenschaftlichen Fakultät der Universität Wien wird die ÖGIT dazu dem-nächst ein entsprechendes Statement publizieren.

Für fortbildungshungrige Kolleginnen und Kollegen bietet der Herbst zahlreiche, breit gefächerte Möglichkeiten (siehe z.B. www.infektiologie.co.at), um DFP-Punkte zu sammeln.

Mit herzlichen Grüßen

Ihr

Florian Thalhammer

Präsident der ÖGIT

PS: Ab 2016 findet der „Gifftige Samstag“ im Van-Swieten-Saal der Medizinischen Universität Wien, Van-Swieten-Gasse 1a, 1090 Wien, statt!

Wissenschaftlicher Beirat – Infektiologie

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

Welche Infektionen betreffen besonders Flüchtlinge?

Unter Flüchtlingen kann es zum Auftreten schwerer, bei uns seltener, zum Teil mit der Fluchtreise assoziierter Erkrankungen kommen. Daher sollte medizinisches Personal, das Flüchtlinge betreut, auf einige dieser für Österreich ungewöhnlichen Erkrankungen, die einer raschen infektiologischen Diagnostik und sachkundigen Therapie bedürfen, vorbereitet sein.

Flüchtlinge erkranken wesentlich häufiger an ganz gewöhnlichen Infektionen (grippaler Infekt, Kinderkrankheiten, Harnwegsinfektionen, Pneumonien etc.), wie sie auch in der heimischen Bevölkerung auftreten, als an einer bei uns ungewöhnlichen Erkrankung. Wegen des durch die Flucht oftmals reduzierten Allgemeinzustandes und der Unterbringung in Gemeinschaftseinrichtungen haben Flüchtlinge ein potenziell erhöhtes Risiko, sich mit den entsprechenden Erregern zu infizieren. Außerdem besteht bei Flüchtlingen häufig auch kein ausreichender Schutz gegen impfpräventable Krankheiten. In Tabelle 1 sind Informationen (Inkubationszeit, Symptome, Übertragungswege etc.) über die wichtigsten hier infrage kommenden Erkrankungen angeführt. Weiters ist angegeben, in welchen Ländern sie vorkommen. Allerdings können manche der Erkrankungen auch auf der Flucht selbst und somit unabhängig von einer Exposition im Herkunftsgebiet übertragen werden.

Ungewöhnliche Infektionen

Ausgehend von einzelnen Fällen der in Tabelle 1 angeführten Erkrankungen ist eine Ausbreitung in die Allgemeinbevölkerung sehr unwahrscheinlich! Einzelne Übertragungen sind bei engem Kontakt aber dennoch möglich.

All diesen Erkrankungen ist gemein, dass sie mit unspezifischen grippeähnlichen Symptomen wie Fieber, all-

gemeinem Krankheitsgefühl, Muskel- und Gelenkschmerzen beginnen. Vor allem in frühen Krankheitsstadien sind sie daher allein durch die klinischen Symptome weder von anderen banaleren Erkrankungen noch voneinander abgrenzbar. Bei der Diagnose sind daher insbesondere auch Inkubationszeiten relativ zum Zeitpunkt des Verlassens des Herkunftslandes und – bei auf der Flucht übertragbaren Infektionen – der Einreise nach Österreich zu berücksichtigen.

Um ausschließen oder bestätigen zu können, dass es sich bei einer Erkrankung um eine dieser akut behandelungsbedürftigen Infektionen handelt, sollte eine diagnostische Klärung und Therapie des zunächst unklaren Fiebers bei einem Flüchtling unter Berücksichtigung der entsprechenden Umstände (wie Inkubationszeit, Herkunftsland, Fluchtroute und Fluchtumstände) umgehend eingeleitet werden. Erforderlichenfalls sollte Rat von einem Infektionsspezialisten eingeholt werden.

Vorgehen bei Malariaverdacht

Bei Herkunft aus einem oder Transit durch ein Malariaendemiegebiet ist bei Flüchtlingen mit Fieber ohne andere ermittelbare Ursache unter diesen Krankheiten die Diagnose Malaria bei Weitem am wahrscheinlichsten, und eine entsprechende Diagnostik und gegebenenfalls Therapie ist vorzuziehen. Bei Malariaverdacht sollte

rasch eine entsprechende Malariadiagnostik veranlasst werden (dicker Tropfen, Blutausschick etc.). Der Einsatz von Schnelltests ist in diesem Kontext nicht ausreichend. Prinzipiell sind bei Malariaverdacht aber auch die anderen aufgelisteten Infektionen in Betracht zu ziehen. Auch Koinfektionen können vorkommen.

Über die in der Tabelle aufgelisteten Erkrankungen hinaus ist bei Flüchtlingen unabhängig vom Herkunftsland grundsätzlich damit zu rechnen, dass Gastroenteritiden, bedingt durch Trinkwasser und Lebensmittel aus unsicheren Quellen, sowie Atemwegserkrankungen, bedingt durch Unterkühlung und dicht gedrängte Reise- oder Lebensbedingungen, auftreten können. Auch ist mit Fällen von parasitären Erkrankungen wie Skabies und die Besiedelung mit Kleiderläusen aufgrund schlechter hygienischer Verhältnisse zu rechnen.

Empfehlungen

Das österreichische Gesundheitsministerium empfiehlt, alle Personen, die in Erstaufnahmezentren aufgenommen werden, gemäß dem aktuellen Österreichischen Impfplan zu impfen. Dabei sollen prioritär die Impfungen gegen Masern/Mumps/Röteln und gegen Diphtherie/Tetanus/Polio/Pertussis verabreicht werden, außerdem bei Unterbringung in Erstaufnahmezentren oder Ähnlichem unter engen Wohnverhältnissen Meningokokken ACWY.



Colistin Forest

Trockenstechampullen mit Lösungsmittel

Umfassende Therapie bei
Pseudomonas aeruginosa

Therapiegerechte Packungsgröße inklusive
Lösungsmittel sowie kostenlose Zusatzlieferrung
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 mit bekannter Wirkung: 1 Lösungsmittelampulle enthält 27 mg Natriumchlorid (entsprechend 0,46 mmol Na+) in 3 ml Lösung (Wasser für Injektionszwecke). **Sonstige Bestandteile:** Eine Ampulle mit Lösungsmittel enthält 27 mg Natriumchlorid (entsprechend 0,46 mmol Na+) in 3 ml wässriger Lösung. **Anwendungsgebiete: Systemisch:** Colistin Forest parenteral angewendet ist bei Erwachsenen und Kindern, einschließlich Neugeborener, zur Behandlung schwerer, durch bestimmte aerobe gramnegative Erreger verursachter Infektionen indiziert, sofern für die Patienten nur begrenzte Therapieoptionen zur Verfügung stehen (siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 4.8 und 5.1 der veröffentlichten Fachinformation). **Aerosoltherapie:** Colistin Forest als Aerosoltherapie ist bei erwachsenen Patienten und Kindern mit zystischer Fibrose zur Behandlung chronischer pulmonaler Infekte indiziert, die durch Pseudomonas aeruginosa verursacht werden (siehe Abschnitt 5.1 der veröffentlichten Fachinformation). Die offiziellen Richtlinien zur sachgemäßen Anwendung von Antibiotika sind zu beachten. **Gegenanzeigen:** Colistin darf nicht angewendet werden bei: Überempfindlichkeit gegen Colistin, andere Polymyxine oder einen der in Abschnitt 6.1 der veröffentlichten Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile. Frühgeborene. Zusätzliche Gegenanzeigen bei systemischer Anwendung: Schwere kardiogene Ödeme; die intravenöse Injektion ist kontraindiziert, da Konzentrationspitzen eine neuromuskuläre Blockade mit Atemlähmung auslösen können. **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



Alter	Erkrankung (Pathogen)	Inkubationszeit	Symptome, klinische Hinweise			Mensch-zu-Mensch-Übertragung?	Ausbreitungsrisiko in österreichischen Gemeinschaftseinrichtungen?	Gesetzliche Meldepflicht an die zuständige Bezirksverwaltungsbehörde	Auf dem Fluchtweg erwerbbar?	Vorkommen, Endemiegebiete						
			Fieber, allg. Krankheitsgefühl	Hautmanifestationen	Sonstige Hinweise und Symptome					Eritrea/Horn von Afrika	Subsahara-Afrika	Russ. Föderation und Georgien	Pakistan und Afghanistan	Syrien und Irak	Länder des westl. Balkans	
Alle Altersgruppen	Malaria (u.a. Plasmodium falciparum)	7–50 und mehr Tage, je nach Erreger	Ja; Fieber in Schüben	Nein	Oft auch gastrointestinale Symptome	Nein	Nein	E ¹ , T ²	Nur in Endemieländern	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein	
	Läuserückfallfieber (Borrelia recurrentis)	5–15 Tage	Ja; Fieber in Schüben	Kratzspuren; Petechien möglich	Ggf. akuter Kleiderlausbefall; häufig neurologische Symptome, Ikterus	Nein	Gering (via Kleiderlaus)	Nein	Ja	Ja	Selten, nur Sudan	Nein	Selten	Nein	Nein	
	Fleckfieber/Flecktyphus (Rickettsia prowazekii)	1–2 Wochen	Ja; Fieber in Schüben	Kratzspuren; makulöses Exanthem, teilw. konfluierend (bevorzugt am Rumpf)	Ggf. akuter Kleiderlausbefall; im Verlauf Somnolenz	Nein	Gering (via Kleiderlaus)	V ³ , E ¹ , T ²	Ja	Ja	Zentral- und Ostafrika	Selten	Ja	Selten	Nein	
	Typhus (Salmonella typhi)	3–60 Tage, meist 8–14 Tage	Ja; kontinuierliches Fieber	Selten Roseolen (meist am Bauch)	Geblähtes Abdomen, Obstipation, Somnolenz, oft relative Bradykardie	Über fäkal kontaminierte Lebensmittel	Über fäkal kontaminierte Lebensmittel	V ³ , E ¹ , T ²	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
	Amöbenleberabszess (Entamoeba histolytica)	Tage bis Monate	Ja	Nein	Schmerzen in Lebergegend	Über fäkal kontaminierte Lebensmittel	Über fäkal kontaminierte Lebensmittel	Nein	Ja	Ja	Zentral- und Ostafrika	Selten, nur Georgien	Ja	Selten	Selten	
	Viszerale Leishmaniose (Leishmania-Protozoen)	2–6 Monate oder länger	Ja	Nein	Verlauf akut oder subakut; Hepatosplenomegalie, Panzytopenie	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja	Teile Ostafrikas	Selten, nur Georgien	Selten	Vor allem Irak	Selten	
	Lassafieber (Lassavirus)	6–21 Tage	Ja	Eher nein	Hämorrhagien möglich	Ja, inkl. nosokomial	Möglich (v.a. im pflegerischen Kontext)	V ³ , E ¹ , T ²	Nur in Endemieländern	Nein	Nur Westafrika (inkl. Nigeria)	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
	Krim-Kongo-Fieber (CCHF-Virus)	1–12 Tage	Ja; meist kontinuierlich hohes Fieber	Petechien häufig	Relative Bradykardie, Durchfall möglich	Ja, inkl. nosokomial	Möglich (v.a. im pflegerischen Kontext)	V ³ , E ¹ , T ²	Nur in Endemieländern	Nur Äthiopien	Ja	Ja	Ja	Ja	Nur Irak	Ja
	Meningitis durch Neisseria meningitidis	1–12 Tage	Ja	Häufig Petechien, Ekchymosen	Nackensteifigkeit, Somnolenz	Ja	Ja	E ¹ , T ²	Ja	Weit verbreitet vorkommend	Vor allem Sahelzone	Weit verbreitet vorkommend				
	Leptospirose (Leptospira interrogans)	Meist 5–14 Tage	Ja	Selten	Ikterus mit konjunktivalen Injektionen, Meningitiszeichen, Bluthusten	Nein	Nein	V ³ , E ¹ , T ²	Ja	Weit verbreitet vorkommend						
Tetanus (Clostridium tetani)	Meist 3–14 Tage	Selten Fieber	Nein	Schmerzhafte Spasmen, Risus sardonius, Trismus, Dysphagie	Nein	Nein	Nein	Ja								
Tuberkulöse Meningitis (Mycobacterium tuberculosis)	Wochen bis Monate	Ja	Nein	Somnolenz, Kopfschmerz, Bewusstseinsstörungen, tw. Nackensteifigkeit	Ja (Kleinkinder i.d. Regel nicht infektiös)	Ja (Kleinkinder i.d. Regel nicht infektiös)	E ¹ , T ²	Ja								
Vor allem Kleinkinder/Neugeborene	Andere bakterielle Meningitiden (z.B. durch Haemophilus influenzae B)	Wenige Tage	Ja	Nein	Nackensteifigkeit, Somnolenz	Unter ungeimpften Kindern	Unter ungeimpften Kindern	E ¹ , T ²	Ja							

1 E = Meldepflicht bei Erkrankung; 2 T = Meldepflicht bei Todesfall; 3 V = Meldepflicht bei Verdacht

In der Tabelle aufgelistet sind nur Infektionen, die

- in Österreich nur sehr selten auftreten UND
- mit einem akuten Krankheitsbild einhergehen, welches ggf. bei einer einmaligen Untersuchung auffallen könnte, UND
- unbehandelt mit einer hohen Letalität einhergehen können UND
- eine lange Inkubationszeit oder einen langen Krankheitsverlauf haben oder auf der Flucht erworben werden können.

Die folgenden Erkrankungen sind in der Tabelle nicht aufgeführt, obwohl auch diese unter Flüchtlingen vorkommen können und grundsätzlich differenzialdiagnostisch zu bedenken sind:

- wegen subakuten Verlaufes oder nicht vorhandenem Mensch-zu-Mensch-Übertragungsrisiko: Brucellose, murine Fleckfieber, Alt-Welt-Phlebovirose, 5-Tage-Fieber, Bilharziose, Filariose, Zecken-Rückfallfieber
- weil auch in Österreich nicht selten: Lungentuberkulose, Tularämie, Shigellose, Paratyphus, Hepatitis A, FSME, Masern, Varizellen, Septikämien sekundär zu Wundinfektionen (inkl. Milzbrand), Giardiasis und andere Gastroenteritiden
- weil Inkubationszeit sehr kurz und Übertragung auf der Reise unwahrscheinlich oder unmöglich: Dengue-Fieber, Chikungunya-Fieber, Gelbfieber, Cholera, Ebola-Fieber, Marburg-Fieber, Beulenpest/Pestsepsis
- (unbehandelte) HIV-Infektionen und daraus resultierende opportunistische Erkrankungen
- Hautinfektionen: Lepra, Mykosen, Skabies

Tab. 1: Akut behandlungsbedürftige, für Österreich ungewöhnliche Infektionskrankheiten, die bei Flüchtlingen auftreten können (Stand: Oktober 2015)

Tuberkulose ist in vielen Herkunftsländern von Asylsuchenden häufiger als in Österreich. Eine Flucht birgt weitere Expositions-/Infektionsrisiken und Belastungen. Diese sowie eine eingeschränkte Immunabwehr begünstigen die Reaktivierung einer latenten tuberkulösen Infektion.

Nach Auskunft der AGES (Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit) wurden bei einigen wenigen Flüchtlingen ESBL-bildende Shigellen mit Resistenz gegen Ciprofloxacin nachge-

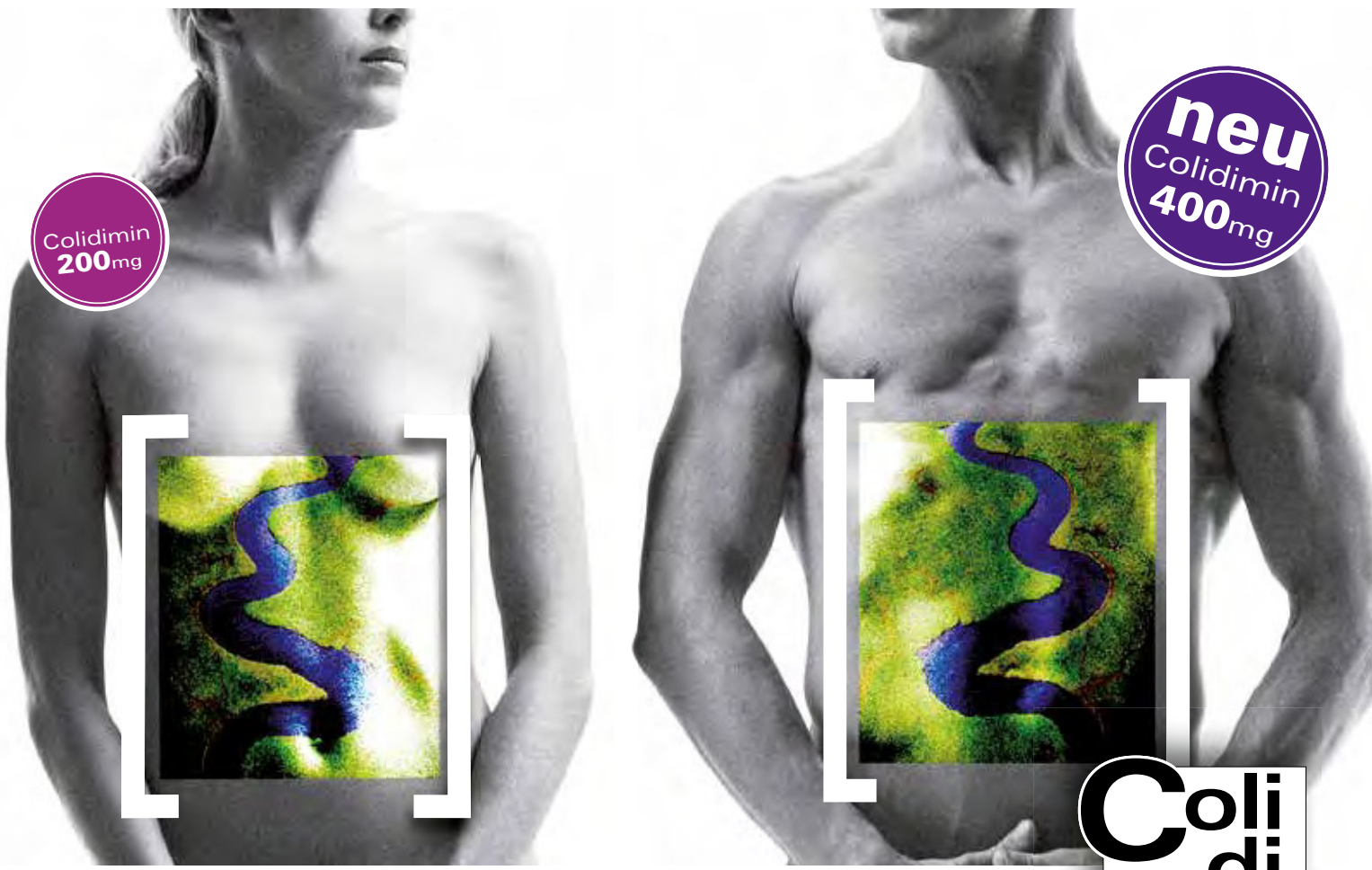
wiesen. Es wird empfohlen, bei stationären Aufnahmen von Asylsuchenden auf Kolonisationen sowie Infektionen mit multiresistenten Enterobakterien (3MRGN und 4MRGN) zu achten. ■

Bericht: Dr. Norbert Hasenöhl

Quelle: „Für medizinisches Personal: Akut behandlungsbedürftige, für Deutschland ungewöhnliche Infektionskrankheiten, die bei Asylsuchenden auftreten können“ (Stand: 1. September 2015). Epidemiologisches Bulletin des Robert-Koch-Instituts Nr. 38: 413–415. DOI: 10.17886/EpiBull-2015-007

Erstellt durch:
 Fachgebiet 35 (Gastrointestinale Infektionen, Zoonosen und tropische Infektionen), Robert-Koch-Institut, Berlin, in Zusammenarbeit mit weiteren Stellen im RKI sowie dem Nationalen Referenzzentrum für tropische Infektionserreger, Bernhard-Nocht-Institut, Hamburg.

Weiterführende Literatur (alphabetisch):
 CDC (Control of Communicable Diseases) Manual, CRM-Handbuch, GIDEON, IfSG, ProMED, WHO. Detaillierte Informationen finden Sie u.a. in der RKI-Publikation „Steckbriefe seltener und importierter Infektionskrankheiten“ (2011), www.rki.de/steckbriefe ■16



Zur [lokalen] antibiotischen Therapie im Darm



Coli di min[®]
 Rifaximin

Schwerpunkt

Diagnostik und Management von Protheseninfektionen

Infektionen von Gelenkprothesen sind immer mit dem Auftreten von Biofilmen verbunden. Mit einem modernen, interdisziplinären Konzept sind die allermeisten periprothetischen Infektionen heute gut behandelbar. Eine suffiziente Diagnostik beruht immer auf einer Gelenkspunktion mit Bestimmung der Leukozytenzahl. Für die Therapie gibt es klare Vorgaben, welcher Eingriff wann durchzuführen ist, erklärten Experten bei einem „Gift-Tag“ in Wien.

Die verbesserte Qualität chirurgischer Gelenkprothesen für große Gelenke wie Hüfte oder Knie und die verfeinerte chirurgische Technik haben dazu geführt, dass eine Vielzahl von Patienten aus unterschiedlichen Indikationen mit solchen Implantaten versorgt wird. In Österreich werden zurzeit pro Jahr etwa 15.000 Knie- und 20.000 Hüftgelenks-Ersatzoperationen durchgeführt. Eine der häufigsten Komplikationen ist die periprothetische Infektion, als zweite Hauptkomplikation ist die aseptische Lockerung zu nennen. Insgesamt benötigen ca. 10% aller Prothesenträger eine operative Revision.

Biofilm und Implantat

„Der Schlüssel zum Erfolg bei der Behandlung von Protheseninfektionen ist die reibungslose Zusammenarbeit von orthopädischen Chirurgen, Mikrobiologen und Infektiologen“, so der Spezialist für Protheseninfektionen Priv.-Doz. Dr. Andrej Trampuz, Sektionsleiter Infektiologie und septische Chirurgie, Zentrum für muskuloskelettale Chirurgie, Charité-Universitätsmedizin Berlin. „Mittels eines umfassenden Konzepts haben wir gute Chancen, die meisten Patienten mit einer periprothetischen Infektion, kurz PPI, erfolgreich

zu behandeln“, so Trampuz. Das Konzept umfasst drei wesentliche Punkte: 1. die frühe Diagnose einer PPI, einschließlich der Klärung der Frage, ob es sich um eine akute oder chronische Infektion handelt, 2. die Eradikation des Biofilms (mit oder ohne Entfernung des Implantats, je nachdem, ob die Infektion akut oder chronisch ist) und 3. die Prävention weiterer Infektionen. „90% aller PPI sind heilbar“, erklärte Trampuz.

Im Gegensatz zur sogenannten planktonischen Lebensweise ist ein Biofilm als Zusammenschluss von Mikroorganismen in einer Matrix zu sehen, die etwa 70% der Biofilmmasse ausmacht. Bakterien im Biofilm verhalten sich anders als planktonische Bakterien, sie sind resistent gegen viele Antibiotika, gegenüber denen sie in der planktonischen Form empfindlich wären, sie verlangsamen ihre Replikation und sind sogar imstande, miteinander zu kommunizieren (sogenanntes „Quorum-Sensing“). Biofilme haften auf glatten Oberflächen, wie z.B. auf Gelenkimplantaten, wo sie von der Zirkulation des Körpers auch nicht erreicht werden können. Dass Fremdkörper allgemein dazu führen, dass sich die Replikation von bestimmten Bakterienarten – vor allem von Staphylokokken – im Vergleich zum Fehlen solcher Fremdkörper stark steigert, wurde

KeyPoints

- Die Rate von PPI liegt wahrscheinlich nicht bei 1–3%, wie in der Literatur angegeben, sondern bei 5–10%.
- Bei Verdacht auf eine PPI ist einer der ersten diagnostischen Schritte die Gelenkspunktion.
- Wichtige diagnostische Kriterien sind die Zellzahl im Gelenkspunktat und die Histologie des periprothetischen Gewebes – das CRP ist kein geeignetes Kriterium!
- Wichtig ist die Unterscheidung zwischen akuter und chronischer Infektion, also zwischen unreifem und reifem Biofilm.
- Haupterreger der PPI sind Staphylokokken; die MRSA-Rate in Österreich liegt stabil knapp unter 8%.
- Therapieoptionen gegen MRSA umfassen die Cephalosporine der 5. Generation Ceftarolin und Ceftobiprol, die Glykopeptide Teicoplanin und Vancomycin, die Lipoglykopeptide Dalbavancin, Oritavancin und Telavancin, das Lipopeptid Daptomycin sowie Linezolid, Tedizolid und Tigecyclin.



in einer Reihe von Studien schon vor Jahrzehnten nachgewiesen.¹⁻³ Die Infektionsrate von Gelenkprothesen wird mit 1–3% angegeben.⁴ „Ich persönlich halte allerdings diese Rate für zu niedrig; ich gehe eher von 5–10% aus“, kommentierte Trampuz. Diese Annahme wird durch die Tatsache gestützt, dass auch in Ländern wie Finnland, Dänemark oder Schweden, wo ziemlich vollständige Prothesenregister vorhanden sind, die Rate an nicht berichteten Infektionen erstaunlich hoch sein dürfte, weil diese Register von ihrer Methodik her für das Erfassen von PPI nicht geeignet sind.⁵ „Wenn man weiß, dass Symptome einer geringgradigen Infektion erst ein bis zwei Jahre postoperativ auftreten, so wundert man sich eigentlich auch nicht über dieses – mittlerweile gut dokumentierte – ‚underreporting‘“, kommentierte der Experte. „Aber eines ist klar: Sobald wir mit Implantaten arbeiten, müssen wir uns auch mit Biofilmen auseinandersetzen!“, betonte er.

Diagnostik, Mikrobiologie, Bildgebung

„In den Guidelines der ‚American Academy of Orthopedic Surgeons‘, kurz AAOS, heißt es, dass als erste diagnostische Maßnahme bei Verdacht auf eine PPI die Blutsenkung oder das CRP bestimmt werden soll; ist dies negativ, so sei eine Infektion unwahrscheinlich. Das ist leider irreführend und führt zur verspäteten Diagnose der Infektion“, kritisierte Trampuz. „Vielmehr sollte die Diagnostik in jedem Fall mit einer Punktion beginnen, um die Leukozytenzahl und den Anteil der neutrophilen Granulozyten bestimmen zu können.“

Tabelle 1 zeigt die wesentlichen Kriterien für eine PPI. „Hier sieht man,

wie wichtig die Histologie des periprothetischen Gewebes und die Zytologie des Gelenkspunktats sind, da der Nachweis von Entzündungszellen eine sehr hohe Sensitivität und Spezifität hat. Ein einziges positives Kriterium genügt, um eine PPI zu diagnostizie-

ren“, ist der Infektiologe überzeugt. „Das wurde auch untersucht, und man konnte zeigen, dass bei Anwendung der in den USA geltenden Kriterien der Konsensus-Konferenz 2013 ca. 20% aller PPI übersehen würden; weiters gibt es auch Kriterien der Infectious

	Kriterien	Sensitivität	Spezifität
Klinik	Fistel oder sichtbare Purulenz rund um die Prothese	20–30%	100%
Histologie	Akute Entzündung im periprothetischen Gewebe (>10 Neutrophile pro „high-power field“)	95–98%	98–99%
Zytologie im Gelenkspunktat	>2.000 Leukozyten/µl oder ≥70% Granulozyten	96%	98%
Mikrobiologie	Erregerwachstum in Synovialflüssigkeit, ≥2 periprothetischen Gewebeproben*, Sonikationsflüssigkeit (≥50 CFU**/ml)	60–80% 70–85% 85–95%	97% 92% 95%

* Bei hochvirulenten Erregern wie *S. aureus* oder *E. coli* genügt eine positive Gewebeprobe.

** Kolonie-bildende Einheiten

Quelle: Trampuz A

Tab. 1: Kriterien für eine PPI (Quelle: Renz N und Trampuz A*)

	Akute PPI	Chronische PPI
Pathogenese: postoperativ (exogen)	früh postoperativ (<4 Wochen nach Eingriff)	verzögert (geringgradig) (3 Monate bis 3 Jahre nach Eingriff)
hämatogen (endogen) oder per continuitatem	akut (<3 Wochen nach Symptombeginn)	persistierend/rezidivierend (>3 Wochen nach Symptombeginn)
Alter (Reife) des Biofilms	unreif (Eradikation mit Retention der Prothese möglich)	reif (Austausch der gesamten Prothese erforderlich)
Klinische Kriterien	akuter Schmerz, Fieber, gerötetes, geschwollenes Gelenk	chronischer Schmerz, Prothesenlockerung, Fistel
Verursachender Erreger	hochvirulent: <i>Staphylococcus aureus</i> gramnegative Bakterien (z.B. <i>E. coli</i> , Klebsiellen)	wenig virulent: Koagulase-negative Staphylokokken (<i>S. epidermidis</i>), <i>P. acnes</i>
Chirurgische Therapie	Débridement und Retention der Prothese (immer mit Austausch der mobilen Teile)	Austausch der Prothese (einzeitig, zweizeitig, mehrzeitig)

Quelle: Trampuz A

Tab. 2: Klassifikation der PPI (Quelle: Renz N und Trampuz A*)

MSSA	MRSA
Cefazolin	Ceftobiprol
Clindamycin	Ceftarolin
Cotrimoxazol	Dalbavancin
Doxycyclin	Daptomycin
Flucloxacillin	Linezolid
Fusidinsäure	Oritavancin
Minocyclin	Teicoplanin
Moxifloxacin	Tedizolid
Trimethoprim	Telavancin
Kombinationspartner	Tigecyclin
Fosfomycin	Vancomycin
Rifampicin	

Quelle: Thalhammer F

Tab. 3: Antimikrobielle Therapiemöglichkeiten gegen Staphylokokken

Diseases Society of America, kurz IDSA, und die würden immer noch 10% PPI übersehen“, so Trampuz. Die Klassifikation von PPI kann anhand der Zeit seit dem Eintreten der Symptome erfolgen; dann werden akute und chronische Infektionen unterschieden. Akute Infektionen können aber sowohl früh postoperativ als auch Jahre später als hämatogene Infektion auftreten. Die Unterscheidung zwischen akuter und chronischer Infektion ist aber deshalb so wichtig, weil auch zwischen unreifem (bis zu drei Wochen nach Symptombeginn) und reifem Biofilm (mehr als drei Wochen) differenziert wird. Dies wiederum hat Konsequenzen für die Therapieplanung, weil eine erfolgreiche Therapie der PPI nur dann ohne komplette Implantatentfernung erfolgen kann, wenn es sich um einen noch unreifen Biofilm handelt. Allerdings muss auch in diesem Fall zumindest ein Débridement mit Entfernung der mobilen Prothesenteile durchgeführt werden. Tabelle 2 zeigt die Klassifikation der PPI. Trampuz konnte in einer eigenen Studie zeigen, dass die Zahl der Leukozyten und der Granulozyten in der Synovialflüssigkeit prothetischer Gelenke ein ausgezeichnetes Kriterium für die Unterscheidung zwischen PPI und aseptischem Prothesenversagen darstellt.⁶

„Wenn ein Patient zwei bis drei Jahre nach einer Prothesenimplantation ein schmerzhaftes und/oder gelockertes Implantat hat, sollte eine Punktion mit Zellzählung und Kultur erfolgen!“, forderte Trampuz. Für eine intraoperative Gewebekultur sollten mindestens drei Gewebeproben entnommen werden, möglichst vom Interface zwischen Prothese und Gewebe. Abstriche sind zu vermeiden. Es sollte genügend Material sowohl für eine Kultur als auch für eine Histologie entnommen werden. Eine verlängerte Bebrütungszeit von 10 bis 14 Tagen führt zu einer erhöhten Detektionsrate und ist z.B. für die Kultivierung von Anaerobiern erforderlich. Die Sensitivität der Kultur liegt bei 60–80%.⁷

Die Sonikation von entnommenen Prothesenteilen beruht auf dem Prinzip, dass Ultraschallwellen in einem Wasserbad kleine Bläschen bilden. Treffen diese auf eine harte Oberfläche, wie z.B. einen Prothesenteil, so entsteht kinetische Energie, die zur Ablösung von an der Oberfläche anhaftenden Mikroorganismen führt. Auf diese Weise kann die Sensitivität anschließend durchgeführter Kulturen erheblich gesteigert werden.⁸ Mit biologischem Gewebe funktioniert die Sonikation mangels harter Oberflächen nicht. Mittlerweile gibt es eine Fülle

von Sonikationsstudien mit einer Reihe ganz verschiedener Implantate – von Gelenkprothesen über Brustimplantate bis hin zu Herzschrittmachern. Auch konnte gezeigt werden, dass die Beimpfung von Blutkulturflaschen mit Sonikationsflüssigkeit zu einer höheren PPI-Diagnoserate führt als intraoperative Gewebekulturen und Standardkulturen mit Sonikationsflüssigkeit.⁹ Das sogenannte „Vortexing“, also das „Mischen“ eines Prothesenteils in rotierender Flüssigkeit, ist allein weniger sensitiv als die Sonikation, kann jedoch in Kombination mit dieser erfolgreich verwendet werden.¹⁰ Mögliche neue Methoden in der PPI-Diagnostik sind z.B. die Mikrokalorimetrie (Wärmedetektion von Bakterien), die PCR und automatisierte Methoden, wie z.B. der MALDI-TOF.¹¹

Staphylokokken: Epidemiologie und Therapieoptionen

Staphylokokken sind die bei Weitem häufigsten Erreger von PPI und machen allein über 50% aller Infektionen aus, in der Häufigkeit gefolgt von Streptokokken, Enterokokken, Propionibakterien, gramnegativen Erregern (Pseudomonas, E. coli, Enterobacter) und anderen. Dabei zeigt sich das Phänomen, dass sowohl adipöse

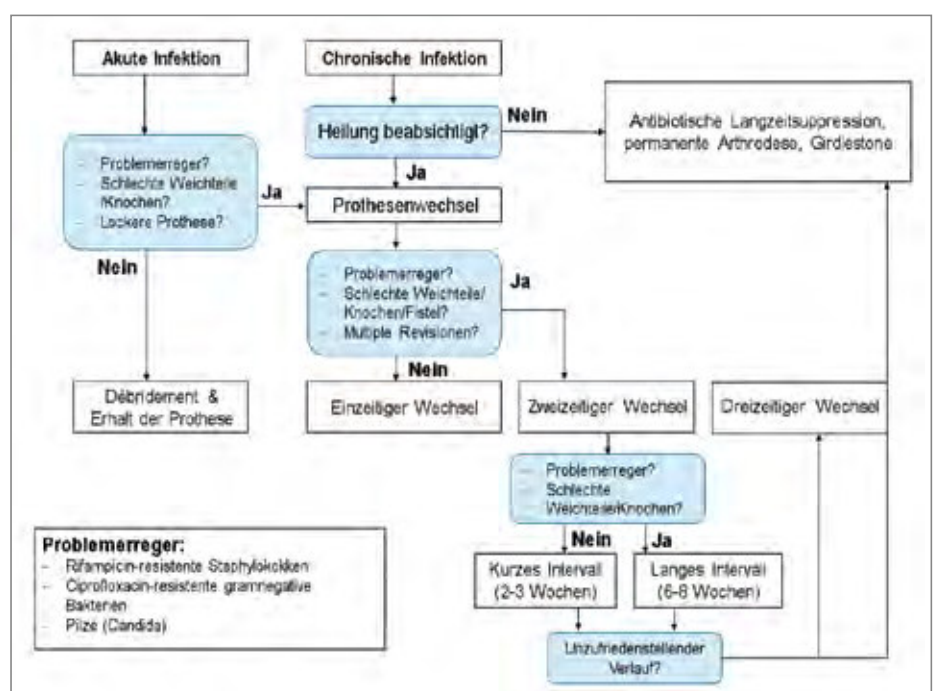


Abb. 1: Algorithmus zum chirurgischen Vorgehen (Quelle: Renz N und Trampuz A*)



(BMI ≥ 30) als auch untergewichtige Patienten (BMI $< 18,5$) ein erhöhtes PPI-Risiko haben.¹² Im Hinblick auf einen der Haupterreger, *S. aureus*, ist die Frage relevant, ob es sich um einen Methicillin-resistenten (MRSA) oder um einen Methicillin-empfindlichen (MSSA) Stamm handelt. Weltweit finden sich sehr hohe MRSA-Raten in einigen Ländern Südamerikas, in Russland, Indien und den USA, aber auch in einigen südosteuropäischen Ländern. In Österreich ist die MRSA-Rate in den letzten Jahren mit um die 8% (2014 7,8%) relativ stabil geblieben, was auch im europäischen Vergleich einen sehr günstigen Wert darstellt. Die Rate an Personen mit nasaler Staphylokokkenkolonisation liegt in Österreich bei ca. 16% – auch das im europäischen Vergleich ein eher günstiger Wert.¹³ Tabelle 3 zeigt einen Überblick der Therapieoptionen für Staphylokokkeninfektionen.

Für die Therapie von MSSA gibt es eine Reihe gut geeigneter älterer Substanzen, unter den Betalaktamen etwa das penicillinasefeste Penicillin Flucloxacillin oder das Cephalosporin der ersten Generation Cefazolin.¹⁴ Einige Cephalosporine, wie z.B. Cefalexin, zeigen bei MSSA einen ausgeprägten Inokulumeffekt (d.h. höhere minimale Hemmkonzentration, MHK, bei höhe-

rer Bakterienlast), nicht aber Ceftriaxon und Cefuroxim.¹⁵

Die ersten Betalaktamantibiotika, die auch gegen MRSA wirken, sind die beiden Fünftgenerations-Cephalosporine Ceftarolin und Ceftobiprol.^{16, 17} Für Ceftobiprol, allein oder in Kombination (vor allem mit Rifampicin oder Gentamicin), wurde auch eine gute Aktivität gegen Biofilme gezeigt.¹⁸

„Allerdings gibt es bei beiden Fünftgenerations-Cephalosporinen ein Dosierungsproblem – die zugelassenen Dosierungen sind mit ziemlicher Sicherheit zu niedrig“, gab Univ.-Prof. Dr. Florian Thalhammer, supplienender Leiter der Klinischen Abteilung für Infektionen und Tropenmedizin, MedUni Wien, zu bedenken. Weitere Optionen gegen MRSA sind Glykopeptide wie Teicoplanin oder Vancomycin sowie die Lipoglykopeptide Dalbavancin, Oritavancin und Telavancin. „Mit Vancomycin gibt es einige Probleme“, warnte Thalhammer. Dies ist zum einen die nur langsam einsetzende bakterizide Wirkung bei schwankenden MHK, zum anderen sind es die steigende Resistenzentwicklung bei MRSA, die schlechte Gewebepenetration, die Nephrotoxizität und die Dosierungsproblematik (Notwendigkeit der Talspiegelmessung). Vancomycin erwies sich in einer Studie bei MSSA-

Bakteriämien dem Betalaktam Nafcillin als signifikant unterlegen.¹⁹ Teicoplanin benötigt eine „loading dose“ (2x 15mg i.v.) an den ersten zwei bis drei Tagen, dann 15mg/kg i.v. einmal täglich, dann erfolgt die Dosierung gemäß dem Talspiegel, der zwischen 40 und 60mg/l liegen sollte.^{20, 21}

Eine interessante, erst seit Kurzem zur Verfügung stehende Substanz ist das Lipoglykopeptid Dalbavancin, das eine bakterizide Wirkung hat, *S. aureus*, Koagulase-negative Staphylokokken (KNS), Strepto- und Enterokokken abdeckt und eine sehr lange Halbwertszeit von 346 Stunden aufweist. Es wird nicht über das Cytochrom-P450-System metabolisiert und primär fäkal eliminiert. Daher ist auch bei Niereninsuffizienz keine Dosisanpassung erforderlich. „Allerdings wurde Dalbavancin, wie manches neue Antibiotikum, nur für Haut- und Weichteilinfektionen zugelassen“, schränkte Thalhammer ein. Dalbavancin weist eine gewisse Knochengängigkeit auf.²² Das Lipopeptid Daptomycin ist dem Vancomycin bei MRSA-Infektionen gleichwertig, wenn nicht sogar überlegen.²³ Auch Linezolid, Tedizolid und Tigecyclin kommen als Therapieoptionen infrage.

Eine spezielle Biofilmaktivität (bei Staphylokokken, Streptokokken und Propionibakterien) weist Rifampicin auf, das allerdings in Kombination mit einer zweiten Substanz, z.B. Fosfomycin oder Daptomycin, gegeben werden muss. Bei gramnegativen Erregern kann Ciprofloxacin als Monosubstanz wirksam sein; es sollte jedoch erst nach dem Wundverschluss gegeben werden. Bei Enterokokken könnte Fosfomycin (ebenfalls in Kombination) wirken, bei Candida-Biofilmen sind am ehesten Echinocandine erfolgversprechend.

Chirurgisches Prozedere und Therapiealgorithmus

Abbildung 1 zeigt einen Algorithmus zur Entscheidung, welche Art von Eingriff in welcher Situation notwendig ist. Abbildung 2 zeigt das Zusammenspiel von chirurgischem Eingriff und antibiotischer Therapie.

„Zunächst muss geklärt werden, ob es sich um eine akute oder um eine

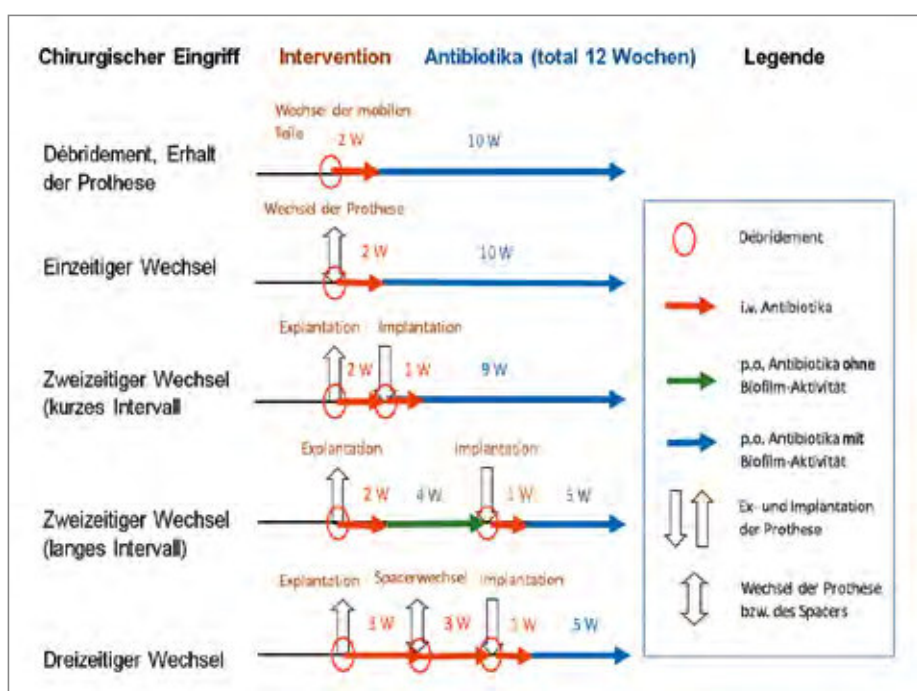


Abb. 2: Zusammenspiel von Chirurgie und Antibiotikatherapie (Quelle: Renz N und Trampuz A*)

chronische Infektion handelt“, erklärte Priv.-Doz. Dr. Tobias Winkler, Zentrum für muskuloskeletale Chirurgie, Charité Berlin. Nur wenn eine akute Infektion und damit ein unreifer Biofilm vorliegen, kann ein Erhalt der Prothese mit Débridement, Spülung und Wechsel der mobilen Teile Erfolg bringen. Dies ist dann der Fall, wenn entweder die Implantation der Prothese weniger als vier Wochen zurückliegt oder – bei hämatogener Spätinfektion – die Zeit seit dem Symptombeginn weniger als drei Wochen beträgt.

„In allen anderen Fällen ist ein Prothesenwechsel notwendig“, erklärte Winkler, „die Frage ist dann, ob ein einzeitiger oder ein zweizeitiger Wechsel indiziert ist.“ Dies hängt von einigen Faktoren ab, wie dem Vorhandensein unbekannter oder schwierig zu behandelnder Erreger („difficult to treat“ – DTT), einer Fistel oder einer schweren Weichteil- oder Knochenbeteiligung.

Unter DTT versteht man Rifampicin-resistente Staphylokokken, Chinolon-resistente gramnegative Erreger, evtl. Fosfomycin-resistente Enterokokken und Pilze.

„Nur wenn keiner dieser Faktoren vorliegt, ist ein einzeitiger Wechsel sinnvoll“, so der Orthopäde. Die Erfolgsraten bei korrekter, Algorithmus-gerechter Behandlung von Patienten mit PPI liegen über 90%. ■

Literatur:

- ¹ Elek SD et al: *Br J Exp Pathol* 1957; 38(6): 573-86
- ² James RC et al: *Br J Exp Pathol* 1961; 42: 266-77
- ³ Zimmerli W et al: *J Infect Dis* 1982; 146(4): 487-7
- ⁴ Darouiche RO: *Clin Infect Dis* 2001; 33(9): 1567-72
- ⁵ Witso E: *Acta Orthopaedica* 2015; 86(3): 277-8
- ⁶ Trampuz A et al: *Am J Med* 2004; 117(8): 556-62
- ⁷ Schäfer P et al: *Clin Infect Dis* 2008; 47(11): 1403-9
- ⁸ Trampuz A et al: *N Engl J Med* 2007; 357(7): 654-63
- ⁹ Portillo ME et al: *J Clin Microbiol* 2015; 53(5): 1622-7
- ¹⁰ Portillo ME et al: *J Clin Microbiol* 2013; 51(2): 591-4
- ¹¹ Corvec S et al: *Int J Artif Organs* 2012; 35(10): 923-34
- ¹² Lamagni T: *J Antimicrob Chemother* 2014; 69(Suppl 1): i5-10
- ¹³ den Heijer CD et al: *Lancet Infect Dis* 2013; 13(5): 409-15
- ¹⁴ Rayner C et al: *Intern Med J* 2005; 35(Suppl 2): S3-16

- ¹⁵ Nannini EC et al: *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54(5): 2206-8
 - ¹⁶ Zhanel GG et al: *J Antimicrob Chemother* 2011; 66(6): 1301-5
 - ¹⁷ Farrell DJ et al: *Int J Antimicrob Agents* 2014; 43(4): 323-7
 - ¹⁸ Abbanat D et al: *Int J Antimicrob Agents* 2014; 43(1): 32-9
 - ¹⁹ Chang FY et al: *Medicine (Baltimore)* 2003; 82(5): 333-9
 - ²⁰ Matsumoto K et al: *Biol Pharm Bull* 2013; 36(6): 1024-6
 - ²¹ Matthews PC et al: *J Infect* 2014; 68(1): 43-9
 - ²² Dunne MW et al: *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59(4): 1849-55
 - ²³ Fowler VG Jr et al: *N Engl J Med* 2006; 355(7): 653-65
- * Pocket Guide zur Diagnostik und Behandlung von periprotetischen Infektionen (aktuelle Version vorhanden unter: www.pro-implant-foundation.org)

Bericht: Dr. Norbert Hasenöhrl
Quelle: Gift-Tag „Protheseninfektionen“
Vortragende (alphabetisch):
Univ.-Prof. Florian Thalhammer
Klinische Abteilung für Infektionen
und Tropenmedizin, MedUni Wien
Priv.-Doz. Dr. Andrej Trampuz
Priv.-Doz. Dr. Tobias Winkler
Beide: Zentrum für muskuloskeletale Chirurgie
Charité Universitätsmedizin Berlin ■16

10. Österreichischer Infektionskongress

HAUPTTHEMA:

**INFEKTIONSKRANKHEITEN 2016
Neue Herausforderungen & Therapien**

27. bis 30. April 2016, Hotel Gut Brandlhof, Saalfelden
Kongressbüro: Medical Dialogue
Information & Anmeldung: www.oegit.eu



Influenza

Prophylaxe und Therapie der Grippe

Die Influenzaimpfung ist sinnvoll und sicher. Vor allem Risikopersonen sowie Mitarbeiter des Gesundheitswesens sollten unbedingt geimpft werden. Auf eine Expositionsprophylaxe darf allerdings vor allem im Gesundheitsbereich nicht vergessen werden. Antiinfektiva wirken vor allem bei frühem Einsatz nach Symptombeginn.



M. Redlberger-Fritz, Wien

Das Influenzavirus ist ein RNA-Virus, das zur Familie der Orthomyxoviridae zählt und drei Gattungen aufweist, die als A, B und C bezeichnet werden. Humanpathogen sind vor allem Influenzaviren der Gattungen A und B. Das Influenzavirus A wird in eine große Zahl von Subtypen eingeteilt, die anhand von zwei Oberflächenproteinen, des Hämagglutinins (H oder HA) und der Neuraminidase (N oder NA), charakterisiert werden (z.B. H5N3). Derzeit sind 16 Formen des Hämagglutinins und neun Formen der Neuraminidase bekannt.

Von den vielen möglichen Kombinationen wurden die meisten im Tierreich bereits isoliert. Humanpathogen sind allerdings nur drei Influenza-A-Viren, nämlich A(H1N1), A(H3N2) und A(H2N2), wobei Letzteres jedoch zurzeit nicht zirkuliert. Neben ständigen kleineren Veränderungen der Oberflächenantigene, die beim Influenza-A-Virus stattfinden (Antigen-Drift) und die eine jährliche Anpassung der Impfantigene notwendig machen, gibt es auch die Möglichkeit größerer Veränderungen von Grippeviren. Diese können dann entstehen, wenn dieselben Zellen von mehr als einem Influenzavirusstamm befallen werden. Dann kann es in diesen Zellen zu einem Austausch der viralen RNA, zum sogenannten genetischen „Reassortment“ und damit zum Entstehen eines völlig neuen Influenzavirus kommen. Ein solches „Reassortment“ kann z.B. bei Vögeln oder Schweinen, aber auch im Menschen erfolgen. Man spricht hier von Antigen-

Shift. Falls es sich bei dem so entstandenen Virus um ein humanpathogenes Virus handelt, das von Mensch zu Mensch übertragen werden kann, ist die Entstehung einer Grippepandemie möglich.

Influenza-B-Viren sind weniger mutationsfreudig und werden in zwei Stammelinien unterteilt, die Victoria- und die Yamagata-Linie. Zumeist zirkuliert vorwiegend eine dieser beiden Linien, selten beide zugleich.

Das Influenza-C-Virus wird selten isoliert und verursacht zumeist nur geringe Symptome. Eine Unterteilung in Subtypen wurde bisher nicht vorgenommen. Zu den derzeit zirkulierenden Influenzaviren siehe Tabelle 1.

Die Verteilung der Infektionen mit den einzelnen Typen des Grippevirus ist sowohl zeitlich als auch hinsichtlich des Alters der Betroffenen etwas unterschiedlich. So zeigt sich z.B. in vielen Grippesaisonen am Anfang eine Dominanz der Influenza-A-Viren, während Influenza B erst gegen Ende der Saison auftritt und diese nicht selten um einige Wochen verlängert. A(H1N1)pdm09 ist

ein Virus, das am häufigsten bei jüngeren Personen nachgewiesen wird und z.B. in der Saison 2014/15 in der Sentinelgruppe des Diagnostischen Influenza-Netzwerks Österreich (DINÖ) in der Altersgruppe der über 65-Jährigen gar nicht festgestellt wurde. In dieser Gruppe dominierte das A(H3N2)-Virus. Influenza-B-Viren verursachen häufig Infektionen bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen.

Expositionsprophylaxe – nicht vergessen!

Während die Influenzaimpfung und auch Medikamente wie Neuraminidasehemmer immer wieder thematisiert und diskutiert werden, wird die Expositionsprophylaxe fast immer vergessen, obwohl es sich bei Influenza um eine hochinfektiöse Erkrankung handelt. Eine Mundschutzmaske ist eine zuverlässige Prävention von Tröpfcheninfektionen für Arzt und Patient, wird jedoch außerhalb spezieller Settings kaum verwendet. Händewaschen verringert die Viruslast um ca. drei Logstufen (Faktor 1.000), Händedesinfektion um fünf Logstufen (Faktor 100.000). Wenn also z.B. bei einmaligem Niesen eine Million (10^6) Viren übertragen werden, so reduziert sich diese Zahl nach Händewaschen auf 10^3 , also 1.000 Viren. Wird dann noch desinfiziert, so dürfte rechnerisch kein Virus mehr vorhanden sein. Dies ist deshalb von Bedeutung, weil für eine Infektion mit Influenza lediglich 10 bis 50 Viruspartikel erforderlich sind.

Diese vier Influenzaviren zirkulieren derzeit weltweit:

A(H1N1)pdm09

A(H3N2)

B/Yamagata oder

B/Victoria

Tab. 1

In diesem Zusammenhang ist an die Flächendesinfektion in Krankenhäusern, aber auch in ärztlichen Ordinationen zu erinnern.

Influenzaimpfung – was man wissen sollte

Bis vor Kurzem standen gegen Influenza ausschließlich Totimpfstoffe zur Verfügung. Dies konnten Spaltimpfstoffe (enthalten alle Virusbestandteile in aufgespaltener Form) oder „Subunit“-Impfstoffe (enthalten nur bestimmte Virusantigene) sein, eventuell in Kombination mit einem Adjuvans (wie z.B. MF59, das die Immunogenität erhöht, was v.a. bei älteren Patienten notwendig sein kann). Neuerdings steht zusätzlich auch ein intranasal verabreichbarer Lebendimpfstoff zur Verfügung, der den Vorteil hat, durch Imitation des natürlichen Infektionsweges auch eine lokale Immunität zu imitieren. In Österreich ist der Lebendimpfstoff nur zwischen zwei und 18 Jahren zugelassen.

Eine weitere Unterscheidung zwischen verschiedenen Vakzinen betrifft die enthaltenen Antigene. Bisher waren nur trivalente Impfstoffe im Handel, welche A(H1N1)pdm09, A(H3N2) und eine „B-Lineage“ enthielten. Inzwischen sind auch tetravalente Impfstoffe (zu denen auch der intranasale Lebendimpfstoff gehört) im Handel, welche die oben genannten Influenza-A-Viren sowie beide „B-Lineages“ enthalten. Was die Verabreichung angeht, so werden die bisherigen Totimpfungen intramuskulär verabreicht, der Lebendimpfstoff intranasal; zusätzlich gibt es nun auch einen intradermal verabreichbaren Impfstoff, der in zwei Dosierungen (für über und unter 60-Jährige) zur Verfügung steht.

Schließlich lassen sich Grippeimpfstoffe noch nach der Art der Herstellung unterscheiden. Die bisherigen Impfstoffe wurden alle auf bebrüteten Hühneriern gezüchtet, was den Nachteil hat, dass diese Impfstoffe für Personen mit Hühneriweißallergie nicht geeignet sind. Neuerdings gibt es auch Impfstoffe, die auf Zellkulturen gezüchtet werden, für sie fällt diese Beschränkung daher weg.

Was die Effektivität der Grippeimpfung angeht, so hängt diese in erster Linie davon ab, ob die Impfantigene in der jeweiligen Saison zirkulierenden Grippeviren entsprechen oder nicht („match“ oder „mismatch“). Ist dies der Fall, so ist, wie Studien zeigten, auch bei kleineren Kindern die Effektivität der Influenzaimpfung sehr gut (Schutzraten bis zu 80% und mit dem Lebendimpfstoff noch darüber).^{1,2} Auch die Verträglichkeit der Grippeimpfung bei Kindern unter fünf Jahren ist als sehr gut zu bezeichnen.² Allerdings besteht das Problem einer schlechteren Wirksamkeit der zugelassenen Influenzaimpfstoffe bei Personen über 65 Jahre (daher die Verwendung von Adjuvanzen). Kinder bis zu einem Alter von acht Jahren, die erstmals gegen Grippe geimpft werden, sollten zwei Impfdosen im Abstand von mindestens vier Wochen erhalten.

Es gibt Bestrebungen, Impfstoffe zu entwickeln, die nicht jährlich angepasst werden müssen. Dazu gibt es derzeit drei interessante Ansätze, nämlich erstens die Entwicklung von Antikörpern gegen die Stammregion des Hämagglutinins, da sich diese Region im Gegensatz zu den apikalen Epitopen kaum verändert und auch nur zwei verschiedene Hämagglutinin-Stammregionen existieren. Ein zweiter Ansatzpunkt ist die Entwicklung von Antikörpern gegen das Matrixprotein M2e, die den Vorteil haben, gegen alle Influenza-A-Viren zu wirken. Das Problem besteht hier zurzeit noch in einer zu geringen Immunogenität. Der dritte Ansatz besteht in der Entwicklung von Vakzinen gegen multiple Epitope des Grippevirus.

Die Influenzaimpfung wird laut österreichischem Impfplan allen Personen empfohlen, die sich gegen Grippe schützen wollen. Es lassen sich jedoch zwei Gruppen herausstreichen, denen die Impfung besonders zu empfehlen ist. Das sind einerseits Personen mit hohem Eigenrisiko wie Kleinkinder, ältere Menschen, schwangere Frauen und Personen mit verschiedenen Komorbiditäten sowie Heimbewohner. Andererseits sind das Personen, die im Gesundheitswesen arbeiten oder Berufe mit inten-

sivem Publikumskontakt haben. Hier geht es darum, im Sinne der gesellschaftlichen Solidarität deshalb geimpft zu sein, um andere nicht infizieren zu können.

Antiinfektiva – wenn, dann früh

Eine Chemoprophylaxe mit Antiinfektiva (Neuraminidasehemmern) ist generell nicht zu empfehlen; sie sollte nur in Ausnahmefällen unter genauer Abschätzung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses erfolgen. Therapeutisch können Neuraminidasehemmer bei Personen mit klinischem Verdacht auf Influenza grundsätzlich verwendet werden. Eindeutig empfohlen wird die Therapie mit Neuraminidasehemmern vor allem Personen mit erhöhtem Risiko (Komorbiditäten, hospitalisierte Patienten, Schwangere, Immunsupprimierte). Dabei ist jedoch zu betonen, dass eine gute Wirkung dieser Medikamente vor allem dann zu erwarten ist, wenn das Medikament innerhalb von 24 bis maximal 48 Stunden nach Symptombeginn verabreicht wird.³

Zur Therapie der Grippe ist 2010 ein ÖGIT-Konsensus erschienen.⁴ ■

Literatur:

- ¹ Osterholm MT et al: Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2012; 12(1): 36-44. doi:10.1016/S1473-3099(11)70295-x
- ² Heikkinen T et al: Effectiveness and safety of influenza vaccination in children: European perspective. *Vaccine* 2011; 29(43): 7529-34. doi:10.1016/j.vaccine.2011.08.011
- ³ Redlberger-Fritz M et al: Distinct differences in clinical manifestation and viral laboratory parameters between children and adults with influenza A(H1N1)pdm09 infection--a retrospective comparative analysis. *J Med Virol* 2014; 86(6): 1048-55. doi:10.1002/jmv.23912
- ⁴ Thalhammer F et al: Konsensusstatement: Therapie der Grippe. *Medical Dialogue/Supplementum ÖÄZ* November 2010

Bericht:
Dr. Norbert Hasenöhrl

Quelle:
„Prä- & Postexpositionsprophylaxe bei Influenza“, Vortrag von Dr. Monika Redlberger-Fritz, Department für Virologie, MedUni Wien, im Rahmen des „Giftigen Samstags“, 17. Oktober 2015, Wien ■16

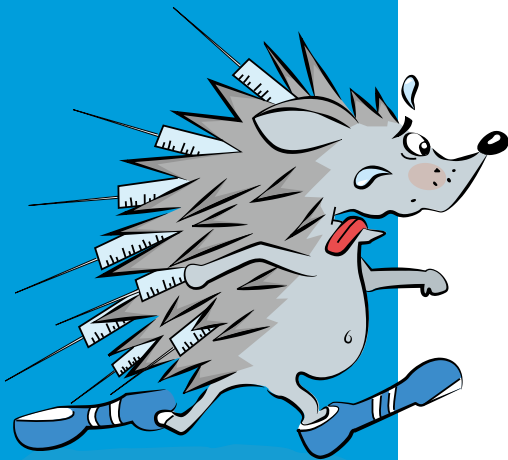
FLUENZ™ TETRA

Der einzige Grippe-Impfspray

Ab sofort geht der Schutz durch die Nase.¹

- Die schmerzlose Grippeimpfung zum Sprühen¹
- Für Kinder & Jugendliche vom vollendeten 2. bis 18. Lebensjahr¹
- Weltweit bereits 80-Millionenfach eingesetzt²

Der Nadeligel sticht so sehr, schmerzfrei schützt der **Nasenbär!**



Breitspektrum-Impfstoff gegen humane Papillomviren (HPV)

Schutz gegen anogenitale und kutane HPV-Neoplasien

Humane Papillomviren (HPV) infizieren die Epithelien von Haut und Schleimhäuten und verursachen meist gutartige Papillome oder Warzen. Heute sind etwa 170 HPV-Genotypen charakterisiert, etwa 40 davon infizieren die anogenitale und oropharyngeale Schleimhaut. Ihre kumulative Lebenszeit-Inzidenz liegt für sexuell aktive Personen bei $\geq 70\%$ und macht sie zu den häufigsten sexuell übertragenen viralen Infektionserregern.



R. Kirnbauer, Wien

Der Großteil der HPV-Infektionen verläuft subklinisch. Kommt es jedoch zur manifesten Erkrankung, wird diese vom onkogenen Potenzial des HPV-Typs bestimmt.

Aus der Gruppe der Schleimhaut-HPV-Typen verursachen sogenannte „Niedrigrisiko“- (lr-)HPV, zumeist Typ 6 oder 11, Genitalwarzen (*Condylomata acuminata*), während „Hochrisiko“- (hr-)HPV, zumeist HPV 16 oder 18, intraepitheliale Neoplasien und invasive Karzinome des Anogenitaltraktes (Cervix uteri, Vulva, Vagina, Penis, Anus) und des Oropharynx (insbesondere Zungengrund und Tonsillen) sowie selten Karzinome der Finger (*Morbus Bowen*) verursachen können. Onkogene HPV sind somit für jedes 20. Karzinom weltweit verantwortlich. Hautwarzen werden zumeist durch die kutanen Typen HPV 1/2/3/4/27/57 verursacht. Infektionen mit Beta-HPV- (betaPV-)Typen (früher EV-Typen genannt, da sie in der seltenen Genodermatose *Epidermodysplasia verruciformis* entdeckt wurden) scheinen die Entwicklung nicht melanozytärer Hauttumoren in immunsupprimierten Individuen zu fördern.

Die HPV-Infektion erfolgt initial durch ein Mikrotrauma, durch welches das Virus Zugang zur Basalmembran und den Basalzellen des Epithels erhält. In den Stammzellen oder den „transi-

ent amplifying cells“ kann die virale DNA in geringer Kopienanzahl für längere Zeit persistieren, bis innerhalb von Wochen bis Monaten die Eliminierung durch das zelluläre Immunsystem erfolgt. In den differenzierten oberen Epithelschichten erfolgt die Produktion neuer Viren ohne Lyse von Zellen, wodurch das Virus längere Zeit eine effiziente Immunantwort vermeiden kann. Wenn onkogene HPV persistieren, können im Verlauf mehrerer Monate bzw. Jahre Krebsvorstufen (z.B. zervikale intraepitheliale Neoplasie, CIN) und im weiteren Verlauf ein invasives Karzinom entstehen, sofern Erstere nicht rechtzeitig erkannt (z.B. Pap-Abstrich der Zervix) und behandelt werden. Die höchste kausale Assoziation aller Karzinome der anogenitalen und oralen Schleimhäute mit hrHPV besteht für das Zervixkarzinom (100%) mit 250.000 Todesfällen pro Jahr weltweit. Die häufigsten hrHPV 16 und 18 verursachen zusammen 70% der Zervixkarzinome, die übrigen 30% werden in absteigender Prävalenz durch hrHPV 45, 31, 33, 52, 58, 35, 39, 51, 59, 68, 56, 73 und 26 verursacht. Ein Großteil (85%) der Zervixkarzinome betrifft Frauen in Ländern, die kein flächendeckendes zytologisches Screening anbieten (können). In den Industrieländern dagegen sind es die zunehmenden Fälle von Analkarzinomen (90% HPV-asso-

ziiert, v.a. HPV 16) und Oropharynxkarzinomen (50% HPV-assoziert, v.a. HPV 16), die zu einem anteilmäßigen Anstieg der HPV-verursachten Karzinome führen. Für diese Karzinome gibt es auch keine etablierte Vorsorgeuntersuchung.

Im Gegensatz zu der mit Beginn der sexuellen Aktivität sprunghaft ansteigenden Prävalenz der genitalen HPV-Infektion liegt der Gipfel der Infektion mit kutanen HPV-Typen bei Kindern und Jugendlichen. Sie verursachen die gutartigen und zumeist selbstlimitiert verlaufenden, jedoch oft lästigen oder schmerzhaften Hand- und Fußwarzen. In der größer werdenden Gruppe der immunsupprimierten Organtransplantempfänger (OTR) oder HIV-Infizierten sind ausgedehnte und therapieresistente Verläufe jedoch nicht selten. Zu den kutanen Typen zählt auch die große Gruppe der Beta-PV, die als Kokarzinogene (zusätzlich zu UV-Licht) in der Entwicklung nicht melanozytärer Hauttumoren (Basaliome, Plattenepithelzellkarzinome) in OTR eine Rolle spielen.

Verfügbare Impfprophylaxe gegen HPV

Die 2007 zugelassenen prophylaktischen Impfstoffe sind Spaltimpfstoffe aus leeren Virushüllen („virus-like particles“, VLP). Diese bestehen aus re-

kombinant hergestelltem Hauptkapsidprotein L1, das sich in vitro spontan zu leeren Virushüllen formiert.¹ Anders als natives infektiöses Virus enthalten diese leeren Proteinhüllen keine virale DNA, sind nicht replikationsfähig, infektiös oder onkogen, jedoch nativen Viruspartikeln immunologisch sehr ähnlich. An der Oberfläche der VLP befinden sich Proteinschleifen („surface loops“), welche die konformationsabhängigen Neutralisations-Epitope ausbilden und dadurch die Serotypen charakterisieren. Die repetitive Anordnung der Epitope auf der Kapsidoberfläche wirkt bei systemischer (intramuskulärer) Verabreichung als potentes B-Zell-Stimulans („Gefahrensignal“) und induziert die Bildung von hochtitrig neutralisierenden Antikörpern.

Sowohl der bivalente (Cervarix®) als auch der quadrivalente Impfstoff (Gardasil®) enthalten VLP der hrHPV 16/18, die rund zwei Drittel der Zervixkarzinome verursachen. Gardasil® enthält zusätzlich VLP der lrHPV 6/11, die für 90% der Genitalwarzen verantwortlich sind. Die Impfstoffe schützen bei prophylaktischer Verabreichung (idealerweise vor dem 12. Lebensjahr und somit vor dem Beginn der sexuellen Aktivität) hocheffizient (100%) gegen persistierende HPV-Infektionen und dadurch verursachte ano-genitale Neoplasien. Allerdings ist der Impfschutz vorwiegend auf die im Impfstoff enthaltenen Typen beschränkt. Neben der in Studien gezeigten Effizienz gegen ano-genitale intraepitheliale Neoplasien konnte die Effizienz gegen Genitalwarzen bereits in großen Populationen gezeigt werden. Nach Erzielen einer hohen Durchimpfungsrate junger Frauen in Australien mit Gardasil-4 werden nach 4 Jahren praktisch keine inzidenten Genitalwarzen in der geimpften Population beobachtet, und die Männer (ausgenommen Männer, die mit Männern Sex haben, MSM) profitieren von der Herdenimmunität. In Studien konnte weiters die Effizienz der quadrivalenten Impfung gegen anale intraepitheliale Neoplasien (AIN) bei HIV-negativen MSM und die Immunogenität der Vakzine bei HIV-infizierten Männern beschrieben werden. Ein Abfall der Antikörpertiter unter ein protektives Niveau konnte in Studien von

insgesamt 10 Jahren bislang nicht beobachtet werden. Mit beiden Impfstoffen waren neben milden Nebenwirkungen (Fieber, Lokalreaktionen) keine schweren Nebenwirkungen im Vergleich zu Nichtgeimpften derselben Altersgruppe aufgetreten. Zudem scheint bereits eine zweimalige oder sogar nur einmalige Verabreichung der Impfung ähnlich protektiv wie das Standardregime zu sein. Ein breiterer Schutz (90% der Zervixkarzinome) ist von der Erweiterung des 4-fach-Impfstoffes um VLP der hrHPV 31, 33, 45, 52, 58 zu einer nonavalenten Vakzine (Gardasil-9) zu erwarten, die in Europa und den USA bereits zugelassen worden ist.²

Experimentelle Impfstoffe der nächsten Generation hingegen bedienen sich „Typen-gemeinsamer“ Epitope, um protektive Antikörper gegen ein noch umfangreicheres Spektrum von HPV-Genotypen zu induzieren. Am aminoterminalen Ende des viralen Nebenkapsidproteins L2 finden sich hoch konservierte Proteinsequenzen, welche erst nach Kontakt des Virus mit der Basalmembran und einer darauf folgenden Konformationsänderung an der Virusoberfläche präsentiert werden. Die L2-Epitope bleiben aufgrund dieser privilegierten Lage in den nativen Viren immunologisch subdominant zu denen von L1, darüber hinaus ist ihre Immunogenität nach Immunisierung mit isolierten L2-Polypeptiden begrenzt.

Zu den verschiedenen experimentell verfolgten Ansätzen zur Erhöhung der Immunogenität der L2-Peptide zählen neben Polypeptiden aus L2 verschiedener HPV-Typen die Kopplung an bakterielle Lipopeptide oder ihre Präsentation auf viralen Strukturen.

Entwicklung einer RG1-VLP-Vakzine

Die in unserem Labor verfolgte Strategie zur Erhöhung der Immunogenität kreuzneutralisierender L2-Epitope nutzt die Eigenschaften der L1-VLP als natürliches Adjuvans zur Produktion chimärer L1-L2-VLP. In rekombinant exprimierten Fusionsproteinen werden L2-Epitope in repetitiver (360x) Anordnung an der Oberfläche von L1-VLP präsentiert. Ein hoch konserviertes Kreuzneutralisations-Epitop „RG1“ von HPV 16 L2, das aus 20 Aminosäuren besteht, konnte auf diese Weise hocheffizient auf HPV-16L1-VLP-Hüllen präsentiert werden (RG1-VLP). In präklinischen Studien konnten wir durch experimentelle Vakzinierung von Kaninchen und Mäusen kreuzneutralisierende Antikörper gegen Schleimhaut- und sogar Haut-Typen induzieren, wenn diese mit RG1-VLP unter Verwendung der Adjuvantien Aluminiumhydroxid und MPL (analog dem in Cervarix verwendeten Adjuvans ASO4) immunisiert wurden.³ Die Impfung mit RG1-VLP induzierte breit kreuzneutralisierende Antikörper

Formulierung bzw. Wirkspektrum				
Zugelassene HPV-Impfstoffe Wirksamkeit beschränkt auf Vakzinetyphen				Breite Kreuzprotektion
	Cervarix®	Gardasil®	Gardasil-9®*	RG1-VLP**
Hersteller	GSK	Merck	Merck	
„high risk“	16, 18	16, 18	16, 18, 31, 33, 45, 52, 58	16, 18, 26, 31, 33, 34, 35, 39, 45, 51, 52, 58, 59, 68, 69, 70, 73,
Prävalenz (%) in Zervixkarzinomen	~70	~70	~90	96
„low risk“	–	6, 11	6, 11	6, 11, 32, 40
Prävalenz (%) in Genitalwarzen	–	~90	~90	~90

* In Österreich voraussichtlich ab 2016 erhältlich
 ** Experimentelle Vakzine: Wirkung im Tiermodell, keine Daten bei Menschen vorliegend

Tab. 1

gegen alle relevanten genitalen onkogenen Typen HPV 16, 18, 45, 31, 33, 52, 58, 35, 39, 51, 59, 68, 73, 26, 69, 34, 70, weiters lrHPV 6, 11, 32, 40 und darüber hinaus gegen kutane HPV 2, 3, 27, 57, 76 sowie onkogene betaPV HPV 5 und 8. Darüber hinaus konnte mit RG1-VLP-Immunsierung auch im Tierversuch ein effizienter Schutz gegen die experimentelle genitale Infektion mit 18 hrHPV und 3 lrHPV (HPV 16, 18, 45, 31, 33, 52, 58, 35, 39, 51, 59, 68, 56, 73, 26, 53, 66, 34 bzw. HPV 6, 43, 44) gezeigt werden (Tab. 1). Im Tierversuch waren diese protektiven Antikörper ein Jahr nach Immunsierung mit RG1-VLP noch erhalten; sie zeigen das Potenzial für eine anhaltende Immunität durch eine RG1-VLP-Impfung auf.⁴ In derzeit laufenden Dosisfindungsstudien konnte in ersten Ergebnissen eine ähnliche Immunogenität von RG1-VLP und Cervarix bei Verabreichung gleicher Antigen- und Adjuvansmengen gezeigt werden. Zudem weisen die laufenden Tiermodelle unter diesen Bedingungen auf eine Kreuzprotektion gegen nicht verwandte HPV-Typen (HPV 58) nach bereits zwei Immunsierungen hin. Bei vergleichbarer Immunogenität im Menschen könnte RG1-VLP einen Impfstoff der nächsten Generation gegen multiple, phylogenetisch unter-

schiedliche HPV-Typen darstellen und Schutz gegen $\geq 95\%$ der Zervixkarzinome, $\geq 90\%$ der Analkarzinome, einen Teil der Penis-, Vulva-, Vaginal- und Oropharynxkarzinome sowie gegen einige der Haut-HPV und betaPV und ihre assoziierten Erkrankungen bieten.⁵

RG1-VLP ist eine „monovalente“ Vakzine, die vermutlich einfacher und kostengünstiger in der Herstellung ist und daher einen Wettbewerbsvorteil gegenüber dem (sehr teuren) Gardasil-9 bieten könnte, ein Vorteil insbesondere für ökonomisch benachteiligte Länder, welche die Hauptlast der Zervixkarzinome tragen.

Wenn RG1-VLP den zugelassenen HPV-Impfstoffen nicht nur in der Induktion lang anhaltender Immunität, sondern auch in dem vorteilhaften Sicherheitsprofil ähnlich ist, könnte die Verabreichung im frühen Kindesalter zusätzlich Hautwarzen verhindern sowie bei Patienten vor Organtransplantation zur Verhinderung kutaner HPV-Neoplasien eingesetzt werden. Die RG1-VLP-Vakzine wird derzeit unter cGMP hergestellt (gefördert durch das National Cancer Institute, NCI, National Institute of Health, NIH, der USA), eine Phase-I-Studie im Menschen ist in Planung. ■

Literatur:

- ¹ Kirnbauer R et al: Papillomavirus L1 major capsid protein self-assembles into virus-like particles that are highly immunogenic. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89: 12180-4
- ² Elmar A et al: A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med* 2015; 372: 711-723
- ³ Schellenbacher C et al: Chimeric L1-L2 virus-like particles as potential broad-spectrum human papillomavirus vaccines. *J Virol* 2009; 83: 10085-95
- ⁴ Schellenbacher C et al: Efficacy of RG1-VLP vaccination against infections with genital and cutaneous human papillomaviruses. *J Invest Dermatol* 2013; 133(12): 2706-13
- ⁵ Huber B et al: A chimeric 18L1-45RG1 virus-like particle vaccine cross-protects against oncogenic alpha-7 human papillomavirus types. *PLoS One* 2015; 10(3): e0120152

Autoren:

Univ.-Prof. Dr. Reinhard Kirnbauer
 Mag. Bettina Huber
 Ing. Saeed Shafti-Keramat, MTA, CTA
 Dr. Christina Schellenbacher
 Labor für Virale Onkologie
 Abteilung für Immundefektologie und infektiöse
 Hautkrankheiten
 Medizinische Universität Wien
 E-Mail: reinhard.kirnbauer@meduniwien.ac.at
 ■16

Offenlegung: Prof. Dr. Reinhard Kirnbauer ist Erfinder und Patentinhaber der HPV16-VLP-Technologie, welche von den Firmen GlaxoSmithKline und Merck für die kommerzielle Entwicklung der Vakzine lizenziert wird. Prof. Dr. Reinhard Kirnbauer und Dr. Christina Schellenbacher sind Erfinder der RG1-VLP-Technologie, welche weltweit zum Patent angemeldet wurde.



LEGEN SIE NICHT AUF, SONDERN HEBEN SIE AB.



Telefonischer Außendienst ist...

- ... zeitsparend.
- ... flexibel.
- ... informativ.
- ... umweltschonend.

Grünbergstraße 15, 1120 Wien,
 t +43 (0)1/42 733-0,
 f +43 (0)1/42 733-33,
 e-mail office@schuetz.cc,
 www.schuetz.cc

Strategische Konzepte zur Entwicklung

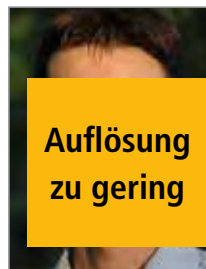
Onkolytische Virustherapie bei Malignomen

Im heurigen Jahr wurde erstmals von der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) ein onkolytisches Virus zur Therapie eines Malignoms zugelassen. Es handelt sich dabei um Talimogen laherparepvec (T-VEC), ein abgeschwächtes Herpes-simplex-Virus Typ 1 (HSV-1), welches den Granulozyten-Monozyten-Kolonie-stimulierenden Faktor (GM-CSF) sezerniert. Das Gen dieses Zytokins wurde im Zuge einer genetischen Manipulation in das Virusgenom inkorporiert.

Die Zulassung von T-VEC basiert auf einer Studie, welche eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens im Melanom-Stadium IIIB und IV nach intratumoraler Applikation zeigen konnte.¹ Damit bekam das Gebiet der onkolytischen Virustherapie einen enormen Aufschwung und weckte ein immer breiteres Interesse im Bereich der Onkologie.² Dieses Interesse beruht jedoch auch auf der Tatsache, dass die onkolytische Virustherapie dem Bereich der Tumor-Immuntherapie zuzuordnen ist, welcher durch Checkpoint-Inhibitoren in das Epizentrum der onkologischen Neuentwicklung gerutscht ist.³ Eine weitere internationale Studie, welche sich derzeit noch in der Rekrutierungsphase befindet und bei der die Medizinische Universität Wien als ein Studienzentrum fungiert, beschäftigt sich mit dem modifizierten Vaccinia-Virus JX-594 im hepatozellulären Karzinom (HCC).

Das Prinzip des onkolytischen Virus

Das Prinzip der onkolytischen Virustherapie basiert auf der Überlegung, dass man lytische Viren generiert, welche vorrangig in Tumorzellen replizieren, in gesunden Zellen jedoch eine selbstlimitierende abortive Infektion auslösen (Abb. 1). Durch die viral bedingte lytische Zerstörung der Tumor-



M. Bergmann, Wien



J. Längle, Wien

zellen entsteht eine Aktivierung des angeborenen wie auch des erworbenen Immunsystems. Dieser induzierte Anti-Tumor-Effekt wirkt nicht nur auf virusinfizierte Tumorzellen, sondern auch auf nicht virusinfizierte Tumorzellen. Somit entsteht aus einer primär lokalen Immuntherapie ein systemischer Anti-Tumor-Effekt. Dieser Mechanismus erklärt unter anderem den Erfolg von T-VEC beim fortgeschrittenen Melanom.

Obwohl bereits vor mehr als 50 Jahren immer wieder in Fallberichten über Remissionen von diversen Malignomen nach Virusinfektionen berichtet wurde, konnte eine sinnvolle Entwicklung von onkolytischen Viren erst durch die rekombinante DNA-Technologie in den 90er-Jahren ermöglicht werden. Dadurch konnten Viren selektiv so mutiert werden, dass sie vorrangig in malignen Zellen replizierten.⁴ Ent-

scheidend für die weitere Entwicklung waren auch die Fortschritte im Verständnis der molekularen Interaktionen zwischen Virus und Wirtszelle.

Infiziert ein Virus eine Zelle im Körper, so werden die viralen Proteine und Nukleinsäuren von der infizierten Zelle sofort als Gefahr erkannt. Wesentliche intrazelluläre Proteine in diesem Alarmsystem sind Proteinkinase R (PKR), Retinsäure-induziertes Gen I (RIG-I), Melanom-Differenzierungsantigen 5 (MDA-5), zyklische GMP-AMP-Synthase (cGAS) und Stimulatoren von Interferon-Genen (STING), welche primär virale oder atypische Nukleinsäuren erkennen. Ein weiterer mit diesen Alarmproteinen verbundener Abwehrmechanismus ist das Interferon(IFN)-Typ-I-System. Infolge der Aktivierung des Immunsystems führen diese Kaskaden zu einer Blockade der Proteinbiosynthese. Dadurch wird die Replikation der Viren in der Zelle verhindert, da diese stark von der Proteinsynthese abhängt. Die meisten Viren kodieren im Gegenzug immunsuppressive Proteine, welche der Blockade der Proteinbiosynthese entgegenwirken, sodass eine virale Replikation ungestört stattfinden kann. Durch genetische Manipulation kann man nun Viren herstellen, bei denen jene Gene ausgeschaltet sind, welche Proteine kodie-

ren, die diese Alarmproteine unterdrücken würden. Das heißt, dem Virus wird seine immunsuppressive Komponente genommen. Solcherart modifizierte Viren sind in ihrer Pathogenität gegenüber gesunden Zellen stark abgeschwächt und führen nur einen abortiven Replikationszyklus durch, da sie eine starke Immunantwort induzieren.

Diese manipulierten Viren können jedoch in Tumorzellen sehr gut wachsen, weil den malignen Zellen aufgrund ihrer Entartung die beschriebenen antiviralen Abwehrmechanismen verloren gegangen sind. Zum Beispiel wird eine PKR-Aktivierung durch ein aktiviertes oder mutiertes Rat-sarcoma(Ras)-Protein unterdrückt. Außerdem haben zahlreiche Tumorzellen Defekte in der Aktivierung von Signalüberträgern und Aktivatoren der Transkription-1(STAT1)-Proteine, welche unter anderem das Signal des IFN-I-Rezeptors weiterleiten.

Die Entwicklung der Therapie

Durch das Verständnis dieser Zusammenhänge wurden in den 90er-Jahren Prototypen für onkolytische Viren aus den verschiedenen Virusfamilien generiert, wobei entweder immunsuppressive Proteine ausgeschaltet wurden (z.B. fehlt dem T-VEC das virale ICP34.5, welches IFN und PKR supprimiert) oder es wurden Viren verwendet, denen diese immunsuppressiven Proteine zur Gänze fehlten, oder Viren die anderweitig abgeschwächt waren, jedoch im Tumorgewebe gut replizieren konnten. Ein Beispiel für das letztere Prinzip ist das Vaccinia-Virus JX-594, welches Tumoren wegen ihres atypischen Gefäßaufbaus leichter infizieren kann. Onkolytische Prototypen wurden primär aus jenen Virusfamilien generiert, von welchen abgeschwächte Stämme generiert werden können: Adenoviren, Herpesviren, Masernviren, Reoviren, Polioviren, Parvoviren, „Vesicular stomatitis“-Virus, „Newcastle disease“-Virus, Vaccinia-Viren und Influenza-A-Viren. Letztere wurden von einer Gruppe an der Medizinischen Universität Wien entwickelt und basieren ebenfalls auf der Identifikation und Ausschaltung von immunsup-

pressiven viralen Proteinen, welche PKR- und IFN-antagonisierend wirken.⁵ Alle diese neu entwickelten Viren aus den verschiedenen Virusfamilien zeigten bereits vielversprechende Anti-Tumor-Effekte in präklinischen Modellen.

Ursprünglich war man der Überzeugung gewesen, dass der Hauptmechanismus der Virustherapie die Zerstörung der Tumorzellen durch die lytische Infektion und deren Ausbreitung auf benachbarte Tumorzellen sei. Jedoch stellte sich heraus, dass nur ein sehr geringer Prozentsatz der Tumorzellen durch die Viren infiziert war. Es wurde zunehmend klar, dass der Mechanismus der Tumorthherapie auf einer Aktivierung des Immunsystems basierte. Mausmodelle zeigten, dass die durch die Virustherapie getriggerte Invasion von T-Lymphozyten eine entscheidende Bedeutung hatte. Daher versuchte man diese Immunaktivierung zu verstärken. Man begann Viren mit immunaktivierenden Zytokinen zu versehen und stellte sogenannte „bewaffnete onkolytische Viren“ her. Das häufigste verwendete Zytokin war GM-CSF (wie bei T-VEC und JX-594). Es wurden aber auch andere T-Lymphozyten-stimulierende Zytokine wie Interleukin (IL) 12, IL-15 oder auch Typ-I-IFN verwendet. Präklinische Studien weisen in diesem Zusammenhang darauf hin, dass Typ-I-IFN für eine gute T-Lymphozyten-Stimulation von großer Bedeutung ist.⁶ Die Erkenntnis der Bedeutung von T-Lymphozyten in der Tumor-Immuntherapie wurde von den klinischen Beobachtungen der Gruppe von Galon et al verdeutlicht. Es zeigte sich, dass beim Kolonkarzinom das T-Lymphozyten-Immuninfiltrat ein besserer prognosti-

scher Faktor für das Gesamtüberleben ist als die konventionelle TNM-Klassifikation.⁷

Wo wir heute stehen

Die Expression von proinflammatorischen Proteinen in onkolytischen Viren hatte aber auch den Nachteil, dass durch die proinflammatorischen Zytokine die antivirale Immunlage verstärkt und so das onkolytische Virus gehemmt wird. Daher ist derzeit die von vielen Gruppen angewandte Hauptstrategie, ein möglichst gut wachsendes Virus ohne zusätzliches therapeutisches Protein zu entwickeln. Das Virus solle primär darauf ausgerichtet sein, im Tumorgewebe effizient zu wachsen, um einen möglichst hohen Titer zu erreichen. Man nimmt an, dass durch ein gesteigertes Wachstum des Virus auch eine um vieles effizientere proinflammatorische Immunantwort erreicht wird. Es wird angenommen, dass die Stimulation der Immunantwort durch vermehrt anfallendes Virus-Antigen kaum durch zusätzliche, vom Virus selbst exprimierte Zytokine verstärkt werde.

Neben einer Verstärkung des Anti-Tumor-Effektes der onkolytischen Viren durch Zytokine scheint es jedoch eine interessante Synergie mit Checkpoint-Inhibitoren zu geben. Im vorigen Jahr wurde im Mausmodell gezeigt, dass der Erfolg der onkolytischen Virustherapie mit Antikörpern gegen „cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4“ (CTLA-4) deutlich verstärkt werden kann.⁶ Dies macht durchaus Sinn, nachdem die virale Infektion von Tumoren eine notwendige Immunstimulation im Tumor verursacht, welche einer Checkpoint-Inhibitor-Therapie vo-

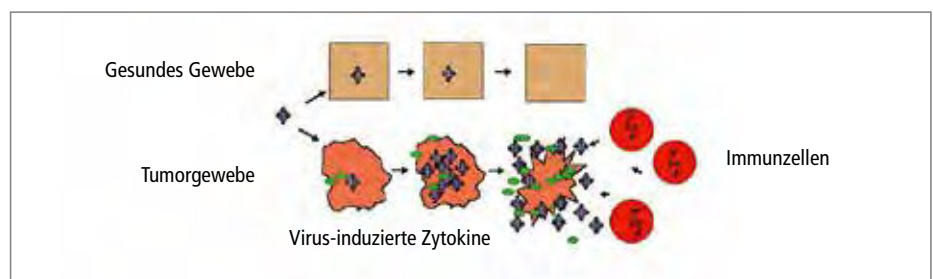


Abb. 1: Schematische Darstellung des Prinzips der onkolytischen Virustherapie. Onkolytische Viren führen zu einer abortiven Infektion in gesunden Zellen. In malignen Zellen replizieren diese Viren lytisch und führen dadurch zu einer Induktion von proinflammatorischen Zytokinen und der Einwanderung von Anti-Tumor-Immunzellen

rausgehen sollte. Der endgültige therapeutische Erfolg einer onkolytischen Virustherapie kann also durch die Aufhebung der Blockade von T-Lymphozyten wesentlich verbessert werden. Auch aus klinischen Pilotstudien gibt es Hinweise, dass eine Resistenz unter Checkpoint-Blockade-Therapie durch onkolytische Viren möglicherweise aufgehoben werden kann.⁸

Eine weitere Strategie in der Entwicklung von onkolytischen Viren ist das „tumor targeting“ über einen zellulären Rezeptor oder das virale Andockprotein. Um dieser Überlegung gerecht zu werden, wurden Viren zur onkolytischen Virustherapie ausgesucht, welche an Rezeptoren binden, die bei Tumorzellen hoch exprimiert werden. So verwenden zum Beispiel onkolytische HSV-1-Viren im Tumor überexprimierte Nektine, das onkolytische Masernvirus (Edmonston-Stamm) ein Oberflächenprotein, welches bei Tumorzellen vermehrt gefunden wird, und Echoviren ein Integrin, welches beim Ovarialkarzinom verstärkt vorkommt. Weiters wurde bei onkolytischen Adenoviren das virale Rezeptorprotein durch eine Deletion ($\Delta 24$) derart verändert, dass sie besser an Integrine binden können. Interessanterweise zeigt sich an der Oberfläche von Tumorzellen häufig eine verstärkte Proteaseaktivität, welche die Tumorzelle in ihrer Invasivität unterstützt. Die aktive Protease könnte aber zugleich auch zu einer Aktivierung von viralen Rezeptorproteinen führen und so das virale Wachstum im Tumorgewebe und die Spezifität des Virus für einen Tumor erhöhen. Eigene Daten zum Influenzavirus bestätigen diese Hypothese.

Neben immunstimulierenden Proteinen wurden auch zahlreiche proapoptotische Proteine in onkolytischen Viren exprimiert. Sie sollten den Tumoruntergang von nicht infizierten Tumorzellen verstärken, allerdings haben viele proapoptotische Proteine auch den Nachteil, dass sie gleichzeitig das Viruswachstum hemmen und somit die Replikation erschweren. Bisher gab es möglicherweise aus diesem Grund kaum klinische Studien mit diesem Ansatz.

Von der Forschung zur Anwendung

Selbstverständlich wurden onkolytische Viren mit zahlreichen Standardtherapien in präklinischen Modellen kombiniert. In diesen Mausmodellen erhöhte eine onkolytische Virustherapie nicht nur den Effekt von Strahlentherapie, sondern auch den von systemischer Chemotherapie. Phase-II-Studien konnten bei HNO-Tumoren ein erhöhtes therapeutisches Ansprechen bei einer kombinierten Adenovirus-Chemotherapie zeigen.⁹

Derzeit laufende Zulassungsstudien für onkolytische Viren inkludieren, wie oben erwähnt, Herpes- und Vaccinia-Viren. Daneben werden auch Adenoviren, Reoviren, Coxsackie-Viren, „Seneca Valley virus“ und Parvoviren klinisch getestet. Abgeschlossene Phase-III-Studien gibt es für die Adenoviren H101, Prostatak und CG0070 bei Plattenepitheltumoren im HNO-Bereich, bei Prostata- und Blasenkarzinomen sowie für das oben erwähnte T-VEC (ein abgeschwächtes HSV-1-Virus) beim Melanom.²

Erwähnenswert ist sicherlich noch, dass das Adenovirus H101, welches eines der ersten onkolytischen Adenoviren war, das klinisch getestet wurde, bereits 2005 von der chinesischen Behörde für HNO-Tumoren zugelassen wurde. Im Weiteren wurden immer sehr bemerkenswerte Erfolge bei einzelnen Patienten mit Gliomen berichtet. Die intratumorale Applikation von Adeno-, aber auch Polioviren führte bei den Patienten mit rezidivierenden Gliomen zu lang andauernden Remissionen.⁸ Bisher konnten aber keine größeren Serien mit diesen Patienten durchgeführt werden, obwohl die onkolytische Virustherapie von Dr. Robert L. Martuza, einem Neurochirurgen mit einem starken klinischen wissenschaftlichen Fokus, initiiert worden war.⁴

Was bringt die Zukunft?

Es ist zu erwarten, dass weitere klinische Entwicklungen ein besseres Verständnis bezüglich der Interaktion von Viren und Tumorimmunologie im hu-

manen Tumorgewebe bringen werden. Das kann durch eine neoadjuvante Virusgabe und eine molekulare Analyse des resezierten Tumors am besten erreicht werden. Durch das biologische Verständnis des Effektes der Virusinfektion im spezifischen Tumorgewebe wird man die onkolytische Virustherapie zum richtigen Zeitpunkt beim richtigen Tumor und mit der optimalen Zusatztherapie einsetzen können. Es ist anzunehmen, dass die verschiedenen onkolytischen Viren wahrscheinlich weniger miteinander in Konkurrenz stehen, sondern eher als „Primeboost“-Ansatz verwendet werden. In der nahen Zukunft wird sicherlich die Kombination von Virustherapie mit Checkpoint-Inhibitoren klinisch eine große Rolle spielen. Auf jeden Fall bietet dieser virale Therapieansatz eine interessante Bereicherung des tumorimmunologischen Feldes, auch wenn derzeit immer noch eine gewisse Skepsis besteht, ob ein genetisch modifiziertes Lebendimpfstoff-Virus eine für die Pharmaindustrie arrangierbare onkologische Therapieoption für die Routine darstellt. Die immer reicher werdende Erfahrung der lokalen Zulassungsbehörden wie auch der Spitalsapotheken, welche die Viren aus dem lyophilisierten Material herstellen, sollte den breiten Zugang zu dieser Therapie in Zukunft allerdings erleichtern. ■

Literatur:

- ¹ Andtbacka RH et al: *J Clin Oncol* 2015; 33(25): 2780-8
- ² Kaufmann HL et al: *Nat Rev Drug Discov* 2015; 14(9): 642-62
- ³ Pardoll DM: *Nat Rev Cancer* 2012; 12(4): 252-64
- ⁴ Martuza RL et al: *Science* 1991; 252(5007): 854-6
- ⁵ Bergmann M et al: *Cancer Res* 2001; 61(22): 8188-93
- ⁶ Zamarin D et al: *Sci Transl Med* 2014; 6(226): 226ra32
- ⁷ Galon J et al: *Science* 2006; 313(5795): 1960-4
- ⁸ 9th International Oncolytic Virus Therapeutics Conference, Boston 2015
- ⁹ Khuri FR et al: *Nat Med* 2000; 6(8): 879-85

Autoren:

Ao. Univ.-Prof. Dr. Michael Bergmann
Johannes Längle
Universitätsklinik für Chirurgie
Medizinische Universität Wien
E-Mail: michael.bergmann@meduniwien.ac.at

■16

EACS 2015

HIV-Therapie – State of the Art: neue Guidelines und Konzepte

Im Mittelpunkt der 15th European AIDS Conference in Barcelona standen die EACS-Guidelines 2015, die eine Reihe von Veränderungen in der HIV-Therapie gebracht haben. Außerdem gab es neue Daten zu Risikofaktoren für Aids-assoziierte Ereignisse, zur Bedeutung einer geringgradigen Virämie und zu neuen, einfacheren Therapieregimes.

Die Initiierung einer antiretroviralen Therapie (ART) empfiehlt die Leitlinie dringend bei allen symptomatischen chronischen HIV-Patienten unabhängig von der CD4-Zellzahl sowie bei allen asymptomatischen Patienten mit einer CD4-Zellzahl unter 350/µl. Neu aufgenommen wurde auf der Basis der INSIGHT-START-Studie¹ die (weniger dringliche) Empfehlung, auch schon asymptomatische Patienten mit höheren CD4-Zellzahlen zu behandeln. „Das heißt, heute sollten alle erwachsenen HIV-positiven Patienten frühzeitig mit einer antiretroviralen Therapie beginnen“, so Prof. José M. Gatell, Barcelona.

Die Zahl der primär empfohlenen Regime hat die neue Leitlinie von 13 auf sechs vermindert: ABC/3TC/DTG, TDF/FTC + DTG, TDF/FTC/EVG/c, TDF/FTC + RAL, TDF/FTC/RPV, TDF/FTC + DRV/r. Integrasehemmer haben dabei an Bedeutung gewonnen. Wird bei Patienten ohne Therapieversagen, aus welchen Gründen auch immer, daran gedacht, das Regime zu wechseln, ist das wichtigste Kriterium die Aufrechterhaltung der virologischen Suppression.

Effektiver, einfacher und sicherer

Gründe für eine Umstellung virologisch supprimierter HIV-Patienten können eine Reduktion der Tablettenzahl oder von Nebenwirkungen sein. Prof. Bart

Rijnders, Rotterdam, präsentierte in Barcelona die bisher größte randomisierte Switch-Studie (GS-US-292-0109) bei virologisch supprimierten Patienten. In der Studie wurden 402 Patienten von einer Therapie mit geboostertem ATV und FTC/TDF umgestellt auf ein Single-Tablet-Regime (STR) mit EVG/c/FTC/TAF. Der Vorteil von Tenofovir in der Formulierung als Alafenamid-Fumarat (TAF) statt als Disoproxil-Fumarat (TDF) besteht in etwa 90% niedrigeren Plasmaspiegeln des nukleotidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitors (NtRTI). Damit wird das Risiko für Nebeneffekte an Nieren und Knochen minimiert, während die hohe HIV-supprimierende Potenz erhalten bleibt. Die 199 Patienten in der Kontrollgruppe der Switch-Studie setzten die Vortherapie fort.

Das STR mit TAF erwies sich als signifikant effektiver im Vergleich zur Fortsetzung der Vortherapie: 97% versus 92% der Patienten wiesen nach 48 Wochen eine Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze auf ($p=0,006$) (Abb. 1). In der Kontrollgruppe stieg der Serumkreatininspiegel um 0,03mg/dl an, während er sich in der TAF-Gruppe nicht veränderte ($p=0,003$). Auch die Proteinurie verringerte sich in der Switch-Gruppe ab der zweiten Woche signifikant, während sie in der Kontrollgruppe leicht zunahm. Auch hinsichtlich der Bilirubinspiegel zeigte sich ein Vorteil für die Switch-Gruppe. Da-

rüber hinaus stieg die LWS-Knochendichte in der Switch-Gruppe deutlich an, verminderte sich aber in der Kontrollgruppe gering. Die Differenz von 2,7% nach 48 Wochen war statistisch signifikant ($p<0,001$). Ein entsprechendes Ergebnis zeigte sich auch bei der Knochendichte an der Hüfte, mit einer Differenz von 2,2%.

Hochwirksames neues duales Regime

Um eine Vereinfachung der Therapie durch reduzierte Tablettenzahl geht es auch bei dem neuen Konzept der dualen 3TC-basierten Therapie. Es hat sich bereits gezeigt, dass die duale Therapie bei ART-naiven Patienten nicht schlechter wirkt als die übliche Tripeltherapie. Prof. Pedro Cahn, Buenos Aires, stellte in Barcelona die Ergebnisse der PADDLE-Studie vor, in der erstmals eine Therapie mit INSTI/3TC bei ART-naiven Patienten untersucht worden war. Die initiale Viruslast lag bei den Teilnehmern der offenen Phase-IV-Pilotstudie zwischen 5.000 und 100.000 Kopien/ml und die CD4-Zellzahl betrug ≥ 200 /ml. Zwei Kohorten mit je 10 Patienten erhielten DTG/3TC (50/300mg) einmal täglich. Zunächst begann eine Kohorte mit der Therapie. Voraussetzung für den Start der zweiten Kohorte war ein Therapieerfolg der ersten Kohorte nach 8 Wochen. Dieser trat auch bei allen Patienten ein. Nach 14 Tagen Therapie war die Viruslast aller 20 Patienten im Mittel um

2,54 ± 27 Logstufen abgefallen. Alle Patienten wiesen nach drei Wochen eine Viruslast <400 Kopien/ml auf. Ab der Woche 8 lag die Viruslast bei allen Patienten <50 Kopien/ml. Das duale Regime erwies sich nicht nur als hochwirksam, sondern auch als sehr gut verträglich. Laborwertveränderungen Grad 3 oder 4 sowie schwere unerwünschte Ereignisse wurden nicht beobachtet. Grad-1/2-Nebenwirkungen wie Somnolenz, epigastrische Schmerzen, Kopfschmerzen, Diarrhö und Nausea beschränkten sich auf die erste Therapiewoche. Wie Cahn hervorhob, sollten diese vorläufigen Ergebnisse durch eine randomisierte klinische Studie bestätigt werden.

Komorbiditäten gewinnen an Bedeutung

Für die Postexpositionsprophylaxe haben einige alternative Regime Eingang in die EACS-Leitlinie gefunden wie TDF/FTC + RAL, + DRV/r oder + LPV/r sowie TDF/FTC/DTG. Neu ist auch die Aufnahme einer Empfehlung zur kurzfristigen medikamentösen Prä-expositionsprophylaxe (PrEP) in die Guidelines. Diese empfehlen TDF zur PrEP, z.B. in der Kombination TDF/FTC 300/200mg. Davon können zwei Dosen 2 bis 24 Stunden vor dem Geschlechtsverkehr, gefolgt von zwei Dosen danach genommen werden. Die Leitlinie weist aber darauf hin, dass diese Prophylaxe keinen sicheren Infektionsschutz bietet, sondern mit anderen Präventivmaßnahmen wie Kondomen kombiniert werden sollte. Besonders umfangreich ist der Teil der Leitlinie, der Prävention und Management von Komorbiditäten behandelt. Diese sind durch die gestiegene Lebenserwartung von HIV-Patienten enorm wichtig geworden, während therapie-

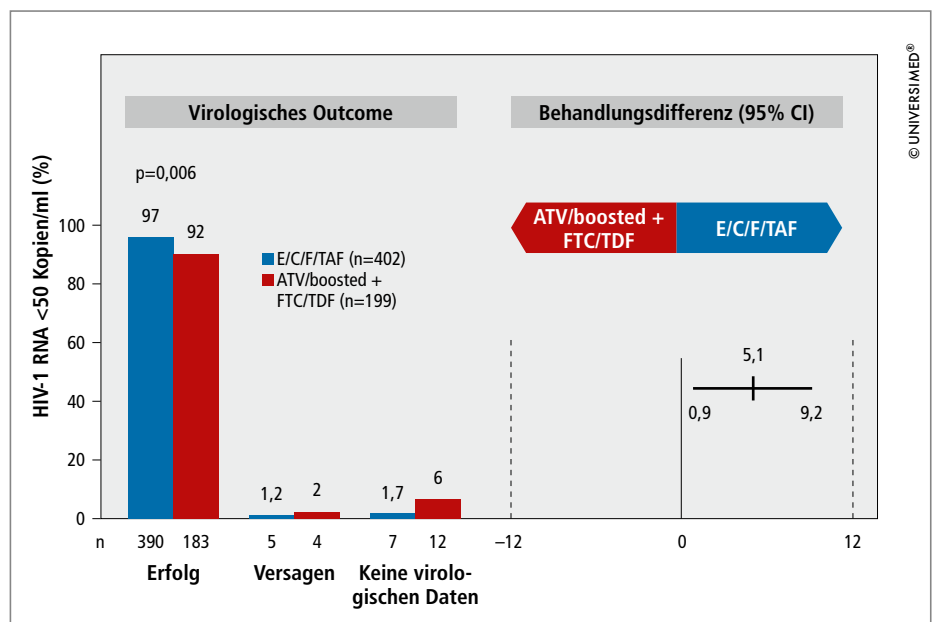


Abb. 1

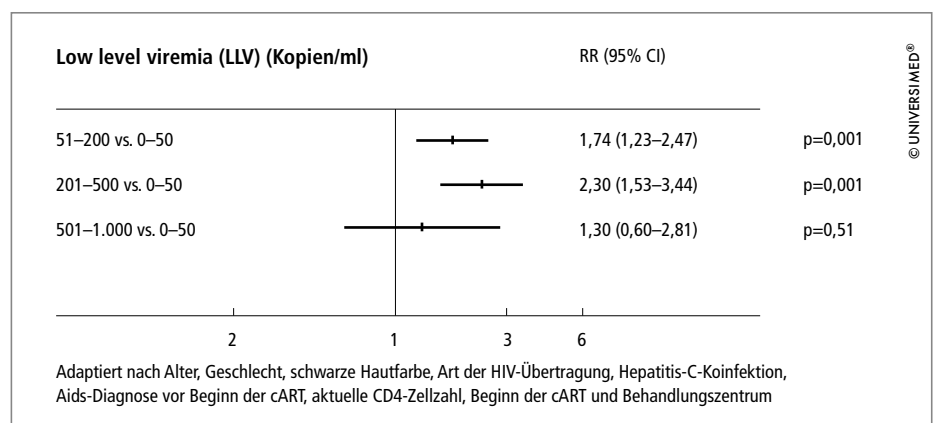


Abb. 2

bedingte Probleme wie Lipodystrophie, Hyperlaktämie und Laktazidose an Bedeutung verloren haben. Ältere HIV-Patienten mit multipler Komorbidität bedürfen einer multidisziplinären Betreuung, um die Lebensqualität zu erhalten und Gebrechlichkeit vorzubeugen, wie Prof. Dr. Georg Behrens, Hannover, betonte.

Im Rahmen des Krebs screenings bei HIV-Patienten nimmt das Analkarzinom einen besonderen Stellenwert ein. Empfohlen wird eine digitale rektale und zytologische Untersuchung in regelmäßigen Abständen. Falls der zytologische Befund auffällig ist, sollte eine Anoskopie erfolgen. Ein anderes Problemfeld ist die Niere. Nephrotoxische

Medikamente sollten wenn möglich vermieden oder in der Dosis reduziert werden. HIV-Patienten bedürfen auch einer regelmäßigen Kontrolle der Nierenfunktion.

Ein weiterer Schwerpunkt sind neurologisch-psychiatrische Komorbiditäten. Fallen HIV-positive Patienten durch kognitive Probleme auf, die nicht durch andere Krankheiten erklärbar sind, sollte der diagnostische Algorithmus zur Abklärung einer HIV-assoziierten neurokognitiven Einschränkung anlaufen, der von neuropsychiatrischen und neurologischen Untersuchungen bis zu Kernspintomografie und Liquoruntersuchung reicht. Da Depressionen in der HIV-positiven Population extrem häufig vorkommen, sollten alle HIV-positiven Personen dahingehend gescreent werden.

Eine Komorbidität mit erheblichem Einfluss auf die HIV-Therapie stellt die Koinfektion mit dem Hepatitis-C-Virus dar. HIV/HCV-koinfizierte Patienten sollten unabhängig von der CD4-Zellzahl und vom Zirrhosegrad antiretroviral behandelt werden, wie Prof. Jürgen Rockstroh, Bonn, die neue Leitlinie zitierte. Bei Patienten mit 3TC-Erfahrung sollte ein NRTI durch TDF ersetzt werden. 3TC-naive Patienten sollten eine ART mit TDF plus 3TC oder FTC erhalten. Bei einem Fibrosegrad von 2 bis 4 wird eine gleichzeitige HCV-Therapie empfohlen. Patienten mit niedriger CD4-Zellzahl sollten unabhängig vom Fibrosegrad eine HCV-Therapie erhalten. Inzwischen gibt es mehrere medikamentöse Anti-HCV-Therapien für koinfizierte Patienten. Interaktionen zwischen HIV- und HCV-Medikamenten müssen jedoch besonders beachtet werden.

Risikofaktoren für Virus-Rebound und Aids-Ereignisse

Eine ART zielt darauf ab, die Viruslast anhaltend unter die Nachweisgrenze zu senken, da sich damit das Risiko für Aids-bezogene Ereignisse minimieren lässt. Es gibt jedoch widersprüchliche Daten dazu, wie sich eine geringgradige

Abkürzungen der erwähnten HIV-Therapeutika	
ABC	Abacavir
ATV	Atazanavir
C	Cobicistat
DRV/r	Darunavir/Ritonavir
DTG	Dolutegravir
EVG	Elvitegravir
FTC	Emtricitabin
LPV/r	Lopinavir/Titonavir
RAL	Raltegravir
RPV	Rilpivirin
TAF	Tenofovir-Alafenamid-Fumarat
TDF	Tenofovir-Disoproxil-Fumarat
3TC	Lamivudin

ge noch nachweisbare Virämie langfristig auf den Krankheitsverlauf auswirkt, wie Prof. Andrea Antinori, Rom, betonte. Antinori und Mitarbeiter verglichen deshalb in der Icona-Foundation-Kohorte Patienten mit geringgradiger Virämie (50–1.000 Kopien/ml) innerhalb von 6 Monaten nach Beginn einer ersten ART mit einem Kollektiv, das eine anhaltende Suppression der Viruslast auf ≤ 50 Kopien/ml erreicht hatte.² Insgesamt umfasste die Studienpopulation 7.277 Patienten.

Aids-bezogene Ereignisse traten innerhalb von 3 Monaten tatsächlich in der Gruppe mit einer geringen Virämie zwischen 50 und 500 Kopien/ml 2,3-mal häufiger auf als in der Virus-supprimierten Kohorte – adjustiert für wichtige andere Einflussfaktoren ($p=0,001$) (Abb. 2). Keine Gruppenunterschiede waren jedoch im Auftreten nicht Aids-bezogener Ereignisse zu beobachten.

Schon länger ist bekannt, dass das Risiko für einen späteren virologischen Rebound nach Einleiten einer ersten ART mit der Höhe der initialen Viruslast und der Zeitdauer bis zur Virussuppression steigt. Allerdings waren Studien, die diese Risikofaktoren identifizierten,

überwiegend mit älteren NNRTI-basierten Regimen durchgeführt worden, wie Dr. Clotilde Allavena, Nantes, ausführte. Geboosterte Proteaseinhibitoren (PI/r) waren kaum verwendet worden und Integrasehemmer (INSTI) überhaupt nicht. Zudem war die ART erst zu einem suboptimalen späteren Zeitpunkt im Krankheitsverlauf eingeleitet worden. Es stellt sich deshalb die Frage, welche Wertigkeit die genannten Risikofaktoren in einer Population haben, die schon früher eine ART erhalten hat und auch potentere antiretrovirale Medikamente wie EFV, LPV/r, ATV/r, DRV/r und INSTI.

Deshalb wurde der Einfluss der initialen Viruslast und der Zeit bis zur Virussuppression in einer Kohorte von fast 8.000 Patienten untersucht, die zwischen 2007 und 2013 mit einer ART begonnen, die entweder einen PI/r, einen nicht nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI) oder einen INSTI erhalten hatten und die eine Viruslast unter der Nachweisgrenze erreicht hatten. Ein virologischer Rebound trat bei 13% der Patienten nach median 41,2 Monaten ein. In der multivariaten Analyse zählten zu den signifikanten Risikofaktoren für den Rebound eine initiale HIV-RNA ≥ 5 Logstufen im Vergleich zu < 5 Logstufen (HR: 1,49) und eine Zeit bis zur Virussuppression von ≥ 6 Monaten im Vergleich zu < 6 Monaten (HR: 2,14) ($p < 0,001$). Das Risiko für einen Rebound war bei INSTI oder NNRTI signifikant geringer als bei PI/r. Bei INSTI erwies sich nur die Zeit bis zur Virussuppression als signifikanter Risikofaktor, bei PI/r und NNRTI sowohl die initiale Viruslast als auch die Zeit bis zur Virussuppression. ■

Literatur:

¹ The INSIGHT START Study Group: *N Engl J Med* 2015; 373: 795-807

² 15th European AIDS Conference, 21.–24. Oktober 2015, Barcelona; Abstract P54/2

Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin

„All in one“

Mit Triumeq® ist eine Dolutegravir-basierte antiretrovirale Therapie in einer einzigen Tablette verfügbar. Studiendaten zeigen, dass die Umstellung von einer antiretroviralen Therapie auf Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin ohne Verlust an Effektivität möglich ist, wobei sich die Zufriedenheit der Patienten erhöht.

Mit dem Integraseinhibitor (INI) Dolutegravir steht seit 2014 eine neue Wirksubstanz für Patienten mit HIV-Infektion zur Verfügung. Dolutegravir wurde in zahlreichen Studien an therapie-naiven¹⁻³ und vorbehandelten Patienten^{4, 5} geprüft. In der SINGLE-Studie erwies sich das Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin-Regime der Kombination Efavirenz/Tenofovir/Emtricitabin (EFV/TDF/FTC) überlegen,¹ die FLAMINGO-Studie zeigte eine Überlegenheit von Dolutegravir gegenüber Darunavir/Ritonavir³ und in der SPRING-2-Studie war Dolutegravir bei therapie-naiven Patienten gegenüber Raltegravir nicht unterlegen.² In SAILING hingegen war Dolutegravir bei vorbehandelten, aber INI-naiven Patienten Raltegravir signifikant überlegen.⁴ Schließlich konnte in VIKING 3 gezeigt werden, dass bei vorbehandelten Patienten, bei denen aufgrund von virologischem Versagen einer vorangegangenen antiretroviralen Therapie eine Umstellung auf ein Dolutegravir-basiertes Regime erfolgte, die Viruslast effektiv gesenkt werden konnte.⁵

Triumeq® ist die erste „One pill“-Formulierung, in der Dolutegravir in Fixkombination mit den nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) Abacavir (ABC) 600mg und Lamivudin (3TC) 300mg enthalten ist. Die Zulassung von Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin basiert vorwiegend auf Daten aus der SINGLE-Studie,¹ in der das Regime Dolutegravir plus ABC/3TC als separate Tablettenformulierung

mit Efavirenz/Tenofovir/Emtricitabin (EFV/TDF/FTC) verglichen worden war, und einer Bioäquivalenzstudie, in der das „Single tablet“-Regime Dolutegravir plus ABC/3TC mit der Therapie von Tivicay plus Kivexa verglichen worden war.⁶

Patientenzufriedenheit als Therapieziel

In der klinischen Praxis gibt es zahlreiche Gründe, die zu einer Umstellung einer laufenden antiretroviralen Therapie (ART) führen können. Dazu zählen etwa die suboptimale Verträglichkeit einer laufenden Therapie, der Wunsch nach Vereinfachung der bestehenden Therapie bzw. ihre mangelhafte Integrierbarkeit in den Alltag oder Einschränkungen bezüglich des Einnahmezeitpunkts und der Nahrungsaufnahme. Darüber hinaus besteht häufig

der Wunsch nach Reduktion der Einnahmefrequenz und der Tablettenzahl sowie nach Reduktion des Medikamenten-Interaktionsrisikos. Letztendlich kann der Wechsel zu einer Therapie mit höherer Resistenzbarriere den langfristigen Therapieerfolg sichern.

In der STRIVING-Studie wurde die Umstellung von einer ART auf Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin mit dem unveränderten Beibehalten des bisherigen Regimes (cART) bei erwachsenen, virologisch supprimierten Patienten unter Non-NRTI-, INI- und geboosterten Proteaseinhibitorregimen verglichen⁷ (Abb. 1). Ziele dieser über 24 Wochen laufenden Studie waren der Nachweis der Nichtunterlegenheit von Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin 50mg einmal täglich gegenüber der cART hinsichtlich der virologischen Kontrolle sowie die Untersuchung der

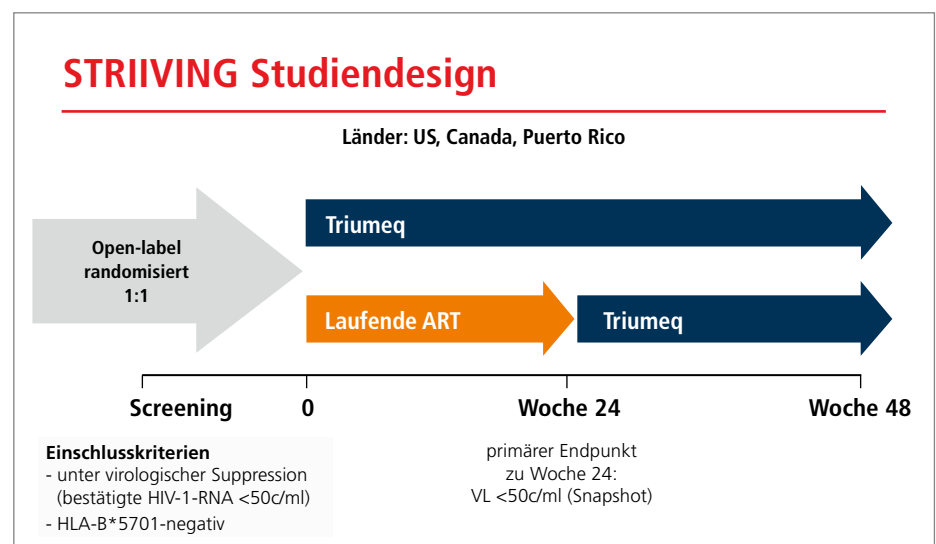


Abb. 1: Studiendesign von STRIVING

Auswirkungen der Umstellung auf die Verträglichkeit und Patientenzufriedenheit.

Die Auswertung der Daten zeigt, dass die Virussuppression auch 24 Wochen nach Umstellung auf Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin erhalten blieb (HIV-RNA <50 Kopien/ml; ITT: 85%

vs. 88% [bereinigte Differenz -3.4%; 95% CI: -9,1, 2,3], PP: 93% vs 93% [bereinigte Differenz -0,3%; 95% CI: -4,9, 4,4]) Abb. 2).⁷ Bei keinem einzigen Patienten kam es zu einem virologischen Versagen, definiert als Anstieg der HIV-1-RNA auf ≥400 Kopien/ml. Es gab folglich keine Therapieab-

brüche wegen mangelnder Wirksamkeit und es traten keine Resistenzen aufgrund der Umstellung auf Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin auf.

In der Gruppe, die auf Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin umgestellt wurde, war die Rate an Abbrüchen aufgrund von unerwünschten Wirkungen höher als bei jenen Patienten, die ihre gewohnte Therapie beibehielten (ITT: 4% vs. 0%), wobei es sich größtenteils um Grad-1- und -2-Nebenwirkungen handelte. Da Nebenwirkungen zumeist in der Anfangsphase einer ART auftreten, kam diese Häufung im Switch-Arm für die Studienautoren nicht überraschend. Die Inzidenz an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen war hingegen mit 2% in jeder Gruppe vergleichbar.

Ein vordefinierter Endpunkt der STRIVING-Studie war die Patientenzufriedenheit, gemessen am HIV Treatment Satisfaction Questionnaire (HIV TSQ). Die Auswertung der Daten zeigte, dass sich die Zufriedenheitswerte der Patienten im Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin-Arm signifikant stärker verbesserten als bei jenen Patienten, die auf ihrer gewohnten Therapie verblieben (p<0,001; Abb. 3).⁷ ■

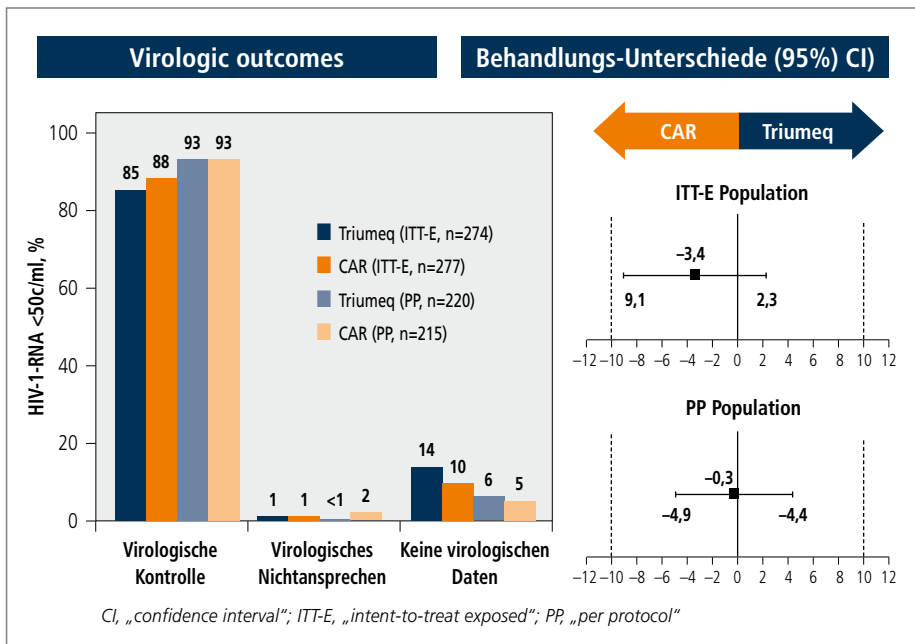


Abb. 2: Virussuppression

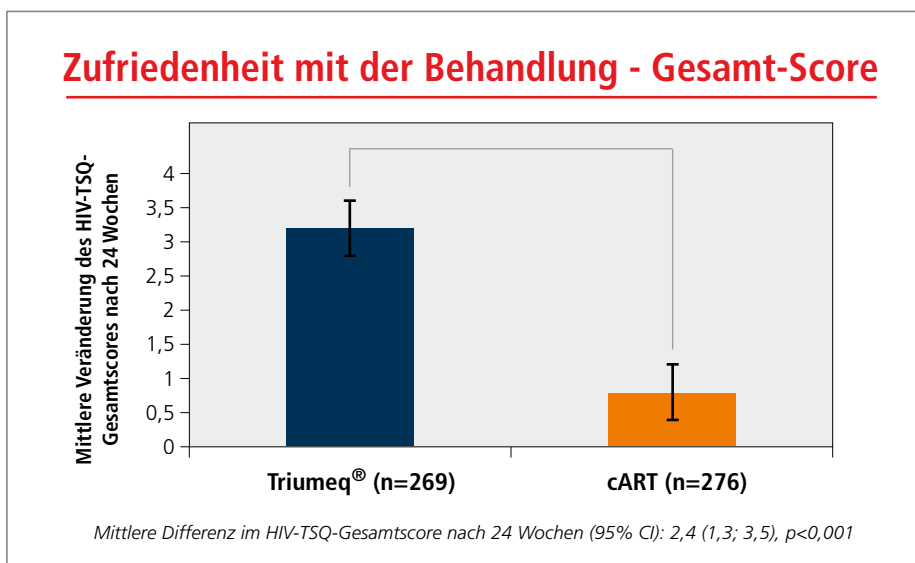


Abb. 3: Höhere Patientenzufriedenheit unter Triumeq®⁷

Literatur:

- Walmsley SL et al: N Engl J Med 2013; 369: 1807-18
- Raffi F et al: Lancet Infect Dis 2013; 13(11): 927-35
- Molina JM et al: J Int AIDS Soc 2014; 17 (4 Suppl 3): 19490
- Cahn P et al: Lancet 2013; 382(9893): 700-8
- Castagna A et al: J Infect Dis 2014; 210(3): 354-62
- Weller S et al: J Acquir Immune Defic Syndr 2014; 66: 393-8
- Trottier B et al: 55th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 17-21, 2015; San Diego, CA; Abstract 2015-LB-3271-ASM-ICAAC

Bericht:
Mag. Harald Leitner

●16

— Zur Behandlung von HIV-Infektionen —

DOLUTEGRAVIR-BASIERTE REGIME*

Starker Start. Starke Basis. Für Ihre Patienten.



 **Triumeq**[®]
dolutegravir/abacavir/
lamivudin

Einfach: Das onepill-Regime
mit Dolutegravir

 **Tivicay**[®]
dolutegravir

Flexibel: Für maßgeschneiderte
Therapie-Regime

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, Rhabdomyolyse, schwerwiegende Hautreaktionen, aplastische Anämie.

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

Auswahl klinisch relevanter Sicherheitsinformationen zu Tivicay[®].

Kontraindikationen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile; gleichzeitige Einnahme von Dofetilid. **Warnhinweise:** Auftreten eines Immun-Reaktivierungs-Syndroms; Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen; Vorliegen der Integrase-Mutation Q148 in Kombination mit mehr als 2 der Sekundärmutationen G140A/C/S, E138A/ K/T, L741; engmaschige Überwachung bei gleichzeitiger Gabe von Metformin. **Nebenwirkungen:** Die am häufigsten unter Dolutegravir berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen waren Kopfschmerzen, Übelkeit, Durchfall, Gastrointestinale Nebenwirkungen.

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

* DTG + Nucleosidanaloge gemäß der DÖ- und EACS Leitlinien



WORKING ON BEHALF OF
ViiV HEALTHCARE IN HIV

EACS 2015

Gesundheit jenseits der HIV-Nachweisgrenze

Patienten mit HIV-Infektion können heute dank einer frühen Therapie mit modernen, gut verträglichen antiretroviralen Kombinationsregimen fast so alt werden wie Nicht-HIV-Infizierte. Aber auch eine antiretrovirale Therapie (ART), die die Viruslast dauerhaft unter der Nachweisgrenze hält, kann nicht alle Gesundheitsprobleme beheben, die das Langzeitüberleben der Patienten mit sich bringt. Das Management von Komorbiditäten stellt deshalb eine zentrale Herausforderung in der HIV-Therapie dar.

Das Ziel der ART ist es, die Viruslast unter die Nachweisgrenze zu bringen und zu halten. Mit modernen kombinierten antiretroviralen Therapieregimen ist dies heute bei den meisten Patienten möglich, wenn die Erkrankung frühzeitig diagnostiziert und behandelt wird, betonte Prof. José R. Arribas, Madrid, auf einem Gilead-Symposium während der 15th European AIDS Conference der European AIDS Clinical Society (EACS), 21.–24. Oktober in Barcelona.

Lebenserwartung fast normalisiert

Eine frühzeitige ART unabhängig von der CD4-Zellzahl senkt das Risiko für eine klinische Aidsprogression im Vergleich zu einer verzögerten ART.¹ Seit Einführung der ART hat die Mortalität der HIV-Infektion drastisch abgenommen. Ein HIV-Patient kann heute erwarten, älter als 70 Jahre zu werden. Damit reicht die Lebenserwartung schon nahe an die der nicht mit HIV infizierten Bevölkerung heran.² Nach Schätzungen ist heute bereits jeder zweite HIV-Patient älter als 50 Jahre. Auch das durchschnittliche Alter bei der Erstdiagnose hat deutlich zugenommen.³ Mit dieser Entwicklung rücken Komorbiditäten der Niere, des Gehirns, des Herz-Kreislauf-Systems

und der Knochen sowie Krebs in den Fokus, vor denen auch eine langfristige Virussuppression nur bedingt Schutz bietet. Die Prävalenz von Komorbiditäten liegt in jeder Altersgruppe bei HIV-Patienten höher als bei Nicht-HIV-Infizierten (Abb. 1).⁴ Bedingt sind die Komorbiditäten zum einen durch Lebensstilfaktoren und zum anderen durch kumulative Effekte der HIV-Infektion und von deren Therapie. So verstärken einige antiretrovirale Regime die Abnahme der Nierenfunktion. Dieses nephrotoxische Risiko addiert sich zu patientenspezifischen Risikofaktoren.

Weniger kardiovaskuläre Ereignisse bei früher ART

Das Herzinfarktrisiko von HIV-Patienten mit anhaltender Virussuppression liegt um 50% höher als das von Erwachsenen ohne HIV-Infektion.⁵ Die kardiovaskuläre Komorbidität lässt sich durch eine frühzeitige ART günstig beeinflussen. Patienten, die verzögert eine ART erhielten, erlitten in der SMART-Studie häufiger kardiovaskuläre Ereignisse als Patienten mit frühzeitiger ART.⁶ Außerdem müssen kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Hypertonie, Hyperlipidämie und Diabetes optimal behandelt werden. Am wichtigsten:

Die Patienten müssen darin unterstützt werden, mit dem Rauchen aufzuhören. Immerhin liegt die Raucherquote bei HIV-Patienten 2–3-mal höher als in der Allgemeinbevölkerung.⁷ Auch traditionelle Risikofaktoren für Lebererkrankungen finden sich bei HIV-Patienten gehäuft. Insbesondere gibt es doppelt so viele starke Trinker.⁸ Dazu kommen HIV-bedingte Risikofaktoren, wie eine niedrige CD4-Zellzahl sowie HBV- oder HCV-Koinfektionen. Bei Patienten mit HIV/HCV-Koinfektion ist das Risiko für eine ART-Hepatotoxizität dreifach erhöht.⁹ Krebserkrankungen treten bei HIV-Patienten früher auf als bei nicht HIV-infizierten Erwachsenen. Neben Risikofaktoren wie Rauchen und Trinken spielt hierfür eine Rolle, dass die HIV-Infektion das Immunsystem schwächt, das deshalb weniger fähig ist, Infektionen abzuwehren, die mit Tumoren, z.B. dem Analkarzinom, assoziiert sind. Doch auch nicht infektionsassoziierte Tumore treten bei HIV-Patienten häufiger auf.¹⁰ Durch eine frühzeitige ART lässt sich das Krebsrisiko im Vergleich zu einer verzögerten ART signifikant um 64% senken ($p=0,001$).¹ ■

Literatur:

- ¹ Lundgren D et al: IAS 2015; Abstract MOSY03
- ² Van Sighem AI et al: AIDS 2010; 24: 1527-1535
- ³ Celestia B et al: Eur Rev Med Pharmacol Sci 2013; 17: 2218-2224
- ⁴ Guaraldi G et al: Clinicoecon Outcomes Res 2013; 5: 481-488
- ⁵ Freiberg MS et al: JAMA Intern Med 2013; 173: 614-622
- ⁶ Strategies for Management of Antiretroviral Therapy Study Group: N Engl J Med 2006; 355: 2283-2296
- ⁷ Cropsey K et al: Addict Behav 2013; 38: 2541-2546
- ⁸ Galvan FH et al: J Stud Alcohol 2002; 63: 179-186
- ⁹ Sulkowski M et al: J Viral Hepat 2007; 14: 371-386
- ¹⁰ Silverberg M et al: AIDS 2009; 23: 2337-2345

Bericht: Dr. Angelika Bischoff

Quelle: „HIV is: Going Beyond Undetectable“, Symposium der Firma Gilead Sciences, 15th European AIDS Conference, 22. Oktober, Barcelona

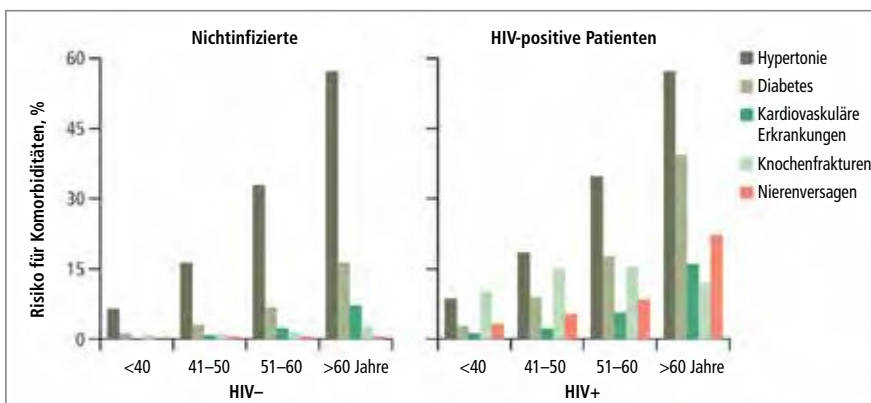


Abb. 1: Häufigkeit von Komorbiditäten bei Patienten mit und ohne HIV-Infektion (nach Guaraldi 2013⁴)

●16

HIV heute:

GESUNDHEIT JENSEITS DER NACHWEISGRENZE.

Sprechen Sie mit Ihren Patienten über moderne Therapieoptionen zum Erhalt einer guten Lebensqualität bis ins hohe Alter.

Frauen und Neuro-Aids

Zu Beginn der HIV-Pandemie stand die Gruppe der hauptsächlich Betroffenen, die homo- und bisexuellen Männer, ganz im Fokus des medizinischen und öffentlichen Interesses. Bereits zu Beginn dieses Jahrtausends waren aber knapp über 50% der Betroffenen weiblich,¹ ein Prozentsatz, der sich bis heute kaum verändert hat, da offensichtlich in vielen Ländern Präventivmaßnahmen nicht greifen.



G. Arendt, Düsseldorf

Für Frauen, die eine HIV-Infektion erworben haben, hat sich der Zugang zu antiretroviralen Therapien verbessert, sie beginnen häufig sogar schneller nach dem ersten positiven Test eine Therapie als Männer, überwiegend, weil – zumindest in Deutschland – die Diagnose im Rahmen einer Schwangerschaftsvorsorgeuntersuchung gestellt wird. Während es inzwischen einige Studien zur Entwicklung von Krankheitsurrogatmarkern bei Frauen (CD4⁺-Zellen und Plasmaviruslast) und auch große Kohortenobservationsstudien gibt (z.B. WIHS, „Women Interagency HIV Study“), existieren kaum Untersuchungen zu neurologischen Komplikationen der HIV-Infektion bei Frauen.

Neurologische Manifestationen nehmen seit der Jahrtausendwende – nach einem Rückgang infolge der Einführung der hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) in die Behandlung HIV-Infizierter 1996 – in Prävalenz und

Inzidenz wieder zu.² Insbesondere die zerebralen Komplikationen präsentieren sich dabei klinisch milder als in der Prä-HAART-Ära. Das hat zu der Etablierung einer dreistufigen diagnostischen Nomenklatur geführt, die unter dem Namen „Frascati-Kriterien“ Eingang in die internationale Literatur gefunden hat.³ Die drei Stufen werden wie folgt bezeichnet:

- Asymptomatisches neuropsychologisches Defizit (ANPD)
- Mildes neurokognitives Defizit (MNCD)
- HIV-assoziierte Demenz (HAD)

Sie unterliegen genauen Definitionskriterien und es handelt sich dabei um klinische, und neuropsychologische Diagnosen. Es geht um erworbene neurokognitive Defizite, für deren diagnostische Charakterisierung zumindest zwei von fünf neuropsychologischen Tests unterschiedlicher Leistungskategorien

außerhalb der ersten (ANPD und MNCD) bzw. zweiten (HAD) Standardabweichung pathologisch ausfallen müssen. Bei der ANPD sind dem Patienten die Defizite nicht bewusst und werden nur durch Testungen entdeckt, wohingegen sich auf der Stufe des MNCD Betroffene selbst als defizitär wahrnehmen. Getestet werden Feinmotorik, Aufmerksamkeit, Konzentration, Wortflüssigkeit und Exekutivfunktionen; andere organische Krankheiten (z.B. eine Schilddrüsenunterfunktion) oder psychische Erkrankungen, die zu neurokognitiven Defiziten führen bzw. diese vortäuschen können (z.B. Depressionen), müssen ausgeschlossen sein. Hinsichtlich psychischer Erkrankungen gibt es einige Untersuchungen, die Genderaspekte berücksichtigen, was für neurologische Erkrankungen nicht gilt. In der Prä-HAART-Ära waren Frauen stärker von der HIV-assoziierten Demenz betroffen als Männer, sodass „weibli-

	Männer (n=3.620)	Frauen (n=811)
HIV-assoziierte neurokognitive Erkrankungen (%)		
Vor 1996	9	12*
1996–2000	3	4
2001–2005	3	3
2006–2015	10	8
Frascati-Kriterien (%)		
ANPD	28	30
MNCD	22	20
HAD	6	4
* p<0,01		

Tab. 1: Häufigkeit neurokognitiver Störungen bei Neuro-Aids-Patienten

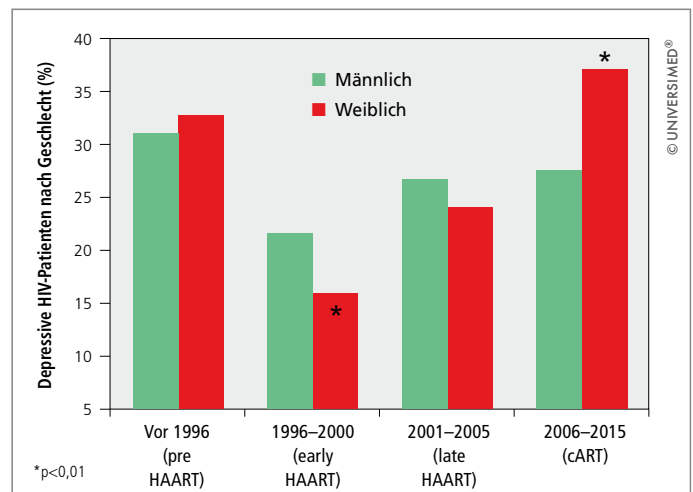


Abb. 1: Häufigkeit von Depressionen bei HIV-positiven Männern und Frauen

ches Geschlecht“ als Risikofaktor für eine HIV-assoziierte Demenz galt.⁴ Seit Beginn der HAART- und cART-Ära gibt es jedoch keine guten Studien zu diesem Thema.

Neurokognitive Defizite

Daher wurde die Düsseldorfer Neuro-Aids-Kohorte, eine prospektive Kohortenobservationsstudie, hinsichtlich demografischer und Gender-Unterschiede analysiert. In die Auswertung gingen 3.620 Männer und 811 Frauen ein, die über einen Zeitraum von 19 Jahren im Verlauf untersucht worden waren. Es fiel auf, dass HIV-positive Frauen signifikant jünger als Männer waren, was durch die häufigen Erstdiagnosen im Rahmen von Schwangerschaftsuntersuchungen erklärt werden kann. Bezüglich der CD4⁺-Zellzahlen und der Plasmaviruslast unterschieden sich Männer und Frauen nicht. Im Gegensatz zu älteren Studien⁴ ließ sich auch nicht feststellen, dass Frauen bei höheren CD4⁺-Zellzahlen und niedrigeren Plasmaviruslasten an Aids erkranken als Männer; die Verteilung auf die CDC-Stadien war nicht signifikant verschieden. Im Hinblick auf die antiretrovirale Therapie fiel auf, dass mehr Frauen als Männer unbehandelt waren, wobei die nicht behandelten Personen gemäß Immunstatus und Plasmaviruslast und den aktuell noch gültigen Therapieleitlinien der Deutschen AIDS-Gesellschaft auch nicht zwingend behandlungspflichtig waren. Der Frauen- und Männeranteil war bei den klassischen Medikamentenkombinationen (2 Nukleosidanaloga und 1 NNRTI bzw. PI) nicht unterschiedlich, bei moderneren Kombinationen (z.B. 2 Nukleosidanaloga, 1 Integrasehemmer) war der Frauenanteil sogar höher.

Tabelle 1 zeigt, dass sich die neurokognitiven Defizite gemäß den „Frascati-Kriterien“ ebenfalls ohne Geschlechterunterschiede auf alle drei Stufen verteilen. Vor 1996 beinhaltete die Kohorte einen signifikant höheren Anteil an demenzen Frauen. Bereits 1999 konnten in einer deutschen Studie diese Unterschiede nicht mehr gefunden werden.⁵ Der positive Einfluss der HAART auf neurokognitive Defizite bei Frauen bestätigte sich auch in der Studie von

Richardson et al.⁶ Cohen et al hatten positive Auswirkungen der antiretroviralen Therapie nur bei Frauen mit schwerem Immundefekt nach einer Behandlungszeit von mehr als 1,5 Jahren beobachtet.⁷ Auch bei der Mehrzahl der einzelnen neuropsychologischen Subtests gab es keine Geschlechterunterschiede; lediglich in der Subdomäne „Feinmotorik“ schnitten Frauen signifikant schlechter ab. Auch der Manifestationszeitpunkt neurologischer Auffälligkeiten war bei Männern und Frauen gleich und verteilte sich über alle CDC-Stadien. Somit können neurologische Komplikationen der HIV-Infektion in jedem Krankheitsstadium auftreten und betreffen Männer und Frauen gleichermaßen.

Depressionen als Kofaktor der „Frascati-Stadien“

Depressionen können über das Symptom der depressiven Hemmung zu einer „Pseudodemenz“ führen; dies bedeutet, dass Depressive bei an sich erhaltenen kognitiven Fähigkeiten infolge ihrer Antriebshemmung Leistung nicht in einer adäquaten Zeit erbringen können und damit schlechte Testergebnisse erzielen. Insbesondere bei HIV-infizierten Frauen kommt hinzu, dass sie besonderen psychosozialen Belastungen unterliegen. Te Vaarwerk et al untersuchten 2001 78 HIV-positive Europäerinnen und wiesen nach, dass sie einen höheren Stresslevel und eine niedrigere Lebensqualität hatten als Männer.⁸ Zwei Studien aus dem Jahr 2004 zeigten, dass HIV-positive Frauen durch finanzielle Probleme und Schwierigkeiten bei der Kinderbetreuung belastet sind, stärker diskriminiert und öfter inadäquat behandelt werden als Männer; als Hinterbliebene zeigen sie stärkere Trauerreaktionen, mehr generalisierte Angsterkrankungen und eine höhere Suizidrate.^{9, 10} Dies bestätigten Studien von Wisniewski et al und Chandra et al.^{11, 12} Ickovics et al zeigten, dass bei HIV-Patientinnen mit chronischen Depressionen die Mortalität im Vergleich zu Betroffenen mit einer zeitlich begrenzten depressiven Erkrankung um den Faktor 2,0 höher liegt.¹³ Depressive HIV-Trägerinnen sind auch weniger therapieadhärent als nicht depressive.¹⁴

Abbildung 1 zeigt die Häufigkeit von depressiven Erkrankungen bei Männern und Frauen der Düsseldorfer Neuro-Aids-Kohorte in verschiedenen Zeitabschnitten. Es wird deutlich, dass heutzutage HIV-positive Frauen deutlich häufiger depressiv sind als Männer, was an den psychosozialen Belastungen der Frauen im Zusammenhang mit Alltag und Familie liegen mag.

Fazit

Die Düsseldorfer Kohortendaten zeigen keine Unterschiede hinsichtlich der systemischen Krankheitsurrogatmarker der HIV-Infektion (CD4⁺-Zellzahlen und Plasmaviruslast) zwischen den Geschlechtern. Auch hinsichtlich neurokognitiver Einbußen gibt es – im Gegensatz zu der Prä-HAART-Ära – keine Geschlechterunterschiede. Einzig bei den psychischen Erkrankungen überwiegt der Frauenanteil deutlich, sodass die Betreuung diesbezüglich sicher intensiviert werden muss. ■

Literatur:

- ¹ Marlink et al: *AIDS Res Hum Retrovir* 2001; 17: 1-33
- ² Dore GJ et al: *AIDS* 2003; 17: 1539-45
- ³ Antinori A et al: *Neurology* 2007; 69: 1789-99
- ⁴ Chiesi A et al: *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovir* 1996; 11: 39-44
- ⁵ Gantke B et al: *Clinical outcome of a cohort of Caucasian HIV-1-seropositive women under ART/HAART. The 7th European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV-Infection. Lisbon, Portugal 1999*
- ⁶ Richardson JL et al: *J Int Neuropsychol Soc* 2002; 8: 781-93 (Erratum: 11: 120, 2005)
- ⁷ Cohen RA et al: *AIDS* 2001; 15: 341-5
- ⁸ Te Verwaark MJ et al: *Eur J Public Health* 2001; 11: 109-15
- ⁹ Joseph EB et al: *Soc Work Health Care* 2004; 39: 29-47
- ¹⁰ Summers J et al: *Death Stud* 2004; 28: 225-41
- ¹¹ Wisniewski AB et al: *J Neurovirol* 2005; 11: 138-43
- ¹² Chandra PS et al: *AIDS Behav* 2009; 13: 110-7
- ¹³ Ickovics JR et al: *JAMA* 2001; 285: 1466-74
- ¹⁴ Bangsberg DR et al: *ICAAC* 2001; Abstract 1721

Autorinnen:
Prof. Dr. Gabriele Arendt
Neurologische Klinik der Universität Düsseldorf,
Medizinische Fakultät
E-Mail: gabriele.arendt@uni-duesseldorf.de

Dr. Ulrike Haars
Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und
Infektiologie der Universität Düsseldorf,
Medizinische Fakultät
■1603

AASLD 2015

Neue Ansätze zur HBV-Therapie und neue HCV-Kombinationstherapien

Die spannendsten Beiträge beim Jahreskongress der American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), 13.–17. November 2015 in San Francisco, betrafen insbesondere neue Therapieansätze zur Behandlung der Virushepatitis B. Im Bereich der Hepatitis-C-Therapie wurden einerseits neue „Real world“-Daten vorgestellt, andererseits Kombinationstherapien bestehend aus neuen direkt antiviralen Substanzen (DAA).



P. Ferenci, Wien

Hepatitis B

Neben den üblichen Langzeitstudien mit Nukleotid(Nukleosid)-Analoga gab es im Rahmen des AASLD-Kongresses endlich neue Therapiekonzepte für die chronische Hepatitis B zu berichten. Diese befinden sich jedoch alle noch in einer Frühphase der Entwicklung. Gemeinsames Ziel dieser Therapien ist es, die Hepatitis B komplett durch eine zeitlich limitierte Therapie auszuheilen.

RNA-Interferenz(RNAi)-Technologie

Die Gabe von RNAi bei chronischer Hepatitis B öffnet möglicherweise den Weg zur Elimination der ccc(„covalently closed circular“-)DNA, die, trotz effektiver Unterdrückung der Virusreplikation durch Polymerasehemmer, die Persistenz von Hepatitis-B-Viren (HBV) in der Leber bedingt. Sollte es gelingen, die HBV-ccc-DNA-Produktion zu hemmen, wäre eine Langzeittherapie mit Polymerasehemmern (Entecavir, Tenofovir) nicht mehr notwendig und es könnte gelingen, HBV auf Dauer zu eliminieren.

Bei HBeAg-positiven Schimpansen gelang es, durch i.v. Gabe des RNAi ARC-520 die Gesamtviruslast und die ccc-DNA signifikant zu senken. Leider war dieser Ansatz bei Anti-HBe-positi-

ven Schimpansen nicht effektiv. Diese ermutigenden Resultate lassen einerseits hoffen, die HBV-Persistenz effektiv beeinflussen zu können, weisen andererseits aber darauf hin, dass die HBsAg-Persistenz nicht alleine durch die ccc-DNA-Produktion erklärbar ist.¹ Der andere Weg ist die Integration des HBV-Genoms in die DNA der Wirtszelle (bei Anti-HBe-Positiven). Bei HBeAg-positiven Patienten wurden die viralen Antigene, die aus der ccc-DNA kamen, effektiv gesenkt. Die HBV-Viruslast sank um 1,9 log (99%)

ab. Dieser direkte antivirale Effekt war noch 57 Tage nach einer Einzeldosis nachweisbar.

CRISPR(„clustered regularly interspaced short palindromic repeats“)/Cas9-System

Ein anderer Weg der ccc-DNA-Elimination ist die Kombination des CRISPR/Cas9-Systems mit RNAi.² CRISPR/Cas9 ist eine simple, RNA-programmierbare Methode zur Modifikation des Genoms auf zellulärer

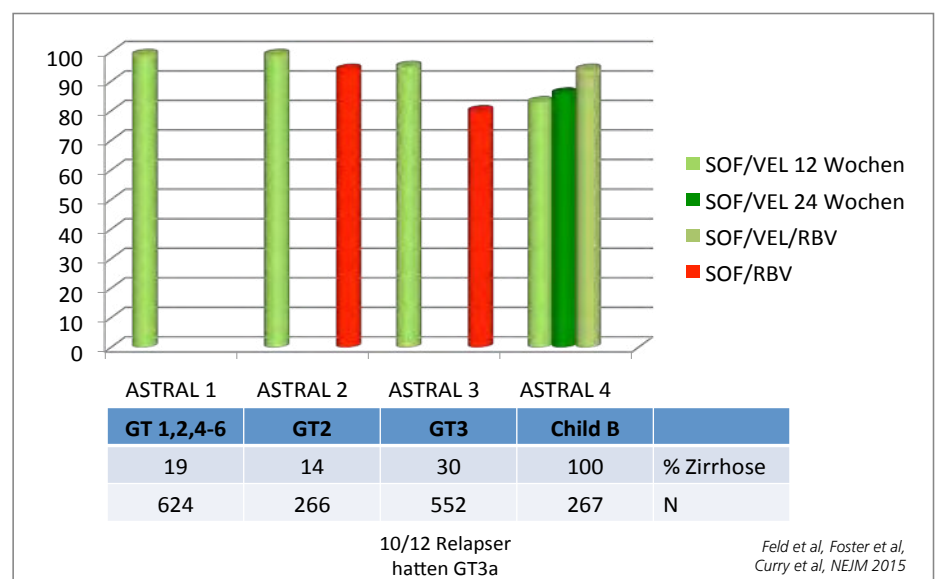


Abb. 1: ASTRAL-Studien: Sofosbuvir + Velpatasvir

BE THE ONE

DER DIE WELT AUF EINE EINFACHE FORMEL BRINGT

HARVONI® - 1 TABLETTE/TAG^{1,a}



Albert Einstein

Albert Einstein used with permission of the HUU/GreenLight.

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 dekomensierter Leberzirrhose bzw. Patienten vor oder nach einer Lebertransplantation wird HARVONI® in Kombination mit Ribavirin gegeben.

1. Fachinformation HARVONI®, Stand Juni 2015

Ebene. Die ersten Daten beim Menschen mit diesen neuen Therapien bestätigen die Resultate in Tierversuchen.

Hemmung der Verkapselung der HBV-RNA

Ein dritter Therapieansatz ist die Hemmung der Verkapselung der HBV-RNA, die bei der Translation des HBV-Genoms entsteht, mit dem HBV-Core-Protein und der DNA-Polymerase. Die Verkapselung ist Voraussetzung zur Replikation der HBV-DNA. Im Gegensatz zu Nukleosid-Analoga verhindern Core-Protein-Hemmer sowohl die HBV-Replikation als auch die Bildung von HBV-ccc-DNA. Ein solcher Hemmer ist NVR 3-778.^{3, 4} Die Wirksamkeit dieses Ansatzes konnte auch bei Patienten nachgewiesen werden. Die HBV-RNA-Bestimmung im Blut ist daher ein neuer diagnostischer Marker bei der Hepatitis B.⁵

Hepatitis C

Auch heuer wurden beim AASLD-Kongress wieder Hunderte Beiträge zur Therapie der Hepatitis C präsentiert, wirklich neue Aspekte waren darunter allerdings nicht zu finden.

Zugelassene Therapien

In mehreren „Real world“-Studien (TARGET-Studie, TRIO-Studie, VA-Studie) wurden die Daten der Phase-III-Studien mit verschiedenen Sofosbuvir-Kombinationen reproduziert. Die Heilungsraten lagen konstant über 90%. Dies entspricht auch den Erfahrungen in Österreich, die beim Kongress der EASL 2015 präsentiert wurden.

TURQUOISE-III-Studie (Viekirax® + Exviera®)

In dieser Studie wurden Genotyp(GT)-1b-Patienten mit Leberzirrhose 12 Wochen lang ohne Ribavirin behandelt. Alle 60 Patienten erreichten eine SVR.⁶ Die Zulassung dieser Kombination bei Patienten mit Leberzirrhose beruht auf den Daten der TURQUOISE-II-Studie, die die besten Resultate mit 24-wöchiger Therapie in Kombination mit Ribavirin gezeigt hat. Allerdings waren

die Unterschiede zwischen den Gruppen (12 Wochen vs. 24 Wochen Therapie) minimal und die Rolle von Ribavirin wurde nicht untersucht. Ribavirin ist zumindest bei GT1b-infizierten Patienten ohne Zirrhose nicht nötig. Die Studie zeigt auch, dass der Genotyp1b leichter zu behandeln ist als der Genotyp 1a. Eine weitere Studie zeigte, dass selbst die Gabe von Dasabuvir bei GT1b-Patienten nicht notwendig ist.⁷

Neue Therapiestudien

Sofosbuvir + Velpatasvir (Gilead)

Velpatasvir ist ein potenter NS5A-Inhibitor mit einer besseren Wirkung bei GT3 als Ledipasvir. Die Kombination Sofosbuvir (SOF) + Velpatasvir wurde in 4 Phase-III-Studien untersucht (ASTRAL-Studien). Alle Patienten wurden mit 400mg Sofosbuvir in Kombination mit 100mg Velpatasvir (als „Fixed dose“-Kombination) tgl. 12 Wochen lang behandelt. In allen Studien wurden Patienten mit oder ohne Zirrhose, therapienaiv oder Nonresponder auf PEG-IFN eingeschlossen. In der ASTRAL-1-Studie wurden Patienten mit den Genotypen 1, 2, 4, 5 und 6 behandelt. Zur Untersuchung der möglichen Nebenwirkungen wurde eine Placebogruppe mitgeführt. In ASTRAL 2 (Genotyp 2) und ASTRAL 3 (Genotyp 3) wurden Patienten entweder mit dem neuen Regime oder mit SOF/Ribavirin behandelt. ASTRAL 4 untersuchte nur Patienten mit Leberzirrhose. Mittlerweile sind diese Studien bereits publiziert.⁸⁻¹⁰ Die Resultate sind in Abb. 1 zusammengefasst.

Grazoprevir + Elbasvir (Zepatier®, MSD)

Zahlreiche Phase-II- und -III-Studien zu dieser Kombination eines Zweitgenerations-Proteasehemmers und eines NS5A-Hemmers wurden vorgestellt. Auch mit diesem Regime wurden exzellente Heilungsraten erzielt, so z.B. bei Konsumenten von i.v. verabreichten Drogen unter Substitutionstherapie.¹¹ Eine retrospektive Analyse der bereits z.T. publizierten Phase-II- und -III-Studien zeigte bei Genotyp-1-Patienten mit Leberzirrhose exzellente Heilungsraten (89–100%, in verschiedenen Patientengruppen, acht oder

zwölf Wochen Therapie, mit oder ohne Ribavirin).

In einer Phase-II-Studie mit einer Tripelkombination (8 Wochen Grazoprevir + NS5A-Hemmer + NS5B-Hemmer MK 3682) wurden Heilungsraten von 90–100% bei Genotyp-1- und Genotyp-3-Patienten erzielt.¹²

ABT-493 + ABT-450 (AbbVie)

Eine 8-wöchige Kombinationstherapie bestehend aus einem pangenotypischen Proteasehemmer und einem NS5A-Hemmer (SURVEYOR-Studien) zeigte 97% SVR bei nicht zirrhotischen Genotyp-1-Patienten¹³ und Genotyp-2/3-Patienten.^{14, 15} ■

Literatur:

- Wooddell CI et al: *Hepatology* 2015; 62(Suppl 1): 222A-223A; *The Liver Meeting 2015, Abstract #32*
- Wang J et al: *Hepatology* 2015; 62(Suppl 1): 223A-224A; *The Liver Meeting 2015, Abstract #34*
- Lam A et al: *Hepatology* 2015; 62(Suppl 1): 223A; *The Liver Meeting 2015, Abstract #33*
- Yuen FM et al: *Hepatology* 2015; 62(Suppl 1): 1385A; *The Liver Meeting 2015, Abstract #LB10*
- van Bömmel F et al: *Serum hepatitis B virus RNA levels as an early predictor of hepatitis B envelope antigen seroconversion during treatment with polymerase inhibitors. Hepatology* 2015; 61: 66-76
- Poordad F et al: *Hepatology* 2015; 62(Suppl 1): 724A; *The Liver Meeting 2015, Abstract #1051*
- Lawitz E et al: *Efficacy and safety of ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir in an open-label study of patients with genotype 1b chronic hepatitis C virus infection with and without cirrhosis. Gastroenterology* 2015; 149: 971-980
- Feld JJ et al: *Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 1, 2, 4, 5, and 6 infection. N Engl J Med* 2015 (in press); doi: 10.1056/NEJMoa1512610
- Foster GR et al: *Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 2 and 3 infection. N Engl J Med* 2015 (in press)
- Curry MP et al: *Sofosbuvir and velpatasvir for HCV in patients with decompensated cirrhosis. N Engl J Med* 2015; doi: 10.1056/NEJMoa1512614
- Dore G et al: *Hepatology* 2015; 62(Suppl 1): 227A-228A; *The Liver Meeting 2015, Abstract #40*
- Poordad F et al: *Hepatology* 2015; 62(Suppl 1): 1389A; *The Liver Meeting 2015, Abstract #LB15*
- Poordad F et al: *Hepatology* 2015; 62(Suppl 1): 228A-229A; *The Liver Meeting 2015, Abstract #41*
- Kwo et al: *Hepatology* 2015; 62(Suppl 1): 337A-338A; *The Liver Meeting 2015, Abstract #248*
- Wyles et al: *Hepatology* 2015; 62(Suppl 1): 339A-340A; *The Liver Meeting 2015, Abstract #250*

Autor:

Univ.-Prof. DDR. h.c. Peter Ferenci
Klinische Abteilung für Gastroenterologie
und Hepatologie
Universitätsklinik für Innere Medizin III
Medizinische Universität Wien

■1016

Arzneimittelinteraktionen in der Therapie der Hepatitis C

Erfahrungen und praktische Überlegungen

Mit der Verfügbarkeit interferonfreier antiviraler Therapieoptionen für Patienten mit chronischer Hepatitis C hat ein völlig neues Zeitalter mit neuen Möglichkeiten, aber auch neuen Herausforderungen begonnen. Potenzielle Probleme beim Einsatz solcher neuen Medikamente ergeben sich auch durch neue Nebenwirkungen und Wechselwirkungen, welche im vorliegenden Artikel vorgestellt und diskutiert werden sollen.



H. Zoller, Innsbruck

Interaktionspotenzial von Sofosbuvir

Der HCV-Polymerase(NS5B)-Inhibitor Sofosbuvir ist jene Substanz, die das breiteste Einsatzgebiet in der HCV-Therapie hat, weil Sofosbuvir bei allen HCV-Genotypen eine hohe Wirksamkeit hat. Sofosbuvir wird nicht durch das Cytochrom P450 verstoffwechselt, sondern durch das P-Glycoprotein (p-gp) ausgeschieden, welches auch als „multi-drug resistance protein-1“ (MDR1) bekannt ist. Substanzen, die p-gp induzieren (z.B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin oder Johanniskraut), können die Sofosbuvir-Plasmakonzentrationen daher signifikant senken. Darüber hinaus kann die gleichzeitige Gabe von Sofosbuvir und Amiodaron zu einer klinisch signifikanten Bradykardie führen und ist daher kontraindiziert. In der klinischen Praxis wird

Sofosbuvir meist in Kombination mit Ledipasvir oder Daclatasvir eingesetzt.

Interaktionspotenzial von Ledipasvir

Ähnlich wie Sofosbuvir wird auch Ledipasvir primär über p-gp und auch über das „breast cancer resistance protein“ (BCRP) ausgeschieden. Daher wirken sich die zuvor genannten p-gp-Induktoren auch auf die Ledipasvir-Spiegel im Blut aus, weshalb bei gleichzeitiger Gabe von anderen Medikamenten, die auch über das p-gp-System eliminiert werden (z.B. Aliskiren, Carvedilol, Cyclosporin A), Vorsicht geboten ist. Eine für Ledipasvir zu beachtende spezifische Interaktion ist jene mit Rosuvastatin, die wahrscheinlich durch OATP(„organic anion transporting polypeptide“)-Inhibition bedingt ist. Da die Löslichkeit von Ledipasvir

mit steigendem pH-Wert abnimmt, können auch Antazida, H₂-Blocker und Protonenpumpenhemmer die Plasmakonzentration von Ledipasvir hemmen, weil die Resorption abnimmt. Trotz dieser Interaktion kann aber eine Therapie mit Protonenpumpenhemmern in niedriger Dosierung (z.B. Pantoprazol 20mg) auch gleichzeitig mit Ledipasvir erfolgen.

Interaktionspotenzial von Daclatasvir

Neben der „Fixed dose“-Kombination aus Sofosbuvir und Ledipasvir wird Sofosbuvir auch mit dem NS5B-Inhibitor Daclatasvir kombiniert. Daclatasvir wird jedoch nicht nur durch p-gp und BCRP transportiert, sondern ist auch ein Substrat für das Cytochrom CYP3A4. Darüber hinaus ist Daclatasvir auch ein Inhibitor für p-gp, OAT1B1 und BCRP. Bei gleichzeitiger Therapie mit Daclatasvir und starken CYP3A4-Inhibitoren (z.B. Atazanavir, Ritonavir, Cobicistat) muss die Dosis von Daclatasvir auf 30mg reduziert werden. Ebenso muss die Dosierung von Daclatasvir bei gleichzeitiger Therapie mit Makrolidantibiotika (z.B. Clarithromycin) und Azolderivaten (z.B. Ketoconazol) auf 30mg reduziert werden. Die gleichzeitige Gabe von Daclatasvir mit starken Induktoren von CYP3A4 oder p-gp (z.B. Carbamazepin, Phenytoin,

KeyPoints

- Amiodaron ist während einer Therapie mit den derzeit verfügbaren direkt antiviralen Substanzen kontraindiziert.
- Vor und während einer HCV-Therapie müssen Arzneimittelwechselwirkungen geprüft werden (www.hep-druginteractions.org).
- Die sogenannte 3D-Kombination enthält mit Ritonavir einen starken CYP3A4-Inhibitor, weshalb während der Therapie mit diesem Präparat besonders viele Wechselwirkungen möglich sind.

Rifampicin) oder systemischem Dexamethason bzw. Johanniskraut kann die Plasmakonzentration von Daclatasvir absenken und sollte daher vermieden werden. Bei gleichzeitiger Therapie mit Efavirenz sollte die Daclatasvir-Dosierung von den üblichen 60mg/d auf 90mg/d erhöht werden. Die Kombination von Säureblockern mit Daclatasvir erfordert keine Dosisanpassung. Da Daclatasvir p-gp hemmt, sollte die gleichzeitige Therapie mit anderen p-gp-Substraten wie Dabigatran und Digoxin überwacht werden.

Interaktionspotenzial der „3D-Kombination“ (Paritaprevir/Ritonavir, Ombitasvir und Dasabuvir)

Neben den Kombinationen Sofosbuvir/Ledipasvir und Sofosbuvir/Daclatasvir ist die sogenannte „3D-Kombination“ (eine 4-fach-Kombination aus Paritaprevir/Ritonavir, Ombitasvir und Dasabuvir) eine weitere derzeit gebräuchliche antivirale Kombinationstherapie bei chronischer Hepatitis C. In dieser Kombination wird neben der HCV-Polymerase (NS5B) und dem NS5A-Protein auch der HCV-Proteasokomplex (NS3A-4A) gehemmt. Paritaprevir wird hauptsächlich über CYP3A4 metabolisiert und mit einer niedrigen Dosierung eines CYP3A4-Inhibitors (Ritonavir) kombiniert. Auch Dasabuvir und Ombitasvir können in geringerem Ausmaß über CYP3A4 verstoffwechselt werden. Die Transporter p-gp, OATP1B1/B3 und BCRP spielen auch eine wichtige Rolle in der Ausscheidung von Paritaprevir. Dasabuvir und Ritonavir können auch p-gp und BCRP inhibieren. Daher hat die 3D-Kombination auch das größte Interaktionspotenzial, weshalb sowohl die amerikanische wie auch die europäische Zulassungsbehörde für die Kombination ein umfangreiches Programm zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen vorgeschrieben haben. Trotz des hohen Interaktionspotenzials ist diese Kombination daher sicherlich am besten hinsichtlich möglicher Wechselwirkungen untersucht. Aus diesen Untersuchungen geht klar hervor, dass die in Tab. 1 aufgelisteten Medikamente während einer 3D-Therapie kontraindiziert sind.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass vor und während einer Therapie mit neuen direkt antiviralen Substanzen bei Patienten mit chronischer Hepatitis C auch auf neue Wechselwirkungen geachtet werden muss. Aufgrund der Komplexität und der potenziellen Schwere solcher Nebenwirkungen empfiehlt sich vor jeder HCV-Therapie eine sorgfältige Prüfung potenzieller Interaktionen, was zum Beispiel über das Webportal www.hep-druginteractions.org möglich ist.

Praktische Erfahrungen

Eine Gruppe von Patienten, bei denen Arzneimittelinteraktionen eine besondere Rolle spielen, sind Patienten nach Organtransplantation. Da die meisten Patienten nach Lebertransplantation Calcineurininhibitoren (Cyclosporin A oder Tacrolimus) erhalten, die ebenfalls durch CYP3A4 abgebaut werden, sind bei einer Therapie mit der 3D-Kombination Dosisanpassungen erforderlich. Die Tacrolimus-Dosis muss während einer Therapie mit der 3D-Kombination auf 0,5mg einmal pro Woche reduziert werden. Bei einer Immunsuppression mit Cyclosporin A sollte die Dosis auf 20% der Ausgangsdosis reduziert werden.

Kurz nach der Zulassung der 3D-Kombination wurden an der Universitätsklinik Innsbruck vier Patienten mit einem Hepatitis-C-Rezidiv nach Lebertransplantation während einer Therapie mit Calcineurininhibitoren mit der Kombination behandelt. Drei dieser

Patienten hatten eine immunsuppressive Therapie mit Tacrolimus mit einem mittleren Spiegel von 6,8µg/l. Vier Wochen nach Beginn der Therapie mit dem 3D-Schema und gleichzeitiger Dosisreduktion auf Tacrolimus 0,5mg/Woche lag der mittlere Tacrolimus-Spiegel bei 9,6µg/l mit Spiegeländerungen zwischen 0,1 und 4,4µg/l, ohne dass es dadurch zu einer signifikanten Änderung der Nierenfunktion kam. Auch bei dem Patienten, dessen Immunsuppression mit Cyclosporin erfolgte, ergab sich nach Dosisreduktion auf 25% der Ausgangsdosis (von 25mg 2x täglich auf 25mg jeden zweiten Tag) keine signifikante Änderung des Blutspiegels von Cyclosporin und keine signifikante Änderung der Nierenfunktion. Alle 4 lebertransplantierten Patienten waren nach einer 12-wöchigen Therapie mit dem 3D-Schema von ihrer chronischen Hepatitis C geheilt und keiner der Patienten erlitt unter der Therapie klinisch oder laborchemisch fassbare Nebenwirkungen. Die Therapie mit dem 3D-Schema kann also auch bei Patienten mit komplexen Begleitmedikationen wie Patienten nach Lebertransplantation sicher und wirksam eingesetzt werden. ■

Literatur beim Verfasser

Autor:
Univ.-Prof. Dr. Heinz Zoller
Abteilung für Gastroenterologie & Hepatologie
Universitätsklinik für Innere Medizin II
Medizinische Universität Innsbruck
E-Mail: heinz.zoller@i-med.ac.at

■1016

	Sofosbuvir	Ledipasvir	Daclatasvir	Paritaprevir/Ritonavir, Ombitasvir +/- Dasabuvir
Kontraindiziert	Amiodaron	Amiodaron	Amiodaron	Alfuzosin, Amiodaron, Astemizol, Terfenadin, Cisaprid, Ergotamin, Lovastatin, Simvastatin, Atorvastatin, Midazolam (oral), Triazolam, Quetiapin, Quinidin, Salmeterol, Sildenafil (gegen pulmonale Hypertonie)
Therapieüberwachung, Dosisanpassung oder zeitlich getrennte Gabe		Digitoxin Dabigatran Amlodipin Diltiazem Aliskiren	Digitoxin, Clopidogrel, Dabigatran, Amlodipin, Diltiazem, Nifedipin, Aliskiren	

Tab. 1

Parasitosen der Leber

Parasiten sind zum Teil zufällig in der Leber anzutreffen, häufig dient die Leber jedoch als Zielorgan. Zu finden sind Parasiten aus der Gruppe der Trematoden, der pathogenen Protozoen, selten auch Nematoden. Häufiger zu finden sind sie nach Aufenthalt in tropischen Regionen. Eine gesonderte Rolle spielen die Zestoden, die die Echinokokkose der Leber verursachen, allerdings im Rahmen dieses Artikels nicht abgehandelt werden sollen.



I. Müller-Stöver, Düsseldorf

Trematoden

Schistosomen

Aufgrund der weiten Verbreitung in den Tropen kommt den Schistosomen unter den Trematoden die größte Bedeutung zu (Abb. 1). Zu den Schistosoma species, die eine Darmbilharziose verursachen und so auch die Leber schädigen können, gehören *Sch. mansoni* (Afrika, Amerika), *Sch. mekongi*, *Sch. japonicum* (SO-Asien).

Zyklus

Die Schistosomeneier gelangen mit den menschlichen Faeces in die Gewässer. Als Zwischenwirte dienen spezifische Schnecken, aus denen die Infektionslarve (Zerkarie) schlüpft. Die Infektion erfolgt bei Kontakt mit infizierten Binnengewässern über die intakte Haut. Im Menschen entwickelt sich der adulte Egel und wandert in die Mesenterialvenen, wo er seine Eier ablegt, die dann wieder in den Darm gelangen (Abb. 2).

Pathogenese

Eine Leberschädigung wird induziert, indem die Eier aus dem Darm in das Portalsystem zurückgeschwemmt wer-

den. Für den Parasiten ist dies eine biologische Sackgasse, im Menschen wird jedoch eine portale Fibrose verursacht: Symmer's „Tonpfeifenstiel“-Portalfibrose.

Diagnostik

Antikörper sind frühestens 4 bis 6 Monate nach der Infektion nachweisbar. Da Nativstuhl wenig sensitiv ist, sind angereicherte Stuhluntersuchungen anzustreben.

Therapie

Praziquantel 40 bis 60mg/kg, über 3 Tage

Fasciola hepatica

Der ebenfalls zu den Trematoden gehörende *große Leberegel* (Abb. 3) ist weltweit verbreitet. Die WHO schätzt etwa 2 Mio. Infizierte. Es treten in der Regel nur sporadische Infektionen auf, einige Andenstaaten sind hyperendemisch.

Zyklus

Die Prävalenz der Fasziole ist von 3 Faktoren abhängig: Die Eier gelangen mit den Faeces infizierter Säugetiere ins Wasser, entwickeln sich in einer

passenden Wasserschnecke zur Metazerkarie (Infektionslarve), wozu eine Temperatur von mindestens 10°C erforderlich ist. In Österreich liegt der Anteil der Kühe mit Antikörpern gegen *F. hepatica* bei ca. 60%.

Pathogenese

Eine Infektion des Menschen erfolgt oral durch kontaminierte Wasserkresse oder andere kontaminierte Pflanzen. Die unreifen Larven wandern durch die Darmschleimhaut in die freie Bauchhöhle, über die Leberkapsel und durch die Leber in die Gallengänge. Dort entwickeln sie sich innerhalb von 3 bis 4 Monaten zu adulten Egel mit einer Größe von ca. 1,3x 3cm. Sie können bis zu 10 Jahre leben und Eier legen, die über den Darm ausgeschieden werden.

Klinik

Akute Phase (2 bis 4 Monate): Während der Wanderung des Egels durch Darmwand und Leberkapsel in die Gallengänge treten Übelkeit, Erbrechen, abdominelle Schmerzen, intestinale Blutungen, Fieber und allergische Reaktionen auf. Chronische Phase (5 bis 10 Jahre): Auf die Entwicklung zum adulten Wurm in den Gallengängen folgen intermittierende Gallengangsobstruktion, Hepatitis bis zur Zirrhose, Cholezystitis und Pankreatitis. Stumme Verläufe sind möglich.

Diagnostik

Laborchemisch sind erhöhte Leberwerte und Eosinophilie führend. Standard sind 3 Stuhlproben im Abstand von 3 Tagen und mikroskopischer Einaachweis sowie die Serologie.

KeyPoints

- Unklare Leberwerterhöhungen, Eosinophilie und evtl. vorausgegangener Auslandsaufenthalt müssen an eine Parasitose der Leber denken lassen.
- Bei unklaren Leberherden in der Bildgebung ist an einen Amöbenabszess zu denken.
- Extreme Splenomegalie und Hepatomegalie nach Aufenthalt in Endemiegebieten erfordern den Ausschluss einer Leishmaniose.

Therapie

Triclabendazol (Fasinex®) ist Therapiestandard (WHO). In vielen Ländern ist das Präparat in der Humanmedizin nicht zugelassen und muss über eine internationale Apotheke bezogen werden. Der Benzimidazol-Anteil ist wirksam gegen immature und adulte Fasciolaparasiten. Einmaldosis: 10mg/kg KG (in schweren Fällen doppelte Dosis in 24 Std.)

Die *kleinen Leberegel* sind in Thailand, Laos, Kambodscha, China, Vietnam, Korea endemisch, *Opisthorchis felineus* in Osteuropa, Asien und Russland. Zwischenwirt ist der Fisch. Die Infektion erfolgt über rohe Fischgerichte. Weltweit werden ca. 40 Mio. infizierte Menschen geschätzt (WHO).

Opisthorchis viverrini/clonorchis sinensis

Die *kleinen Leberegel* sind in Thailand, Laos, Kambodscha, China, Vietnam, Korea endemisch, *Opisthorchis felineus* in Osteuropa, Asien und Russland. Zwischenwirt ist der Fisch. Die Infektion erfolgt über rohe Fischgerichte. Weltweit werden ca. 40 Mio. infizierte Menschen geschätzt (WHO).



Abb. 3: *Fasciola hepatica*

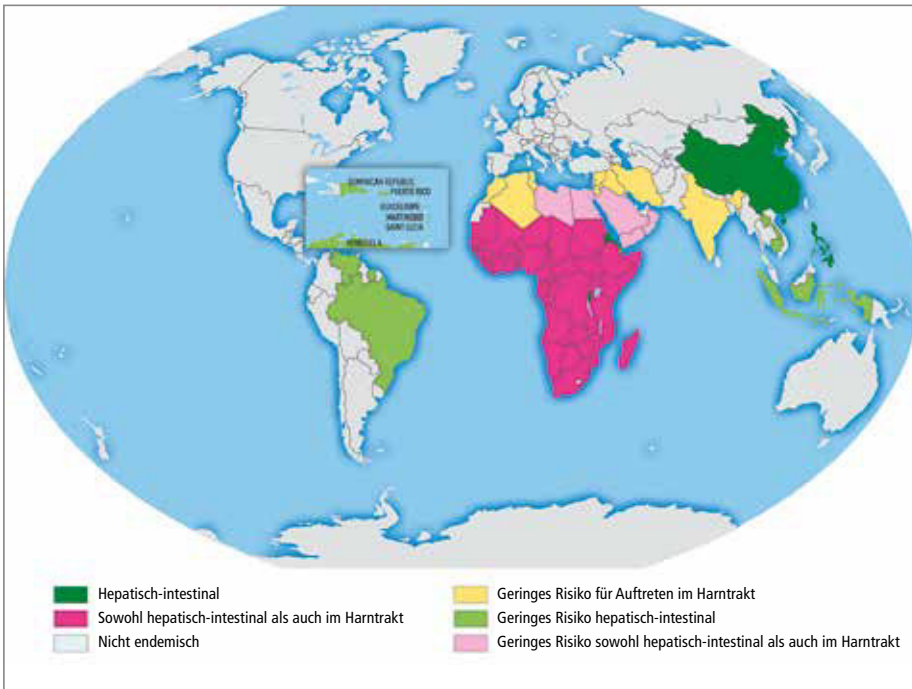


Abb. 1: Schistosomiasis-Endemiegebiete

nam, Korea endemisch, *Opisthorchis felineus* in Osteuropa, Asien und Russland. Zwischenwirt ist der Fisch. Die Infektion erfolgt über rohe Fischgerichte. Weltweit werden ca. 40 Mio. infizierte Menschen geschätzt (WHO).

Klinik

Sie ist abhängig von der Menge der aufgenommenen Erreger. Bei weniger als 100 Egel n verläuft sie oft asymptomatisch. Auftretende Symptome umfassen abdominelle Schmerzen und Durchfall. Hinzu können Obstipation, Fieber, Exanthem und Arthralgien kommen.

Therapie

Praziquantel 3x 25mg/kg bis zu 3 Tage

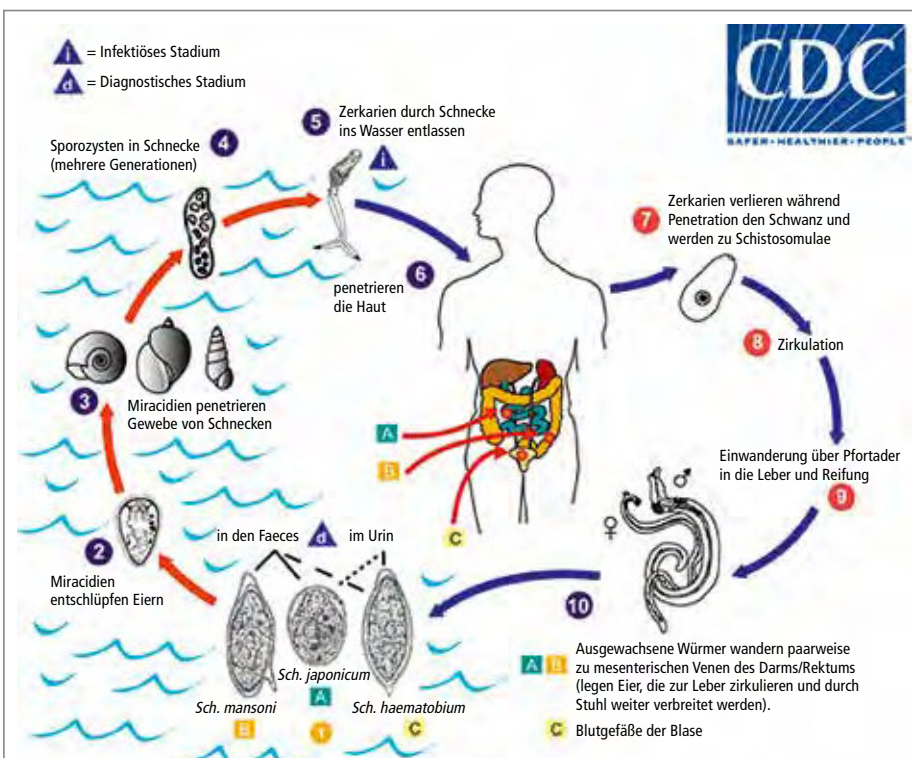


Abb. 2: Schistosomen-Lebenszyklus

Protozoen

Entamoeba histolytica

Unter den Amöben führt *Entamoeba histolytica* (sensu stricto) zu Lebererkrankungen durch Einwandern über den Portalkreislauf in die Leber, dort entwickelt sich der Amöbenleberabszess. In Relation zur Trinkwasserhygiene besteht eine weltweite Verbreitung, häufigeres Vorkommen wurde jedoch in warmen Ländern beobachtet. Autochtone Übertragungen in Europa sind möglich.

Pathogenese

Nach Eindringen des Parasiten in die Leber entsteht zunächst im Zentrum eines Leberläppchens eine Lyse, die zur Nekrose führt. Im Randbereich des Abszesses liegen die Trophozoiten, im Zentrum entwickelt sich eine amorphe Flüssigkeit.

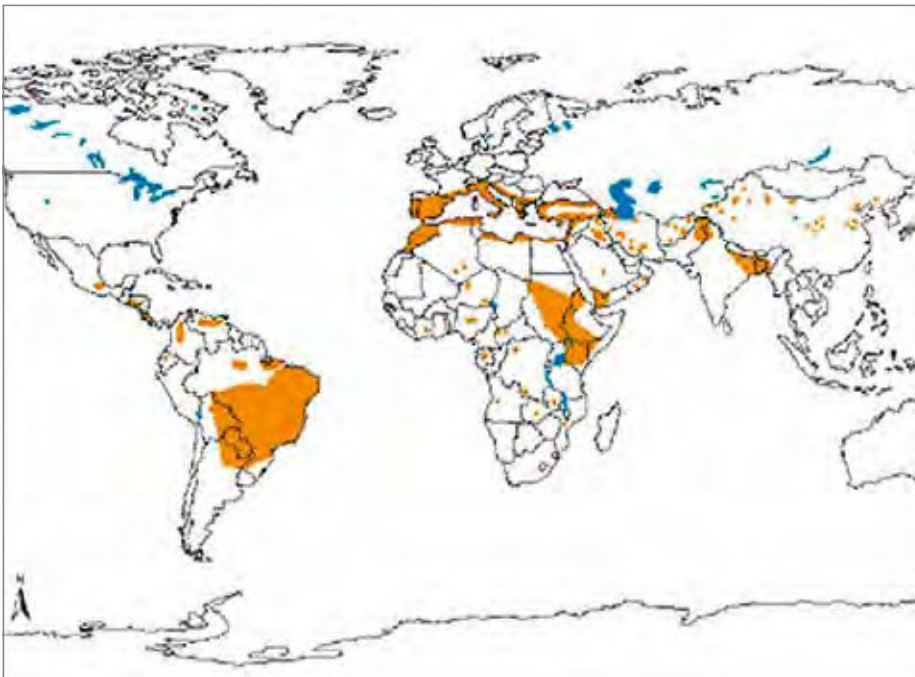


Abb. 4: Leishmaniose-Endemiegebiete

Klinik

Starke Schmerzen im rechten Oberbauch, Fieber, schweres Krankheitsgefühl und reduzierter Allgemeinzustand. In etwa 20% der Fälle bestehen blutige Diarrhöen, Kolitis, auch zeitversetzt. Abszesse können jedoch ohne Darmsymptomatik auftreten. Sonografisch ist die Raumforderung zu 90% im rechten Leberlappen zu finden, in drei Vierteln der Fälle singular.

Diagnostik

Mikroskopischer Nachweis von erythrozytophagen *E. histolytica*, PCR, *E. histolytica*-DNA im Stuhl, Amöbenantikörpern im Serum. Eine diagnostische Punktion von Erythrozyten enthaltenden *E. histolytica* ist in der Regel nicht sinnvoll, da Amöben im Punktat selten sind.

Therapie

Metronidazol 2g/Tag, 10 Tage, und intraluminale Amöbizid: Paromomycin 25mg/kg/Tag, 10 Tage. Eine Punktion ist nur bei sehr großen (>10cm), oberflächennahen, rupturgefährdeten Abszessen zur Entlastung erforderlich, eine chirurgische Intervention nur bei Rupturgefahr. Die Rückbildung eines Amöbenleberabszesses kann Monate in Anspruch nehmen, sonografische Restbefunde sind Kalzifikationen.

Leishmaniosen

Leishmanien sind Hämoflagellaten aus der Familie Trypanosomatidae. Sie sind im Überträger beißelt (Promastigot), im Darmlumen des End-

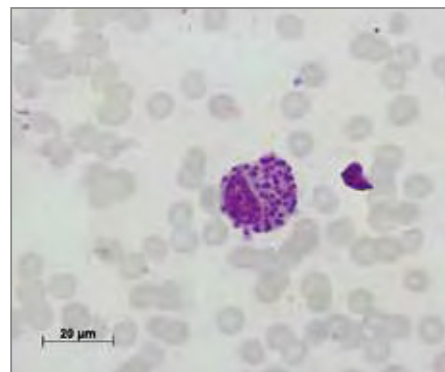


Abb. 5: *Leishmania infantum*

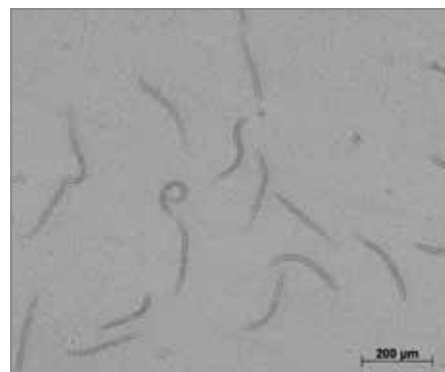


Abb. 6: *Strongyloides stercoralis*

wirtes unbegeißelt (Amastigot) und leben intrazellulär in Makrophagen. Unterschiedliche Spezies führen zu unterschiedlichen Krankheitsbildern: *L. donovani* und *L. chagasi* verursachen immer eine viszerale Leishmaniose, während eine Infektion mit der im Mittelmeerraum vorhandenen *L. infantum* (Abb. 4, Abb. 5) abhängig von der Immunkompetenz des Wirts kutan oder viszeral verläuft.

Pathogenese

Entweder erfolgt an der Einstichstelle über eine zelluläre Reaktion die Zerstörung der Parasiten oder die lokal begrenzte Infektion führt zur kutanen Leishmaniose. Bei Immunkompetenz kann der Parasit disseminieren, es resultiert die viszerale Form. Befallen werden alle Makrophagen-reichen Organe wie Milz, Leber, Lymphknoten und Knochenmark.

Klinik

Nach einer Inkubationszeit von 3 bis 6 Monaten (bis zu mehreren Jahren) entwickeln sich Fieber, massive Splenomegalie, mäßige Hepatomegalie sowie Panzytopenie und Lymphadenopathie. Einer Aussaat der Erreger in die Haut folgt eine dunkle Pigmentierung, daher heißt die viszerale Leishmaniose auch Kala-Azar (Hindi = schwarze Krankheit). Die Letalität liegt unbehandelt bei 90%. Weltweit kommt es jährlich zu ca. 1 Mio. Neuerkrankungen.

Diagnostik

Parasitennachweis nach Färbung (Romanowsky, Giemsa/Leishman/Wright) aus Knochenmarkaspirat (67% Sensitivität), Milzpunktat (97% Sensitivität), ggf. Leber-LK-Punktat oder Kultivierung (Blutagar), IFT, ELISA, PCR

Therapie

Liposomales Amphotericin B 2–4mg/kg an Tag 1–5 und 10 i.v. (ggf. 1–10 und länger sowie Nachbehandlungen) oder Miltefosin oral (Kinder 2–11 J.: 2,5mg/kg; 20–25kg: 50mg; >25kg: 2x 50mg/Tag für 28 Tage p.o.)

Nematoden

Unter den Fadenwürmern sind sowohl einige intestinale als auch larvale Nematoden oft eher zufällig in der Leber anzutreffen. Intestinal bewirkt der *Ascaris* durch Einwanderung in die Gallengänge eine Obstruktion und u.U. einen Ikterus.

Der ebenfalls in der Regel intestinale *Strongyloides stercoralis* (Abb. 6) verursacht bei Immunsuppression ein Hyperinfektionssyndrom. Dabei kommt es zur Aussaat der Larven in Lunge, Leber und ZNS. Unbehandelt ist dieses Krankheitsbild letal.

Larvale Nematoden sind Zoonosen, bei denen der Mensch Fehl- bzw. Zufallswirt ist. Nach Migration der Lar-

ven in die verschiedenen Gewebe entstehen selbstlimitierende Krankheitsbilder. Zufällig in der Leber anzutreffen ist *Toxocara canis*, die bei Infektion mit vielen Eiern abdominelle Beschwerden und eine Hepatomegalie verursacht.

Gnathostoma spinigerum, in SO-Asien über rohen Fisch übertragen, führt in der Leber zum viszeralen Larva-migrans-Syndrom mit Hepatomegalie und echoarmen Läsionen im Sonogramm. Eine Rarität ist *Capillaria hepatica*. Die adulten Würmer wandern in die Leber von Nagern oder Schweinen und legen hunderte Eier in das Leberparenchym. Die Eier werden nicht ausgeschieden. Eine Infektion des Menschen erfolgt über den Verzehr infizierter Tiere oder Kontakt mit infizierter

Erde, z.B. nach Geophagie bei Kleinkindern. Die Diagnose ist nur durch Leberbiopsie möglich.

Therapie

Mebendazol/Albendazol/Ivermectin dem Parasiten entsprechend ■

Literatur bei der Verfasserin

Autorin:

Dr. Irmela Müller-Stöver

Tropenmedizinische Ambulanz

Klinik für Gastroenterologie,

Hepatology und Infektiologie

Direktor: Univ.-Prof. Dr. D. Häussinger

Universitätsklinikum Düsseldorf

E-Mail: Mueller-Stoever@med.uni-duesseldorf.de

■1610

Behandlung für Reizdarmsyndrom mit Obstipation (IBS-C)

Ab sofort ist eine medikamentöse Behandlung für Erwachsene, welche an einem mittelschweren bis schweren Reizdarmsyndrom mit Obstipation¹ erkrankt sind, in der Schweiz erhältlich.² Constella® (Linacotid) ist ein Guanylatzyklase-C-Agonist (GCCA), welcher lokal im gastrointestinalen Trakt wirkt.² Constella® ist das einzige spezifisch für IBS-C zugelassene Medikament, welches durch die EMA Ende November 2012 in der Europäischen Union zugelassen wurde. In klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass die Leitsymptome wie abdominelle Schmerzen, Blähungen und Obstipation erfolgreich behandelt worden sind.²

Die Diagnosestellung und die Behandlung des Reizdarmsyndroms können für Patienten und Ärzte frustrierend sein.³ 30% der gastrointestinalen Probleme, welche in ärztlichen Konsultationen gemeldet worden waren, stellten sich als IBS heraus,⁴ wovon jedoch nur 19% bei der ersten Konsultation der Patienten diagnostiziert wurden.⁵



ohne Limitatio

Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit

Linacotid 290mcg einmal täglich verbesserte abdominelle Schmerzen, Blähungen und Obstipation bei IBS-C deutlich im Vergleich zu Placebo.^{6,7} Linacotid wird nur minimal im Darm resorbiert (Bioverfügbarkeit <0,2%), wodurch die Verträglichkeit sehr hoch ist.^{6,7} Bei älteren Patientinnen und Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.² ■

Literatur:

¹ European Medicines Agency. <http://www.ema.europa.eu/ema/>. Accessed November 2012

² Fachinformation (Schweiz) zu Constella®, Juli 2014

³ NICE: Clinical Practice Guideline: IBS in adults, 2008. Available at: <http://www.nice.org.uk/lnicemedialive/11927/40607/40607.pdf>. Date accessed February 2015

⁴ Thompson WG et al: *Gut* 2000; 46(1): 78-82

⁵ Hungin AP et al: *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17(5): 643-650

⁶ Rao S et al: *Am J Gastroenterol* 2012; 107(11): 1714-1724

⁷ Chey WD et al: *Am J Gastroenterol* 2012; 107(11): 1702-1712

Weitere Informationen:
info.switzerland@almirall.com
www.almirall.com

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





23rd United European Gastroenterology Week
(UEGW) 2015, 24.–28. Oktober, Barcelona

UEGW 2015

Adipositas, gastrointestinale Tumoren und Ösophaguskarzinom

Zu den zentralen Themen der diesjährigen United European Gastroenterology Week (UEGW) zählten unter anderem Adipositas und gastrointestinale Tumoren. Maßnahmen der Prävention und der Früherkennung haben dabei einen besonderen Stellenwert.

Zwischen diesen Themenbereichen gibt es Verbindungen. So zeigen aktuelle Daten, dass das Risiko für ein Dickdarmkarzinom nicht nur mit dem Body-Mass-Index, sondern auch mit dem Bauchumfang steigt. Für den BMI wurde pro Zunahme um fünf Einheiten ein Ansteigen des Kolonkarzinomrisikos um 18% nachgewiesen.¹ Prof. Dr. John Mathers

vom Institute of Cellular Medicine an der britischen Newcastle University unterstreicht, dass auch mit zunehmendem Bauchumfang zumindest bei Männern das Risiko zunimmt, an einem Kolonkarzinom zu erkranken. Konkret steigt das Risiko um 60%, wenn ein Mann im Laufe von 10 Jahren 10cm um den Bauch zulegt.² Prof. Mathers: „Dieses

erhöhte Risiko könnte bei übergewichtigen Menschen das Resultat persistierender systemischer Inflammation sein.“ In diese Richtung weisen auch Befunde an Patienten mit Lynch-Syndrom (LS), einem genetischen Defekt der DNA-Reparatur (Basenmismatch-Reparatur), der zu einer deutlich erhöhten Inzidenz von Karzinomen führt. Auch bei Patien-

ten mit Lynch-Syndrom erhöht Übergewicht das Risiko für kolorektale Karzinome. Die Assoziation von Körpergewicht und Krebsrisiko ist sogar deutlich ausgeprägter als bei Menschen ohne den genetischen Defekt. In einer Interventionsstudie gelang es, die entzündliche Komponente der Karzinomentstehung nachzuweisen. Mathers und seine Gruppe konnten zeigen, dass bei übergewichtigen Lynch-Patienten das Auftreten von Darmkrebs durch Einnahme von Aspirin reduziert werden kann.³

Prof. Mathers: „Dieses Ergebnis ist auch insofern interessant, als es nahelegt, dass antiinflammatorische Maßnahmen generell bei Übergewichtigen das Darmkrebsrisiko reduzieren könnten.“ Dies betreffe im Normalfall nicht die medikamentöse Prophylaxe, sondern Lebensstiländerungen, von denen ein antiinflammatorischer Effekt bekannt ist, also beispielsweise körperliche Aktivität. Viel deutet auch darauf hin, dass Gewichtsreduktion das Darmkrebsrisiko reduzieren kann. Dies müsse allerdings, so Prof. Mathers, erst in Studien demonstriert werden.

Adipositas durch frühe Fehlernährung

Bei vielen Betroffenen beginnt das Problem mit dem Übergewicht bereits in der Kindheit. Nach Schätzungen der WHO ist die Zahl der adipösen Kinder unter 6 Jahren von 1990 bis 2013 von 32 Mio. auf 44 Mio. gestiegen. In zehn Jahren werden 70 Mio. adipöse Kinder erwartet, wenn es nicht gelingt gegenzusteuern. Das Fundament für eine spätere Adipositas wird, so Prof. Dr. Berthold Koletzko vom Haunerschen Kinderspital der Universität München, bereits in den ersten 1.000 Tagen nach der Konzeption gelegt, in denen der Organismus in unvorstellbarem Maß an Größe und Gewicht zunimmt. Er verweist auf mehrere Studien, die sowohl bei Kindern mit sehr niedrigem als auch mit sehr hohem Geburtsgewicht ein erhöhtes Adipositasrisiko zeigen. Auch konnte gezeigt werden, dass zum Zeitpunkt der Empfängnis übergewichtige Frauen im Vergleich zu schlanken Frauen mit höherer Wahrscheinlichkeit übergewichtige Kinder haben.⁴ Auch eine Assoziation zwischen Adipositas der Mutter und kardiovaskulärem Tod des Kindes vor dem 60. Lebensjahr wurde nachgewiesen.⁵ Man spricht heute von „early nutrition programming“. Bei Kindern mit niedrigem Geburtsgewicht vermutet man, dass Überernährung durch besorgte Mütter die Weichen in Richtung Adipositas stellt. Studien zeigen eine signifikante Assoziation zwischen ausgeprägter Gewichtszunahme in den ersten beiden Lebensjahren und später Adipositas.⁶ Dabei dürften auch die heute eingesetzten Folgemilchprodukte eine gewisse Rolle spielen. Prof. Koletzko und sein Team stellten die Hypothese auf, dass die heute gängigen Folgemilchprodukte zu viel Protein enthalten und so zur Adipositasepidemie beitragen. Diese Hypothese wurde im Rahmen einer randomisierten, kontrollierten Studie überprüft, die zwei unterschiedliche Formulierungen von Folgemilch verglich.⁷ Ergebnis war ein signifikant geringeres Risiko von Übergewicht bei jenen Kindern, die die proteinärmere Milch bekamen. Mit

Nun kann ich mich wieder voll und ganz meiner Familie widmen.*

Dadurch werden wichtige Momente nicht mehr zunichte gemacht.^{2,3,*}

Ich muss nicht mehr ständig auf die Toilette verschwinden.¹



HUMIRA[®] – Ein vertrauter Weg bei Colitis Ulcerosa

Referenzen:

1 Sandborn WJ et al. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17(S2):S4 2 Rubin DT et al. *Dig Dis Sci* 2010; 55:1044-52
3 Sandborn WJ et al. *Gastroenterology* 2011; 140(5): S-263. *Der Therapieerfolg kann individuell variieren.

Fachkurzinformation auf Seite 55.

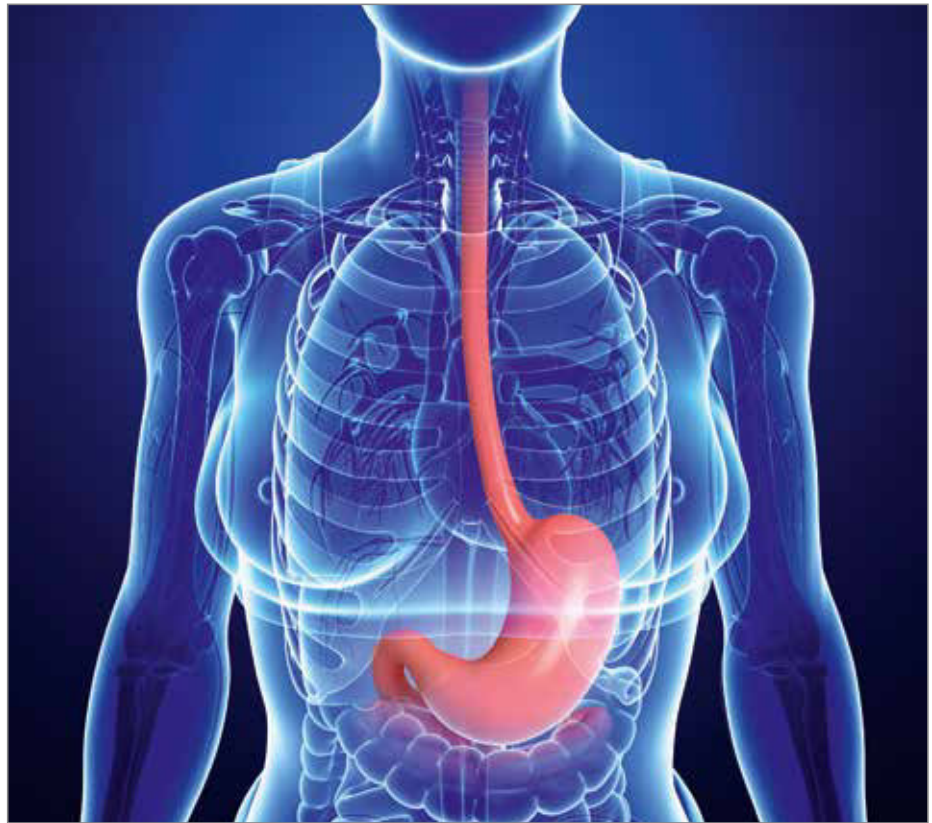
abbvie

dieser Milch schnitten die Kinder nur mehr geringfügig schlechter ab als eine Vergleichskohorte gestillter Kinder, die das geringste Übergewichtsrisiko zeigten. Nun sind Bestrebungen im Gange, den Proteingehalt von Folgemilch zu reduzieren. Auch seitens der Hersteller sind bereits Signale in diese Richtung erfolgt, ein Hindernis auf diesem Weg sind jedoch die Empfehlungen der Ernährungsgesellschaften und der WHO. Auch hier besteht Hoffnung, denn das Problem der Adipositas bei Kindern steht mittlerweile auf der politischen Agenda.

Die EU hat das mit 11 Mio. Euro finanzierte Projekt Early Nutrition ins Leben gerufen, das sich mit der Erforschung der kindlichen Adipositas und möglichen Interventionsstrategien beschäftigt und vom Haunerschen Kinderspital in München koordiniert wird (www.project-earlynutrition.eu).

Cytosponge: ein neues Tool für das Karzinom-Screening

Seltener als das kolorektale Karzinom, dafür aber mit einer deutlich schlechteren Prognose verbunden ist das Adenokarzinom des Ösophagus, die häufigste Form des Ösophaguskarzinoms. „Obwohl das Karzinom mit gastroösophagealem Reflux verbunden ist, wird es oft spät diagnostiziert. Das führt dazu, dass rund die Hälfte der Betroffenen ein Jahr nach der Diagnose nicht mehr am Leben ist“, sagt Prof. Dr. Rebecca Fitzgerald von der University of Cambridge. Bessere Früherkennung wäre also geboten. Allerdings zeigen Studien, so Prof. Fitzgerald, dass mit den derzeitigen Screening-Programmen nur rund 7% der Personen mit Ösophaguskarzinom detektiert werden.⁸ Eine besondere Risikopopulation bilden Patienten mit Barrett-Ösophagus. Allerdings ist auch diese häufige Komplikation der Refluxkrankheit deutlich unterdiagnostiziert. Sowohl Patienten als auch Ärzte tendieren dazu, mit der Endoskopie so lange zu warten, bis Alarmsymptome auftreten. Fitzgeralds Gruppe hat daher einen vollkommen neuen Zugang zum Screening auf Karzinome der Speiseröhre entwickelt. Sie schlägt ein fünfstufiges



Konzept vor, das auf Risikostratifizierung beruht. Das Risiko kann anhand von demografischen Faktoren und Symptomen zunächst vom Allgemeinmediziner evaluiert werden. Auf Risikostufe 3 könnte ein neu entwickeltes Tool zum Einsatz kommen: der Cytosponge. Dabei handelt es sich um einen komprimierten Kunststoffschwamm in einer Folie, die sich bei Kontakt mit dem Magensaft rasch auflöst, wodurch sich der Schwamm entfalten kann. Der Cytosponge wird an einem Faden verschluckt und kann nach Auflösen der Hülle leicht durch den Ösophagus herausgezogen werden. Dabei bleiben Zellen von der Oberfläche der Schleimhaut am Schwamm hängen, die anschließend zytologisch aufgearbeitet werden können. Verschiedene Biomarker werden gegenwärtig in Verbindung mit dem Cytosponge untersucht. Für die p53-Analyse konnte eine Spezifität von 100% bei einer Sensitivität von 86% gezeigt werden.⁹ Im Rahmen der UEGW wurde eine Studie präsentiert, die die Methylierung des Tumorsuppressor-Gens „tissue factor pathway inhibitor 2“ (TFPI2) als Biomarker für das Ösophaguskarzinom untersuchte. Dabei wurde eine Sensitivität von 94% bei ei-

ner Spezifität von 99,3% gefunden.¹⁰ Prof. Fitzgerald: „Wenn wir dieses Protokoll als Screening-Maßnahme in einer möglichst breiten Population anwenden, würden wir voraussichtlich viele Risikopatienten entdecken, die von den gegenwärtigen Screening-Algorithmen nicht erfasst werden.“ In Großbritannien ist eine große klinische Studie geplant, die den Einsatz des Cytosponge in einem Kollektiv von mehr als 4.000 Patienten untersuchen soll. ■

Literatur:

- ¹ Ning Y et al: *Obes Rev* 2012; 11: 19-30
- ² Song M et al: *Int J Epidemiol* 2015; PMID: 26403814
- ³ Movahedi M et al: *J Clin Oncol* 2015; PMID: 26282643
- ⁴ Koletzko B et al: *Ann Nutr Metab* 2013; 63(4): 311-22
- ⁵ Reynolds RM et al: *BMJ* 2013; 347: f4539
- ⁶ Nettleton JA et al: *Ann Nutr Metab* 2014; 64(2): 167-78
- ⁷ Weber M et al: *Am J Clin Nutr* 2014; 99(5): 1041-51
- ⁸ Vaughan TL, Fitzgerald RC: *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12: 243-8
- ⁹ Weaver JM et al: *Nat Genet* 2014; 46(8): 837-43
- ¹⁰ Bezawada N et al: presented at UEGW 2015, OP 319

Bericht: Reno Barth
Quelle: 23rd United European Gastroenterology Week (UEGW), 24.–28. Oktober 2015, Barcelona ■0215

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.

UEGW 2015

Morbus Crohn: gute Erfahrungen mit Vedolizumab

Biologika stellen seit fast zwei Jahrzehnten eine wichtige Säule im therapeutischen Armamentarium gegen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa dar. Als einziger darmselektiver Integrin-Hemmer nimmt Vedolizumab eine Sonderstellung in dieser Gruppe ein. Aktuelle „Real world“-Daten zeigen die Wirksamkeit und Sicherheit und bestätigen damit die Ergebnisse der klinischen Studien.

Ab der Jahrtausendwende begann in der Therapie der entzündlichen Darmerkrankungen eine neue Ära. Sukzessive wurden mehrere gegen TNF- α gerichtete Antikörper zugelassen. Das jüngste unter den zielgerichteten Therapeutika sowie eine eigenständige und in Europa einzigartige Option ist der Integrin-Inhibitor Vedolizumab. Im Gegensatz zu anderen Biologika bleibt die Wirkung von Vedolizumab auf den Gastrointestinaltrakt beschränkt. Es sind keine systemischen immunsuppressiven Effekte zu erwarten. Die Zulassung von Vedolizumab beruht auf den beiden Phase-III-Studien GEMINI I und GEMINI II, die sowohl die Induktions- als auch die Erhaltungstherapie bei Patienten mit Colitis ulcerosa (CU)¹ und Morbus Crohn (MC)² untersuchten.

Die Studien schlossen sowohl Biologika-naive als auch mit Anti-TNF- α vorbehandelte Patienten ein. Mit vier Studien und insgesamt mehr als 2.700 Patienten in mehr als 40 Ländern ist GEMINI das bislang größte Studienprogramm zu chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen. In GEMINI II (MC) war der primäre Endpunkt definiert als klinische Remission nach sechs und 52 Wochen. Vedolizumab war im Vergleich zu Placebo signifikant überlegen. Darüber hinaus erreichte in der Verum-Gruppe ein signifikant höherer Prozentsatz an Patienten nach 52 Wochen ein CDAI-100-Ansprechen und eine steroidfreie Remission. Zweijahres-Daten der GEMINI-Studien (GEMINI

LTS), präsentiert im Rahmen der United European Gastroenterology Week (UEGW) 2014, zeigten anhaltend gute Wirksamkeit sowohl beim Morbus Crohn³ als auch bei der Colitis ulcerosa.⁴

Dr. Iris Dotan, Tel Aviv Sourasky Medical Center, verweist in diesem Zusammenhang auch auf kürzlich publizierte „Real world“-Daten der University of Chicago, die zeigen, dass sich Vedolizumab auch im klinischen Alltag bewährt. Mit einer klinischen Remissionsrate von 39% und einem klinischen Ansprechen in 58% bei MC erwies sich der Integrin-Inhibitor in der Praxis als noch etwas wirksamer als in den klinischen Studien.⁵

Daten aus der klinischen Praxis geben auch Antworten auf die Frage, was bei primärem oder sekundärem Anti-TNF- α -Versagen zu tun ist. In den GEMINI-Studien war Vedolizumab sowohl bei Anti-TNF- α -naiven als auch bei vorbehandelten Patienten wirksam und sicher. Allerdings waren die Ansprechraten bei Anti-TNF- α -naiven Patienten durchwegs höher.^{1, 2} Klinische Remissionen waren bei den Anti-TNF- α -naiven Patienten unter Vedolizumab rund doppelt so wahrscheinlich wie unter Placebo. Bei vorbehandelten Patienten stiegen die Chancen auf Remission lediglich um rund 40%. Die besten Chancen auf ein Ansprechen hatten Patienten, die noch nie einen TNF- α -Blocker erhalten hatten. Jene, die bereits mit mindestens zwei Biologika vorbehandelt

waren, hatten die geringste Wahrscheinlichkeit eines Ansprechens. Dr. Dotan: „Wenn ein Patient auf eine Anti-TNF- α -Therapie nicht anspricht, ist es besser, gleich etwas anderes zu versuchen, als innerhalb derselben Gruppe zu switchen.“ Eine im klinischen Alltag ebenfalls häufige Problematik ist der Wirkungsverlust eines Anti-TNF- α -Biologikums nach anfänglich gutem Therapieerfolg. Vedolizumab als Alternative in diesem Setting wurde in der Studie GEMINI III untersucht,⁶ die für den Integrin-Inhibitor gute Wirksamkeit und Verträglichkeit zeigte. Auch dazu gibt es seit Kurzem Daten aus dem klinischen Alltag. Eine als Abstract bei der UEGW 2015 präsentierte Beobachtungsstudie bestätigt die Ergebnisse von GEMINI III.⁷ ■

Literatur:

- 1 Feagan B et al: *N Engl J Med* 2013; 369(8): 699-710
- 2 Sandborn W et al: *N Engl J Med* 2013; 369; 8: 711-721
- 3 Hanauer S et al: Oral presentation at UEGW 2014 (Abstract OP205)
- 4 Feagan B et al: Oral presentation at UEGW 2014 (Abstract OP206)
- 5 Christensen B et al: *Gastroenterology* 2015; 148: S866, Abstract Tu1350
- 6 Sands BE: *Gastroenterology* 2014; 147(3): 618-627
- 7 Stevens BW et al: *Gastroenterology* 2015; 148: S869, Abstract Tu1359

Bericht: Reno Barth

Quelle: „Management of Crohn's disease: current concepts, future directions“, Symposium der Firma Takeda im Rahmen der United European Gastroenterology Week (UEGW), 28. Oktober 2015 in Barcelona

●02

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 Wochen¹**

42% CU (Colitis ulcerosa) bzw. 39% MC (Morbus Crohn)

● **Einzigartiger neuer Wirkmechanismus¹**

Antikörper gegen $\alpha 4\beta 7$ -Integrin

● **Günstiges Sicherheitsprofil¹**

Nebenwirkungsrate auf Placeboniveau

● **1 Dosierung für alle Patienten¹**

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.

 **Entyvio®**
vedolizumab



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

CED: Behandlung mittels Biosimilars

Ein Biosimilar ist ein Nachfolgeprodukt eines Biologikums, welches in der primären Aminosäuresequenz mit dem Originatorprodukt identisch sein, ihm in den posttranslationalen Modifikationen (z.B. Glykosylierung) so ähnlich wie möglich sein und in Wirkstärke sowie Art der Verabreichung dem Originatorprodukt entsprechen muss. Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit eines Biosimilars bzw. Biologikums sind in besonderem Maße von den Bedingungen des Herstellungsprozesses abhängig; zudem sind die Präparate kostenintensiv in der Produktion.



C. Dejaco, Wien

Biologika bzw. Biosimilars bezeichnen eine Gruppe von Arzneimitteln, die in lebenden Organismen hergestellt werden. Daraus ergibt sich, dass auch Biologika, die rekombinant hergestellt werden, trotz weitestgehend identischer Aminosäuresequenz nie zu 100% gleich sind und somit geringe Unterschiede („Batch-to-batch-Variabilität“) im Endprodukt vorliegen.

Die ersten Biosimilars wurden bereits 2006 in der EU zugelassen, diesbezüglich liegen daher mittlerweile Richtlinien der europäischen Arzneimittelbehörde (EMA-Guidelines) vor, die den regulatorischen Pfad (Abb. 1) für Biosimilars in der EU festlegen (www.ema.europa.eu). Im Unterschied zur amerikanischen Arzneimittelbehörde (FDA) macht die EMA aber lediglich Aussagen über die Vergleichbarkeit von Originator und Biosimilar, nicht jedoch

über die Austauschbarkeit. Darüber zu entscheiden obliegt den nationalen Behörden, unterstützt von den Empfehlungen der zuständigen Fachgesellschaften.

CT-P13 (Remsima™, Inflectra™) ist das erste Biosimilar eines monoklonalen Antikörpers (mAk) gegen TNF- α , das von der europäischen Arzneimittelbehörde EMA im September 2013 zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen wie rheumatoider Arthritis, ankylosierender Spondylitis, Psoriasis, Psoriasisarthritis, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa zugelassen wurde. Dabei zeigte CT-P13 eine vergleichbare Pharmakokinetik und Immunogenität sowie Wirksamkeit und Sicherheit in der Behandlung von rheumatoider Arthritis (PLANETRA-Studie) und ankylosierender Spodylitis (PLANETAS-Studie) wie das Originator-

produkt bzw. das medizinische Referenzprodukt (RMP) Infliximab (IFX, Remicade®). Der Biosimilargenehmigungsantrag von Celltrion, Inc., für Remsima™ bzw. Inflectra™ wird gegenwärtig von der FDA geprüft. Aufgrund des von der EMA genau definierten Herstellungs- und Zulassungsprozesses für Biosimilars ist die Extrapolation auf Indikationen, die nicht in Phase-III-Studien ausdrücklich geprüft wurden, zugelassen, wenn es genügend Hinweise auf Vergleichbarkeit und eine ausreichende wissenschaftliche Begründung gibt.

Einsatz von Biosimilars bei Patienten mit CED

Morbus Crohn (MC) und Colitis ulcerosa (CU) sind chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED), die zu einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität bis hin zur Invalidität führen können und nach wie vor nicht heilbar sind. In Europa sind ca. 2,5–3 Mio. Menschen von einer CED betroffen. Die Behandlung von CED belastet die Gesundheitssysteme und die Gesellschaft in erheblichem Maße mit direkten Kosten in einer Höhe von 4,6–5,6 Mrd. Euro pro Jahr. Das Einsparungspotenzial durch die Gabe eines Biosimilars für einen mit einem TNF- α -Ak zu behandelnden CED-Patienten würde je nach Dosierung bei ca. 3.000–5.000 Euro pro Jahr liegen. In Österreich könnten hochgerechnet mit den Anti-TNF-Biosimilars bis zu

KeyPoints

- Biosimilar bezeichnet ein Nachfolgeprodukt eines Biologikums.
- Ein Biosimilar muss mit der primären Aminosäuresequenz des Originatorproduktes identisch und in den posttranslationalen Modifikationen so ähnlich wie möglich sein.
- Biologika sind trotz weitestgehend identischer Aminosäuresequenz nie zu 100% gleich; sie weisen zudem geringe Unterschiede („Batch-to-batch-Variabilität“) im Endprodukt auf.
- CT-P13 wurde als erstes Biosimilar eines monoklonalen Antikörpers (mAk) gegen TNF- α im September 2013 von der europäischen Arzneimittelbehörde EMA zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen zugelassen.
- Der Einsatz von CT-P13 hat bislang keinerlei Sicherheitsbedenken oder Zweifel an der klinischen Wirksamkeit im Vergleich zum RMP aufkommen lassen.

13 Mio. Euro pro Jahr an Einsparungen erzielt werden.

Aufgrund dieser Datenlage wurde 2014 von der norwegischen Regierung entschieden, CT-P13 als erste einzusetzende Anti-TNF- α -Therapie festzulegen, mit einem Kosteneinsparungspotenzial von fast 40% gegenüber dem RMP. Rezent, im Rahmen der Digestive Disease Week (DDW) 2015 präsentierte Ergebnisse konnten die Vergleichbarkeit mit den Behandlungserfolgen des RMP im Hinblick auf Wirksamkeit und Sicherheit belegen. Die präsentierten Daten von 42 MC- und 32 CU-Patienten zeigten eine statistisch signifikante Reduktion der Krankheitsaktivität zu Woche 14. 22 Patienten (8 CU, 14 MC) waren bereits zuvor mit anderen Biologika behandelt worden. Bei 76% (32/42) der MC-Patienten konnte nach drei CT-P13-Infusionen eine klinische Remission anhand des Harvey-Bradshaw-Index (HBI Score ≤ 4) in Woche 14 nachgewiesen werden, wobei auch ein signifikanter Rückgang der Calprotectin-Werte und der CRP-Spiegel festgestellt wurde. Ebenso fand sich bei 56% (18/32) der CU-Patienten nach drei Infusionen des Biosimilars eine klinische Remission (partieller Mayo-Score ≤ 2) zu Woche 14 mit signifikantem Rückgang des Simple-Activity-Index, der Calprotectin- und der CRP-Werte. Ganz ähnliche Daten wurden im Oktober 2014 bei der United European Gastroenterology Week (UEGW) von CT-P13 behandelten koreanischen CED-Patienten präsentiert.

In Anbetracht dieser positiven Erfahrungen mit dem IFX-Biosimilar hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit in der Behandlung von CED-Patienten sowie der damit verbundenen Kosteneinsparung läuft derzeit die NOR-SWITCH-Studie, welche die Sicherheit und Wirksamkeit des Wechsels von IFX auf CT-P13 untersucht. Diese Studie wird an 18 Kliniken in Norwegen mit einem Rekrutierungsziel von 500 CED-Patienten durchgeführt. Die Ergebnisse der Studie werden für 2016 erwartet.

Zusammenfassung und Ausblick

Zum jetzigen Zeitpunkt lässt sich feststellen, dass der bisherige Einsatz von CT-P13 keinerlei Sicherheitsbedenken oder Zweifel an der klinischen Wirksamkeit im Vergleich zum RMP aufkommen hat lassen. Der verständlichen Unsicherheit der verschreibenden Ärzte in Anbetracht der noch spärlichen Datenlage sollte durch entsprechende Information und Offenlegung der gesetzlichen bzw. regulatorischen Auflagen durch die Firmen begegnet werden. Zusätzlich wäre die Durchführung von zumindest kleinen Studien, auch in anderen als den primären Indikationsgebieten, wünschenswert. Zwischenzeitlich ist eine entsprechende Pharmakovigilanz mit Erstellung von Risikomanagementplänen und Patientenregistern von entscheidender Wichtigkeit für die Sicherheit unserer Patienten. Unter diesen Voraussetzungen kann der

Einsatz von Biosimilars dem Gesundheitswesen erhebliche Einsparungen bringen, um Ressourcen für neue, kostenintensive Therapien freizumachen. In Deutschland haben die Krankenkassen 2 Monate nach Einführung von Remsima™ bzw. Inflectra™ mit den Herstellern Verträge mit einem um 15–20% reduzierten Preis abgeschlossen und das Sparpotenzial sofort genutzt und umgesetzt. Ganz anders die Situation in Österreich: Trotz eines prognostizierten Verlustes der Krankenkassen in der Höhe von ca. 130 Mio. Euro für 2015 negiert der Hauptverband dieses enorme Sparpotenzial bzw. verzögert die Erstattung der Anti-TNF-Biosimilars. Nach Einreichung von CT-P13 beim Hauptverband Anfang April wurde als Bedingung einer Aufnahme in die Erstattung eine Preisreduktion um –48% gestellt, obwohl der EU-Durchschnittspreis bei einem Nachlass von rund 27% liegt. Nachdem dieser Forderung nicht nachgekommen hatte werden können, wurde Mitte September die Ablehnung ausgesprochen. Remsima™ und Inflectra™ werden nun in der No-Box geführt – das bedeutet für die Verschreibbarkeit, dass das Rezept einem Chefarzt zur Genehmigung vorgelegt werden muss, vergleichbar mit dunkelgelber und roter Box.

Für uns Ärzte stellt sich die Frage, ob wir bei der Verschreibung von Anti-TNF-Therapien zukünftig das Sparpotenzial nutzen wollen oder ob wir abwarten und uns zurücklehnen, was bedeutet, dass wir das steigende Defizit der Krankenversicherungen mitverantworten. Eigeninitiative ist jetzt gefordert und könnte zu einer Änderung führen, insbesondere dann, wenn die verschreibenden Ärzte und Chefärzte diese kostengünstigere Therapieoption unterstützen würden. ■

Literatur beim Verfasser

Autor:

Univ.-Prof. Dr. Clemens Dejaco
 Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie
 Univ.-Klinik für Innere Medizin III
 Medizinische Universität Wien
 E-Mail: clemens.dejaco@meduniwien.ac.at

■02

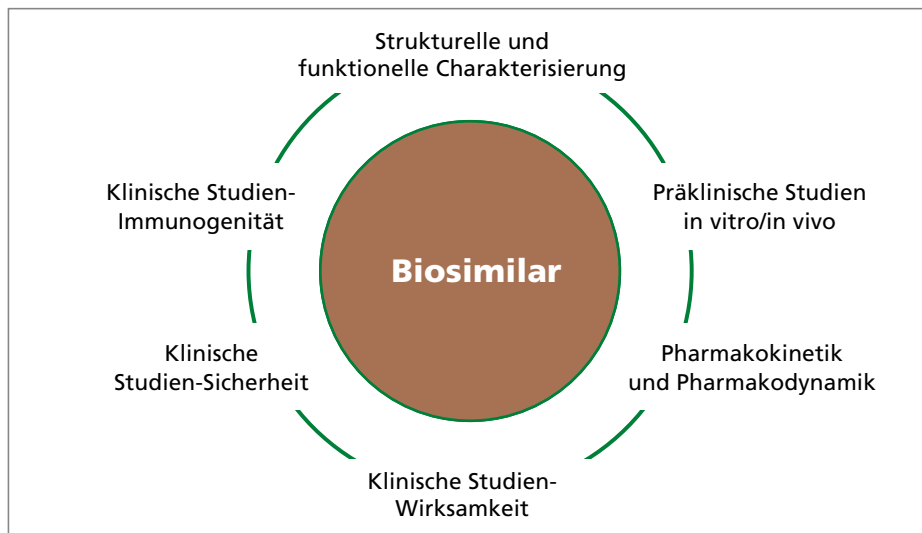


Abb. 1: Gesetzliche bzw. regulatorische Zulassungsaufgaben für Biosimilars

Zöliakie und Glutensensitivität

Die Prävalenz der Zöliakie hat in den letzten 50 Jahren stetig zugenommen, neuere Untersuchungen aus den USA zeigen eine Zunahme von 0,2% im Jahr 1970 auf 0,95% der Untersuchten 2010. Insgesamt scheint die Prävalenz auf dem Erdball gleich verteilt zu sein, durchschnittlich ist 1% der Bevölkerung davon betroffen.



H. Vogelsang, Wien

Die Basis der Krankheitsentstehung ist eine genetische Veranlagung, mehr als 63 Gene sind bekannt, wobei die HLA-Klasse-2-Gene mehr als 30% – zusammen mit anderen MHC-Genen fast 70% – der genetischen Veranlagung bedingen dürften. Hinzu kommt der Einfluss von Umwelttriggern, wobei nach Sectio, frühem Abstillen, Antibiotika-Gabe, Infektionen und Gabe von Protonenpumpeninhibitoren ein erhöhtes Auftreten von Zöliakie beobachtet wurde. Vor der ersten Glutenzufuhr (üblicherweise Brei) mit der Nahrung kann es nicht zum Auftreten einer Zöliakie kommen.

Die Diagnose der Zöliakie erfolgt über den Nachweis einer Zottenatrophie mit Kryptenhyperplasie und Vermehrung der intraepithelialen Antikörper im Dünndarm, wobei das Ergebnis der Dünndarmbiopsie durch eine positive Serologie (endomysiale Antikörper, EMA; Tissue-Transglutaminase-Antikörper, tTGA) erfolgen sollte. Unter einer strikten glutenfreien Diät ist eine klinische Remission innerhalb eines Jahres zu erwarten. In weniger als 2%

aller Fälle stellt sich primär oder sekundär eine refraktäre Zöliakie ein, wobei diese Patienten bei der Erstdiagnose meistens über 50 Jahre sind und dann ein erhöhtes Risiko für intestinale Lymphome aufweisen.

2012 wurden von europäischen Pädiatern der European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) neue Kriterien für die Zöliakiediagnose bei Kindern und Adoleszenten erstellt, wonach auch die Möglichkeit besteht, bei sehr hohen tTGA (>10-Fache des Normalwertes) und Bestätigung durch EMA und typische HLA-DQ2- oder HLA-DQ8-Positivität in Ausnahmefällen auf die Duodenalbiopsie zu verzichten (Husby et al). Diese Situation ist aber üblicherweise im Erwachsenenalter nicht gegeben und es sollte daher weiterhin routinemäßig eine Duodenalbiopsie durchgeführt werden. Die Evidenz dieses neuen diagnostischen Kriteriums bei hohen tTGA beruht auf zwei Studien, die bei Erhöhung der TGA auf über das 10-Fache des Normalwertes einen positiven prädiktiven Wert von 100% zeigten.

Klinik

Die Zöliakie wird derzeit ebenso häufig im Kindes- wie auch im Erwachsenenalter festgestellt – grundsätzlich werden Erstdiagnosen in jedem Lebensalter bis zum 80. Lebensjahr beobachtet. 60% der Patienten weisen heutzutage bei der Diagnose keine typischen Bauchsymptome auf. Die häufigsten Symptome sind Blähungen und Aufgeblähtheit, Verminderung der Stuhlkonsistenz und Erhöhung der Stuhlfrequenz bis zu Durchfall, Gewichtsverlust bzw. verminderte Gewichtszunahme, oft sind die Beschwerden bis in die Kindheit zurückzuverfolgen. Die Diagnosen werden auch häufiger durch das Screening von Verwandten, routinemäßige Duodenalbiopsien bei einer Gastroskopie und durch extraintestinale Beschwerden wie Anämie und Knochenerkrankungen (Osteoporose) gestellt. Andererseits gelangt man häufig auch über assoziierte Erkrankungen wie Dermatitis herpetiformis Dühring, Hashimoto-Thyroiditis, Diabetes mellitus Typ I, Kollagenosen, Autoimmunerkrankun-

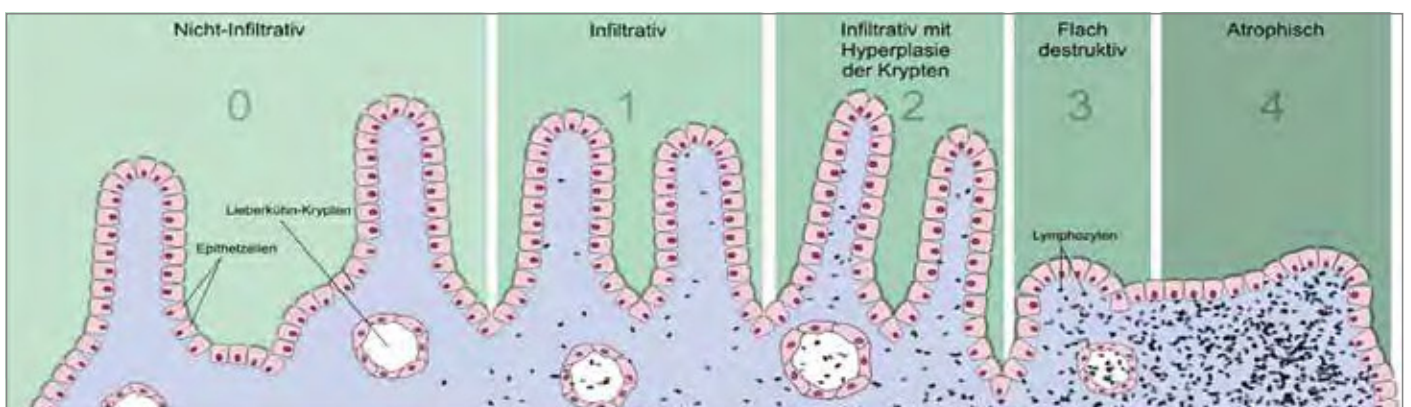


Abb. 1: Immunpathologie der Schleimhaut im oberen Dünndarm entsprechend der Marsh-Klassifikation

gen der Leber, Polyneuropathien, Ataxien oder Epilepsien im Kindesalter zur Diagnose einer Zöliakie.

Diagnose

Die Symptome einer Zöliakie sind sehr unspezifisch und weisen nur eine Spezifität von 30% auf. Eine Serologie von EMA und tTGA ist zu 95% sensitiv und bei guten Kits auch zu 100% spezifisch. Weniger spezifisch ist eine Austestung der deamidierten Gliadin-Antikörper, die aber natürlich schon um vieles besser ist als die in den 1980er-Jahren entwickelten routinemäßigen Assays zur Austestung von Antigliadin-Antikörpern. Ein HLA-Klasse-2-Status mit DQ2 ist unspezifisch (auch in 30% der Gesunden positiv), aber bei Negativität von DQ2 und DQ8 besteht ein Restrisiko von weniger als 1% für Zöliakie. Das Vorliegen einer Zottenatrophie ist in den Händen des geübten Pathologen zu 100% spezifisch, da jedoch durch subjektive Befundung gelegentlich Fehler auftreten, kann man auch hier nur von einer 95%igen Spezifität ausgehen. Das endoskopische Bild bei der Duodenalbiopsie kann mit mosaikartiger Felderung und noppenförmiger Oberfläche bzw. Kerbung der Falten typisch sein, muss aber nicht erkennbar sein. Die Histologie wird nach Marsh-Oberhuber graduiert, wobei Marsh 0 einer normalen Mukosa und Marsh 1 einer Vermehrung der intraepithelialen Lymphozyten, Marsh 2 einer Kryptenhyperplasie bei normalen Zotten und Marsh 3 den drei verschiedenen Stadien der Zottenatrophie (partiell, subtotal, total) entspricht (Abb. 1).

Verlauf

Das klinische Ansprechen auf eine glutenfreie Diät erfolgt im jugendlichen Alter sehr rasch, innerhalb eines Monats sind die meisten Patienten beschwerdefrei. Die histologische Abheilung der Veränderungen dauert aber bei Erwachsenen viel länger. Bei Kindern ist innerhalb von zwei Jahren eine vollkommene Remission der Histologie zu erwarten, während bei Erwachsenen nach dieser Zeit erst 65% eine Abheilung zeigen. Es gibt bei Nichteinhalten der glutenfreien Diät mehrere Risiken,

✓ keine Zöliakie: tTGA/EMA-negativ
✓ intestinale (RDS) und extraintestinale Symptome
✓ kein Hinweis auf Autoimmunität
✓ Besserung unter glutenfreier Diät

Tab. 1: Diagnose der nicht Zöliakie-bedingten Glutensensitivität (NCGS)

wie die Entwicklung eines intestinalen Lymphoms (EATL), Osteoporose und vermehrte Abortus. Bedenklicherweise ist insgesamt auch eine erhöhte Mortalität infolge von Zöliakie zu beobachten, die zwischen dem 1,2- und dem 2-Fachen der Mortalität eines gesunden Erwachsenen liegt.

Zusammenfassung Zöliakie

In den vergangenen Jahren ist eine zunehmende Prävalenz der Zöliakie mit durchschnittlich 1% der Bevölkerung zu verzeichnen, wobei diese Patienten meistens keine typischen abdominalen Symptome aufweisen und eine Zöliakie häufig erst über assoziierte Erkrankungen oder Komplikationen festgestellt wird. Das Screening sollte mittels zuverlässiger Austestung auf die Antikörper tTGA oder EMA erfolgen. Die Diagnose und deren Absicherung erfolgen weiterhin durch das Vorliegen einer Zottenatrophie in der Duodenalbiopsie. Eine Bestätigung durch die Serologie ist gefordert, mit HLA-DQ2- oder HLA-DQ8-Negativität kann eine Zöliakie weitgehend ausgeschlossen werden. Das Monitoring erfolgt üblicherweise mittels Antikörpertests, die spezifisch, aber nicht sehr sensitiv sind.

Nicht Zöliakie-bedingte Glutensensitivität (NCGS)

Bereits 2011 veröffentlichte eine australische Forschergruppe um Biesiekierski eine Studie an Reizdarmpatienten, die gute Erfahrungen mit glutenfreier Diät aufwiesen. Sie wurden verblindet und randomisiert auf Gluten oder Placebo gesetzt und tatsächlich entwickelten die Patienten unter Gluten vermehrt abdominale Beschwerden, aber auch nicht abdominale Beschwerden, wie Müdigkeit, Kopfschmerzen, Benommenheit („foggy mind“), Taubheitsgefühl,

sodass man von glutenabhängigen Symptomen auch bei Nichtzöliakiepatienten mit Reizdarm ausgeht. Diese Patienten können auch mit Verbesserung der extraintestinalen Symptomatik, einer Fibromyalgie oder eines Müdigkeitssyndroms ansprechen, ein vorheriger Ausschluss von Zöliakie (tTGA, EMA) sollte aber unbedingt erfolgen (Tab. 1). Lange Zeit war unklar, woher diese Reaktion auf Gluten stammt, von der Arbeitsgruppe um Schuppan wurden die sogenannten Amylase-Trypsin-Inhibitoren (ATI) als Ursache identifiziert, die im Getreide vorkommen und ursprünglich eine Funktion zur Abwehr von Schädlingen erfüllen. Es ist bereits bekannt, dass ATI als Auslöser von allergischem Asthma infrage kommen und es konnte weiters gezeigt werden, dass diese auch bei Nichtzöliakiepatienten zu immunologischen Entzündungsreaktionen wie der Erhöhung von Interleukin 8 führen können.

Die Prävalenz der NCGS dürfte im Mittel bei ca. 6% (0,5 bis 13%) liegen, auch hier sind wie bei der Zöliakie Frauen 2,5-mal häufiger betroffen. Es finden sich in den Studien häufiger DQ2 oder DQ8 und positive IgG-Antigliadin-Antikörper bei negativen spezifischen Antikörpern (tTGA, EMA). Gleichzeitig gibt es mehrere Hinweise, dass eine „fermentable oligo-, di- and monosaccharides and polyols“ (FODMAP)-freie Diät effektiv bei Reizdarmpatienten ist. In einer neueren Studie wurde ein Vorteil dieser FODMAP-freien Diät ebenfalls durch Biesiekierski gezeigt. Allerdings gab es große Überschneidungen dieser Diät mit einer glutenfreien Diät, was Anlass zu einiger Verwirrung gab. Insgesamt gibt es nun drei Gruppen von Patienten, die von einer glutenfreien Diät profitieren: 1. Patienten mit Weizenallergie, 2. Patienten mit Zöliakie, 3. Patienten mit nicht Zöliakie-bedingter Glutensensitivität (NCGS). ■

Literatur beim Verfasser

Autor: Univ.-Prof. Dr. Harald Vogelsang
Klinische Abteilung für Gastroenterologie
und Hepatologie
Univ.-Klinik für Innere Medizin III
Medizinische Universität Wien
E-Mail: harald.vogelsang@meduniwien.ac.at ■

AbbVie online

CED App 2.0 und Web-Plattform für Patienten



CED App 2.0

Seit April 2015 steht betroffenen Patienten die CED-App für Smartphone und Tablet für das Tracking ihrer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung zur Verfügung und wurde seither rund 550-mal von den iOS und Google Play Stores heruntergeladen.

Nun hat AbbVie ein Update der erfolgreichen CED-Smartphone-App gelauncht, das in Zusammenarbeit und durch den Input von Patienten weiter aufgewertet werden konnte. Folgende Features bietet der mobile Begleiter:

- Apotheken- und Toilettenfinder
- Patientenakte (gibt Patienten die Möglichkeit, Befunde etc. abzulegen)
- Krankheitsverlauf dokumentieren, ausdrucken und bei Bedarf per Mail versenden
- Erinnerungsfunktion für Medikamenteneinnahme und Arzttermine

www.crohn-colitis-info.at

Seit Kurzem ist nun auch die neue, umfangreiche Informationsplattform rund um chronisch-entzündliche Darmerkrankungen online (www.crohn-colitis-info.at). Sie bietet Patienten und deren Angehörigen die Möglichkeit, sich über folgende Themenkreise zu informieren:

- Beschwerden, Diagnose, Behandlung
- Leben mit Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa
- Toiletten-, Apotheken- und Arztfinder
- Zahlreiche Lifestyle-Tipps
- Leitfaden für dein Arztgespräch
- CED-Check
- und vieles mehr

Weitere Informationen:
AbbVie GmbH, Alina Knapp
Lemböckgasse 61/3. OG, 1230 Wien
Tel.: 01/205 89-387, E-Mail: alina.knapp@abbvie.com

Fachkurzinformation zu Inset auf Seite 9

Colidimin 200 mg-Filmtabletten, Colidimin 400 mg-Filmtabletten. Zusammensetzung: 1 Filmtablette enthält 200 mg Rifaximin. 1 Filmtablette enthält 400 mg Rifaximin. Hilfsstoffe: Carboxymethylstärke-Natrium, Glyceroldistearat, hochdisperses Siliciumdioxid, Talkum, Rifaximin mikrokristalline Cellulose, Hypromellose, Titandioxid (E171), Natriumedetat, Propylenglycol, Eisenoxid (E 172). Anwendungsgebiete: Kausale Behandlung von Erkrankungen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die durch Rifaximin-sensitve Bakterien im Gastrointestinaltrakt verursacht, bzw. mitverursacht werden, wie: unkomplizierte Divertikelerkrankungen; hepatische Enzephalopathie; pseudomembranöse Kolitis durch Clostridium difficile; bakterielles Überwucherungs-Syndrom; Reisediarrhoe, verursacht durch nicht-invasive enteropathogene Bakterien; Präoperative Darmdekontamination. Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff und andere Rifamycin-Derivate oder einen der sonstigen Bestandteile. Intestinale Obstruktion. Pharmakotherapeutische Gruppe: Intestinale Antinfektiva, Antibiotika (Rifaximin). ATC-Code: A07AA11. Packungsgrößen: 200 mg: 12 Stück, 36 Stück. 400 mg: 18 Stück. Abgabe: Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Kassenstatus: 200 mg: 12 Stück: Green Box, OP II verschreibbar. 36 Stück: Green Box. 400 mg: 18 Stück: No-Box. Zulassungsinhaber: Gebro Pharma GmbH, 6391 Fieberbrunn. Stand der Fachkurzinformation: Mai 2015. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekten entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

Fachkurzinformation zu Insetar auf Seite 2

BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: ViekiraX 12,5 mg/75 mg/50 mg Filmtabletten, Evxiera 250 mg Filmtabletten. **ZUSAMMENSETZUNG:** ViekiraX: Jede Filmtablette enthält 12,5 mg Ombitasvir, 75 mg Paritaprevir und 50 mg Ritonavir. Evxiera: Jede Filmtablette enthält 250 mg Dasabuvir (als Natrium-Monohydrat). **Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:** Jede Filmtablette enthält 44,94 mg Lactose (als Monohydrat). **ANWENDUNGSGEBIETE:** 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:** ViekiraX: 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: Alifuzosin/di-chlorid, Amiodaron, Astemizol, Terfenadin, Chindin, Cisaprid, Colchicin bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung, Ergotamin, Dihydroergotamin, Ergometrin, Methylerythroglycerin, Fusidinsäure, Lovastatin, Simvastatin, 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, Entzaltamid, 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: Claritromycin, Telitromycin, Cobicistat, Conivaptan, Indinavir, Lopinavir/Ritonavir, Saquinavir, Tipliranavir, Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol. **Evxiera:** 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 Evxiera 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, Entzaltamid, Johanniskraut (Hypericum perforatum), Mitotan, Rifampicin. **Arzneimittel mit starken CYP2C8-hemmenden Eigenschaften können zu einer erhöhten Plasmakonzentration von Dasabuvir führen und dürfen nicht zusammen mit Evxiera verabreicht werden.** Ein Beispiel kontraindizierter CYP2C8-Inhibitoren ist Gemfibrozil. **Evxiera wird zusammen mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir angewendet.** Zu den Kontraindikationen für Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir siehe die entsprechende Fachinformation. **SONSTIGE BESTANDTEILE:** ViekiraX: Tablettenkern: Copovidon, Tocofersolan, Propylenylglykollimonat, Sorbitanlactat, Hochdisperses Siliciumdioxid (E 551), Natriumtrifluoracetat, Filmüberzug: Polyvinylalkohol (E 1203), Polyethylenglykol 3350, Talkum (E 553b), Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid (E 172). **Evxiera:** Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose (E 460(i)), Lactose-Monohydrat, Copovidon, Croscarmellose-Natrium, Hochdisperses Siliciumdioxid (E 551), Magnesiumstearat (E 470b), Filmüberzug: Polyvinylalkohol (E 1203), Titandioxid (E 171), Polyethylenglykol 3350, Talkum (E 553b), Eisen(III)-oxid-xH₂O (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172), NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS: AbbVie Ltd, Maidenhead, SL6 4UB, Vereinigtes Königreich. **VERTRETUNG DES ZULASSUNGSINHABERS IN ÖSTERREICH:** AbbVie GmbH, 1230 Wien. **VERSCHEIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **PHARMAKOTHERAPEUTISCHE GRUPPE:** Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung; direkt wirkende antivirale Mittel. **ATC-Code:** 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:** 07/2015.

Fachkurzinformation zu Artikel auf Seite 27 sowie zu Insetar auf Seite 29

▼ Diese Arzneimittel unterliegen einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweis zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Fachinformation Abschnitt 4.8. **Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg Filmtabletten:** Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: Tivicay: Jede Filmtablette enthält Dolutegravir-Natrium, entsprechend 50 mg Dolutegravir. **Sonstige Bestandteile:** Tablettenkern: Mannitol (E421), Mikrokristalline Cellulose, Povidon K29/32, Poly(O-carboxymethyl)stärke-Natriumsalz, Natriumstearatylfumarat. **Filmüberzug:** Poly(vinylalkohol), Titandioxid (E171), Macrogol, Talkum, Eisen(III)-hydroxid-oxid (E172). **Triumeq:** 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: Opadyl II Violet 85F90057 bestehend aus: Poly(vinylalkohol), Titandioxid, Macrogol, Talkum, Eisen(III)-oxid, Eisen(III)-oxid. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Tivicay: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung, andere antivirale Mittel. **ATC-Code:** J05AX12. **Triumeq:** Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung, Antivirale Mittel zur Behandlung von HIV-Infektionen, Kombinationen, **ATC-Code:** J05AR13. **Anwendungsgebiete:** Tivicay: Tivicay ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen und bei Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren. **Triumeq:** 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 Fachinformation Abschnitt 4.4 und 5.1). 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 Fachinformation Abschnitt 4.4). Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701-Allel tragen, sollten Abacavir nicht anwenden. **Gegenanzeigen:** Tivicay: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in der Fachinformation im Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Gleichzeitige Anwendung mit Dofetilid (siehe Fachinformation Abschnitt 4.5). **Triumeq:** Überempfindlichkeit gegen Dolutegravir, Abacavir oder Lamivudin oder einen der in der Fachinformation im Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **Siehe Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8.** Gleichzeitige Anwendung mit Dofetilid (siehe Fachinformation Abschnitt 4.5). **Inhaber der Zulassung:** Viiv Healthcare UK Limited, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, Vereinigtes Königreich. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Zulassungsnummer:** Tivicay: EU/1/13/892/001, EU/1/13/892/002. **Triumeq:** EU/1/14/940/001, EU/1/14/940/002. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar. **Stand der Fachkurzinformation:** September 2015. **Hinweise zur Dosierung und Art der Anwendung:** Tivicay: 50 mg (eine Tablette) einmal täglich für therapienaive Patienten oder solche ohne dokumentierte Erregers-Inhibitor-Resistenz. Zweimal täglich 50 mg bei bestimmten Begleitmedikationen (z.B. Efavirenz, Nevirapin, Tipliranavir/Ritonavir oder Rifampicin) und bei vorliegen einer Integrase-Inhibitor-Resistenz bezogen mit einer Mahlzeit einnehmen. **Triumeq:** 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 die einer dokumentierten oder klinisch vermuteten Integrase-Inhibitor-Resistenz, bei denen Dolutegravir 50 mg zweimal täglich zusammen mit einer Mahlzeit verabreicht werden soll). **Monoparäparate 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.****

Fachkurzinformation zu Insetar auf Seite 35

Harvoni® 90 mg/400 mg Filmtabletten. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Direkt wirkendes antivirales Mittel. **ATC-Code:** nicht 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 melden an Gilead Sciences GmbH, Fax-Nr.: +43 (0) 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.gov.at Stand der Information: Juni 2015.**

Fachkurzinformation zu Insetar auf Seite 45

Humira® (Adalimumab). **Z:** Wirkstoff: Adalimumab. **I:** Erwachsene Patienten mit mässig bis stark ausgeprägter aktiver rheumatoider Arthritis (RA), welche ungenügend auf krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) angesprochen haben, in Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat (MTX) bzw. anderen DMARDs; kürzlich diagnostizierte (< 3 Jahre) MTX-naive Patienten mit mässig bis stark ausgeprägter RA, in Kombination mit MTX. **Kinder und Jugendliche** im Alter von 4-17 Jahren mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis (pJIA) nach ungenügendem Ansprechen oder Intoleranz auf DMARDs, in Kombination mit MTX oder bei MTX Unverträglichkeit als Monotherapie. **Bei Kindern, die jünger als 4 Jahre sind, wurde Humira nicht untersucht.** **Erwachsene Patienten mit Psoriasis-Arthritis (PsA), die ungenügend auf DMARDs angesprochen haben, in Monotherapie oder Kombination mit DMARDs.** **Erwachsene Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis (AS), die nur unzureichend auf herkömmliche Therapien angesprochen haben.** **Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis Ulcerosa (UC) die auf die herkömmliche Therapie unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegen eine solche Therapie haben.** **Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque Psoriasis (PsO) in Monotherapie, bei denen eine systemische Therapie oder eine PUVA-Therapie angezeigt ist.** **D: RA, AS, PsA: Eine Injektion (40 mg) subkutan alle zwei Wochen.** **Im Fall einer Verminderung der Wirkung unter Monotherapie bei RA kann eine Erhöhung der Dosierungsfrequenz auf 40 mg Adalimumab einmal wöchentlich von Vorteil sein.** **pJIA: 24 mg/m² Körperoberfläche bis zu einer maximalen Injektionsdosis von 40 mg Adalimumab subkutan alle zwei Wochen.** **MC, UC: 160 mg in Woche 0, 80 mg in Woche 2 und danach alle zwei Wochen.** **40 mg als subkutane Injektion.** **UC Patienten, bei denen nach primärem Ansprechen ein Wirkverlust auftritt, können von einer Dosiserhöhung auf 40 mg pro Woche profitieren.** **80 mg in Woche 0, 40 mg in Woche 2 und danach alle zwei Wochen.** **40 mg als subkutane Injektion.** **K:** Überempfindlichkeit gegen Inhaltsstoffe, aktive Tuberkulose (TB), schwere Infektionen wie Sepsis oder opportunistische Infektionen, mittelschwere bis schwere Herzinsuffizienz (NYHA Kl. III-IV), WH: Infektionen, einschließlich opportunistischer Infektionen TB und Hepatitis B Reaktivierung, neurologische Ereignisse einschließlich demyelinisierende Störungen allergische Reaktionen einschließlich anaphylaktische Reaktionen, maligne Tumore, Immunsuppression, Impfungen, Lebendimpfungen, Lebendimpfungen bei Neugeborenen nach in utero Exposition, Herzinsuffizienz, gleichzeitige Anwendung von biologischen DMARDs oder anderen TNF-Antagonisten, hämatologische Ereignisse. **Auto-Antikörper:** Anwendung in der Geriatrie. **Interakt:** keine bekannt/nicht untersucht. **S:** Empfindungsverhütung, Anwendung nur wenn der Nutzen das potentielle Risiko übersteigt. **Sollen für 5 Monate nach Behandlung nicht empfohlen UAW:** Reaktionen an der Injektionsstelle, Infektionen des Respirationstraktes, Mundinfektionen, Haut- und Weichteilinfektionen, systemische Infektionen, Harnwegsinfektionen, Leukopenie, Kopfschmerz, Parästhesien, Husten, Diarrhoe, Müdigkeitsstörungen, Abdominalschmerzen, Mundulceration, oropharyngeale Schmerzen, Übelkeit, Erhöhung der Leberenzyme, Hautausschlag, Pruritus, Arthritis, muskuloskeletale Schmerzen, Müdigkeit, Überempfindlichkeitsreaktionen. **P:** Eine gebrauchsfertige Spritze* oder 2 Durchstechflaschen mit Injektionslösung (pädiatrische Patienten) pro Packung. **Abgabekategorie B. Kassenzulässig*.** **Ausführliche Informationen siehe Arzneimittel-Fachinformation: www.swissmedinfo.ch. (Z2) Zulassungsinhaber: AbbVie AG, Neuhofstrasse 23, 6341 Baar. *Erwachsene Patienten**

Fachkurzinformation zu Insetar auf Seite 47

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, Polysorbit 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 erwachsenen 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 Kontraindikation 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 Kontraindikation 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. **Psooriasis-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.** **Psooriasis:** 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 Schwangerschaft. **Wegen der TNF α -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 TNF α 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 (TNF α)-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 Artikel auf Seite 48 sowie zu Insetar auf Seite 49

Entyvio® 300 mg 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 300 mg Vedolizumab. **Nach Rekonstitution enthält 1 ml Infusionslösung 60 mg Vedolizumab.** **Vedolizumab**, ein humanisierter monoklonaler IgG1-Antikörper, produziert in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen), bindet an das humane $\alpha_4\beta_7$ -Integrin. **Liste der sonstigen Bestandteile:** L-Histidin, L-Histidin-Monohydrochlorid, L-Arginin-Hydrochlorid, Saccharose, Polysorbit 80. **Anwendungsgebiete:** **Colitis ulcerosa:** Entyvio ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF α)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen. **Morbus Crohn:** Entyvio ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF α)-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 Leukoencephalopathie (PML).** **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Immunsuppressiva, selektive Immunsuppressiva, **ATC-Code:** L04AA33. **Inhaber der Zulassung:** Takeda Pharma AS, Dybdalalle 10, 2630 Taastrup, Dänemark. **Abgabe:** rezept- und apothekenpflichtig. **Informationen zu Besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** [0414]

