

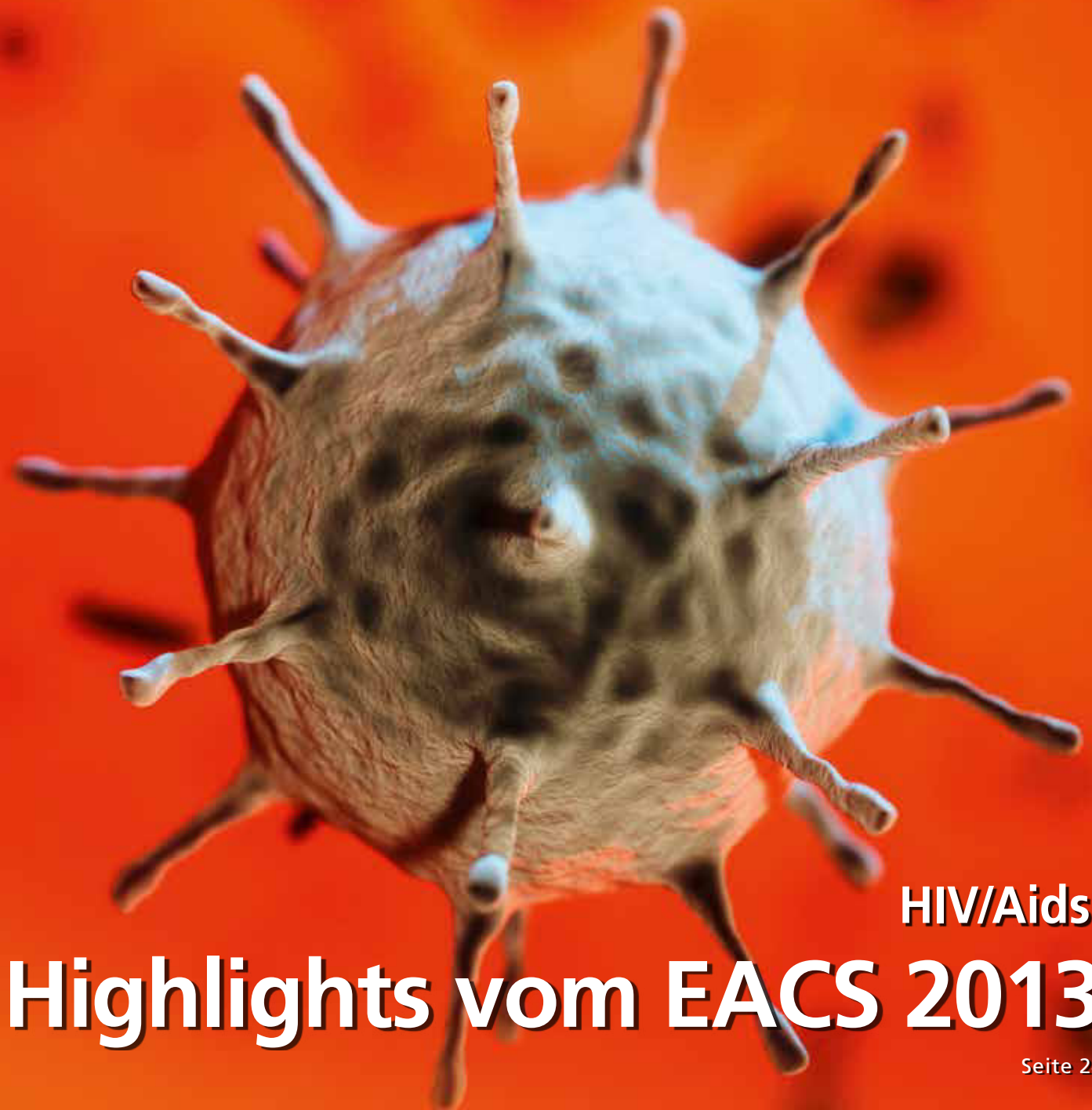
JATROS

Medizinisches Fachjournal

Infektiologie &
Gastroenterologie-Hepatology

2013/4

P.b.b. Verlagspostamt 1150 Wien
GZ 09Z038186 M



HIV/Aids: Highlights vom EACS 2013

Seite 24

Jetzt neu: **Revolade®** bei Hepatitis C



Zur Behandlung von Thrombozytopenie bei erwachsenen Patienten mit Hepatitis C Infektion¹:

- Interferon Therapie ermöglichen
- Interferon-Dosierung aufrecht erhalten

AT/ELT/0029/13, 10/13

REVOLADE®
(eltrombopag olamine)



1. Fachinformation Revolade®, Stand Oktober 2013.

Infektiologie



 Österreichische Gesellschaft für
 Infektionskrankheiten und Tropenmedizin

Neue Impfung gegen
 Meningokokken Serogruppe B **6**



Grippeimpfung:
 Applikationsformen und Durchimpfungsrate **7**

U. Wiedermann-Schmidt, Wien



Tbc bei Rotwild:
 Gefahr für den Menschen? **8**

F. Allerberger, Wien



Giftiger Dienstag
 Nicht inhalative Therapie der VAP **9**

M. Pletz, Jena

Konsensus: Pilzprophylaxe **11**



Giftiger Dienstag
 Augeninfektionen **14**

W. Graninger, Wien

Chronisches Ulcus cruris
 Lokaltherapie: plättchenreiches Fibrin plus Antibiotikum **17**

Clostridium-difficile-assoziierte Diarrhö (CDAD) –
 Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Prävention **20**

HIV/Aids



EACS-Kongress 2013
 Bericht aus Brüssel **24**

A. Zoufaly, Wien

Offenlegung

Herausgeber: Universimed Cross Media Content GmbH (100%ige Tochter der Universimed Holding GmbH). Eigentümer und Medieninhaber: Universimed Holding GmbH

Bezugsbedingungen Abonnement: Bestellung bei Universimed oder unter www.universimed.com. Jahresabo EUR 22,-, Einzelheft EUR 7,- inkl. MwSt. und Versand innerhalb von Österreich; im Ausland zzgl. Versandkosten. Das Medium JATROS Infektiologie & Gastroenterologie-Hepato-logie 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.

Hepato-logie



Psychologische Betreuung von
 Patienten mit chronischer Hepatitis C **32**

G. Moser, Wien

Update Gastroenterologie und Stoffwechsel 2013
 Hepatitis-A- und Hepatitis-E-Virus-Infektion **36**

Gastroenterologie

UEGW 2013 – Aktuelle Entwicklungen im Bereich
 der Gastroenterologie und Hepato-logie **40**

UEGW 2013 – Colitis ulcerosa: attraktive Therapieoptionen
 durch die Einführung neuer TNF-Antagonisten **42**



Therapie bei CED:
 Immunsuppressiva, Anti-TNF und Neues **44**

R. Koch, Innsbruck



Bildgebung bei chronisch entzündlichen
 Darmerkrankungen (CED) **48**

W. Jaschke, Innsbruck



Reizdarm und Obstipation:
 neue medikamentöse Therapieoptionen? **50**

S. Müller-Lissner, Berlin

Impressum

Herausgeber: Universimed Cross Media Content GmbH, Markgraf-Rüdiger-Straße 6–8, 1150 Wien. office@universimed.com. **Geschäftsführung:** Dr. Bartosz Chłap, MBA. **Tel.:** 01/876 79 56. **Fax:** DW 20. **Chefredaktion:** Mag. Thomas Schindl. **E-Mail:** thomas.schindl@universimed.com. **Externer Redakteur:** Dr. Norbert Hasenöhr. **Projektleitung:** Mag. René Milich. **Grafik:** Amir Taheri. **Lektorat:** DI Gerlinde Hinterhölzl, Dr. Patrizia Maurer, Mag. Sabine Wawerda, Mag. Josef Weigluni. **Druck:** AV + Astoria Druckzentrum GmbH, 1032 Wien. **Gerichtsstand:** Wien. **Fotonachweis:** fotolia, iStockphoto, Archiv.

UNIVERSIMED
 publishing medical innovation

Liebe Kolleginnen und Kollegen!



F. Thalhammer, Wien

Am 18. November dieses Jahres war „Antibiotic Awareness Day“ und im Bundesministerium für Gesundheit wurde der aktuelle österreichische Resistenzbericht „AURES 2012“ vorgestellt. Dieser kann kostenlos über die Homepage des Bundesministeriums für Gesundheit bzw. der AGES heruntergeladen werden (www.ages.at/uploads/media/2013110_Aures_final_01.pdf). Es ist immer spannend, einen Spiegel vorgehalten zu bekommen. Die bundesweiten österreichischen „Kenndaten“ sind eine weiterhin niedrige Rate an Penicillin-resistenten Pneumokokken von 1,3%, jedoch ein deutlicher Anstieg von Makrolid-resistenten Pneumokokken auf 17%. Die MRSA-Rate lag 2012 bei 8,5% und ist damit wieder geringfügig angestiegen. Die ESBL-Rate bei *E.-coli*-Stämmen betrug 14,1%. Mehr verrate ich Ihnen aus dem AURES-Bericht 2012 nicht, da ich nur Ihre Neugier auf dessen Lektüre wecken wollte.

Ende Oktober 2013 fand die beeindruckende Antrittsvorlesung von Univ.-Prof. Dr. Günter Weiss als Ordinarius für Infektiologie und Immunologie/Tropenmedizin an der Medizinischen Universität Innsbruck statt. In der ersten Ausgabe dieser Zeitschrift 2014 werden wir ausführlich darüber berichten.

Am 18. März 2014 werden schon zum dritten Mal „Giftige Fälle“ präsentiert, diesmal in Linz. Ich lade alle Kolleginnen und Kollegen sehr herzlich ein, spannende infektiologische Kasuistiken an das Gesellschaftssekretariat unter der Adresse office@oegit.eu zu schicken.

Da der nächste Österreichische Infektionskongress schon mit großen Schritten naht, darf ich auch auf diesen hinweisen. Er findet wie immer im Brandlhof in Saalfelden statt, diesmal von 2. bis 5. April 2014.

Mit besten kollegialen Grüßen

Florian Thalhammer
Vizepräsident der OEGIT



8. ÖSTERREICHISCHER INFEKTIONSKONGRESS

ORGANBEZOGENE INFEKTIONEN

2. bis 5. April 2014 | Brandlhof | Saalfelden

Information & Anmeldung: www.oegit.eu **OEGIT** Österreichische Gesellschaft für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin

Wissenschaftlicher Beirat – Infektiologie

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

Liebe Leserinnen und Leser!



P. Ferenci, Wien



H. Tilg, Innsbruck

© TLAK

Auf kaum einem anderen Gebiet medizinischer Forschung erleben wir zurzeit derart rasante Entwicklungen wie in der Behandlung der Virushepatitis C. Vor wenigen Tagen wurde der RNA-Polymerasehemmer Sofosbuvir (Sovaldi®) von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) zur Therapie der chronischen Hepatitis C genehmigt und wird hoffentlich Mitte 2014 in Österreich zur Verfügung stehen. Dies stellt einen Quantensprung in der Entwicklung dar.

Doch trotz aller Fortschritte in Wissenschaft und Forschung bleibt die chronische Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion für unsere Patienten nach wie vor mit schwerwiegenden psychischen Belastungen verbunden, denen wir in unserer klinischen Praxis täglich begegnen und auf die wir als behandelnde Ärzte entsprechend reagieren müssen. „Schon die Diagnosemitteilung stellt für die Betroffenen eine psychische Belastung dar“, berichtet Univ.-Prof. Dr. Gabriele Moser, Wien, in ihrem Artikel zum State of the Art in der psychischen Betreuung von HCV-infizierten Patienten. Und weiter: „Auch die Therapie mit Interferon und Ribavirin kann Depressionen auslösen oder verstärken. Durch gezielte Aufklärung, psychische Begleitung sowie gegebenenfalls antidepressive Begleitmedikation können behandelnde Ärzte den Leidensdruck ihrer Patienten deutlich lindern und deren Lebensqualität entscheidend verbessern.“ Dieses wichtige Thema wird uns auch in Zukunft begleiten und bei der redaktionellen Themenauswahl berücksichtigt werden.

Ein Schwerpunkt der vorliegenden Ausgabe von *JATROS Infektiologie & Gastroenterologie-Hepato-logie* liegt auf der Berichterstattung vom „Update Gastroenterologie-

Stoffwechsel 2013“, das von 15. bis 16. November in Innsbruck stattfand. Als einer von mehreren hervorragenden Beiträgen sei hier der Artikel von Univ.-Prof. Dr. Robert Koch, Innsbruck, genannt; darin präsentiert er ein Update zur Therapie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen (CED). Robert Koch geht u.a. der Frage nach, welche Evidenz für den Einsatz einer Anti-TNF-Monotherapie versus eine Kombinationstherapie aus mehreren Substanzen vorliegt, er diskutiert Pro und Kontra eines frühen Therapiebeginns mit TNF-Antikörpern und bespricht Optionen nach Versagen einer Therapie. Unter den neuen Therapieoptionen stellt insbesondere die selektive Blockade von Adhäsionsmolekülen einen Erfolg versprechenden Ansatz dar, der u.a. bereits in der Entwicklung des monoklonalen Antikörpers Vedolizumab eingesetzt worden ist.

Wir wünschen Ihnen eine interessante und informative Lektüre!

Univ.-Prof. Dr. Peter Ferenci
Co-Editor *Hepato-logie*

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

Wissenschaftlicher Beirat – Gastroenterologie & Hepatologie

OA Dr. H. Bognar, Krems; Univ.-Prof. Dr. C. Datz, Oberndorf; Univ.-Prof. Dr. I. Graziadei, Innsbruck; Univ.-Doz. Dr. M. Gschwantler, Wien; OA Dr. T. Haas, Salzburg; Univ.-Prof. Dr. P. Knoflach, Wels-Grieskirchen; Univ.-Prof. Dr. R. Koch, Innsbruck; OA Dr. W. Korak, Klagenfurt; Univ.-Prof. Dr. L. Kramer, Wien; Prof. Dr. C. Madl, Wien; OA Dr. A. Maieron, Linz; Priv.-Doz. DDr. A. R. Moschen, Innsbruck; Univ.-Prof. Dr. M. Peck-Radosavljevic, Wien; Univ.-Prof. Dr. W. Petritsch, Graz; Univ.-Prof. Dr. W. Reinisch, Wien; Univ.-Prof. Dr. R. Stauber, Graz; Assoc. Prof. Dr. C. Steininger, Wien; OA Dr. M. Strasser, Salzburg; Univ.-Prof. Dr. W. Vogel, Innsbruck; Univ.-Prof. Dr. H. Vogelsang, Wien

Impfmedizin

Neue Impfung gegen Meningokokken Serogruppe B

Bisher konnten Meningokokken der Serogruppe B nicht durch eine Impfung abgedeckt werden. Das hat sich nun geändert: Ein neuer Impfstoff gegen diese Erreger wurde von der EMA zugelassen. Er kann ab einem Alter von zwei Monaten verabreicht werden.

Bisher standen bereits ein monovalenter Impfstoff gegen Meningokokken der Serogruppe C sowie ein polyvalenter Impfstoff gegen die Serogruppen A, C, W135 und Y zur Verfügung. Bis vor Kurzem gab es hingegen keinen Impfstoff gegen Meningokokken der Serogruppe B. Dieser Erreger, der vor allem Kinder befällt, ist heute die häufigste Ursache für bakterielle Meningitis und Sepsis bei Kleinkindern in Europa.¹ Generell sind in Mittel- und Westeuropa die Serogruppen B und C am häufigsten, wobei aufgrund der vorhandenen Impfstoffe die Serogruppe C in den letzten Jahren zurückgegangen ist – im Jahr 2009 waren in der EU 71% aller Meningokokkenkrankungen durch Serogruppe B und nur 13% durch Serogruppe C verursacht.² Im Österreichischen Impfplan ist eine Gratis-Vierfachimpfung gegen die Serotypen A, C, W135 und Y vorgesehen (Schutz bei evtl. Eintritt in Gemeinschaftswohneinrichtung). Weiters wird eine konjugierte Impfung gegen Serogruppe C für Kleinkinder im zweiten Lebensjahr empfohlen.

Der neue Impfstoff

Nun steht ein neuer und auch neuartiger Impfstoff gegen Meningokokken Serogruppe B – 4CMen B* – zur Verfügung. Der Impfstoff enthält vier immunogene Komponenten: drei rekombinante Proteine und als vierte Komponente äußere

Membranvesikel des Meningokokkenstamms NZ98/254.³ Der neue Impfstoff erzeugt eine starke Immunantwort bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen und kann ohne Verminderung der Immunogenität einer der beteiligten Impfungen gemeinsam mit den üblichen Kinderimpfungen verabreicht werden.³ Die Verträglichkeit des Impfstoffs wird als gut beschrieben, allerdings treten bei Kleinkindern, wenn 4CMen B zusammen mit Routineimpfungen verabreicht wird, häufiger vorhersehbare systemische Reaktionen wie Fieber auf als unter Routineimpfungen allein.³

Studienergebnisse

In Phase-III-Studien wurde der neue Impfstoff in komplexen Designs auf seine Immunogenität und Sicherheit getestet, und zwar als Erst- sowie auch als Boosterimpfung, weiters allein und in Kombination mit Routine-Kinderimpfungen.⁴ Insgesamt wurden 3.630 gesunde Kinder im Alter von zwei Monaten in die Studie aufgenommen. Es zeigte sich eine gute Immunogenität bei Säuglingen im Alter von zwei und Kleinkindern im Alter von zwölf Monaten, wobei die Verabreichung anderer Routineimpfungen keinen Einfluss auf die Immunogenität von 4CMen B hatte.

Der Impfstoff wurde von der EMA für Säuglinge ab zwei Monaten zugelas-

sen, befindet sich allerdings unter „additional monitoring“.^{**}

Impfschema

Säuglinge sollen drei Impfdosen in monatlichen Abständen und eine Auffrischung im Alter zwischen 12 und 23 Monaten erhalten. Alle anderen Altersgruppen erhalten zwei Grundimmunisierungen im Abstand von einem (Jugendliche und Erwachsene) oder zwei Monaten (Kleinkinder und Kinder). Kinder unter zwei Jahren sollen eine Boosterdosis nach ungefähr einem Jahr erhalten. Bei größeren Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen dürfte dies nicht erforderlich sein.³ ■

Literatur:

- ¹ Harrison LH et al, *Vaccine* 2009; 27(suppl 2): B51-63
- ² ECDC: http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1107_SUR_IBD_2008-09.pdf
- ³ Carter NJ, *BioDrugs* 2013; 27(3): 263-274
- ⁴ Vesikari T et al, *Lancet* 2013; 381(9869): 825-835

Bericht: Dr. Norbert Hasenöhr

* 4CMen B wird als Bexsero® von Novartis auf dem Markt angeboten.

** Diese Art der Zulassung durch die EMA ist relativ neu und bedeutet, dass das betreffende Medikament nach Zulassung einer besonders intensiven Pharmakovigilanz unterliegt.

Impfmedizin

Grippeimpfung: Applikationsformen und Durchimpfungsrate

Über die verschiedenen derzeit auf dem Markt befindlichen Influenzaimpfstoffe und über die in Österreich besonders niedrige Durchimpfungsrate sprach *JATROS Infektiologie* mit der Leiterin des Instituts für Spezifische Prophylaxe und Tropenmedizin der Medizinischen Universität Wien, Univ.-Prof. Dr. Ursula Wiedermann-Schmidt.

Welche Darreichungsformen der Influenzaimpfung stehen in Österreich derzeit zur Verfügung?



U. Wiedermann-Schmidt, Wien

U. Wiedermann-Schmidt: Wir haben zurzeit nur den intramuskulären und den intradermalen Impfstoff; die intranasale Applikationsform der Grippeimpfung ist in Österreich momentan nicht verfügbar. Es gibt dafür zwar eine

EMA-Zulassung, aber der Impfstoff wird frühestens 2014 verfügbar sein. Derzeit wäre er nur über die internationale Apotheke erhältlich.

Ist der intranasale Impfstoff besser?

U. Wiedermann-Schmidt: Zumindest bei Kindern zeigte dieser Impfstoff eine Effizienz von 83%, was diagnostizierte Influenzafälle angeht, und das ist tatsächlich besser als bei i.m. oder intradermal verabreichten Grippeimpfungen. Das liegt sicherlich daran, dass es sich bei der nasalen Grippeimpfung um einen Lebendimpfstoff handelt, während die anderen Applikationsformen Totimpfstoffe mit einer durchschnittlichen Effizienz um die 60% sind.

Gibt es einen Zusammenhang zwischen Markteinführungen und der sehr niedrigen Influenza-Durchimpfungsrate in Österreich?

U. Wiedermann-Schmidt: Allerdings. Wir haben ja in Österreich eine beschämend niedrige Durchimpfungsrate von unter 10%. Das bedeu-

tet, dass für die Impfstoffhersteller der österreichische Markt völlig uninteressant wird und wir Neueinführungen gar nicht bekommen.

Wodurch unterscheiden sich die in Österreich auf dem Markt befindlichen Impfstoffe voneinander?

U. Wiedermann-Schmidt: Es gibt einerseits die Gruppe der i.m. zu verabreichenden Grippeimpfstoffe. Dazu gehören Spalt- sowie Subunit-Impfstoffe (die nicht adjuviert sind), ein virosomaler Impfstoff und der adjuvierte Spaltimpfstoff. Die meisten nicht adjuvierten Impfstoffe sind ab einem Alter von 6 Monaten zugelassen, der adjuvierte Spaltimpfstoff ab 60 Jahren. Die zweite Möglichkeit ist ein Spaltimpfstoff, der intradermal verabreicht wird. Diese Applikationsform hat den Vorteil, eine besonders gute Immunantwort auszulösen, da die in der Haut befindlichen antigenpräsentierenden Zellen das Impfantigen sehr effektiv aufnehmen können. Das ergibt eine ähnliche Wirkung, wie sie sonst ein Adjuvans ausübt, mit dessen Hilfe eine bessere Aufnahme und Aktivität von antigenpräsentierenden Zellen erreicht wird. Dieser Impfstoff ist in zwei Dosierungen verfügbar, wobei die höhere Dosis für ältere Menschen – ab 60 Jahren –, aber auch für immunsupprimierte Patienten, z.B. HIV-Infizierte, Nierentransplantierte etc., verwendet wird und bei ihnen zu höheren Serokonversionsraten führt als die niedrigere Dosis.

Es gibt dann noch einen Impfstoff, der sich von den anderen dadurch unterscheidet, dass er nicht über Hühnereier, sondern in einer Gewebekultur hergestellt wird. Damit lässt sich sicherstellen, dass keinerlei Reste von Hühnereiweiß im Impfstoff vorhanden sind. Dieser Impf-

stoff ist daher für Personen mit Allergie gegen Hühnereiweiß besonders geeignet; allerdings ist dieses Produkt erst ab 18 Jahren zugelassen (Hühnereiweißallergie kommt aber vorwiegend bei Kindern vor).

Um auf die extrem niedrige Durchimpfungsrate zurückzukommen: Warum liegen wir da in Österreich so besonders schlecht?

U. Wiedermann-Schmidt: Was ich in Fortbildungsveranstaltungen und verschiedenen Diskussionen immer wieder wahrnehme, ist, dass die Grippeimpfung leider auch von einem Teil der Ärzteschaft abgelehnt wird. Das liegt an mangelnder Information und an der – offenbar selbst unter Ärzten vorkommenden – Verwechslung des grippalen Infekts mit der echten Influenza. Dazu kommt das Vorurteil, dass die Grippeimpfung nicht wirkt, bzw. die Einstellung, dass man selbst keine Impfung brauche, weil man nicht an Influenza erkrankt. Dabei wird aber leider oft übersehen, dass die Erkrankung zwar subklinisch verlaufen, man aber in dieser Zeit für eine Erregertransmission verantwortlich sein kann. Es geht daher auch darum, die Transmission durch Impfung zu unterbinden und somit nicht seine eigenen Patienten bzw. andere Kontaktpersonen anzustecken.

Und wenn darüber hinaus die Ärzte nicht als Multiplikatoren wirken und ihren Patienten die Impfung nicht anraten, darf man sich nicht wundern, wenn sich kaum jemand impfen lässt. ■

Interview: Dr. Norbert Hasenöhr

Öffentliche Gesundheit

Tbc bei Rotwild: Gefahr für den Menschen?

In Westösterreich und im benachbarten Ausland ist es zu Ansteckungen von Rindern mit *Mycobacterium caprae* gekommen, das ursprünglich von Rotwild stammt. *JATROS Infektiologie* sprach mit Univ.-Prof. Dr. Franz Allerberger, Leiter des AGES-Geschäftsfelds „Öffentliche Gesundheit“, über die Dimensionen dieses Problems.

Es soll in Österreich und Nachbarländern Fälle der Übertragung von Mykobakterien von Rotwild auf Rinder geben. Wie ist es dazu gekommen, und haben sich infolgedessen Menschen infiziert?



F. Allerberger, Wien

F. Allerberger: Zunächst muss man festhalten, dass es in diesem Zusammenhang bislang zu keinen gesicherten frischen Infektionen bei Menschen kam. Es handelt sich hier nicht um *Mycobacterium tuberculosis*, sondern um *Myco-*

bacterium caprae. Dieser Erreger, der bisher hauptsächlich in Europa nachgewiesen worden ist, kann sowohl bei Tieren als auch bei Menschen Tuberkulose verursachen.

Das Problem ist dadurch entstanden, dass in Westösterreich, vor allem in Tirol, Bauern nach neuen Einnahmequellen gesucht und deshalb begonnen haben, für Jagdzwecke den Rotwildbestand zu erhöhen. Diese Tiere erhielten über den Winter Kraftfutter, was dazu führte, dass sehr viel mehr Tiere auf sehr viel engerem Raum verblieben, als das sonst unter natürlichen Bedingungen möglich wäre. Es waren ideale Bedingungen für die Übertragung von Mykobakterien wie *M. caprae*, das sich in der Rotwildpopulation ausbreiten konnte. Da die Bauern im Frühjahr dann ihre Rinder auf Almflächen auftrieben, wo erkrankte Hirsche in der Dämmerung ästen, kam es zur Übertragung von *M. caprae* auf Rinder.

Wie groß ist dieses Problem in Österreich?

F. Allerberger: Man muss zwar aus prinzipiellen Gründen in solchen Fällen immer von einem Worst-Case-Szenario ausgehen, aber de facto ist das Problem aus humanmedizinischer Sicht nicht sehr groß. Bisher war es so, dass von den fünfhundert neuen Tuberkulosefällen, die wir in Österreich jedes Jahr haben, weniger als fünf durch *M. caprae* ausgelöst worden sind. Bei diesen humanen Tuberkuloseerkrankungen durch *M. caprae* handelte es sich bislang entweder um Reaktivierungen alter Infektionen oder um im Ausland erworbene frische Infektionen.

Welche Maßnahmen wurden gesetzt, um das Problem in den Griff zu kriegen?

F. Allerberger: In erster Linie muss der Rotwildbestand saniert werden. In Österreich wurde das relativ früh angegangen: Der Überbestand wurde durch Abschüsse reduziert. In Deutschland hingegen, wo man diesem Problem zunächst eine geringere Priorität eingeräumt hatte, musste man nun erkennen, dass man um derartige Sanierungsmaßnahmen nicht herumkommt.

Warum sind diese Sanierungsmaßnahmen so wichtig?

F. Allerberger: Aus zwei Gründen: zunächst einmal, um die Rinderzucht und die damit verbundene Wirtschaft nicht zu gefährden. Hier gibt es für den Export detaillierte Regelungen. Bisher hatte österreichisches Rindfleisch den Status „frei von boviner Tuberkulose“, was in der Praxis bedeutet, dass nur bestimmte, ganz niedrige Prozentsätze an Infektionen mit Mykobakterien – *M. bovis* und *M. caprae* – vorliegen dürfen.

Der zweite Grund ist einfach der, dass jedes mit *M. caprae* infizierte Tier eine potenzielle Infektionsquelle für Menschen darstellt, weil *M. caprae* und *M. bovis* eben – im Gegensatz zu *M. tuberculosis* – tierische Reservoirs haben. Der Konsum unpasteurisierter Kuhmilch war früher eine bedeutende Infektionsquelle für Tuberkulose.

Was geschieht, wenn ein Mensch sich mit *M. caprae* infiziert?

F. Allerberger: Tuberkulose ist bei uns im Regelfall eine gut therapierbare Erkrankung. Antibiotikaresistenz stellte bei *M. caprae* bislang kein Problem dar. Was wir von der AGES zusätzlich aufgrund eines gesetzlichen Auftrags tun, ist, dass wir jedes dieser humanen Tuberkuloseisolate mittels DNA-Fingerprinting genau subtypisieren. Dadurch besteht die Möglichkeit nachzuweisen, wo sich jemand infiziert hat, bzw. umgekehrt, bestimmte Ansteckungswege auszuschließen.

Wir können deshalb mit Sicherheit sagen, dass in den bisherigen wenigen Fällen von Infektionen eines Menschen durch *M. caprae* in Österreich sich keiner mit dem beim Tiroler Rotwild vorkommenden Bakterienklon angesteckt hat. ■

Interview: Dr. Norbert Hasenöhrl



Giftiger Dienstag 1

Nicht inhalative Therapie der VAP

Bei beatmungsassoziierten Pneumonien sind immer multiresistente Erreger zu befürchten – das dürfte auch für die „Early onset“-Fälle gelten. Empirisch müssen in solchen Fällen meist Kombinationstherapien durchgeführt werden, die jedoch bei klinischer Besserung nach drei Tagen deeskaliert werden sollten. Nach pharmakologischen Parametern sollten die konzentrationsabhängig wirksamen Aminoglykoside nur einmal täglich gegeben werden. Bei zeitabhängigen Betalaktamen kann eine kontinuierliche Gabe vorteilhaft sein.



M. Pletz, Jena

Aufgrund der Zunahme multiresistenter („multi drug resistant“, MDR) Erreger vor allem im Krankenhausbereich und der demografischen Entwicklung werden die im Krankenhaus erworbene Pneumonie („Hospital-Acquired Pneumonia“, HAP) und die Respiratorpneumonie („Ventilator-Associated Pneumonia“, VAP) immer häufiger.

Im Folgenden wird auf die Therapie der VAP – unter Aussparung des Themas der inhalativen Antibiotikatherapie – eingegangen.

Leitlinien, Einteilung und empirische Therapie

Aktuelle Leitlinien zur Therapie der HAP/VAP sind zunächst jene der „American Thoracic Society“ (ATS),¹ weiters gibt es einen österreichischen Konsensus aus dem Jahr 2009² und schließlich wurde ganz rezent eine deutsche S3-Leitlinie zu diesem Thema publiziert.³

Was die Einteilung der VAP angeht, so wird in den US-Leitlinien sehr pragmatisch zwischen „early onset“ (bis inkl. Tag 4 im Krankenhaus) und „late onset“ (ab dem 5. KH-Tag) unterschieden.¹ Demnach wären MDR-Erreger vor allem bei „Late onset“-VAP zu erwarten. Allerdings zeigten Daten

aus dem deutschen KISS-Net, dass die Reihenfolge der häufigsten Erreger in beiden Gruppen gleich ist.⁴ An erster Stelle steht *Staphylococcus aureus*, gefolgt von *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* und *Escherichia coli*.

Es ergibt sich also die Frage, ob die gültigen Leitlinien imstande sind, Risikopatienten für MDR-Erreger richtig zu identifizieren.

Tabelle 1 zeigt Risikofaktoren für MDR-Erreger, wie sie in der deutschen Leitlinie definiert wurden.

Bestimmte Erreger, die im respiratorischen Material nachgewiesen werden können (und oft auch multiresistent sind), haben keine therapeutische Relevanz. Dies sind Corynebakterien, Enterokokken, Neisserien, α -hämolyisierende Streptokokken, koagulase negative Staphylokokken und Candidaspezies³ (dies gilt auch für immunsupprimierte Patienten⁵).

Die empirische Therapie hängt davon ab, ob beim Patienten ein Risiko für das Vorhandensein eines MDR-Erregers besteht oder nicht. Falls nicht, kann entweder mit der Kombination Aminopenicillin/Betalaktamaseinhibitor (Ampicillin/Sulbactam oder Amoxicillin/

Clavulansäure) oder mit einem Cephalosporin 3a (Ceftriaxon, Cefotaxim) behandelt werden, bei ESBL-Verdacht mit Ertapenem oder einem respiratorischen Fluorchinolon (Moxifloxacin, Levofloxacin). Bei MDR-Verdacht sollten ein Pseudomonas-wirksames Betalaktam (Piperacillin/Tazobactam oder Cefepim, Ceftazidim [cave: schlechte Wirksamkeit gegen *S. aureus* und Pneumokokken, daher immer Kombination mit einem Antibiotikum, das eine gute grampositive Wirksamkeit hat] oder Meropenem, Imipenem) in Kombination mit einem Aminoglykosid (Gentamicin, Tobramycin, Amikacin) oder einem Fluorchinolon (Ciprofloxacin, Levofloxacin) und bei MRSA-Verdacht (bzw. laut US-Guidelines auf jeden Fall) Vancomycin oder Linezolid verabreicht werden.^{1,3}

Einigen Staub wirbelte eine Studie auf, die 2011 publiziert wurde und anhand von 303 Patienten untersucht hatte, ob in den USA laut den gültigen Leitlinien therapiert wird und wie die Ergebnisse sind. Es stellte sich heraus, dass mehr als die Hälfte (n=174) der Patienten nicht nach den gültigen Leitlinien behandelt worden waren – d.h. keine Dreifachtherapie – und dass diese Patienten ein 28-Tage-Überleben von 79% aufwiesen, während das der Leitlinienkonform Behandelten nur bei 65%

lag.⁶ Andererseits zeigte eine retrospektive spanische Studie bei Patienten mit Pseudomonas-VAP, dass initial eine Kombinationstherapie in 90,5% der Fälle adäquat war, eine Monotherapie nur in 56,7%.⁷ Wenn die initiale Monotherapie allerdings adäquat war, war sie einer adäquaten Kombinationstherapie nicht unterlegen.

Deeskalation

Laut deutscher S3-Leitlinie soll eine Deeskalation der Therapie 48 bis 72 Stunden nach Behandlungsbeginn anhand der Ergebnisse der Reevaluation erfolgen. Wenn eine klinische Besserung vorliegt und kein respiratorischer Erreger nachgewiesen worden ist, soll eine Monotherapie mit einem in der Initialkombination enthaltenen Betalaktam oder Fluorchinolon folgen. Bei Nachweis eines respiratorischen Pathogens soll auf eine gezielte Monotherapie mit schmalem Spektrum umgestellt werden. Eine initiale kalkulierte Therapie gegen MRSA soll beendet werden, wenn kein MRSA nachgewiesen wurde.³

Neben der Deeskalation kann auch durch eine Verkürzung der Therapiezeit eine sinnvolle Reduktion des Antibiotikagebrauchs erzielt werden. So zeigte eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte Studie, dass bei adäquater Therapie der VAP eine acht Tage dauernde Behandlung nicht schlechter ist als eine 15 Tage dauernde (außer bei Pseudomonas, wo es eine erhöhte Rückfallrate gibt).⁸

Antimikrobielle Therapie
Hospitalisierungsdauer >4 Tage („late onset“)
Malnutrition
Strukturelle Lungenerkrankung
Bekannte Kolonisation durch MDR-Erreger
Aufnahme aus Langzeitpflegebereichen, chronische Dialyse, Tracheostomaträger, offene Hautwunden
Quelle: nach Dalhoff K et al, Pneumologie 2012; 66(12): 707-765

Tab. 1: Risikofaktoren für MDR-Erreger

Eine sinnvolle Möglichkeit der Therapieindividualisierung ist die Verwendung von Procalcitonin (PCT) als Steuerungsparameter.⁹

PK/PD: Bolus oder kontinuierlich?

Antibiotika lassen sich in zwei Gruppen einteilen: einerseits solche, bei denen die Plasmakonzentration möglichst lang oberhalb der MHK sein sollte – dazu gehören vor allem Betalaktame; andererseits jene, bei denen einmalig eine möglichst hohe Konzentration erreicht werden sollte; hier sind Aminoglykoside zu nennen.^{10, 11}

Im ersten Fall wäre also eine kontinuierliche Gabe ideal, im letzteren Fall eine tägliche Einmalgabe. Dass eine Einmalgabe einer höheren Dosis z.B. im Fall von Aminoglykosiden mit weniger Nebenwirkungen verbunden ist als eine Verabreichung dreimal täglich,

zeigte eine Studie, in der nachgewiesen wurde, dass die Einmalgabe weniger nephrotoxisch ist als die Verabreichung dreimal täglich.¹²

Auch für die kontinuierliche Infusion verschiedener Betalaktame (z.B. Piperacillin/Tazobactam,^{13, 14} Ceftriaxon,¹⁵ Ceftazidim¹⁶ oder Meropenem¹⁷) gibt es entsprechende Daten. Allerdings sollte vor kontinuierlicher Gabe immer eine „loading dose“ verabreicht werden, und es muss sichergestellt sein, dass das Antibiotikum bei Raumtemperatur stabil ist (cave bei Imipenem). In Studien wurden die Perfusoren alle 6–8h gewechselt. Dieses Konzept bewährte sich sogar bei Patienten mit schwerer Sepsis.¹⁸ ■

Literatur:

¹ American Thoracic Society, *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(4): 388-416
² Thalhammer F et al, *Österreichische Ärztezeitung* 2009; Supplementum (Oktober)
³ Dalhoff K et al, *Pneumologie* 2012; 66(12): 707-765
⁴ Gastmeier P et al, *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53(7): 2714-2718
⁵ Maschmeyer G et al, *Eur J Cancer* 2009; 45(14): 2462-2472
⁶ Kett DH et al, *Lancet Infect Dis* 2011; 11(3): 181-189
⁷ Garnacho-Montero J et al, *Crit Care Med* 2007; 35(8): 1888-1895
⁸ Chastre J et al, *JAMA* 2003; 290(19): 2588-2598
⁹ Stolz D et al, *Eur Respir J* 2009; 34(6): 1364-1375
¹⁰ Drusano GL und Craig WA, *J Chemother* 1997; 9 (Suppl 3): 38-44
¹¹ Drusano G et al, *Clin Microbiol Infect* 1998; 4(Suppl 2): S27-S41
¹² Murry KR et al, *Pharmacotherapy* 1999; 19(11): 1252-1260
¹³ Lodise TP Jr. et al, *Clin Infect Dis* 2007; 44(3): 357-363
¹⁴ Lorente L et al, *Int J Antimicrob Agents* 2009; 33(5): 464-468
¹⁵ Roberts JA et al, *J Antimicrob Chemother* 2007; 59(2): 285-291
¹⁶ Nicolau DP et al, *Int J Antimicrob Agents* 2001; 17(6): 497-504
¹⁷ Lorente L et al, *Ann Pharmacother* 2006; 40(2): 219-223
¹⁸ Dulhunty JM et al, *Clin Infect Dis* 2013; 56(2): 236-244

Bericht:
Dr. Norbert Hasenöhrl

Quelle: Vortrag von Univ.-Prof. Dr. Mathias Pletz, Zentrum für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene, Universitätsklinikum Jena, Deutschland: „Therapie der VAP (nicht inhalativ)“ im Rahmen des „Giftigen Dienstags spezial – MDR-gramnegative Erreger auf der ICU“, 24. September 2013, Wien

KeyPoints

- Die empirische Therapie (für Pseudomonas-Wirksamkeit Kombination erforderlich) richtet sich nach den Risikofaktoren für MDR-Erreger (s. Tab. 1).
- Bei empirischer Therapie mit MDR-Risiko sollte bei Therapieevaluation nach 3 Tagen bei klinischer Besserung Deeskalation erwogen werden (laut S3-Leitlinie auch ohne mikrobiologischen Befund).
- Eine Therapiedauer von 8 Tagen ist ausreichend, alternativ kann eine individualisierte Therapiedauer über PCT gesteuert werden.
- Antibiotika können entsprechend PK/PD in konzentrations- und zeitabhängig wirksame Substanzen eingeteilt werden.
- Einmaldosierung der Aminoglykoside hat sich durchgesetzt, klinische Daten zur Dauerinfusion von Betalaktamen sind noch limitiert („loading dose“ und Stabilität beachten).

Pilzinfektionen

Konsensus: Pilzprophylaxe

Die antimykotische Prophylaxe wird bei verschiedenen Patientengruppen sehr unterschiedlich gehandhabt. Aber auch zwischen einzelnen Häusern und Zentren gibt es in der gängigen Praxis große Unterschiede. Erstmals versucht deshalb ein interdisziplinärer Konsensus für Österreich hier einheitliche Empfehlungen abzugeben. Lesen Sie im Folgenden eine Kurzzusammenfassung.

Im September 2013 erschien unter Patronanz von vier Fachgesellschaften das Konsensusstatement „Pilzprophylaxe“. Beteiligt waren die Österreichische Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (OeGHO), die Österreichische Gesellschaft für Medizinische Mykologie (ÖGMM), die Österreichische Gesellschaft für Transplantation, Transfusion und Genetik (Austrotransplant) und die Österreichische Gesellschaft für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin (ÖGIT). Zweck des vorliegenden Konsensuspapiers ist es, die in den verschiedenen Krankenhäusern und Zentren Österreichs sehr unterschiedlich gehandhabte Pilzprophylaxe nach

Möglichkeit auf eine einheitlichere Basis zu stellen. Tabelle 1 fasst die prinzipiellen Möglichkeiten der Pilzprophylaxe kurz zusammen.

Epidemiologie und Resistenzsituation

Seit etwa 1950 ist eine massive Zunahme systemischer Pilzinfektionen zu beobachten, wobei die meisten davon von nur vier Pilzgattungen, nämlich *Candida*, *Aspergillus*, *Trichophyton* und *Cryptococcus*, verursacht werden. Die Letalitätsraten liegen je nach Situation und Erreger zwischen 20 und 95%. Bei *Candida* ist ein Trend zu einer Zunahme von Nicht-*Albicans*-Spezies zu beobachten.

Die meisten Candidämien in Österreich finden sich auf Intensivstationen (30%), gefolgt von internen (27%) und chirurgischen Stationen (21%). Erstmals zeigte sich 2010 eine deutliche Abnahme von Candidämien auf hämatologisch-onkologischen Stationen. Die Resistenzraten von Hefepilzen in Österreich sind im Vergleich zu anderen Ländern niedrig. Eine Zunahme resistenter Stämme fand sich lediglich bei *Candida parapsilosis*. Das derzeit wichtigste Resistenzproblem bei Hefepilzen in Österreich ist die Azol-Resistenz von *C. glabrata*.

Folgen der antimykotischen Prophylaxe

Eine Prophylaxe mit einem Antimykotikum führt nicht nur zu einem Anstieg der Resistenzraten bzw. der MHK-Werte für das jeweilige Antimykotikum, sondern bewirkt auch eine Verschiebung der relativen Häufigkeit der auftretenden Candidaspezies. So zeigte sich sowohl unter einer Prophylaxe mit Fluconazol als auch mit Caspofungin eine relative Abnahme der Häufigkeit von Infektionen mit *C. albicans* zugunsten anderer Candidaspezies, vor allem *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* und (nach Fluconazol-Prophylaxe) *C. krusei*.

Wirkspiegelprobleme von Antimykotika

Während die Bedeutung eines therapeutischen Drug-Monitorings (TDM)

Prophylaxe (primär, sekundär*)	Verhindern einer invasiven Pilzinfektion durch Gabe von Antimykotika in einer definierten Risikozeit
Empirische Therapie	Gabe von Antimykotika aufgrund von klinischen Infektionszeichen, aber ohne Vorliegen von Zusatzbefunden wie z.B. Labor (z.B. Galaktomannan, Beta-D-Glukan, PCR) oder Radiologie
Präemptive Therapie	Gabe von Antimykotika aufgrund von klinischen Zeichen oder indirektem Pilznachweis und bei zusätzlichem Vorliegen von Zusatzbefunden wie z.B. Labor (z.B. Galaktomannan, Beta-D-Glukan, PCR) oder Radiologie, aber ohne direkten Erregernachweis (Kultur/Histologie)
Gezielte Therapie	Gezielte Gabe von Antimykotika aufgrund von Erregernachweis (Kultur/Histologie)
Quelle: Konsensus „Pilzprophylaxe“	

Tab. 1: Strategien in der Pilztherapie

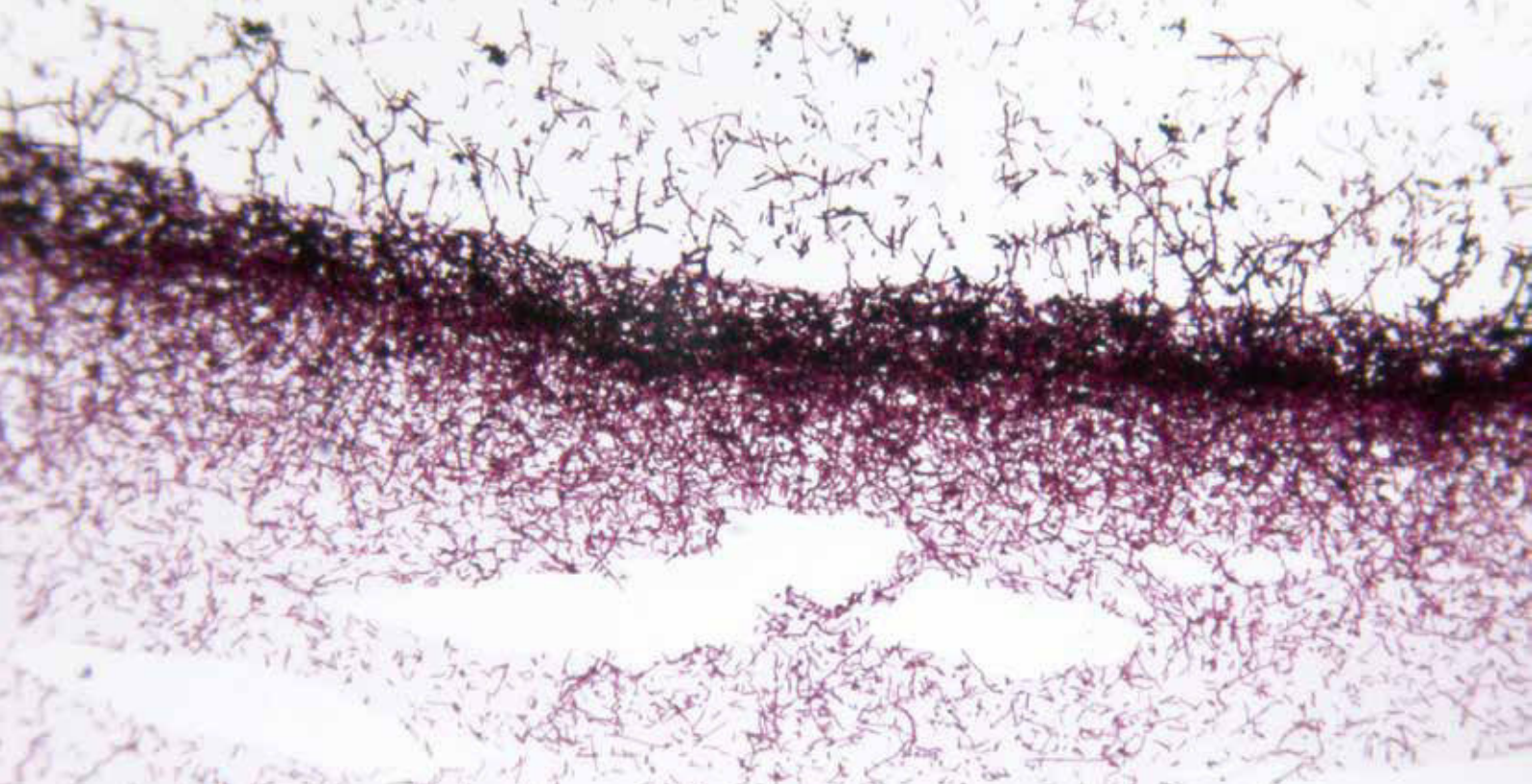


Abb. 1: *Candida albicans*

bei Amphotericin B und seinen Derivaten sowie bei Echinocandinen nicht ganz geklärt ist, steht fest, dass ein TDM bei einzelnen Azolen wichtig ist. Dies gilt vor allem für Posaconazol und Voriconazol.

Bei Posaconazol sind vor allem zu niedrige Plasmaspiegel ein Problem. Hier gilt es, Risikofaktoren zu identifizieren und zu beeinflussen; die Einnahme mit einer fettreichen Mahlzeit oder einem Cola-Getränk kann den Plasmaspiegel erhöhen.

Der Plasmaspiegel von Voriconazol kann zu niedrig oder zu hoch sein, wobei die obere Grenze eventuell enger zu definieren ist.

Für beide Substanzen gilt, dass der erste Talspiegel am Tag vier der Therapie bestimmt werden sollte. Nach entspre-

chenden Korrekturmaßnahmen sollte zwei Tage später nochmals eine Spiegelmessung erfolgen. Liegen die Spiegel im Zielbereich, sollten wöchentliche Kontrollen erfolgen.

Antimykotische Prophylaxe in verschiedenen Patientengruppen

Intensivstation (ICU)

Eine allgemeine antimykotische Prophylaxe auf der ICU wird nicht empfohlen. Bei bestimmten Risikogruppen kann jedoch eine Fluconazol-Prophylaxe zur Vermeidung von Candida-Infektionen durchaus sinnvoll sein. So empfiehlt etwa die ESCMID eine Fluconazol-Prophylaxe bei ICU-Patienten nach Abdominalchirurgie mit rezidivierenden gastrointestinalen Perforationen oder undichten Anastomosen. Die amerikanische IDSA formulierte etwas allgemeiner, dass eine

Fluconazol-Prophylaxe auf der ICU dann zu empfehlen ist, wenn ein hohes Risiko für eine invasive Candidiasis besteht.

Lungentransplantation

Im Gegensatz zur ICU haben Patienten nach Lungentransplantation (LTX) vor allem ein erhöhtes Risiko für invasive Aspergillosen. Um diesen Erreger abzudecken, ist die Verwendung von inhalativem Amphotericin B sinnvoll. Da dafür in Europa kein eigenes Präparat zur Verfügung steht, kann für die Inhalation konventionelles oder liposomales Amphotericin B verwendet werden. Die Prophylaxe wird bis Anastomosenabheilung (ca. 3 Monate) gegeben. Ein Nachteil der inhalativen Applikation ist der fehlende systemische Schutz.

Eine Alternative zu Amphotericin B ist die systemische Verabreichung von Azolen mit Aktivität gegen Aspergillen (Posaconazol, Voriconazol).

Da LTX-Patienten ein lebenslang erhöhtes Risiko für eine Pneumonie durch *Pneumocystis jirovecii* aufweisen, sollten sie eine Dauerprophylaxe mit Trimethoprim/Sulfamethoxazol erhalten.

Herztransplantation

Pilzinfektionen machen nur 5% der Infektionen nach Herztransplantation (HTX) aus. Davon sind ca. 60% durch

KeyPoints

- Allgemeine Zunahme invasiver Pilzinfektionen seit Mitte des 20. Jahrhunderts
- Verschiebung des Erregerspektrums, weg von *C. albicans* zu anderen Candidaspezies, durch die antimykotische Prophylaxe
- Therapeutisches Drug-Monitoring bei einzelnen Antimykotika, besonders den Azolen Posaconazol und Voriconazol, sinnvoll
- Detaillierte Empfehlungen zur antimykotischen Prophylaxe bei folgenden Patientengruppen: ICU, Lungentransplantation, Herztransplantation, Stammzelltransplantation sowie Hämatologie und Onkologie

Indikation	Prophylaxe
Onkologie	Keine ¹ (mit seltenen Ausnahmen ²)
Hämatologie	
– Lymphome	Fluconazol oder Voriconazol
– Aplastische Anämien	Abhängig vom klinischen Verlauf
– ALL	Keine primäre Prophylaxe
– AML	Posaconazol oder Fluconazol (bei geringerem Evidenzgrad)
– Autologe SCT	Keine primäre Prophylaxe
– Allogene SCT	In der Aplasiaphase Fluconazol, Micafungin ³ , Voriconazol; bei GvHD Substanzauswahl je nach Organ und Toxizität
ICU	Keine allgemeine Prophylaxe
LTX	Posaconazol ⁴ oder Voriconazol; inhalatives Amphotericin B
HTX	Keine allgemeine Prophylaxe ⁵

¹ Diese Empfehlung spiegelt den gegenwärtigen Wissensstand wider und kann sich in Zukunft, z.B. in Abhängigkeit von neuen Chemotherapieprotokollen, ändern.

² Einzelne Tumorentitäten wie Sarkome oder HNO-Tumoren (relativ hohes Risiko für Candidainfektionen bei Induktionstherapie)

³ Von den Echinocandinen ist dzt. nur Micafungin in dieser Indikation zugelassen.

⁴ Auf die Plasmaspiegel von Calcineurininhibitoren (Tacrolimus, Cyclosporin) bzw. Sirolimus ist sorgfältig zu achten, da alle Azole sie erhöhen.

⁵ Evtl. individuell bei Kindern, speziell bei postoperativer ECMO und/oder präoperativem VAD-Support, Prophylaxe mit Azol oder evtl. Echinocandin

Quelle: Konsensus „Pilzprophylaxe“

Tab. 2: Konsens zur Pilzprophylaxe

Candidaspezies, ein Viertel durch Aspergillen, der Rest durch andere Pilzarten verursacht. Im Gegensatz zur LTX wird nach HTX keine allgemeine antimykotische Prophylaxe empfohlen.

Auf individueller Basis kann jedoch, vor allem bei Kindern und speziell bei postoperativer ECMO („extrakorporale Membranoxygenierung“) und/oder präoperativem VAD-Support („Ventricular Assist Device“), eine Prophylaxe mit einem Azol oder eventuell einem Echinocandin sinnvoll sein.

Stammzelltransplantation

Laut internationalen Leitlinien sollten nur hämatologische Patienten mit mittlerem bis hohem Risiko für eine invasive Pilzinfektion (IFI) eine antimykotische Prophylaxe erhalten. Da Patienten mit autologer Stammzell-

transplantation (SCT) per definitionem ein niedriges IFI-Risiko aufweisen, ist bei dieser Patientengruppe keine primäre antimykotische Prophylaxe indiziert.

Für die allogene SCT wird, falls keine Graft-versus-Host-Disease (GvHD) gegeben ist, in der Neutropeniephase meist Fluconazol (keine Wirksamkeit gegen Schimmelpilze), Voriconazol oder Micafungin empfohlen. Falls eine GvHD vorliegt, sollte die Auswahl der antimykotischen Substanz je nach Organ und Toxizität erfolgen. So ist z.B. bei Darm-GvHD Posaconazol aufgrund der Resorptionsproblematik zu diskutieren. Bei einer Leber-GvHD sollte einem Echinocandin der Vorzug gegeben werden.

Eine Reihe von Fragen ist offen, z.B. die Frage der Substanzauswahl bei

Sekundärprophylaxe, wenn in der Primärprophylaxe bereits Voriconazol, Posaconazol oder Micafungin verwendet wurde.

Hämatologie und Onkologie

Bei Patienten mit soliden Tumoren ist in aller Regel keine antimykotische Prophylaxe erforderlich.

Bei Lymphomen wird entweder Fluconazol oder Voriconazol empfohlen. Bei aplastischer Anämie ist die Indikation für eine antimykotische Prophylaxe abhängig vom klinischen Verlauf der Erkrankung. Bei akuter lymphatischer Leukämie (ALL) wird keine primäre antimykotische Prophylaxe empfohlen, bei akuter myeloischer Leukämie (AML) Posaconazol oder – mit geringerem Evidenzgrad – Fluconazol.

Rezente Daten zeigen, dass bei Patienten mit AML oder myelodysplastischem Syndrom (MDS), die eine intensive Chemotherapie erhalten, auch Voriconazol erfolgreich als antimykotische Prophylaxe eingesetzt werden kann.

Für die prolongierte Neutropenie bei AML empfehlen manche Guidelines den Einsatz von inhalativem Amphotericin B.

Der zusammenfassende Konsens zur Pilzprophylaxe in den einzelnen Indikationen ist in Tabelle 2 summarisch dargestellt. ■

Bericht: Dr. Norbert Hasenöhr

Quelle: Thalhammer F, Willinger B et al: Konsensusstatement „Pilzprophylaxe“; Medical Dialogue/Österreichische Ärztezeitung; September 2013; herunterzuladen unter www.oegit.eu/publikationen.htm

Giftiger Dienstag 2

Augeninfektionen

Infektionen können jeden Teil des Auges betreffen und durch ganz unterschiedliche Erreger ausgelöst werden. Am Auge ist in vielen Fällen eine lokale antimikrobielle Therapie noch nicht obsolet. Wird systemisch therapiert, ist auf hohe Dosen zu achten, da Antibiotika generell schlecht ins Auge penetrieren. In manchen Fällen werden Antibiotika deshalb auch intravitreal appliziert.



W. Graninger, Wien

„Infektionen am Auge können periorbital, an den Tränenwegen, am vorderen sowie am hinteren Augenabschnitt auftreten“, sagte Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Graninger, Klinische Abteilung für Infektionen und Tropenmedizin, Univ.-Klinik für Innere Medizin I, MedUni Wien.

Orbitalphlegmone

Haupterreger einer Orbitalphlegmone sind *Staphylococcus aureus*, Pneumokokken, *Haemophilus influenzae* und Anaerobier.

Betroffen sind vor allem jüngere Patienten nach Eindringen von Fremdkörpern, nach operativen Eingriffen oder infolge von Quetsch- oder Platz-Traumata. Seltener entstehen Orbitalphlegmonen bei älteren Patienten, hier vor allem bei Diabetikern, Alkoholikern und Patienten mit Urämie oder Sepsis. Klinisch sind häufig Lidödeme, Bewegungsschmerz des Auges, Doppelbild-

wahrnehmung mit Exophthalmus und Visusminderung sowie Fieber, Müdigkeit und Erbrechen zu beobachten. Wenn es zu einer Kompression des N. opticus kommt, kann auch Erblindung eintreten.

Therapie der Wahl ist hier entweder Amoxicillin/Clavulansäure oder Clindamycin in Kombination mit einem Chinolon. Gefürchtet ist eine Orbitalphlegmone durch Mucor, die nur chirurgisch therapierbar ist.

Konjunktivitis

Konjunktividen gehören zu den häufigsten Augenerkrankungen. Im Gegensatz zum intraokulären Bereich, der normalerweise keimfrei ist, sind die Konjunktividen durch bakterielle Besiedelung und häufig wiederholte Kontamination (vor allem durch die eigenen Finger) charakterisiert. Bei mikrobiologischen Untersuchungen von Bindehautabstrichen muss daher zwi-

schon Kolonisation bzw. Kontamination einerseits und Infektion andererseits unterschieden werden.

Tabelle 1 zeigt das Erregerspektrum der infektiösen Konjunktivitis, das sowohl Bakterien als auch Viren und Pilze umfasst. Einseitige Konjunktividen deuten auf eine infektiöse Genese hin.

Im Gegensatz zu den meisten anderen Gebieten der Medizin ist im Bereich der Ophthalmologie die lokale Antibiotikatherapie nicht obsolet. Sie richtet sich nach dem als ursächlich angesehenen Erreger, der jedoch keineswegs in allen Fällen identifiziert werden kann. Eine systemische antimikrobielle Therapie kann indiziert sein, z.B. bei Gonokokken (Ceftriaxon i.v.) oder Trachom (Azithromycin i.v., Einmaltherapie).

Eine chronische bakterielle Konjunktivitis wird häufig durch *S. aureus* verursacht, wobei es aus dem Kolonisationsreservoir der Nasenschleimhaut zu häufigen Reinokulationen kommt. In diesem Fall ist die topische Anwendung von Fusidinsäure Mittel der Wahl.

Keratitis

Die mikrobiell bedingte Keratitis wird zu über 80% durch Bakterien verursacht. Häufig sind *S. aureus*, Streptokokken, *P. aeruginosa* und Enterobakterien. Andere Erreger sind

KeyPoints

- Infektionen können jeden Augenabschnitt betreffen.
- Manche Augeninfektionen, wie z.B. die Orbitalphlegmone, können zur Erblindung führen.
- Augeninfektionen können in manchen Fällen mit lokaler antimikrobieller Therapie behandelt werden.
- Ist bei Augeninfektionen eine systemische antimikrobielle Therapie erforderlich, müssen wegen der schlechten Antibiotikapenetration ins Auge sehr hohe Dosen verwendet werden.



Bakterien	Viren	Pilze
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Herpes-simplex-Virus</i> <i>Herpes-Zoster-Virus</i>	Candidaspezies
<i>Staphylococcus aureus</i>	Adenoviren (Typ 1, 2, 3, 5, 7, 8, 19, 37, 53, 54)	Blastomyces-Spezies
<i>Streptococcus viridans</i>	Enterovirus Typ 70	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Coxsackievirus A24	
<i>Haemophilus influenzae</i>	Zytomegalievirus	
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Papillomaviren	
<i>Escherichia coli</i>		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>		
<i>Chlamydia trachomatis</i>		

Tab. 1: Erregerspektrum der infektiösen Konjunktivitis

Viren (*Herpes simplex*, *Herpes Zoster*), Pilze (*Fusarium*, *Aspergillus*, *Candida*), Chlamydien und Parasiten (*Akanthamöben*).

Die bakterielle Keratitis kann sowohl lokal als auch (aus infektiologischer Sicht zu bevorzugen) systemisch therapiert werden. Infrage kommen Cephalosporine, Aminoglykoside oder Chinolone, wobei wegen der relativ schlechten Penetration ins Auge allerdings hohe Dosierungen erforderlich sind. Eine spezielle Form der Antibiotikaapplikation ist die durch den Ophthalmologen durchzuführende subkonjunktivale Injektion (z.B. von Aminoglykosid), mittels deren eine hohe lokale Wirkstoffkonzentration bei minimalen systemischen Nebenwirkungen zu erreichen ist.

Eine durch Herpes simplex verursachte Keratitis wird sowohl parenteral mit Aciclovir (10mg/kg alle 8h, i.v., oral wenig wirksam) als auch lokal (z.B. mit Vidarabin- oder Trifluridin-hältiger Augensalbe) behandelt. „Der Herpes Zoster ophthalmicus wird ähnlich behandelt wie die Herpes-simplex-Keratitis. Zusätzlich kann die Gabe von Pregabalin oder NSAR sinnvoll sein“, führte Graninger aus.

Ein Sonderfall ist die Akanthamöben-Keratitis, die meist über kontaminiertes Wasser oder Staub in schlecht gereinigten Kontaktlinsenbehältern übertragen wird. Klinisch ist die Infektion oft mit sehr starken Schmerzen verbunden. Therapeutisch können einerseits Desinfektionsmittel wie PHMB („Polyhexamethylen-Biguanid“) und Propamidin verwendet werden, andererseits auch bestimmte antimikrobielle Substanzen wie Gentamicin oder Fluconazol. In vielen Fällen ist allerdings eine Hornhauttransplantation Therapie der Wahl.

Die fungale Keratitis kann topisch mit Amphotericin B oder Voriconazol behandelt werden. Systemisch kann ebenfalls ein Azol-Antimykotikum verwendet werden. Häufig sind jedoch Echinocandine in hoher Dosierung erforderlich.



Abb. 1: Postoperative Endophthalmitis

Uveitis und Retinitis

Eine Uveitis kann infektiös, aber auch durch Autoimmunerkrankungen (Immunkomplexablagerung) oder idiopathisch bedingt sein.

Virale Erreger von Uveitis bzw. Retinitis sind neben den genannten Viren auch das Masernvirus, das Varicella-Zoster-Virus (VZV), das Epstein-Barr-Virus (EBV), Influenza- und Adenoviren.

Während Influenza- und Adenoviren nur eine passagere, selbstlimitierende Uveitis verursachen, kann eine Infektion mit VZV oder Zytomegalievirus (CMV) (insbesondere bei HIV-infizierten oder transplantierten Patienten) zu einer akuten retinalen Nekrose mit konsekutiver Erblindung führen. Bei früher Diagnose kann das Auge unter Umständen gerettet werden. Die Therapie besteht in der Verabreichung von Aciclovir über drei Monate; zusätzlich wird Ganciclovir in einer Dosis von 2mg intravitreal verabreicht.

In der Literatur beschriebene, aber in der Praxis kaum vorkommende bakterielle Ursachen einer Uveitis/Retinitis sind Yersinien, Borrelien und *Treponema pallidum*. *Mycobacterium tuberculosis* kann u.a. auch eine Uveitis bzw. Retinitis auslösen, ebenso auch Bartonellen (von Katzen übertragen).

Parasiten wie Toxocarien werden häufig von kleinen Kindern über Sandkisten akquiriert. Bei Toxoplasmen ist eine intrauterine Infektion möglich.

Im Rahmen einer systemischen Candidainfektion kann das Auge metastatisch befallen werden. Eine Uveitis bzw. Retinitis durch *Histoplasma capsulatum* (häufig aus Lateinamerika importiert) kann auch ohne systemische Infektion vorkommen.

Endophthalmitis

Bei der mikrobiell bedingten Endophthalmitis ist die kulturelle Diagnostik Standard. Das zu erwartende Erregerspektrum hängt von der Pathogenese ab. Bei der postoperativen Endophthalmitis (Abb. 1) sind die wichtigsten Erreger *S. epidermidis*, *S. aureus* und Streptokokken, weiters kommen nicht selten auch *P. aeruginosa* und Candidaspezies vor. Bei der posttraumatischen Endophthalmitis führen Koagulase-negative Staphylokokken, gefolgt von *S. aureus*, Bacilluspezies, Pseudomonas, Anaerobiern und Pilzen. Die endogene Endophthalmitis wird häufig durch Streptokokken oder Pilze verursacht.

„Ist der Erreger *S. aureus*, so besteht die Therapie der Wahl in der Verabreichung von Fosfomycin in Kombination mit einem hoch dosierten Betalaktam“, erklärte Graninger. Für das beschriebene

Spektrum der posttraumatischen Endophthalmitis ist Piperacillin/Tazobactam (bis zu 4x9g pro Tag) in hoher Dosierung sehr geeignet.

Generell müssen in der Ophthalmologie, speziell bei Endophthalmitis, oft sehr hohe systemische Antibiotikadosen verwendet werden, um die schlechte Penetration ins Auge auszugleichen. Neben dem bereits erwähnten Piperacillin/Tazobactam (4x9g) können auch Penicillin G (3x9g), Meropenem (3x4g), Cefotaxim (3x4-6g), Gentamicin (1x750mg), Fosfomycin (3x8g) oder Fluconazol (1x1.200-1.600mg) in sehr hohen Dosen verabreicht werden.

Eine Alternative stellt in manchen Fällen die intravitreale Therapie durch den Augenarzt dar.

Die fungale Endophthalmitis hat meist eine sehr schlechte Prognose. Trotz

Höchstdosen von z.B. 1x1.600mg Fluconazol oder entsprechenden Dosen von Amphotericin B oder Echinocandinen muss das Auge nicht selten entfernt werden; dies liegt unter anderem auch daran, dass die erwähnten hohen Antimykotikadosen nicht immer vertragen werden. ■

Bericht:
Dr. Norbert Hasenöhrl

Quelle: „Augeninfektionen“, Giftiger Dienstag mit Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Graninger, 1. Oktober 2013, Wien



A - 7222 Rohrbach, Waldstrasse 61
Tel.: +43 2626 / 64 550, Fax: +43 2626 / 64 550 -4
www.ducest.com
office@ducest.com



Möglicher Durchbruch in der Therapie infektöser chronischer Wunden



**Kombination Vagus Stimulation
Plus autologes plättchenreiches Fibrin**

Chronisches Ulcus cruris

Lokaltherapie: plättchenreiches Fibrin plus Antibiotikum

Chronische Ulcera cruri können verschiedener Genese sein – nicht selten gibt es mehr als eine Ursache. Eine Infektion ist zwar zumeist nicht kausal für das Ulkus, kann aber dessen Abheilung deutlich verzögern. Um diesen Prozess zu beschleunigen, wurde an der Klinischen Abteilung für Infektionen und Tropenmedizin der Medizinischen Universität Wien ein neues Verfahren zur topischen Applikation von Antibiotika entwickelt.



M. G. Vossen, Wien

Chronische Ulzera stellen aufgrund des hohen Therapieaufwands und des Verlusts an Lebensqualität eine große Belastung für die darunter leidenden Patienten und für das Gesundheitssystem dar. Zwar gibt es viele verschiedene Ursachen für die Entstehung eines chronischen Ulkus – zumindest im deutschen Sprachraum gilt jedoch die chronische venöse Insuffizienz (CVI) als Hauptfaktor.¹ Hier ist eine ausreichende Kompressionstherapie von großer Bedeutung.

Andere Ursachen für ein chronisches Ulkus sind die periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) sowie der Diabetes mellitus mit Mikroangiopathie und Neuropathie.

Wundinfektion und Diagnostik

Zeigt ein Ulkus innerhalb von drei Monaten trotz optimaler Therapie keine Heilungstendenz oder besteht es länger als zwölf Monate, so spricht man von einem chronischen Ulkus.² In solchen Fällen liegt fast immer eine begleitende Besiedelung des Wundgewebes vor. In einigen Fällen kommt es im Verlauf der Krankheit aber auch zu einem aggressiven Eindringen von Bakterien in das Wundgewebe und so zu einer Wundinfektion. Dabei verhindert häufig der entstehende Bakterienbiofilm eine erfolgreiche Abheilung. Angesichts dieser Beobachtung stellt sich die Frage nach einer die Standardtherapie ergänzenden

antimikrobiellen Therapie. Diese sollte jedoch immer gezielt erfolgen, wozu eine sichere Bestimmung der Wundkeime und eine Unterscheidung zwischen Kolonisation und Infektion erforderlich sind. Grundsätzlich ist von einer Infektion des Ulkus nur bei Vorliegen lokaler Inflammationszeichen auszugehen.

Goldstandard für die mikrobiologische Diagnostik chronischer Ulzera ist die Gewebebiopsie aus dem Ulkusgrund. Bei der Entnahme der Gewebeprobe sollte die oberste Schicht des Stanzzylinders abgetrennt und verworfen werden, um nur invasive Erreger zu erfassen. Zeigt sich nun im verbliebenen Teil ein Erreger, so ist dieser als invasiv zu beurteilen und als solcher zu therapieren. In Fällen, in denen eine Biopsie nicht vertretbar ist, sollte ein tiefer Abstrich (Austritt von Blut nach Durchführung des Abstrichs) nach Reinigung des Ulkus mit 0,9%iger Kochsalzlösung durchgeführt werden.

Systemisch vs. topisch

Liegt eine gesicherte Wundinfektion vor, stellt sich eigentlich kaum mehr die Frage nach systemischer oder topischer antimikrobieller Therapie; da bei systemischer Therapie deutlich höhere und

KeyPoints

- Ein Ulcus cruris gilt nur dann als infiziert, wenn lokale Entzündungszeichen vorliegen.
- Eine klassische lokale antimikrobielle Therapie ist grundsätzlich abzulehnen.
- Mit Blick auf Wirkstoffspiegel, Nebenwirkungsraten und Kosten wäre eine modifizierte lokale antimikrobielle Therapie mit PRF wünschenswert.
- Simultane Auftragung antimikrobieller Therapeutika mit plättchenreichem Fibrin erlaubt die langsame Freisetzung hoher Antibiotikakonzentrationen und gezielte topische antimikrobielle Therapie chronischer Wunden.
- Allerdings sind nur bestimmte Antibiotika dafür geeignet.

Wirkstoff	Dosis/ml Aqua	Medikamentenrekonstitution in Wasser	Einfluss auf die PRF-Gerinnung
Teicoplanin	400mg/1,5ml	ca. 5 Minuten	+++
Amikacin	250mg/ml	fertige Lösung	+++
Teicoplanin + Amikacin	400mg + 2,6ml	ca. 10 Minuten	+++
Ampicillin/Sulbactam	1,5g/3ml	ca. 5 Minuten	+
Ertapenem	1g/1,5ml	ca. 5 Minuten	-

Tab. 1: Erfolgreich in Kombination mit PRF getestete Antibiotika; Erfahrungen der Klin. Abt. f. Infektionen und Tropenmedizin, Univ.-Klinik für Innere Medizin I, MedUni Wien

Quelle: Dr. M. Vossen, Klin. Abt. f. Infektionen und Tropenmedizin, Univ.-Klinik für Innere Medizin I, MedUni Wien

länger anhaltende Gewebespiegel als bei klassischer topischer Therapie erreicht werden und nur bei systemischer Therapie einer Resistenzbildung der Bakterien oder Sensibilisierung des Patienten vorgebeugt werden kann, verbietet sich die topische Therapie trotz der einfachen und schnellen Durchführbarkeit von selbst. Erschwerend kommt hinzu, dass einige antimikrobielle Wirkstoffe in hoher Konzentration zytotoxische Effekte aufweisen und es keine Evidenz für eine bessere Heilung eines Ulkus unter klassischer topischer antimikrobieller Therapie gibt.^{3,4}

Unumstritten ist aber, dass die systemische Therapie gerade bei komplexeren Wundinfektionen nicht in jedem Fall als orale Therapie durchzuführen ist, eine intravenöse Therapie jedoch immer mit erhöhtem Aufwand und höheren Kosten für das Gesundheitssystem einhergeht. Zudem bedeutet eine systemische antimikrobielle Therapie immer auch eine gewisse Rate an Nebenwirkungen für den Patienten.

Von diesem Standpunkt gesehen wäre also eine effektive und sichere lokale antimikrobielle Therapie wünschenswert. Hierfür müsste eine hoch dosierte lokale Gabe gut verträglicher intravenöser Wirkstoffe mit einer langsamen Abgabe und resultierenden kontinuierlich hohen Gewebespiegeln über viele Tage ermöglicht werden. Durch Beimengung von antimikrobiellen Wirkstoffen zu autologem plättchenreichem Fibrin ist genau dieser Effekt erzielbar.

Plättchenreiches Fibrin

Autologes plättchenreiches Fibrin (PRF) wird aus Patienteneigenblut gewonnen. Hierbei ergeben 120ml Blut ca. 5–6ml PRF, das je nach Ulkusgröße für zwei bis drei Behandlungen eingesetzt werden kann. Das PRF wird über ein Applikatorsystem auf eine Wunde aufgesprüht. Die hierbei gebildete Fibrinmatrix schützt die Wunde und löst sich nur langsam über etwa fünf Tage hinweg auf. In den eingeschlossenen angereicherten Thrombozyten gespeicherte Wachstumsfaktoren werden

ebenso wie die bei der Applikation beigemengten antimikrobiellen Wirkstoffe kontinuierlich freigesetzt.^{5,6}

Die simultane Auftragung von antimikrobiellen Therapeutika mit Fibrin erlaubt also je nach verwendetem System die langsame Freisetzung hoher Wirkstoffkonzentrationen und damit eine gezielte topische antimikrobielle Therapie chronischer Wunden.

Plättchenreiches Fibrin harmoniert aber nicht mit allen verfügbaren Antibiotika; außerdem ist nicht jeder antimikrobielle Wirkstoff für eine hoch dosierte topische Applikation geeignet. In unserer Klinik haben wir gute Erfahrungen mit der Verwendung von Glykopeptiden (insbesondere Teicoplanin), Aminoglykosiden (insbesondere Amikacin) sowie einigen wenigen Betalaktamen gemacht. Grundsätzlich verhindern gerade Betalaktame häufig eine ausreichende Gerinnung des PRF auf der Wunde. Einzig Aminopenicilline mit Betalaktamaseinhibitoren sowie Ertapenem scheinen



Abb. 1: Chronisches, seit drei Monaten therapierefraktäres Ulkus; Patient ohne signifikante Komorbiditäten



Abb. 2: Tag 70 der Therapie mit PRF plus Amikacin – fast vollständige Abheilung des Ulkus

Quelle: Dr. M. Vossen, Klin. Abt. f. Infektionen und Tropenmedizin, Univ.-Klinik für Innere Medizin I, MedUni Wien

Fallbeispiel

In der täglichen Praxis hat sich die gezielte antimikrobielle Therapie zusammen mit PRF als wichtige Therapieoption bei infizierten Wunden erwiesen. So konnte zum Beispiel bei einem 49 Jahre alten Patienten ein seit drei Monaten therapierefraktäres Ulcus cruris, das mit *Enterobacter cloacae* infiziert und mit PRF/Amikacin fast vollständig verschlossen werden (Abb. 1 und 2).

Eine randomisierte, kontrollierte Doppelblindstudie zu PRF plus Antibiotikum ist geplant.

für eine Anwendung geeignet zu sein. Tabelle 1 zeigt die von uns in der Klinik erfolgreich in Zusammenhang mit PRF getesteten Wirkstoffe und die erreichbaren Konzentrationen. Auch wenn eine Resistenzausbildung im Vergleich zur klassischen topischen

antimikrobiellen Therapie unwahrscheinlicher ist, ist diese doch nicht völlig auszuschließen. Um die Effektivität der Therapie und die Gefahr der Resistenzbildung besser abschätzen zu können ist eine doppelblinde randomisierte Studie geplant.

Anstelle der klassischen antimikrobiellen Wirkstoffe bietet sich prinzipiell auch die Verwendung von Antiseptika an. Die bisher vorliegenden In-vitro-Ergebnisse deuten aber auf eine gewisse Gewebetoxizität bei langen Kontaktzeiten hin. Die geringste Toxizität dürfte nach Meinung des Autors noch bei Polyhexamethylen-Biguanid (PHMB) zu erwarten sein; hier sind aber noch weitere Studien erforderlich.

Es gilt jedoch unbedingt festzuhalten, dass schwere Weichteilinfektionen, insbesondere bei Knochenbeteiligung, weiterhin einer systemischen antimikrobiellen Therapie bedürfen! ■

Literatur:

- ¹ Körber A et al: Etiology of chronic leg ulcers in 31,619 patients in Germany analyzed by an expert survey. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011; 9(2): 116-121
- ² Recke AL et al: Ulcer clinic for newcomers: medical history and clinical findings. *Phlebologie* 2013; 42(2): 92-96
- ³ Howell-Jones RS et al: A review of the microbiology, antibiotic usage and resistance in chronic skin wounds. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55(2): 143-149
- ⁴ Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2010. Management of chronic venous leg ulcers. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign120.pdf>. Letzter Zugriff: 2013/11/04
- ⁵ Buchta C et al: Biochemical characterization of autologous fibrin sealants produced by CryoSeal and Vivostat in comparison to the homologous fibrin sealant product Tissucol/Tisseel. *Biomaterials* 2005; 26(31): 6233-6241
- ⁶ Lundquist R et al: Bioactivity and stability of endogenous fibrogenic factors in platelet-rich fibrin. *Wound Repair Regen* 2008; 16(3): 356-363

Bericht: Dr. Matthias G. Vossen
Klinische Abteilung für Infektionen
und Tropenmedizin
Univ.-Klinik für Innere Medizin I
Medizinische Universität Wien

Redaktion: Dr. Norbert Hasenöhr

In der **Flächenhygiene**
bieten wir ein Vollsortiment **mit** aufeinander
abgestimmten Produkten, die sich in der Praxis
durch **Effizienz und** hohen
Anwenderkomfort bewähren.

Infektionsmanagement aus einer Hand:

Foliodrape® | Foliodress® | CombiSet® | Sterillium®
Peha®-instrument | Cutasept® | Bacillol® | Kohrsolin® extra

Wenn es um professionelle Systemlösungen geht, sind wir Ihr zuverlässiger Partner.
Sprechen Sie mit uns: +43 (0)2236 64630-0.

www.at.hartmann.info



hilft heilen.

Clostridium-difficile-assoziierte Diarrhö (CDAD) – Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Prävention

Clostridium difficile ist als Erreger von Durchfallerkrankungen insbesondere bei älteren und immunsupprimierten intramuralen Patienten verbreitet und kann auch onkologische Patienten betreffen. Der folgende Beitrag beschäftigt sich mit der Epidemiologie, Erkrankungsrisiken, Diagnostik, Therapie sowie Prävention.

Einleitung

Clostridium difficile ist ein anaerobes, sporenbildendes Stäbchenbakterium, das in den späten 1970er-Jahren als Erreger von Durchfallerkrankungen (meist nach Antibiotikaverabreichung) erkannt wurde. Die Sporen werden mit dem Stuhl ausgeschieden, sind sehr umweltresistent und können in Krankenhäusern und Altenheimen gehäuft auftreten und verbreitet werden. Personen können sich durch orale Aufnahme der Sporen infizieren. Seit 2002 wurde zunächst aus Nordamerika, später aus verschiedenen europäischen Ländern von größeren nosokomialen C.-difficile-Ausbrüchen und einer zunehmenden Morbidität und Mortalität durch C.-difficile-Infektionen (CDI) berichtet.

Laut ICD10-Daten wurden in Österreich im Jahr 2012 insgesamt 2.365 Fälle von Enterokolitiden durch C. difficile stationär behandelt, für 214 Personen endete diese Infektions-

krankheit tödlich. Rechnet man die im Rahmen einer Studie erhobene Situation einer Wiener Krankenanstalt auf ganz Österreich auf, so wäre jährlich sogar mit 7.097 nosokomialen CDAD-Fällen (einschließlich 1.279 Todesfällen) zu rechnen. Rechnet man die bei der routinemäßigen Infektionsüberwachung im Rahmen des Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems (KISS) an neun österreichischen Krankenanstalten er-



M. Hell, Salzburg

„Das hohe Alter ist ein Risikofaktor für eine Infektion mit Clostridium difficile und betrifft daher auch insbesondere hämatoonkologische Patienten, junge hämatologisch Erkrankte stellen eher die Ausnahme dar.“

hobene Inzidenzdichte nosokomialer CDAD-Fälle auf ganz Österreich auf, so wäre jährlich mit 7.472 nosokomialen CDAD-Fällen zu rechnen.

Epidemiologie

Die Clostridium-difficile-assoziierte Diarrhö (CDAD) ist die häufigste

Ursache einer nosokomialen Diarrhö und betrifft ca. 1% aller im Krankenhaus aufgenommenen Patienten. In ca. 20% der Fälle wurde die Infektion ambulant erworben. Die Krankenhaus-assoziierte Mortalität liegt im Allgemeinen bei etwa 1%, bei Ausbrüchen jedoch unter Umständen erheblich höher.

In einer europäischen Studie aus 34 Ländern wurde, bei erheblichen Schwankungen, eine mittlere Inzidenz der Clostridium-difficile-Infektion (CDI) von 4,1 pro 10.000 Patiententage erhoben. 65 Ribotypen von C. difficile wurden gefunden, wobei die Prävalenz des besonders aggressiven Ribotyps 027 in dieser Arbeit bei 5% lag. Bei

den meisten Patienten bestand ein vordefiniertes Risikoprofil (höheres Lebensalter, Komorbiditäten, rezente Antibiotikatherapie). Im weiteren Verlauf starben 22% der untersuchten Patienten, wobei in 40% der Todesfälle (8,7% aller Patienten) C. difficile als Ursache anzusehen war. Für Österreich wurden 7,5

Meldepflicht für CDI in Österreich

Laut derzeitiger Gesetzeslage sind in Österreich schwer verlaufende Fälle von mit *C. difficile* assoziierten Erkrankungen sowie Todesfälle durch solche Erkrankungen zu melden.

Als „schwer“ gilt eine CDI-assoziierte Erkrankung dann, wenn

- eine intensivmedizinische Behandlung erforderlich ist,
- wegen Komplikationen wie Darmperforation oder therapierefraktärer Kolitis eine chirurgische Behandlung erforderlich ist oder
- ein letaler Ausgang vorliegt, und zwar auch dann, wenn er nur in indirektem kausalem Zusammenhang mit der CDI steht.

Tab. 1: Meldepflicht für CDI in Österreich

CDI pro 10.000 Patiententage und 36 pro 10.000 Spitalsaufnahmen gefunden. 92% der Fälle wurden als gesundheitssystemassoziiert eingestuft.

Tabelle 1 erläutert kurz die 2010 eingeführte Meldepflicht für CDI-Fälle in Österreich.

Risiken für die Erkrankung

Das Erkrankungsrisiko ist für Personen im fortgeschrittenen Alter, für Hospitalisierte, für Personen in institutionalisierter Langzeitpflege sowie für Antibiotikaexponierte deutlich erhöht. In Österreich betrafen im Jahr 2012 81% der gemeldeten Krankenhausaufenthalte von Personen mit Diagnose „Enterokolitis durch *C. difficile*“ Patienten aus der Altersgruppe ≥ 60 Jahre, wobei von Letzteren 69% ≥ 75 Jahre alt waren. Das hohe Alter als Risiko gilt auch für die hämatoonkologischen Patienten, junge hämatologisch Erkrankte stellen eher die Ausnahme dar.

Folgenden Antibiotikawirkstoffgruppen wird ein hohes Risiko für die Auslösung der CDAD zugesprochen: Clindamycin, Cephalosporine der 3. und 4. Generation, Breitpektrumpenicilline und Fluoroquinolone. Ein mittleres Risiko soll Penicillin, Cephalosporinen der 1. und 2. Generation, Carbapenemen, Tetracyclinen, Makroliden und Trimethoprim-Sulfamethoxazol zukommen. Als niedrig wird das Risiko der Gabe von Metronidazol, Vancomycin, Aminoglykosiden, Sulfonamiden, Nitrofurantoin und Linezolid eingestuft.

Obwohl Antibiotika wahrscheinlich die entscheidende Rolle in der Pathogenese der CDAD spielen, können grundsätzlich auch andere Bedingungen (z.B. Gabe von Protonenpumpenhemmern, Chemotherapie oder Immunsuppression), die zu einer Insuffizienz der intestinalen Schleimhautbarriere führen, Kolonisation und Infektion mit *C. difficile* begünstigen.

Diagnostik

Die Diagnose einer CDI erfordert eine Kombination aus klinischen und mikrobiologischen Kriterien. Patienten mit CDI manifestieren sich üblicherweise mit Diarrhö, selten

mit einer schweren Kolitis oder einem toxischen Megakolon und sehr selten mit einem Ileus. Bei schwerer klinischer Symptomatik (wie schwere Diarrhö, fulminante Kolitis, toxisches Megakolon) genügt der klinische Verdacht auf CDI – bei noch ausständigen Resultaten der mikrobiologischen Untersuchung – als Therapieindikation.

Mikrobiologischer labordiagnostischer Nachweis

Der labordiagnostische Nachweis erfolgt durch Toxinachweis im Stuhl oder durch kulturellen Toxinachweis nach *C.-difficile*-Anzucht. Der schnellste Zugang zur

Die Flächen-Desinfektionstücher
Kohrsolin[®] extra
Tissues
überzeugen durch
 eine rasche, effiziente Anwendung
mit viruzider
Wirksamkeit.



www.at.hartmann.info



hilft heilen.

mikrobiologischen Diagnose ist der direkte Nachweis von Clostridientoxinen im Stuhl. Angezüchtete Erreger müssen auf ihre Befähigung zur Bildung von Toxinen geprüft werden. Der direkte Nachweis von Clostridientoxinen im Stuhl des Patienten oder der kulturelle Nachweis von toxinbildendem *C. difficile* sind hinweisend, aber nicht beweisend für eine CDI. Grundsätzlich sollten im Labor nur ungeformte Stühle auf *C. difficile*-Toxin getestet werden. Sekundäre Labortests zur Bestätigung eines Therapieerfolgs sind nicht zielführend.

Von Patienten mit schweren Verläufen (Todesfälle sowie chirurgische Intervention oder Intensivpflege) sollten Isolate oder rückgestellte Stuhlproben grundsätzlich der PCR-Ribotypisierung zugeführt werden. Die PCR-Ribotypisierung erlaubt es, epidemiologische Zusammenhänge zwischen Isolaten verschiedener Patienten zu erkennen. Derzeit kennt man ca. 200 verschiedene Ribotypen. Im Jahr 2012 waren in Österreich die sechs Ribotypen 027, 053, 014, 005, 078, 001 für 95% aller typisierten Isolate verantwortlich. In Österreich zeigten CDI mit dem hypervirulenten Ribotyp 027 keine höhere Letalität als CDI mit anderen Ribotypen. Eine In-vitro-Resistenzbestimmung wird im Regelfall nicht durchgeführt.

Therapie

Therapie der leichten CDI

Bei milder CDI stehen Rehydrierung und – falls klinisch vertretbar – Absetzen des auslösenden Antibiotikums im Vordergrund. Bei positivem Laborbefund wird die Gabe von Metronidazol (3x 500mg/d p.o.) für 10 (bis 14) d, bei Metronidazol-Intoleranz Vancomycin (4x 125mg/d p.o.) oder Teicoplanin (2x 100–400mg/d p.o.) angeraten. Von der Gabe von Fidaxomicin wird in Österreich bei dieser Indikation aus Kostengründen abgeraten. Antiperistaltika sollten gemieden werden. Einer Reihe anderer Wirkstoffe (z.B. Fusidinsäure, Tigecyclin) kommt derzeit nur ein Stellenwert als Reser-

vethepatikum zu. Bis zum Wiederauftreten von geformtem Stuhl vergehen meist 5–7 Tage.

Therapie der schweren CDI

Bei schwerer oder fulminanter *C. difficile*-Kolitis wird die Therapie mit oralem Vancomycin gegenüber Metronidazol bevorzugt. Die Gabe von Fidaxomicin (2x 200mg/d p.o. für 10 Tage) zeigte im primären Therapieansprechen keinen Unterschied im Vergleich zur Vancomycin-Therapie, jedoch deutlich niedrigere Rückfallraten bei US-amerikanischen CDI-Patienten. Fidaxomicin ist ein makrozyklisches Antibiotikum und stellt die neueste Therapieoption für CDI dar. Fidaxomicin wird über den Gastrointestinaltrakt praktisch nicht resorbiert und hat ein sehr enges Wirkungsspektrum im grampositiven Bereich. Es beeinflusst das intestinale Mikrobiom daher geringer als andere Antibiotika. Fidaxomicin wirkt zudem nicht nur bakterizid gegen vegetative *C. difficile*-Zellen, sondern hemmt auch die Sporenbildung, was in einer verminderten Kontamination der patientennahen Krankenhausumgebung resultiert und die reduzierte Rezidivrate der CDI im Vergleich zu Vancomycin erklärt.

Prävention

Es besteht kein Zweifel daran, dass ein Großteil der CDI durch Kontamination von patientennahen Oberflächen mit CD-Sporen entsteht.

Der Unterschied zu anderen nosokomialen Erregern besteht darin, dass der Stellenwert der Händedesinfektion bei CD geringer ist, weil die verwendeten Desinfektionslösungen auf alkoholischer Basis nicht sporozid wirksam sind. Umso größer ist der Stellenwert des Händewaschens.

Eine Studie mit 30 CDI-Patienten zeigte, dass die Akquisition von CD-Sporen auf behandschuhten Händen mit gleicher Wahrscheinlichkeit von der Haut des Patienten wie von typischen Umgebungsflächen (Nachtkästchen, Telefon, Bettgeländer etc.)

erfolgt. In diesem Zusammenhang ist auch zu fordern, dass die Basisreinigungsmaßnahmen, die eine hygienische Grundnotwendigkeit darstellen, keinen überzogenen Sparmaßnahmen zum Opfer fallen. Es gibt Beispiele aus anderen Ländern, wo sich die CDI-Rate mittels Investitionen in zusätzliche Reinigungskräfte signifikant senken ließ.

Eine der wichtigsten hygienischen Maßnahmen ist die präemptive Isolation des Patienten schon bei CDI-Verdacht – es sollte nicht auf den Befund gewartet werden, da zum Zeitpunkt des Eintreffens des Befunds schon längst eine Sporenverbreitung stattgefunden hat. Als Mindeststandard für die Isolation ist zu fordern, dass dem CDI-Patienten ein eigenes WC zur Verfügung steht. Die Isolation sollte zumindest bis 48h nach Sistieren der Diarrhö aufrechtbleiben. Weiters sollten häufig berührte Oberflächen täglich desinfiziert werden.

Zur sporoziden chemischen Wischdesinfektion können chlorbasierte Verfahren (in Österreich allerdings nicht üblich), Aldehyde, Sauerstoffabspalter oder evtl. Peressigsäure verwendet werden. In einer am Universitätsklinikum Salzburg durchgeführten Studie konnte gezeigt werden, dass mit einem Konzept der regelmäßigen, täglichen Flächendesinfektion die CD-Transmission auch und gerade auf Stationen mit hoher endemischer CD-Belastung erfolgreich reduziert werden kann. ■

Autor:
 OA Dr. Markus Hell
 FA für Hygiene und Mikrobiologie
 (Infektiologie und Tropenmedizin)
 Krankenhaushygieniker u.
 stv. Antibiotika-beauftragter Arzt
 Zentrum für Krankenhaushygiene und
 Infektionskontrolle der SALK
 ESCMID Collaborative Centre
 for Infection Control (ECC)

Ärztlicher Leiter Division Medizinische
 Mikrobiologie – Universitätsinstitut für
 medizinisch-chemische Labordiagnostik
 Univ.-Klinik der Paracelsus Medizinischen
 Privatuniversität (PMU)
 Salzburg



Coming soon

Neue Tests auf dem cobas® 4800 System

- **cobas® MRSA/SA Test**
Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*
und *Staphylococcus aureus*
- **cobas® C. diff Test**
Clostridium difficile
- **cobas® HSV 1 und 2 Test**
Herpes Simplex Virus 1 und 2



i Für nähere Informationen kontaktieren Sie bitte:
diagnostics.austria@roche.com

COBAS und LIFE NEEDS ANSWERS sind Marken von Roche.

© 2013 Roche

www.roche.at



cobas®
Life needs answers

EACS 2013

Bericht aus Brüssel

Der Jahreskongress der European Aids Clinical Society (EACS) fand heuer von 16.–19. Oktober in Brüssel statt. Dabei wurden unter anderem überarbeitete Behandlungsleitlinien, neue Therapieoptionen sowie jüngste epidemiologische Daten zu HIV/AIDS aus Europa präsentiert.



A. Zoufaly, Wien

Neue EACS-Leitlinien

Mitglieder des wissenschaftlichen Beirates stellten im Rahmen des EACS-Kongresses Neuerungen in den europäischen Leitlinien zur Behandlung der HIV-Infektion vor (Download unter: <http://eacssociety.org/Guidelines.aspx>). Nach vielen Jahren wird nach wie vor kontrovers diskutiert, wann mit einer antiretroviralen Therapie (ART) begonnen werden soll. Die offiziellen amerikanischen Guidelines (Department of Health and Human Services, DHHS) empfehlen die Einleitung einer Therapie für praktisch jeden HIV-Infizierten, allerdings mit unterschiedlichem Empfehlungsgrad.

Für einen Wert der CD4-Zellen von 350–500 und >500 sowie zur Reduktion des Transmissionsrisikos kann nach aktueller Einschätzung der EACS eine Therapie überlegt und mit dem Patienten diskutiert werden (Empfehlungsgrad „C – consider“). Eine klare Empfehlung zum Therapiestart bei höheren CD4-Zellzahlen gibt es allerdings nicht; hierfür ist die Datenlage momentan nicht ausreichend. Obwohl die Wirksamkeit der ART evident ist, sind hier das Risiko bislang unbekannter Nebenwirkungen, vor allem in der Langzeitanwendung, sowie das Risiko-Vorteils-Verhältnis für diese Fälle noch nicht beschrieben.

Lopinavir (Kaletra®) und Nevirapin (Viramune®) wurden als empfohlene Regimes für die Erstlinientherapie durch neuere Therapieregimes ersetzt

und finden sich bei den alternativ empfohlenen Therapien wieder. Obwohl beide Substanzen zu den weltweit am häufigsten eingesetzten gehören und vor allem in Afrika eine sehr wichtige Rolle in der Erstlinientherapie spielen, geht diese Entscheidung wohl auf eine höhere Rate von gastrointestinalen Nebenwirkungen und ein schlechteres Lipidprofil bei Lopinavir und die Anwendungseinschränkung auf Patienten mit niedrigen CD4-Zellzahlen im Fall von Nevirapin zurück. Empfohlene Proteaseinhibitoren (PI) sind weiterhin Atazanavir und Darunavir.

Könnte Lopinavir aufgrund der Ergebnisse aus der GARDEL-Studie in Zukunft eine Renaissance erfahren (siehe unten)?

Efavirenz und Rilpivirin werden in den Guidelines weiterhin als Erstlinientherapien empfohlen, aus der Gruppe der Integrasehemmer wird Raltegravir empfohlen und Elvitegravir/Cobicistat haben es, wohl aufgrund der renalen Einschränkung, bislang nur in die Gruppe der alternativ empfohlenen Erstlinienregimes geschafft.

Bei HIV-infizierten Schwangeren wird nun, aufgrund des raschen virologischen Ansprechens, eine Therapie mit Raltegravir empfohlen, wenn sich diese spät im Verlauf der Schwangerschaft erstmalig vorstellen (nach der 28. SSW). HIV-infizierte Frauen unter ART mit Kinderwunsch sollten wegen des Risikos eines Neuralrohrdefekts von Efavirenz auf einen NNRTI oder PI umgestellt werden.

Das Management von Komorbiditäten wird von Jahr zu Jahr komplexer und stellt hohe Ansprüche an den HIV-Behandler, wie Univ.-Prof. Dr. Georg Behrens aus Hannover feststellte. Ziel seines Vortrags war es, die Evidenz der Behandlung von Erkrankungen wie arteriellem Hypertonus, Diabetes mellitus, Osteoporose und renalen Erkrankungen bei HIV-Infizierten zu bewerten und entsprechende Empfehlungen abzugeben.

Zur Behandlung des Diabetes werden Metformin, Sulfonylharnstoffe und gegebenenfalls Insulin zur Erreichung eines HbA1c < 7 empfohlen. Für die neueren Antidiabetika wie DPP4-Hemmer sowie GLP-1-Antagonisten gibt es insbesondere bei HIV-Positiven kaum Evidenz hinsichtlich der Vermeidung von makrovaskulären Komplikationen, der Haupttodesursache von Diabetikern.

Zur Behandlung der arteriellen Hypertonie stellte Univ.-Prof. Dr. Neil Poulter, London, ein einfaches Stufenkonzept vor: Neben ACE-Hemmern und Kalziumantagonisten, alleine oder in Kombination angewandt, finden sich interessanterweise thiazidähnliche Diuretika wie das bei uns wenig bekannte Indapamid. Von der Verwendung des Hydrochlorothiazids wird aufgrund fehlender Evidenz für reduzierte kardiovaskuläre Endpunkte eher abgeraten.

Nicht vergessen werden sollte zudem das Screening auf kognitive Defizite anhand von einfachen Fragen und Fragebögen. Bisher, so berichtete Prof.

stark und einfach einfach stark in HIV¹



GILEAD

Gilead Sciences GesmbH · Wagramer Straße 19, 1220 Wien

STR
Single-Tablet Regimens

1. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. 1-239. Available at <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Section accessed [31.08.12] [p103]

Behrens, fehlen in den Leitlinien allerdings Empfehlungen zur Behandlung von malignen Erkrankungen.

Bei HIV-Infizierten mit CD4-Zellzahlen >500 und Hepatitis-B-(HBV-) oder -C-(HCV-)Koinfektion kann nun eine antiretrovirale Therapie erwogen werden, unabhängig von der Behandlungsbedürftigkeit der Virushepatitis. Zur Behandlung der Hepatitis-B-Koinfektion selbst berichtete Univ.-Prof. Dr. Jürgen Rockstroh aus Bonn keine Neuerungen. Bei der Hepatitis-C-Koinfektion stehen einige neue direkt antiviral wirkende Substanzen unmittelbar vor der Marktzulassung, in den aktuellen Leitlinien finden sich aber noch keine Neuerungen. Die Therapie mit pegyliertem Interferon (PEG-INF)/Ribavirin und Boceprevir oder Telaprevir ist der „neue“ alte Standard zur Behandlung des HCV-Genotyps 1; zur Behandlung der akuten Hepatitis C mittels Tripeltherapie gibt es bei HIV-Infizierten keine Daten.

Neue Therapien

Univ.-Prof. Dr. Pedro Cahn aus Argentinien stellte in Brüssel die GARDEL-Studie vor, die in Südamerika, den USA und Spanien durchgeführt wurde. In dieser Studie wurden 426 therapie-naive HIV-Patienten zu einer dualen Therapie mit Lopinavir und Lamivudin oder einer Tripeltherapie mit Lopinavir und einem beliebigen Kombi-

nationspartner randomisiert. Nach 48 Wochen erreichten 88% der Patienten mit Dualtherapie eine supprimierte Viruslast in der „Intent to Treat“-Analyse (vs. 84% im Tripeltherapiearm). Die Nichtunterlegenheit wurde auch in der Subgruppe der Patienten mit hoher Viruslast >100.000cop/ml gezeigt. Es zeigte sich eine höhere Abbruchrate bei Patienten, die eine Tripeltherapie erhielten. Die Rate an Übelkeit war bei Patienten unter Tripeltherapie höher. Trotz der hohen Rate an Zidovudin als Kombinationspartner in der Tripeltherapie zeigte sich jedoch keine erhöhte Rate von Anämien. Diese Daten sind insbesondere interessant, da Lopinavir in den EACS-Leitlinien nicht mehr als Erstlinienmedikament im Rahmen einer Tripel-ART empfohlen wird. Ob sich diese zweimal täglich einzunehmende Kombination in Zeiten von modernen Single-Drug-Regimes durchsetzen wird, darf bezweifelt werden. Auf jeden Fall scheint aber ein geboosteter PI mit Lamivudin, das bereits als Generikum erhältlich ist, eine kostengünstige Kombination zu sein, die gut funktioniert und nun weiter evaluiert wird.

Neues zur HIV/HCV-Koinfektion mit neuen Therapien

Dr. Patrick Ingiliz aus Berlin stellte Ergebnisse der NEAT-Verbundstudie vor, in der 113 HIV-infizierte Patienten mit Hepatitis-C-Reinfektionen, die im Median 162 Wochen nach erstmaliger

Hepatitis C auftrat, untersucht wurden. 19 Patienten zeigten eine spontane Ausheilung, was im Bereich der beschriebenen Ausheilungsraten bei Primärinfektion liegt. Als einzig bedeutende Einflussgröße wurde eine vormalige Ausheilung festgestellt. Es scheint so, als ob Patienten, die einmal ausheilen, immer wieder ausheilen, was möglicherweise an einer besonderen immunologischen Ausstattung liegt, die nun weiter untersucht wird. Interessant ist auch, dass die Rate an Ausheilungen mit jeder Neuinfektion zunahm.

In einer retrospektiven Analyse von spanischen Hepatitis-C-Infizierten, die mit PEG-INF/Ribavirin und Telaprevir oder Boceprevir behandelt wurden, waren immerhin 38% HIV-koinfiziert, berichtete Dr. Pablo Barreiro aus Madrid. Die meisten Patienten waren Non-Responder auf PEG-INF und Ribavirin. Bei HIV-Koinfizierten zeigte sich unter Telaprevir eine höhere Rate an Rapid Virological Responses (nicht nachweisbare HCV-Viruslast) zu Woche 4 (77% vs. 37%) als unter Boceprevir. Die virologischen Suppressionsraten, 12 Wochen nach Therapieende (SVR 12), waren bei Boceprevir und Telaprevir aber annähernd gleich. Die HIV-Koinfektion war in dieser Arbeit mit einer um 70% reduzierten Chance einer SVR 12 assoziiert.

Eine retrospektive Studie aus Deutschland und Spanien analysierte 146 Patienten mit Hepatitis-C/HIV-Koinfektion, die mit einem HCV-Proteaseinhibitor behandelt wurden. Die Mehrheit der Patienten hatte einen Genotyp 1a (61%). 72% der Patienten erhielten Truvada® (Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat) und 50% Raltegravir für die Therapie der HIV-Infektion. 82% wurden mit Telaprevir behandelt. Zu Woche 24 zeigten 75% der Patienten eine virologische Suppression. Die Erfolgsrate zu Woche 24 war besonders hoch (95%) bei Patienten, die vormalig nach PEG-INF/Ribavirin einen Relaps erlitten hatten (Abb. 1).

Auch Patienten mit Zirrhose hatten akzeptable Ansprechraten (64%). An-

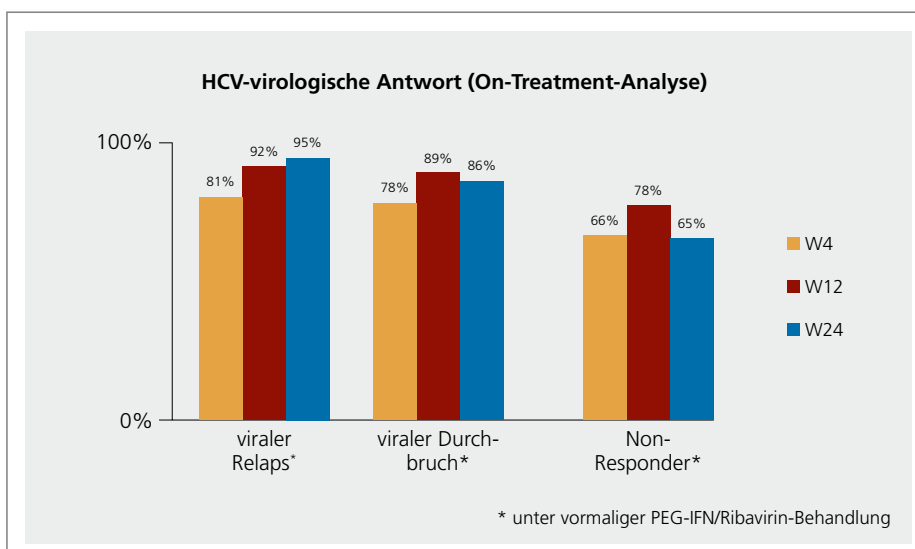


Abb. 1: Therapieergebnisse bei HIV/HCV-Koinfektion unter Tripeltherapie PEG-INF+Ribavirin+ Boceprevir oder Telaprevir

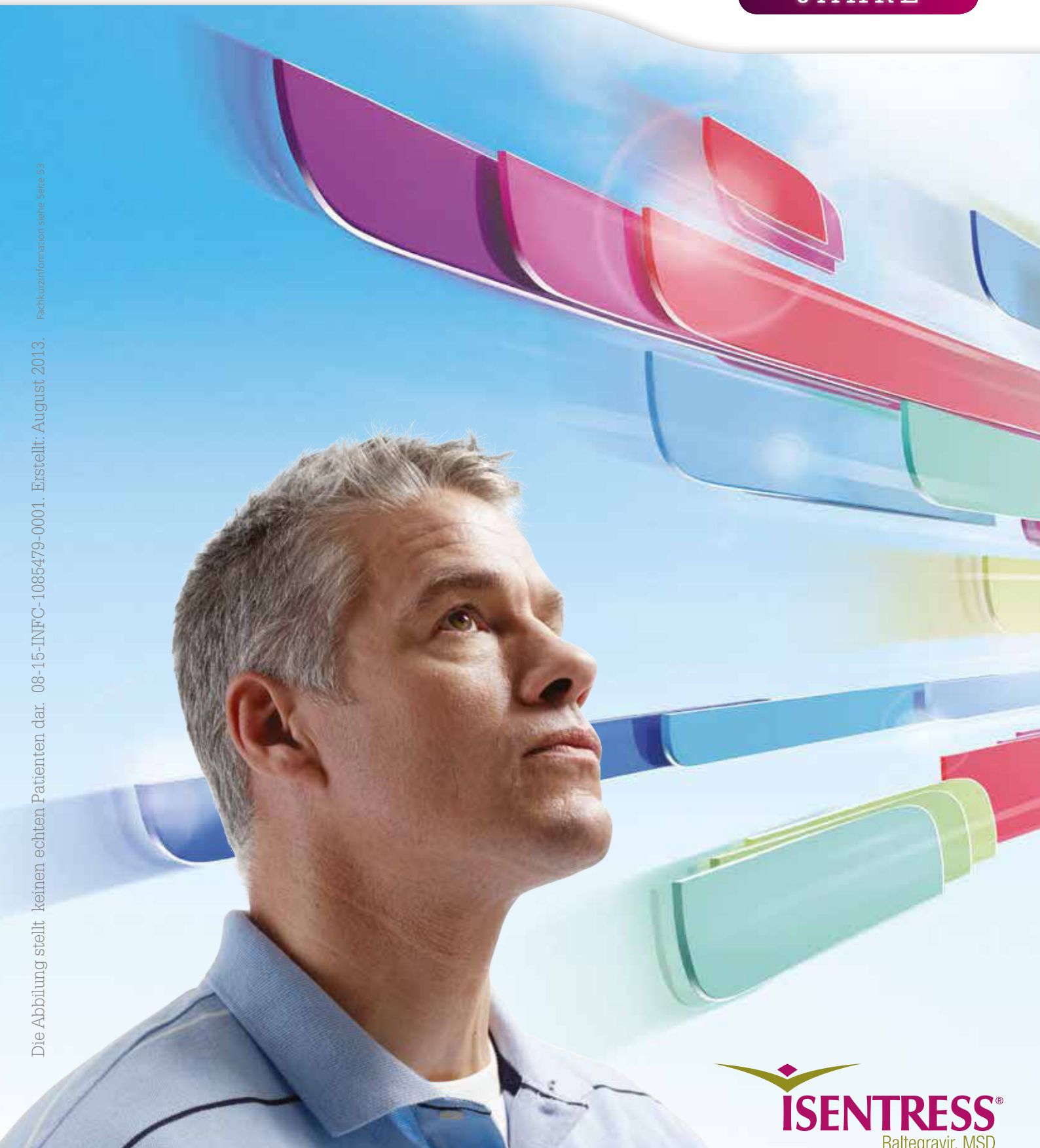
WAS SIE HEUTE TUN
KANN DEREN MORGEN BEEINFLUSSEN

STARTMRK¹

5
JAHRE

Fachkurzinformation siehe Seite 53

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




ISENTRESS[®]
Raltegravir, MSD

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

¹J.K. ROCKSTROH et al., J Acquir Immune Defic Syndr. 2013 May 1;63(1):77-85.

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

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

ämien waren vor allem mit Boceprevir häufig (55% vs. 21% mit Telaprevir), konnten jedoch mit Dosisanpassung bzw. Erythropoetingaben beherrscht werden. Kein Unterschied in der HCV-Ansprechrates zeigte sich hinsichtlich der antiretroviralen Hintergrundtherapie – es war gleichgültig, ob neben Truvada® Raltegravir, Efavirenz oder Atazanavir verwendet wurde. Obwohl in dieser Studie noch keine SVR-Daten gezeigt wurden, scheint eine Therapie mit den derzeit zugelassenen Proteaseinhibitoren sicher und wirksam zu sein. Diese Daten machen neugierig auf neue und potenziell besser verträgliche Substanzen.

In der C212-Studie erhielten koinfizierte Patienten für 12 Wochen den Proteasehemmer Simeprevir in Kombination mit PEG-IFN/Ribavirin, was noch für weitere 12 (therapienaive Patienten) bis 36 Wochen (Non-Responder) fortgeführt wurde. 82% der Patienten wiesen den Genotyp 1a auf und 12% eine Zirrhose. Die virologische Suppressionsrate zu Woche 12 nach Abschluss der Therapie war 74% und das Sicherheitsprofil lag im Bereich der Therapie von HCV-Monoinfizierten. Im Vergleich mit der SVR-Rate in der APRICOT-Studie (PEG-IFN/RBV) liegt die Erfolgsrate mit Simeprevir um 50% höher. Alle Patienten mit einer HCV-Viruslast unter 800.000cop/ml erreichten eine SVR 12.

Auch Faldaprevir, ein einmal täglich zu nehmender HCV-Proteasehemmer von Boehringer Ingelheim, machte bei HIV/HCV-GT-1-Koinfizierten eine gute Figur. Die virologische Responderate 4 Wochen nach Therapieende (SVR 4) betrug 74% – und das unabhängig vom IL-28-B-Genotyp oder vom Vorliegen einer (de-)kompensierten Leberzirrhose. Die Resultate waren vergleichbar für Patienten, die 24 oder 48 Wochen PEG-IFN/Ribavirin erhalten hatten, und das Spektrum an Nebenwirkungen war vergleichbar mit dem von HCV-monoinfizierten Patienten.

HIV-Epidemie in Europa

In einem interessanten Übersichtsvortrag stellte Univ.-Prof. Dr. Caroline Sabin aus London den aktuellen Stand der Epidemie in Europa dar. Die Zahl der Neuinfektionen geht in den Ländern der EU weiter zurück, während sie in Osteuropa weiter zunimmt bzw. die Zahl der Aids-Toten dort allenfalls zu stagnieren beginnt. So führt die Ukraine mit einer Inzidenz von 38/100.000 Patientenjahre die Liste an. Jede zweite Infektion betrifft eine Frau und der Anteil der Drogenkonsumenten und homosexuellen Männer unter allen HIV-Infizierten ist mit je 20% gleich groß, während letztere Transmissionsgruppe die Drogenkonsumenten in allen westlichen Ländern deutlich übertrifft. So wird geschätzt, dass über 40% der Drogenkonsumenten in der Ukraine HIV-positiv sind.

Ein weiteres Problem auf Populationsebene scheinen eine Zunahme an Resistenzen und der Verlust an Therapieoptionen zu sein. Nach Modellberechnungen werden etwa 20% der Patienten, die heute eine Therapie beginnen, nach durchschnittlich 30 Jahren keine weiteren Optionen mit den gegenwärtig zugelassenen Medikamenten haben. Eine vergleichbare Lebenserwartung von HIV-Infizierten mit Nichtinfizierten scheint nur dann vorzuliegen, wenn unlimitierte Therapieoptionen zur Verfügung stehen. Auch zeigt sich in Europa in mehreren Ländern eine konstante Zahl an Patienten, die sich spät oder sehr spät erstmalig beim HIV-Behandler vorstellen und dies trotz vermehrter Bemühungen für ein Zielgruppenorientiertes Testen. Über 40% der HIV-Infizierten haben keine oder eine inadäquate Therapie und können somit HIV weiter übertragen. Abb. 2 zeigt die Problematik anhand der „HIV-Kaskade“ in Großbritannien aus dem Jahr 2011 auf.

Die Identifikation von Indikatorerkrankungen könnte ein wichtiger Beitrag für eine frühere Diagnose sein, da erwiesenermaßen viele HIV-Infizierte vor ihrer Diagnose Kontakte mit Gesundheitseinrichtungen wegen anderer Erkrankungen haben (Tab. 1).

Knochenstoffwechsel und Osteoporose

Die Verhinderung von Osteoporose bei HIV-Patienten stellt die Kliniker weiterhin vor große Aufgaben, auf das Vorliegen einer Osteoporose sollten HIV-Patienten regelmäßig gescreent werden. Die Definitionen der WHO hinsichtlich des Vorliegens einer Osteoporose sind jedoch insuffizient, da sie nur quantitative Veränderungen im DXA-Scan zur Grundlage haben und qualitative Veränderungen nicht mit einfließen. Wie Dr. Todd Brown von der Johns Hopkins University in einem Übersichtsvortrag ausführte, können Veränderungen der Knochendichte nur etwa 50% des Frakturrisikos erklären. Für die FRAX-Risikoberechnung, die auch von der EACS zur Anwendung in der HIV-infizierten Population empfohlen wird, gibt es besonders in dieser

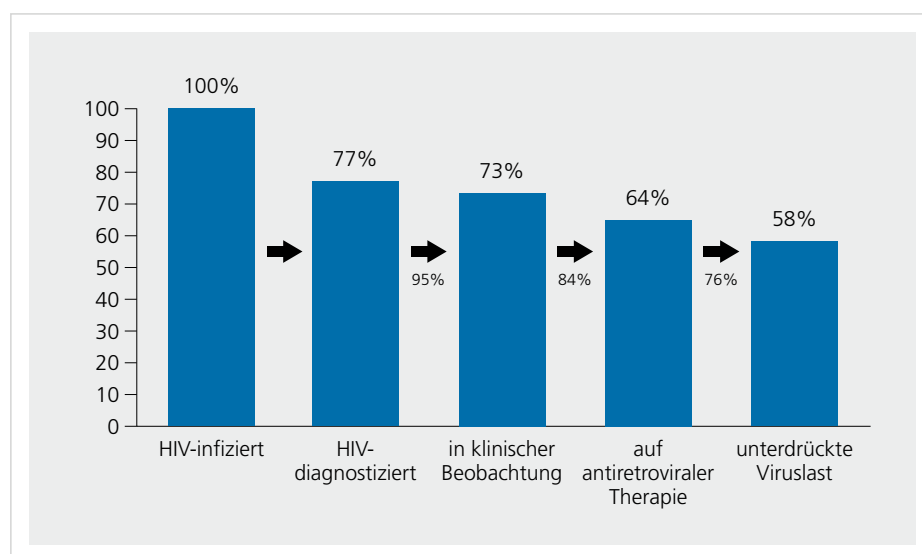


Abb. 2: HIV-Kaskade in Großbritannien 2011



	HIV-getestete Individuen (Anzahl)	HIV-Positive (Anzahl)	Prävalenz (95% CI)	Gesamt
Total	3588	66	1,84 (1,42–2,34)	39
Indikatorerkrankungen				
Sexuell übertragene Infektion (STI)	764	31	4,06 (2,78–5,71)	4
Malignes Lymphom (LYM)	344	1	0,29 (0,006–1,61)	5
Zervikale od. anale Dysplasie od. Krebs (CAN)	542	2	0,37 (0,04–1,32)	4
Herpes zoster (HZV)	207	6	2,89 (1,07–6,21)	5
Hepatitis B od. C (HEP)	1099	4	0,36 (0,10–0,93)	6
Andauernde Mononukleose-artige Erkrankung (MON)	441	17	3,85 (2,26–6,10)	7
Leukozytopenie/Thrombozytopenie unklarer Ursache (CYT)	94	3	3,19 (0,66–9,04)	4
Seborrhoische Dermatitis/Exanthem (SEB)	97	2	2,06 (0,25–7,24)	4

Ann K Sullivan et al: Feasibility and Effectiveness of Indicator Condition-Guided Testing for HIV; Results from HIDES I (HIV Indicator Diseases across Europe Study). PLoS ONE; January 2013; Volume 8, Issue 1, e52845

Tab. 1: Prävalenz der HIV-Infektion bei Patienten mit ausgewählten Indikatorerkrankungen

Patientenpopulation wenig Evidenz, die HIV-Infektion per se geht in die Berechnung gar nicht ein. Dennoch liefert sie einen Anhaltspunkt für das zugrunde liegende Frakturrisiko. Patienten, die in dieser Risikoberechnung ein hohes Risiko für Frakturen haben, sollten behandelt werden, Patienten mit niedrigem Risiko müssen nicht behandelt werden. Patienten mit einer mittleren Frakturwahrscheinlichkeit in der Risikoberechnung sollten einem DXA-Scan zugeführt werden, da hier die Diskriminationsfähigkeit der Berechnung alleine schlecht ist. Die Behandlung erfolgt mit Bisphosphonaten wie oralem Alendronat wöchentlich, Ibandronat oder auch jährlichen Infusionen von Zoledronat. Risiko dieser Behandlung ist vor allem eine Osteonekrose des Kiefers, die mit Therapiepausen meist gut zu kontrollieren ist. Calcitonin und Östrogene sind hingegen obsolet. Neue Optionen inkludieren Teriparatid, ein PTH-Analogon, und Denosumab, ein RANKL(Receptor Activator of NFκB Ligand)-Antikörper.

Eine Analyse von zwei amerikanischen HIV-Kohorten (HOPS und SUN) konnte nun erstmals in dieser Patientenpopulation einen Zusammenhang zwischen einer niedrigen Knochen-

dichte und einem erhöhten Frakturrisiko zeigen. 36% der Patienten hatten zu Studienbeginn eine Osteopenie, 3% eine Osteoporose. Nach einer Beobachtungszeit von 6 Jahren erlitten immerhin 9,4% der untersuchten Patienten eine Fraktur. Die Knochendichte war bei Patienten mit Fraktur signifikant niedriger. Alter, Raucherstatus und eine bestehende Osteoporose waren Risikofaktoren für eine inzidente Fraktur, wobei in dieser Untersuchung aktuelle und niedrigste jemals gemessene CD4-Zellzahlen sowie der Hepatitis-C-Serostatus unauffällig waren.

Eine interessante Querschnittsanalyse wurde erneut aus der AGE_{IV}-Kohorte präsentiert. Bisherige Studien zeigten zwar eine niedrige Knochendichte bei HIV-Infizierten, konnten diese jedoch nicht mit HIV-Negativen vergleichen. Auch in dieser Untersuchung waren Osteopenie und Osteoporose bei HIV häufig und traten häufiger auf als bei der Gruppe der Nichtinfizierten. Alter, MSM (Men who have Sex with Men) als Transmissionsrisiko, Rauchen und Body-Mass-Index waren alle mit einer niedrigeren Knochendichte assoziiert. HIV war nicht mit der Knochendichte assoziiert, wenn für alle anderen Risikofaktoren adjustiert wurde. Interes-

santerweise zeigte sich vor allem bei jungen MSM eine deutlich niedrigere Knochendichte, was möglicherweise mit dem Gebrauch von gewissen Drogen oder der Einnahme von Steroiden zusammenhängt und jetzt weiter analysiert wird.

In einer Post-hoc-Analyse der PROGRESS-Studie (Truvada®/Kaletra® vs. Isentress®/Kaletra®) zeigte sich nach 96 Wochen mit Truvada®/Kaletra® nicht unerwartet eine höhere Abnahme der Knochendichte (-2,48%) verglichen mit Isentress®/Kaletra® (+0,68%). Auch war der Anteil der Patienten mit einer Abnahme der Knochendichte von >5% unter Truvada®/Kaletra® höher (19,5% vs. 3,8%). Dabei waren vor allem das C-terminale Telopeptid und das Osteokalzin, beides Marker eines erhöhten Knochenumbaus, unter Truvada®/Kaletra® erhöht. Diese Marker steigen sehr früh unter der Therapie an und haben das Potenzial, einen Verlust der Knochendichte vorauszusagen. Was genau den erhöhten Knochenumbau verursacht, bleibt vorerst Gegenstand weiterer Untersuchungen.

Eine geringere Knochendichte bei HIV-Infizierten wurde konsistent gezeigt. Der Zusammenhang mit einem

höheren Frakturrisiko scheint ebenso schlüssig und mahnt zur Wachsamkeit. Möglicherweise ist es aber nicht die HIV-Infektion selbst, die dazu führt, sondern der Gebrauch von Medikamenten wie Tenofovir sowie Lifestyle-Faktoren wie Rauchen oder der Gebrauch von bestimmten Drogen. Aus den EACS-Leitlinien ist erkennbar, dass bei HIV-Infizierten regelmäßig der von der WHO-empfohlene FRAX-Test durchgeführt werden sollte und Hochrisikopatienten zu behandeln bzw. bei unklarem Scoreergebnis einem DXA-Scan zuzuführen sind, um eine auf diesem Weg entdeckte Osteoporose zu therapieren, bevor eine Fraktur auftritt.

Einfluss von HIV auf arterielle Steifheit geringer als gedacht

Dr. Katherine Kooij, beteiligt an der AGE_{IV}-Kohortenstudie in Amsterdam, präsentierte eine interessante Analyse zu Risikofaktoren für die arterielle Steifheit (gemessen an der aortalen Pulswellengeschwindigkeit, PWV), welche wiederum ein wichtiger Risiko-

faktor für das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen (Myokardinfarkt, MI; Insult) ist. Hintergrund ist das bis zu 2-fach erhöhte Risiko von HIV-Infizierten für einen MI oder eine koronare Herzkrankheit (KHK) sowie die höhere Prävalenz an subklinischer Atherosklerose. Das Interessante an dieser Kohorte ist, dass sowohl HIV-Infizierte als auch Nichtinfizierte darin eingeschlossen sind und somit die HIV-Infektion als eigenständiger Risikofaktor untersucht werden kann. Im Durchschnitt war zwar das Pumpenminutenvolumen (PMV) bei HIV-Infizierten etwas höher als bei Nichtinfizierten, allerdings waren nur Alter, Bluthochdruck und Rauchen mit einer erhöhten aortalen Pulswellengeschwindigkeit (PWV) assoziiert. Zudem zeigten sich ein signifikanter Einfluss von Markern der Inflammation (hs-CRP) und der angeborenen Immunität (sCD163 – nur bei Männern signifikant) sowie ein protektiver Effekt eines höheren HDL-Cholesterins. Die HIV-Infektion war in der adjustierten Analyse ebenso wie unter anderem BMI, Alkoholabusus, Geschlecht,

Diabetes mellitus und Nierenfunktion nicht mit einer erhöhten PWV assoziiert. Dies legt den Schluss nahe, dass modifizierbare Risikofaktoren wie das Rauchen und andere medikamentös gut beherrschbare Faktoren wie der Blutdruck ein wichtiges Ziel von therapeutischem Monitoring und Behandlung von Infizierten sein sollten.

Akutes Nierenversagen durch Tenofovir und Diclofenac-Koadministration

In einer retrospektiven Arbeit der Gruppe von PD Dr. Markus Bickel aus Frankfurt wurden 89 Patienten unter antiretroviraler Therapie, die eine Verschreibung von Diclofenac erhalten hatten, bezüglich des Auftretens einer renalen Dysfunktion untersucht. Dies ist insofern interessant, als Diclofenac den Multidrug-Resistance-Protein-4-(MRP4-)Rezeptor blockiert, den Tenofovir zum Austritt aus der Tubuluszelle benötigt. Eine derartige Blockade könnte somit zum Anstieg der Konzentration von Tenofovir in der Zelle und zum Nierenschaden führen (Abb. 3).

13/89 Patienten entwickelten ein akutes Nierenversagen innerhalb von 3 Monaten nach Diclofenac-Verschreibung, die meisten davon (69%) hatten eine milde Verlaufsform (AKIN-Stadium 1). Alle hatten ein Fanconi-Syndrom als Hinweis auf einen tubulären Schaden und alle erhielten Tenofovir als Teil der ART.

Nachdem Diclofenac abgesetzt worden war, besserte sich die Nierenfunktion bei 8/13 Patienten und dies obwohl die Verabreichung von Tenofovir bei 7/8 Patienten fortgeführt wurde. Bei Patienten mit höhergradiger Niereninsuffizienz (> AKIN 2) wurde in allen Fällen ein akuter tubulärer Defekt histologisch nachgewiesen. Bei Patienten mit Nierenversagen waren eine Hypophosphatämie, Drogengebrauch als Transmissionsrisiko und eine Tenofovir-Verschreibung häufiger. Als Limitation dieser Arbeit führt Markus Bickel das Studiendesign, die niedrige Fallzahl und das Faktum an, dass Diclofenac vielerorts „over the counter“ erhältlich ist, was bedeutet,

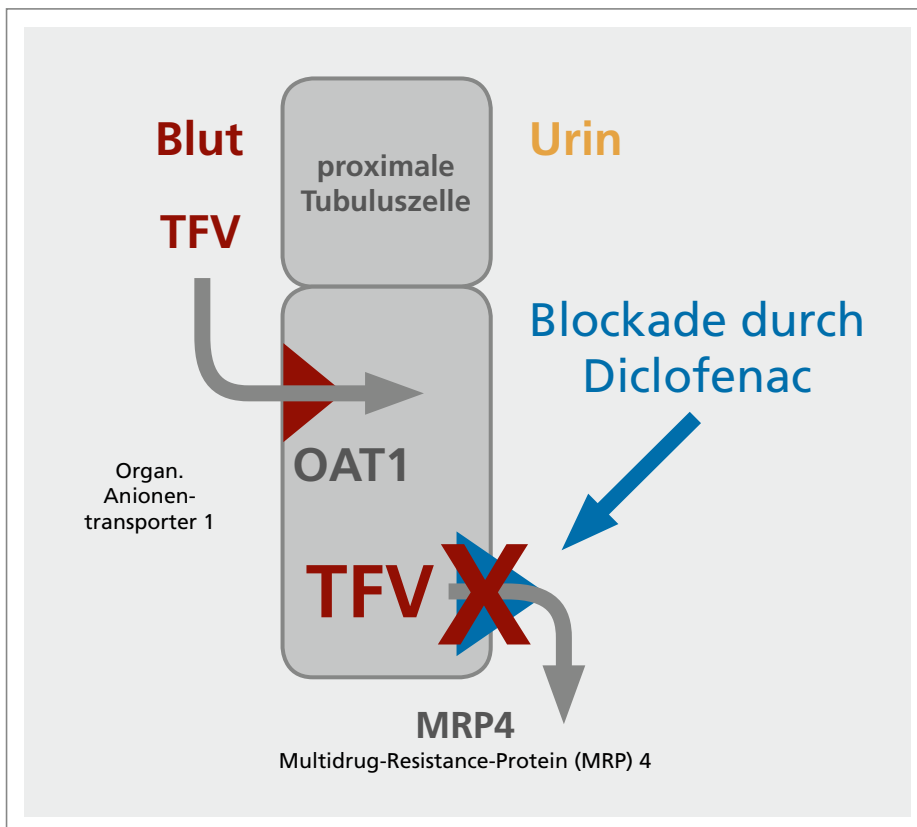


Abb. 3: Interaktion von Diclofenac mit Tenofovir

dass Patienten dieses beliebte Medikament genommen haben könnten, ohne dies anzugeben.

Diese Daten wurden zeitgleich zur Aussendung des Bundesamts für Sicherheit im Gesundheitswesen über die vorsichtige Verschreibung von Diclofenac bei Patienten mit Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse bekannt und werfen die Frage auf, ob Diclofenac bei HIV-Infizierten, die mit Tenofovir behandelt werden, geeignet ist oder ob in diesem Fall nicht prinzipiell auf andere Schmerzmedikamente zurückgegriffen werden sollte.

Hohe Prävalenz von analen Dysplasien bei HIV-infizierten Männern, aber auch Frauen

In einer belgischen Arbeit wurden MSM auf das Vorliegen einer analen Dysplasie untersucht. 183/382 PAP-Abstriche waren auffällig, 3% hatten

eine AIN2+ (anale intraepitheliale Dysplasie). 39% der Patienten, die eine Anoskopie erhielten, hatten eine höhergradige anale Dysplasie. Risikofaktoren für eine AIN2+ waren ein niedriger CD4-Nadir (<100 Zellen/mm³) sowie eine kürzere Zeit unter antiretroviraler Therapie. Ob eine dauerhaft voll supprimierte Viruslast zu einem Absinken des Risikos für höhergradige Dysplasien führt, konnte nicht abschließend geklärt werden.

In einer weiteren Analyse, die HIV-infizierte Frauen auf das Vorliegen einer analen Dysplasie mittels PAP und Anoskopie untersuchte, fanden sich bei einem Drittel der 171 untersuchten Frauen auffällige Zytologien. 17% hatten den HPV-Genotyp 16, bei 66% wurden multiple Genotypen gefunden. 36% der Frauen hatten einen abnormalen Befund in der hochauflösenden Anoskopie und 13% hatten eine High-Grade-AIN. Die

Daten dieser Studie sind ein wichtiger Hinweis, auch bei Frauen nach dem Vorliegen von analen Dysplasien zu suchen.

Als beste Therapie stellte sich übrigens die Elektrokaustik alle 4 Wochen heraus, sie war Imiquimod und Fluorouracil überlegen. Nach 18 Monaten hatten jedoch gut 70% eine Rekurrenz der Läsionen. ■

Autor: Dr. Alexander Zoufaly
FA für Innere Medizin und Infektiologie
Infektionsambulanz, 4. Medizinische Abteilung
SMZ Süd – Kaiser-Franz-Josef-Spital mit Gottfried
von Preyer'schem Kinderspital, Wien

Speziell bei Schmerzen – NUREFLEX & NUROFEN für Kinder und Jugendliche

Nureflex und Nurofen von den Erfindern des Wirkstoffes Ibuprofen. Jetzt neu* für Jugendliche in zwei verschiedenen Darreichungsformen.



SPEZIELL BEI FIEBER UND SCHMERZEN

- Für Kinder ab 3 Monaten**
- Mit altersgerechter Dosiserspritze
- Nureflex in 2 Geschmacksrichtungen: (20 mg/ml Orange und 40 mg/ml Erdbeer)



SPEZIELL BEI SCHMERZEN WIE KOPFSCHMERZEN¹

- Für Jugendliche ab 12 Jahren
- Wirkt schnell und langanhaltend: bis zu 4 Stunden
- Leicht zu schlucken



SPEZIELL BEI SCHMERZEN WIE REGELSCHMERZEN²

- Schnell am Schmerzort dank innovativer Flüssigkapsel
- Mit langanhaltender Wirkung bis zu 4 Stunden
- Kann auf nüchternen Magen eingenommen werden



**Nureflex 20 mg/ml orale Suspension für Kinder
*neu: Nurofen RAPID 200 mg Weichkapseln

¹Anwendungsgebiet für Nurofen 200 mg Dragees

²Anwendungsgebiet für Nurofen RAPID 200 mg Weichkapseln

Psychologische Betreuung von Patienten mit chronischer Hepatitis C

Eine chronische Hepatitis C kann die Lebensqualität und Leistungsfähigkeit reduzieren sowie Depressionen verursachen. Schon die Diagnosemitteilung allein stellt für die Betroffenen eine psychische Belastung dar; auch die Therapie mit Interferon und Ribavirin kann Depressionen auslösen oder verstärken. Durch gezielte Aufklärung, psychische Begleitung sowie gegebenenfalls antidepressive Begleitmedikation können behandelnde Ärzte den Leidensdruck ihrer Patienten deutlich lindern und deren Lebensqualität entscheidend verbessern.



G. Moser, Wien

Müdigkeit und Depressivität

Für das gehäufte Auftreten neuropsychiatrischer Symptome wie Müdigkeit und Depressivität bei chronischer Virushepatitis C werden verschiedene Erklärungen diskutiert. So kann aus Magnetresonanzbefunden eine mögliche direkte Schädigung des Zentralnervensystems (ZNS) durch das Hepatitis-C-Virus (HCV) abgeleitet werden. Direkte ZNS-Schäden könnten auch zu der – bei Hepatitis C häufig verstärkten – Müdigkeit (Fatigue) sowie zu Merk- und Konzentrationsstörungen beitragen. Mehrere Studien wiesen zudem bei Betroffenen mit chronischer Hepatitis C einen Zusammenhang zwischen dem Ausmaß von Fatigue und einer Depressivität bzw. psychologischem Distress nach, sodass die Müdigkeit auch als ein Symptom einer depressiven Stimmung gewertet werden kann.

Psychische Belastung durch Diagnose

Die Diagnose Hepatitis C ist für viele Betroffene eine psychische Belastung, verbunden mit dem Gefühl sozialer Stigmatisierung, mit Schuldgefühlen, Krankheitsängsten und emotionalem Stress. Wie in zahlreichen Studien gezeigt werden konnte, weisen 15 bis 50% der Patienten eine deutlich vermehrte Angst und/oder Depressivität auf, und zwar weitgehend unabhängig von der Schwere des Leberschadens. Studien zur biopsychosozialen Situation der Betroffenen zeigten, dass psychosoziale Faktoren auf die Lebensqualität einen größeren Einfluss haben als biologische Faktoren wie z.B. das Ausmaß der Leberentzündung, die Virämie oder der Fibrosegrad. Einen negativen Einfluss auf die Lebensqualität haben vor allem psychische Komorbiditäten inklusive

Drogenkonsum und körperliche Begleiterkrankungen. Die Mitteilung der Diagnose allein führte in Studien bei (potenziellen) Blutspendern, die sich vorher gesund fühlten (und nichts von einer Infektion wussten), zur Reduktion der Lebensqualität.

Umfassende Aufklärung lindert Ängste

Wie die Krankheit eingeschätzt, gedeutet und bewertet wird und wie sehr sie die Lebensqualität beeinflusst, wird in hohem Ausmaß von der Informationsvermittlung durch den behandelnden Arzt mitbestimmt. Daher sind die psychische Betreuung und intensive Aufklärung der Betroffenen nach Mitteilung der Diagnose von großer Bedeutung. Besonders wichtig ist es auch, darauf hinzuweisen, dass die chronische HCV-Infektion „besser ist als ihr Ruf“: In den ersten zehn Jahren der Infektion hat die chronische Hepatitis C einen sehr geringen Einfluss auf die Sterblichkeit. 40% der Patienten, die direkt an den Folgen der Lebererkrankung starben, hatten hohe Mengen von Alkohol konsumiert.

Therapie und Psyche

Mit den aktuell zur Verfügung stehenden Medikamenten kann ein Großteil

KeyPoints

- Der Bedarf an psychischer Betreuung von Betroffenen mit Hepatitis C und deren Angehörigen ist in jedem Fall zu erheben und eine solche gegebenenfalls anzubieten.
- Die psychischen Nebenwirkungen einer antiviralen Therapie mit IFN und Ribavirin können derzeit gut behandelt und in bestimmten Fällen auch prophylaktisch verhindert werden.
- Die neuen Medikamente ohne Notwendigkeit einer IFN-Therapie scheinen keine wesentlichen psychischen Nebenwirkungen zu haben, wobei dazu noch mehr Studiendaten erforderlich sind.



der Patienten geheilt werden. Allerdings ist zu beachten, dass die Lebensqualität durch die Standardtherapie mit Interferon und Ribavirin beeinträchtigt werden kann. Depressionen können entweder zusätzlich ausgelöst oder verstärkt werden. Darüber hinaus kann es durch eine Langzeittherapie mit Interferon zu neuropsychiatrischen Nebenwirkungen kommen. An vorderster Stelle sind Depressionen, Ängstlichkeit, Schlafstörungen sowie Beeinträchtigungen der geistigen Leistungsfähigkeit zu nennen. Dies ist insofern von Relevanz, als Depressionen eine häufige Ursache für eine Unterbrechung der Therapie oder Dosisreduktion sind. Es ist daher wichtig, psychische Störungen rechtzeitig zu erkennen und wirkungsvoll zu behandeln, damit die Betroffenen eine wirksame und möglicherweise sogar lebensrettende Behandlung der Hepatitis C bis zum Erreichen der angestrebten Heilung durchführen können.

Eine Arbeitsgruppe um Martin Schäfer hat im Rahmen der „European Association for the Study of the Liver“ (EASL 2012, Meeting Report) folgende Statements und Empfehlungen zur psychischen Betreuung erarbeitet (gekürzt):

HCV und Gehirn

- Eine psychiatrische Komorbidität ist bei Patienten mit chronischer HCV-Infektion häufiger als in der Allgemeinbevölkerung.
- Psychiatrische Krankheit ist mit einem höheren Risiko für eine HCV-Infektion assoziiert.
- Es gibt Nachweise, dass das HCV den ZNS-Metabolismus direkt oder indirekt beeinträchtigt.
- Rezente Studien lassen vermuten, dass HCV in das ZNS eindringt und dort repliziert wird.

Neuropsychiatrische Nebenwirkungen der Therapie mit Interferon- α (IFN- α)

- Die Therapie ist assoziiert mit höherer Inzidenz von Stimmungsstörungen inklusive milder bis schwerer Depression, Müdigkeit, Schlafstörungen, Irritabilität, Störungen der kognitiven Fähigkeiten und Selbstmordgedanken.
- In geringerer Frequenz treten Manie, akute Verwirrung, psychotische Syndrome, Suizidversuche und impulsiv-aggressives Verhalten auf.
- Neuropsychiatrische Symptome wie Müdigkeit, Schlafstörungen, verminderter Appetit treten meist unmittelbar nach Behandlungsbeginn auf.

- Depression und kognitive Störungen entwickeln sich meistens zwischen der vierten und 24. Woche der Therapie, wobei die depressiven Symptome am intensivsten zwischen der achten und 16. Woche sind.
- IFN- α bewirkt Veränderungen im Serotonin-Metabolismus und Dopamin mag dabei eine wichtige Rolle in der Entwicklung von Depression und Müdigkeit einnehmen.

Risikofaktoren für eine Interferon- α -induzierte Depression oder Suizid

- Depression während früherer Interferon-Therapien
- Depressive Symptome vor Behandlungsbeginn
- Schlafstörungen vor Behandlungsbeginn
- Frühe vegetative Symptome wie Schlafstörungen und Appetitverlust während der Behandlung
- Stress und mangelnde soziale Unterstützung zu Behandlungsbeginn
- Genetische Faktoren
- Biomarker einer Entzündung vor Therapiebeginn
- Spezifische Risikofaktoren für einen Selbstmord während der Therapie sind unbekannt, aber es gibt keine Beweise dafür, dass eine frühere psychiatrische Krankheit allgemein ein Risiko darstellt.

Psychosoziales Management vor antiviraler Therapie

- Informationen sollten eingeholt werden bezüglich früherer psychiatrischer Krankheiten, einer aktuellen oder früheren Drogenabhängigkeit, Selbstmordversuchen und der allgemeinen psychosozialen Situation (Arbeit, Familie, Sozialkontakte, Krankheitsbewältigung).
- Im Fall einer psychiatrischen Komorbidität oder Drogenabhängigkeit ist ein interdisziplinäres Vorgehen notwendig (Hepatologe, Psychiater, Suchtspezialist).
- Informationen bezüglich möglicher psychischer Nebenwirkungen und deren Behandlungsoptionen sollen vermittelt werden.

Psychosoziales Management während und nach antiviraler Therapie

- Stimmungsveränderungen sollten in den ersten drei Monaten der antiviralen Therapie alle vier Wochen und dann zumindest alle zwölf Wochen bis zur zwölften Woche nach Therapieende beobachtet (monitiert) werden.
- Im Fall einer psychiatrischen Komorbidität oder einer Drogenabhängigkeit sollen mögliche psychiatrische Nebenwirkungen oder Veränderungen alle zwei bis vier Wochen innerhalb der ersten drei Monate einer antiviralen Therapie und dann alle vier bis sechs Wochen bis zur 12.–24. Woche nach Therapieende erfasst werden.
- Patienten mit Drogenabhängigkeit können mit IFN-basierten Therapien behandelt werden. Verglichen mit Standard-Indikationen haben Patienten mit Drogenabhängigkeit kein erhöhtes Risiko für ein (antivirales) Therapieversagen oder schwerere Depressionen während der Therapie.
- Patienten mit früheren psychiatrischen Störungen können mit IFN-basierten Therapien behandelt werden. Adäquat behandelte und beobachtete psychiatrische Patienten haben *kein* erhöhtes Risiko für eine schlechte Compliance, einen Therapieabbruch, eine schwere Depression während der Behandlung oder eine geringere Ansprechrate für anhaltende Virusfreiheit.

- Relative Kontraindikationen für eine IFN-basierte Therapie mit erforderlicher individueller Therapieentscheidung sind akute oder nicht behandelte psychiatrische Störungen und aktiver, fortbestehender und unkontrollierter i.v. Drogen-Abusus (wegen reduziertem virologischen Therapieerfolgs).
- Bei allen Patienten mit psychiatrischer Komorbidität und/oder Suchterkrankung ist eine interdisziplinäre Herangehensweise mit psychiatrischer Expertise empfohlen.

Management der psychischen Störungen und Prävention

- Symptome der Depression sprechen sehr gut auf serotonerge Antidepressiva an.
- Bei der Wahl des Antidepressivums sollen Medikamenteninteraktionen, die Leberfunktion und mögliche medikamenteninduzierte Hepatotoxizität oder andere Nebenwirkungen berücksichtigt werden. Die erste Wahl für eine akute Antidepressivatherapie ist Citalopram, zweite Wahl sind Escitalopram, Paroxetin, Mirtazapine, Sertralin und andere.
- Die Behandlung mit Antidepressiva soll für mindestens zwölf Wochen nach Therapieende beibehalten werden.
- Frühe Behandlung von Schlafstörungen wird empfohlen.
- Prophylaktische Behandlung mit Antidepressiva ist allgemein nicht empfohlen, außer bei HCV-Patienten mit einer früheren Anamnese einer Interferon-induzierten Depression und/oder Symptomen einer Depression unmittelbar vor einer IFN-Therapie.
- Escitalopram ist für die Prämedikation am besten untersucht und daher als erste Wahl für die prophylaktische antidepressive Behandlung aufgrund des niedrigen Risikos einer Medikamenteninteraktion empfohlen.

Neue antivirale und IFN- α -Therapien

- Die neuen Medikamente reduzieren nicht das Nebenwirkungsprofil von IFN und Ribavirin, können aber die Therapiedauer reduzieren und damit die assoziierten Nebenwirkungen.

- Aufgrund einer möglichen Medikamenteninteraktion neuer antiviraler Therapien mit Psychopharmaka kann die Behandlung von Depressionen schwieriger werden, mehr spezifische Daten/Studien dazu sind noch erforderlich.
- Neuere Medikamente, die eine interferonfreie Therapie ermöglichen, scheinen auch deutlich weniger bis keine negativen Nebenwirkungen auf die Psyche zu haben.

Fazit

Eine gute psychische Betreuung und neue Entwicklungen in der medikamentösen Therapie können der Hepatitis C ihren „Schrecken“ großteils nehmen und vielen Patienten eine sichere Behandlung mit hohem Therapieerfolg (Heilung) ermöglichen. ■

Literatur:

Häuser W: Psychosomatische Aspekte chronischer Lebererkrankungen. In: Moser G (Hg.): Psychosomatik in der Gastroenterologie und Hepatologie. Wien – New York: Springer, 2007

Schäfer M et al: Meeting Report: Hepatitis C infection, antiviral treatment and mental health: A European expert consensus statement. *J Hepatol* 2012; 57: 1379-1390

Autorin: Univ.-Prof. Dr. Gabriele Moser
Universitätsklinik für Innere Medizin III,
Klinische Abteilung für Gastroenterologie und
Hepatology, Spezialambulanz für
gastroenterologische Psychosomatik,
Medizinische Universität Wien

VICTRELIS®

boceprevir, MSD

DER ERSTE ORALE HEPATITIS C VIRUS PROTEASE INHIBITOR

**EINE ZUSÄTZLICHE ERFOLGSCHANCE BEI
DER BEKÄMPFUNG VON CHRONISCHER
HEPATITIS C (HCV) VOM GENOTYP 1 (G1)**

ANWENDUNGSGEBIETE

VICTRELIS® (Boceprevir, MSD) ist indiziert zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC)-Infektion vom Genotyp 1 in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung, die nicht vorbehandelt sind oder die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben.¹

Vor Verschreibung beachten Sie bitte die vollständige Fachinformation.

Fachkurzinformation siehe Seite 54

¹ Fachinformation VICTRELIS®, Stand: März 2013

² EKO, Stand: Mai 2013; Kein Einsatz bei Nullrespondern



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

® Registered Trademark

© Copyright 2010 Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA. All rights reserved.
05-14- INFC-1073900-0003. Erstellt: Mai 2013

In der gelben Box (RE1)²



VICTRELIS®
boceprevir, MSD

Update Gastroenterologie-Stoffwechsel 2013

Hepatitis-A- und Hepatitis-E-Virus-Infektion

Hepatitis-A-Virus(HAV)- und Hepatitis-E-Virus(HEV)-Infektionen werden als klassische Erreger einer akuten, selbstlimitierenden Virushepatitis subsumiert. Zudem treten sie aufgrund der fäkal-oralen Übertragung typischerweise als Infektionen bei Reisen in Ländern mit einem niedrigen Hygienestandard auf. Beim HEV konnten aber in den letzten Jahren vermehrt auch sporadische Infektionen in der westlichen Welt sowie chronische Verläufe bei immunsupprimierten Patienten beobachtet werden.



M. Schultheiß, Freiburg



R. Thimme, Freiburg

Hepatitis A

Das Virus und epidemiologische Daten

Das HAV ist ein einzelsträngiges RNA-Virus ohne Hüllmembran mit einer Länge von 27nm. Es gehört zur Familie der Picornaviridae, Genus Hepatovirus. Es sind vier verschiedene HAV-Genotypen beschrieben worden, die sich aber in einem Serotyp subsumieren lassen und im klinischen Bild nicht differieren. HAV repliziert in Hepatozyten. Das Virus tritt weltweit auf und wird fäkal-oral, oft über verunreinigtes Trinkwasser, übertragen. Ein endemisches Auftreten wird insbesondere in Regionen mit einem niedrigen sozio-

ökonomischen Standard und dementsprechend schlechteren Hygienestandards beobachtet. Hierzu werden u.a. Russland, Südostasien, Afrika sowie Süd- und Mittelamerika gerechnet. Dies erklärt auch die z.T. sehr hohen Seroprävalenzraten. So wird in diesen Regionen der Welt nach Infektion im Kindesalter in vielen Studien eine Erwachsenen-Prävalenz von bis zu 100% angegeben.¹

In der westlichen Welt ist seit Einführung der HAV-Impfung im Jahr 1992 ein deutlicher Rückgang von HAV-Erkrankungen und somit -Prävalenzen zu verzeichnen. So waren in Österreich

beispielsweise in der Gruppe der über 50-Jährigen 1991 noch 87% seropositiv;² bei der anhaltenden niedrigen Inzidenz sind heute wie in anderen westlichen Ländern Seroprävalenzraten im mittleren Erwachsenenalter von 10% anzunehmen.¹ Zudem treten die Infektionen in der westlichen Welt nicht mehr typischerweise im Kindesalter auf, sondern als sogenannte Reiseinfektion bei Rückkehrern von Reisen in Risikogebiete.

Klinik und Diagnostik

Bei Kindern sind HAV-Infektionen in der Regel subklinisch. Infizierte Erwachsene haben hingegen in 70–80% der Fälle Symptome. Dazu gehören im Prodromalstadium Übelkeit, Erbrechen, Fieber und Schwäche. Diese werden dann von den typischen Hepatitis-Symptomen wie Ikterus mit acholischem Stuhl und dunklem Urin sowie Juckreiz abgelöst. Häufig tritt eine Hepatomegalie auf, gelegentlich wird auch eine Splenomegalie oder Lymphadenopathie beobachtet. Extrahepatische Manifestationen scheinen insbesondere bei Patienten mit den seltenen protrahierten Verläufen aufzutreten.

KeyPoints

- HAV und HEV sind einzelsträngige RNA-Viren, die über eine fäkal-orale Übertragung akute Hepatitiden verursachen.
- Die HAV-Infektion gilt inzwischen als typische Reiseinfektion. Der breite Einsatz einer effektiven Impfung hat zum deutlichen Abfall der Prävalenz und klinischen Bedeutung beigetragen.
- Autochthones Auftreten der HEV-Infektion ist durch den Verzehr von infiziertem Fleisch verursacht. Chronische Verläufe der HEV-Infektion treten bei immunsupprimierten Patienten auf und können mit Ribavirin behandelt werden.

Hierzu werden eine Vaskulitis, Arthritis, aplastische Anämie und neurologische Erkrankungen gerechnet. Laborchemisch imponieren typischerweise sehr stark erhöhte Werte der Aspartat-Aminotransferase (AST), der Alanin-Aminotransferase (ALT) (über 1000U/dl) und des Bilirubins (über 10mg/dl). Eine fulminante Verlaufsform ist bei vorbestehenden Lebererkrankungen beschrieben worden. Eine chronische Hepatitis-C-Virusinfektion (HCV) gilt als Risikofaktor für besonders schwere und häufig letal verlaufende HAV-Infektionen. So entwickelten in einer Studie 7 von 17 HAV-HCV-koinfizierten Patienten ein fulminantes Leberversagen, 6 Patienten verstarben.³ Anders als bei einer schwangeren HEV-Patientin (s.u.) besteht bei einer HAV-Infektion kein direktes mütterliches Risiko. Allerdings ist die Rate an Schwangerschaftskomplikationen erhöht. Ein chronischer Verlauf einer HAV-Infektion ist nicht bekannt.

Als Goldstandard der Diagnostik gilt bei symptomatischen Patienten der Nachweis von Anti-HAV-IgM-Antikörpern. Diese sind mit Beginn eines Ikterus und bis zu 4–6 Monate nachweisbar (Abb. 1). Anti-HAV-IgG-Antikörper treten 1–2 Wochen später auf, bleiben aber jahre- bis lebenslang

nachweisbar. Alternativen, die aber keine klinische Bedeutung haben, sind der Nachweis der HAV-RNA in Serum, Stuhl, Körperflüssigkeiten oder einer Leberbiopsie. Wichtig ist allerdings der HAV-RNA-Verlauf im Stuhl betreffend die Infektiosität des Patienten. Die höchste Viruslast besteht etwa 2 Wochen vor Beginn des Ikterus, also noch in der Prodromalphase; etwa eine Woche nach Beginn der ikterischen Phase endet die HAV-RNA-Ausscheidung über den Stuhl und somit die Infektiosität des Patienten.

Therapie und Prävention

Es gibt keine spezifische Therapie der HAV-Infektion. Zunächst sollten supportive Maßnahmen erfolgen; bei älteren Patienten mit Begleiterkrankungen kann ein stationärer Aufenthalt notwendig werden. Bei fulminanten Verläufen, insbesondere im Zusammenhang mit einer HCV-Infektion, sollte frühzeitig die Indikation zu einer Lebertransplantation evaluiert werden. In aller Regel kommt es aber nach 3, spätestens 6 Monaten zur kompletten klinischen wie biochemischen Erholung.

Als Präventionsmaßnahme gilt die Expositionsprophylaxe in Risikogebieten. So sollte z.B. in Asien oder Afrika ent-

sprechend auf Trinkwasserhygiene geachtet werden. Des Weiteren steht seit Beginn der 1990er-Jahre eine auf inaktiviertem HAV basierende Impfung zur Verfügung. Diese gilt als gut verträglich und wird in Deutschland für Personen mit erhöhtem Expositionsrisiko, Personen mit Risikoprofil und Reisende in Endemiegebiete empfohlen. Aufgrund der guten Wirksamkeit als „Postexpositions-Prophylaxe“ ist auch in diesem Fall der Einsatz sinnvoll⁴ und die Gabe von Immunglobulinen nur für Ausnahmen vorbehalten.

Hepatitis E

Das Virus und epidemiologische Daten

Wie HAV ist auch HEV ein einzelsträngiges RNA-Virus mit einer Länge von 27–34nm. Es wird der Gattung Hepevirus in der Familie der Hepeviridae zugeordnet. Es besteht aus drei offenen Leserahmen, die für verschiedene Enzyme kodieren.⁵ Diese sind a) für die RNA-Replikation, b) für das Kapsid und c) für das Virion wichtig. Das Virus selbst ist nicht zytotoxisch, induziert aber eine humorale und zelluläre Immunantwort.⁶

Die Erstbeschreibung des HEV datiert aus dem Jahr 1983.⁷ Der sowjetische Virologe Balayan beobachtete akute

Charakteristika	Genotyp 1	Genotyp 2	Genotyp 3	Genotyp 4
Auftreten	epidemisch (und sporadisch)	epidemisch (und sporadisch)	autochthon	autochthon
geografische Verteilung	v.a. Asien	Mexiko/Afrika	weltweit	Südostasien
Träger	nur humanpathogen	nur humanpathogen	Zoonose (Schwein), humanpathogen	Zoonose (Schwein), humanpathogen
Übertragung	fäkal-oral	fäkal-oral	Fleischkonsum	Fleischkonsum
chronische Infektion	nein	nein	ja	?

Tab. 1: HEV-Genotypen

Hepatitis bei Soldaten in Afghanistan. Nach Selbstinfektion konnte er das Virus im eigenen Stuhl nachweisen. HEV wird in fünf Genotypen unterteilt. Diese unterscheiden sich gravierend in ihrem epidemiologischen Auftreten und Übertragungsmuster (Tab. 1). HEV 1, welches in Asien epidemisch vorkommt, und HEV 2, welches in Mexiko und Afrika auftritt, werden fäkal-oral über verunreinigtes Trinkwasser übertragen. Sie sind die typischen Erreger bei HEV-infizierten Patienten mit einer Reiseanamnese. HEV 3 dagegen verursacht auch sporadische Infektionen in der westlichen Welt. Die Übertragung erfolgt in der Regel über infiziertes und nicht ausreichend gekochtes Schweinefleisch. Ein besonderer Hotspot für HEV-seropositive Patienten und somit auch HEV-Infektionen wurde in Südwestfrankreich festgestellt, wo ein hoher Konsum von ungekochtem Wildfleisch stattfindet.⁸ Als weiterer Übertragungsweg wurden Blutprodukte bzw. Organtransplantate⁹ beschrieben. Auch HEV 4 ist eine Zoonose, die allerdings in Südostasien beheimatet ist. Irrelevant, da nicht humanpathogen, ist der bei Vögeln vorkommende Genotyp 5 (HEV 5).

Erscheinen Seroprävalenzraten von 30–80% in Entwicklungsländern aufgrund

des epidemieartigen Auftretens des HEV nachvollziehbar, so verwundert doch die hohe Durchseuchungsrate in der westlichen Welt. Eine US-Studie konnte bei 21% der untersuchten Population Anti-HEV-Antikörper nachweisen.¹⁰ Dies führt zur Vermutung, dass die allermeisten Infektionen subklinisch verlaufen.

Klinik und Diagnostik

Wie erwähnt, dürfte ein sehr hoher Prozentsatz von insbesondere HEV-3-Infektionen subklinisch verlaufen. Symptomatische Hepatitis werden hier insbesondere bei älteren Männern beschrieben.¹¹ HEV-1- und HEV-2-Infektionen verlaufen bei immunkompetenten Patienten als typische akute, selbstlimitierende Hepatitis. Neben einem Ikterus kommt es zu grippalen Allgemeinbeschwerden wie Fieber, Schwäche, Arthralgien und Myalgien. Neurologische Symptome wie Neuritis, Radikulitis oder ein Guillain-Barré-Syndrom können als extrahepatische Manifestationen selbst bei sonst klinisch blanden Verläufen auftreten. Wie bei anderen Hepatitis treten eine Hepato- und Splenomegalie auf. Laborchemisch zeigen sich typischerweise die Transaminasen, aber auch das Bilirubin, erhöht.

Schwere Verläufe sind eine Rarität, allerdings kann es insbesondere bei vorbestehenden Hepatopathien zu fulminanten Verläufen kommen. Auch schwangere Frauen sind gefährdet: Bei einer Infektion mit HEV 1 und HEV 2 im zweiten oder dritten Trimenon besteht eine hohe Mortalität.¹² Die WHO beschreibt bei ca. 20 Millionen HEV-Infektionen 57.000 Todesfälle jährlich.¹³

In den letzten Jahren wurden vereinzelt chronische Verläufe bei immunkompromittierten Patienten beschrieben.¹⁴ Als Risikogruppen gelten Patienten mit HIV-Infektion, nach Organtransplantation und unter Chemotherapie. Bis zu zwei Drittel der HEV-Infektionen bei organtransplantierten Patienten scheinen einen chronischen Verlauf zu nehmen.¹⁵ Dieser kann wie bei anderen chronischen Virushepatitis zur Leberfibrose und -zirrhose führen.¹⁶

Antikörper gegen das HEV-Virus können nach einer mehrwöchigen Inkubationszeit nachgewiesen werden. Somit kann die Diagnose wie bei der HAV-Infektion mit Beginn der klinischen Symptomatik ca. 4 Wochen nach Infektion mittels Bestimmung von Anti-HEV-IgM-Antikörpern gestellt werden. Anti-HEV-IgG-Antikörper treten verzögert auf, bleiben aber jahre- bis lebenslang nachweisbar (Abb. 1). Aufgrund fehlender Standardisierung der Testverfahren und somit stark schwankender Sensitivitäten und Spezifitäten ist der Antikörpernachweis aber umstritten und die Bestimmung der HEV-RNA in Serum oder Stuhl stellt bei begründetem Verdacht auf eine HEV-Infektion eine wichtige Alternative dar.

Therapie und Prävention

HEV-Infektionen bei immunkompetenten Patienten bedürfen in aller Regel allenfalls einer symptomatischen Behandlung. Bei schweren bis fulminanten Verläufen kann eine Therapie mit Ribavirin die Prognose verbes-

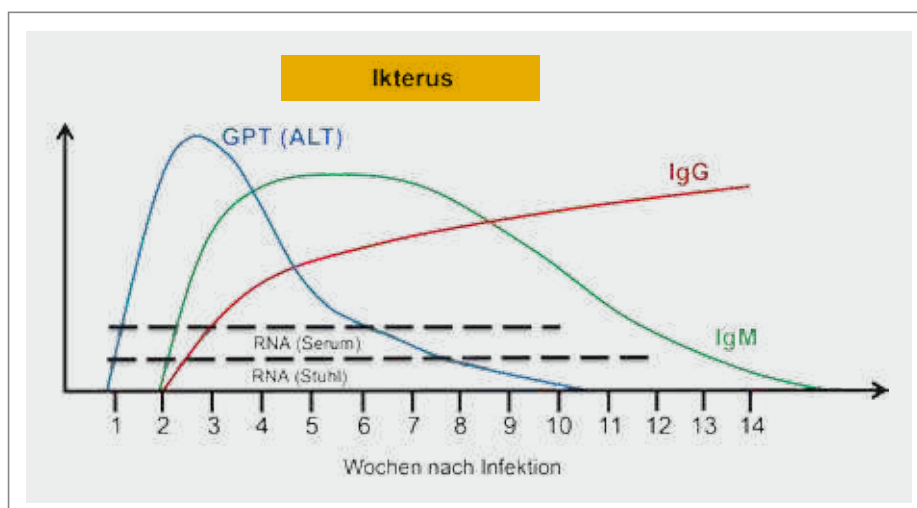


Abb. 1: Verlauf einer (akuten) HAV- und HEV-Infektion

	HAV	HEV
Auftreten	endemisch (3. Welt) und epidemisch/sporadisch (Westen)	epidemisch (3. Welt) und autochthon (Westen)
Übertragung	fäkal-oral	fäkal-oral (3. Welt) und Fleischverzehr (Westen)
chronische Infektion	nicht beschrieben	bei Immunsuppression
Diagnostik	Anti-HAV-Ak	Anti-HEV-Ak, HEV-RNA (Serum/Stuhl)
Therapie	symptomatisch	symptomatisch, bei Chronizität: Ribavirin
Impfung	seit 1992	seit 2012 (nur China)

Tab. 2: Gegenüberstellung HAV vs. HEV

sern.¹⁷ Als *Ultima Ratio* sollte eine Lebertransplantation in Betracht gezogen werden.

Auch bei der chronischen Verlaufsform wurde Ribavirin erfolgreich eingesetzt.¹⁸ Zunächst sollte aber, bei Vorliegen einer immunsuppressiven Behandlung, versucht werden, diese zu reduzieren. Hierdurch können schon etwa ein Drittel der Patienten das Virus eliminieren. Als mögliche therapeutische Alternative zu Ribavirin steht pegyliertes Interferon zur Verfügung.

Präventiv sollte natürlich ebenso die Expositionsprophylaxe in Risikogebieten beachtet, insbesondere auf eine entsprechende Trinkwasserreinheit geachtet werden. In unseren Breitengraden kann man eine Infektion mit HEV 3 durch ausreichendes Kochen oder Braten von Fleisch vermeiden.

Ein Impfstoff ist seit 2012 in China zugelassen.¹⁹ Dieser enthält Proteinsequenzen des zweiten offenen Lese Rahmens des Virusgenoms und scheint einen hohen Impfschutz zu gewähren.

Fazit (Tab. 2)

Die HAV-Infektion ist eine fäkal-oral übertragene Reiseinfektion. In Ländern mit niedrigem Hygienestandard besteht eine sehr hohe Durchseu-

chungsrate. Neben subklinischen Verläufen ist eine akute, selbstlimitierende Hepatitis die typische Verlaufsform. Fulminante Verläufe sind eine Rarität und dank einer effektiven und schon >20 Jahre praktizierten Immunisierung spielt die HAV-Infektion im klinischen Alltag nur eine geringe Rolle.

Die HEV-Infektion galt lange als Reiseinfektion und in unseren Breiten als absolute Ausnahme. Forschungsergebnisse der letzten Jahre haben aber zahlreiche neue Erkenntnisse gebracht. So konnten verschiedene Genotypen nachgewiesen, HEV 3 als Verursacher von autochthonen Infektionen nach dem Verzehr von infiziertem (Schweine-)Fleisch und chronische Verläufe bei immunsupprimierten Patienten identifiziert werden. Schwangere mit HEV-1- und HEV-2-Infektionen gelten als gefährdet für schwere Verläufe. Eine Impfung ist seit Kurzem in China zugelassen. ■

Literatur:

¹ Jacobsen KH: The global prevalence of hepatitis A virus infection and susceptibility: a systematic review. WHO, Immunization, Vaccines and Biologicals 2009; WHO/IVB/10.01
² Prodingler WM et al: Hepatitis A in Western Austria – the epidemiological situation before the introduction of active immunisation. Infection 1994; 22: 53-55

³ Vento S et al: Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. N Engl J Med 1998; 338: 286-290
⁴ Victor JC et al: Hepatitis A vaccine versus immune globuline for postexposure prophylaxis. N Engl J Med 2007; 357: 1685-1694
⁵ Ahmad I et al: Molecular virology of hepatitis E virus. Virus Res 2011; 161: 47-58
⁶ Suneetha PV et al: Hepatitis E virus (HEV)-specific T-cell responses are associated with control of HEV infection. Hepatology 2012; 55: 695-708
⁷ Balayan MS et al: Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. Intervirology 1983; 20: 23-31
⁸ Mansuy JM et al: Hepatitis E virus antibodies in blood donors, France. Emerg Infect Dis 2011; 17: 2309-2312
⁹ Schlosser B et al: Liver transplant from a donor with occult HEV infection induced chronic hepatitis and cirrhosis in the recipient. J Hepatol 2012; 56: 500-502
¹⁰ Kuniholm MH et al: Epidemiology of hepatitis E virus in the United States: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. J Infect Dis 2009; 200: 48-56
¹¹ Said B et al: Hepatitis C outbreak on cruise ship. Emerg Infect Dis 2009; 15: 1738-1744
¹² Bhatia V et al: A 20-year single-center experience with acute liver failure during pregnancy: is the prognosis really worse? Hepatology 2008; 48: 1577-1585
¹³ WHO Hepatitis E, Fact sheet N°280, Updated July 2013; online: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs280/en, zuletzt abgerufen 25. 11. 2013
¹⁴ Kamar N et al: Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. N Engl J Med 2008; 358: 811-817
¹⁵ Kamar N et al: Factors associated with chronic hepatitis in patients with hepatitis E virus infection who have received solid organ transplants. Gastroenterology 2011; 140: 1481-1489
¹⁶ Gerolami R et al: Chronic hepatitis E with cirrhosis in a kidney-transplant recipient. N Engl J Med 2008; 358: 859-860
¹⁷ Gerolami R et al: Treatment of severe acute hepatitis E by ribavirin. J Clin Virol 2011; 52: 60-62
¹⁸ Kamar N et al: Ribavirin therapy inhibits viral replication on patients with chronic hepatitis e virus infection. Gastroenterology 2010; 139: 1612-1618
¹⁹ Zhu FC et al: Efficacy and safety of a recombinant hepatitis E vaccine in healthy adults: a large-scale, randomized, double-blind placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2010; 376: 895-902

Autoren:
 Dr. Michael Schultheiß,
 Univ.-Prof. Dr. Robert Thimme
 Klinik für Innere Medizin II, Gastroenterologie,
 Hepatologie, Endokrinologie und Infektiologie
 Universitätsklinik Freiburg

UEGW 2013

Aktuelle Entwicklungen im Bereich der Gastroenterologie und Hepatologie

„What’s new in 2013?“ lautete der Titel eines Spezialsymposiums während der diesjährigen UEG Week, bei dem aktuelle Erkenntnisse und Entwicklungen präsentiert wurden. So ist nicht nur im Rahmen der Hepatitis-C-Therapie „Licht am Ende des Tunnels“ zu sehen, da das Ziel interferonfreier Therapien greifbar scheint, auch für Patienten mit inflammatorischen Darmerkrankungen ist eine Methode entwickelt worden, die die Vorhersage der Response auf eine Anti-TNF-Therapie zulässt.

„What’s new in hepatology?“

Mit der Einführung von Interferon (IFN) konnten erste Heilungserfolge in der Therapie von Patienten mit einer Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion erzielt werden, doch auch mit dem Zusatz von Ribavirin bestätigte sich, dass die Genotypen 2 und 3 wesentlich leichter erfolgreich zu therapieren sind als Genotyp 1, bei dem unter der Kombination immer noch eine relativ

hohe Rate an Non-Respondern zu verzeichnen war. Die Zulassung der ersten Proteaseinhibitoren (PI) Telaprevir und Boceprevir im Jahr 2011 sowie die Entwicklung von weiteren, direkt wirkenden antiviralen Substanzen (DAA), die sich derzeit in klinischen Phase-II/III-Studien befinden, waren der Anlass für Univ.-Prof. Dr. Michael Manns, Medizinische Hochschule Hannover, seinen Vortrag auf die HCV-Therapie zu fokussieren.

Die Einführung der Tripeltherapie mit pegyliertem IFN, Ribavirin und einem PI stellt zwar definitiv einen Meilenstein in der Geschichte der HCV-Therapie dar, bringt aber immer noch einige Nachteile mit sich: „Einerseits ist die Therapie mit Telaprevir und Boceprevir an ein engmaschiges Verabreichungsregime gebunden – die Einnahme erfolgt alle 8 Stunden zusammen mit fetthaltigen Nahrungsmitteln, andererseits sind wir immer noch mit dem Management von schweren, IFN-assoziierten Nebenwirkungen wie ausgeprägten Anämien und Leukopenien konfrontiert“, konstatierte Manns. Darüber hinaus ist hinlänglich belegt, dass eine anhaltende virologische Response (Sustained Virological Response, SVR) konsequenterweise mit einer Reduktion der Mortalitätsrate bei HCV-Patienten einhergeht.¹

Die Anforderungen an zukünftige HCV-Therapien bestehen demnach darin, dass sie zur SVR führen, einen Verzicht auf die IFN-Gabe ermöglichen und ein einfaches Applikationsregime sowie eine bessere Verträglichkeit aufweisen.

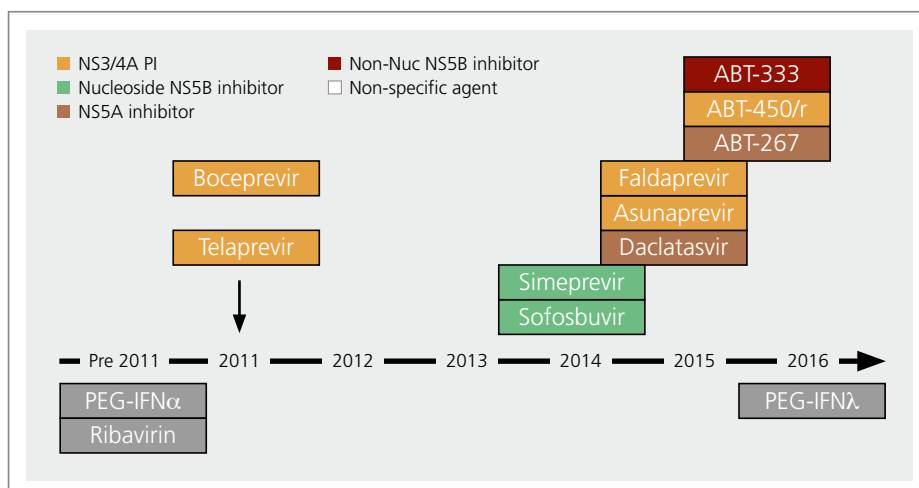


Abb. 1: Übersicht zu bereits zugelassenen bzw. zur voraussichtlichen Zulassung von direkt wirksamen antiviralen Substanzen in der HCV-Therapie; nach Manns M, 2013²

Zielgerichtete Therapie der HCV-Infektion

Zurzeit existieren drei therapeutische Möglichkeiten, wie mit einem direkten, zielgerichteten Ansatz an der Zelle die Replikation des HC-Virus gehemmt werden kann. Entsprechend ihrem Wirkmechanismus wurden in der Nomenklatur die Suffixe -previr (NS3/4A-Proteaseinhibitoren), -asvir (NS5A-Inhibitoren) bzw. -buvir (NS5B-Inhibitoren) den jeweiligen Substanzklassen zugeordnet.² „Die Zukunft geht in Richtung eines IFN-freien Regimes“, ist sich Manns sicher. Erste Daten von Patienten, die nach PI einen Relaps entwickelten, unterstützen diese Hypothese: Unter der dualen Kombination von Sofosbuvir und Daclatasvir konnten bereits in Woche 4 Response-raten von 100% verzeichnet werden.³ Abb. 1 gibt einen Überblick über die voraussichtliche Zulassung der vielversprechenden neuen Substanzen.

Ziele in der Therapie von CED

Zu den von Univ.-Prof. Dr. Jean-Frédéric Colombel, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, behandelten Kernthemen im Bereich der Gastroenterologie zählten neue Ansätze in der Therapie von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED). Azathioprin (AZA) ist eines der Standardmedikamente zur Behandlung von Morbus Crohn (CD), geht jedoch mit einer hohen Rate an Unverträglichkeiten und Non-Respondern von bis zu 50% einher. Dass auch der frühzeitige Einsatz innerhalb von 6 Monaten bzw. <8 Wochen nach Diagnose von CD im Sinne einer „beschleunigten Step-Care-“ im Gegensatz zur konventionellen „Step-up“-Therapie nur zu einer erhöhten Inzidenz an Nebenwirkungen, nicht aber zu besseren Outcomes führt, konnte in den Studien von Cosnes⁴ und Panes⁵ nachgewiesen werden. Ein heiß diskutiertes Konzept ist das Modell der „frühen Top-down-Therapie“. Basierend auf der Erfahrung, dass Kortikosteroide und Immunsuppressiva einer Krankheitsprogression nicht präventiv entgegenwirken, mit TNF-Antagonis-

ten jedoch beachtliche Remissionsraten sowie eine Reduktion von CD-bedingten Operationen und Hospitalisierungen bewirkt werden können, besteht die folgende Hypothese: Der frühzeitige Einsatz von TNF-Blockern in Kombination mit Immunsuppressiva könnte die beste Strategie sein, um bei Hochrisikopatienten mit hohem Progressionsrisiko langfristig optimale Outcomes zu erzielen. Akkurate prognostische Marker für eine adäquate Patientenselektion müssen jedoch erst entwickelt und die Hypothese in prospektiven Langzeitstudien bestätigt werden.⁶

Korrelation zwischen Remissionstiefe und 1-Jahres-Outcomes

Dass das Erreichen einer tiefen Remission in Woche 12, definiert als klinische Remission mit einem CDAI (Crohn's Disease Activity Index)-Wert <150 unter Adalimumab, mit einer anhaltenden mukosalen Heilungsrate in Woche 52 einhergeht, konnte bereits in der EXTEND-Studie⁷ gezeigt werden. In einer explorativen Untersuchung von Colombel et al⁸ wurde überprüft, ob diese Ergebnisse auch einem kombinierten Endpunkt, bestehend aus klinischer und endoskopisch bestätigter Remission, standhalten: Dabei konnte festgestellt werden, dass die Raten an tiefen Remissionen bei jenen Patienten mit einer Krankheitsdauer ≤ 2 Jahre sowohl in Woche 12 als auch in Woche 52 am höchsten waren (jeweils 33%). Bei jenen Patienten, die in Woche 52 eine tiefe Remission aufgewiesen haben, waren signifikant weniger Dosisanpassungen sowie CD-bedingte Hospitalisierungen und Operationen erforderlich als bei jenen ohne Vorliegen einer tiefen Remission. „Diese Studie zeigt, dass man sich für die Beurteilung einer Mukosaheilung nicht allein auf das Vorliegen klinischer Symptome verlassen soll und untermauert den Wert einer endoskopischen Bestätigung“, fasste Colombel zusammen.

Vorhersage des Ansprechens auf eine Anti-TNF-Therapie

Auch im Bereich der Diagnostik folgt die Entwicklung dem Trend in Rich-

tung einer personalisierten Therapie bei CED: Univ.-Prof. Dr. Markus Neurath, Universität Erlangen-Nürnberg, stellte u.a. die vielversprechende Methode der molekularen In-vivo-Bildgebung zur Darstellung der mukosalen Expression von membrangebundenem TNF (mTNF) in Kombination mit konfokaler Laserendomikroskopie (CLE) vor. Die Methode wurde entwickelt, um im Rahmen einer Koloskopie bei potenziellen Kandidaten das Ansprechen auf eine Anti-TNF-Therapie vorherzusagen. Nachdem therapeutische Antikörper ihre immunsuppressiven Effekte über die Bindung an mTNF-exprimierenden Mukosazellen der Darmschleimhaut entfalten, wurde mit einem neu entwickelten fluoreszierenden Anti-TNF-Antikörper (FITC-Adalimumab) anhand der Fluorescein-Expression das Vorliegen von mTNF-exprimierenden Zellen via CLE-gelenkte Untersuchung ermittelt. Bei den 15 Patienten mit der Indikation für eine Adalimumab-Therapie fand sich eine signifikante Korrelation zwischen der Zahl an detektierten mTNF-exprimierenden Zellen und dem Therapieansprechen, wobei die Höhe der mTNF-Expression in direkt proportionalem Verhältnis zum Ausmaß der Response stand. Diese Untersuchungsmethode geht mit einer hohen Sensitivität, Spezifität und Genauigkeit einher (90, 93 bzw. 91%). Erstmals liegen damit Daten vor, die bezeugen, dass das Potenzial für eine Vorhersage des therapeutischen Ansprechens auf Anti-TNF-Antikörper gegeben ist.⁹ ■

Literatur:

- ¹ Van der Meer AJ et al, *JAMA* 2012; 308: 2584-2593
- ² Manns M, von Hahn T, *Nat Rev Drug Discov* 2013; 12: 595-610
- ³ Sulkowski MS et al, *EASL* 2013, abstract 1417
- ⁴ Cosnes J et al, *Gastroenterology* 2013; 145: 758-765.e2
- ⁵ Panes J et al, *Gastroenterology* 2013; 145(4): 766-774.e2
- ⁶ Ordás I et al, *Gut* 2011; 60: 1754-1763
- ⁷ Rutgeerts P et al, *Gastroenterology* 2012; 142: 1102-111.e2
- ⁸ Colombel JF et al, *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013 doi: 10.1016/j.cgh.2013.06.019, epub ahead of print
- ⁹ Atreya R et al, *ECCO* 2012; poster P209

Bericht: Mag. Dr. Anita Schreiberhuber

Quelle: UEGW 2013, 12.–16. Oktober 2013, Berlin, Special Symposium „What's new in 2013?“, 14. Oktober 2013, Berlin

UEGW 2013

Colitis ulcerosa: attraktive Therapieoptionen durch die Einführung neuer TNF-Antagonisten

Den Herausforderungen und Zielen im Bereich der Colitis-ulcerosa-Therapie waren einige herausragende Vorträge während der diesjährigen UEG Week gewidmet. „Wie kann die Lebensqualität der Patienten unter bestmöglichem Einsatz der verfügbaren Therapieoptionen optimiert werden?“, lautete eine der zentralen Fragen, zu deren Beantwortung mögliche Ansätze präsentiert wurden.

Mit der Einführung von TNF- α -Antagonisten wurde das Armamentarium in der Therapie der Colitis ulcerosa (UC) entscheidend erweitert. Im Jahr 2006 wurde mit Infliximab die erste Anti-TNF-Substanz für die Behandlung von moderater bis schwerer UC zugelassen. Mittlerweile sind einige weitere TNF- α -Antagonisten auf dem Markt verfügbar, darunter der 2012 zugelassene humane monoklonale IgG1 κ -Antikörper Golimumab, der den Vorteil einer subkutanen Anwendung bietet.

Ziele in der Colitis-ulcerosa-Therapie

Als relevante Herausforderungen in der UC-Therapie erwähnte Univ.-Prof. Dr. Silvio Danese, Direktor des Research and Cure Centre for Inflammatory Bowel Disease, Istituto Clinico Humanitas, Mailand, Italien, die Gewährleistung einer systemischen Wirksamkeit, die mit einem positiven Langzeitoutcome einhergeht, eine kontinuierliche Krankheitskontrolle ermöglicht und zu einer Reduktion von UC-bedingten Kolektomien und Hospitalisierungen führt. So konnte für den ersten verfügbaren Antikörper Infliximab (IFX) in einer gepoolten Analyse¹ der beiden Studien ACT 1 und 2 nachgewiesen werden, dass die

Gabe von IFX gegenüber Placebo zur Reduktion des absoluten Risikos für Kolektomien im Ausmaß von 7% führt. Ebenso wurden unter IFX signifikant weniger Hospitalisierungen (40 vs. 20; $p=0,003$) und UC-bedingte Operationen (34 vs. 21; $p=0,03$) pro 100 Patientenjahre verzeichnet.

Frühe Response ist prädiktiv für den Langzeitverlauf

Bereits in ACT 1 und 2 konnte gezeigt werden, dass der Nachweis einer klinischen Response in Woche 8 mit einer größeren Wahrscheinlichkeit für Aufrechterhaltung auch in den Wochen 30 und 54 einhergeht.² Das Design bei den Golimumab-Induktions- und Maintenancestudien^{3,4} ist in diesem Zusammenhang besonders interessant, als bereits in Woche 6 in Hinsicht auf das Maintenance-Potenzial der Substanz die Responserate erfasst wurde. Die Response wurde im Verlauf alle 4 Wochen kontrolliert und es wurde eine Aufrechterhaltung bis zur Woche 54 bei beiden Gruppen (100mg: 49,7%, 50mg: 47,0%) verzeichnet.⁴ „Während in der Vergangenheit Anti-TNF-Substanzen bei UC nur als Rescue-Medikation Anwendung fanden, setzen wir sie inzwischen zunehmend früher

auch bei mittelschwerer UC ein“, erläuterte Danese. Univ.-Prof. Dr. Geert D’Haens, Inflammatory Bowel Disease Centre, Academic Medical Centre, Amsterdam, sieht den Vorteil der Verfügbarkeit von TNF- α -Antagonisten darüber hinaus auch darin, dass Methotrexat keine effektive Therapie für UC-Patienten darstellt, und empfiehlt Cyclosporin u.a. aufgrund der kumulativen Nephrotoxizität maximal für einen passageren Einsatz. Kortikosteroide gehen nur bei 40% der UC-Patienten mit einer ausreichenden und bei 30% mit einer partiellen Effektivität einher.⁵ „Für Patienten mit moderater oder schwerer UC, die eine Steroidintoleranz aufweisen oder keine Response zeigen, stellt Golimumab eine attraktive neue Therapieoption dar“, äußerte sich D’Haens zum Stellenwert der TNF-Antikörper in der UC-Therapie. ■

Literatur:

- ¹ Sandborn W et al, *Gastroenterology* 2009; 137: 1250-1260
- ² Rutgeerts P et al, *N Engl J Med* 2005; 35: 2462-2476
- ³ Sandborn W et al, *Gastroenterology* 2013; doi: 10.1053/j.gastro.2013.05.048
- ⁴ Sandborn W et al, *Gastroenterology* 2013; doi: 10.1053/j.gastro.2013.06.010
- ⁵ Jakobovits SL, Travis S, *Br Med Bull* 2005; 75-76: 131-144

Bericht: Mag. Dr. Anita Schreiberhuber

Quelle: UEGW 2013, 12.–16. Oktober 2013, Berlin

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

MC/CU

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

päd.
MC/CU



Helfen Sie Ihren Patienten ...



... ihre Welt wieder zu entdecken

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

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

* Bei unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit/Kontraindikation
bzgl. konventioneller Therapie. Details siehe Fachkurzinformation auf Seite 54.

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

Update Gastroenterologie-Stoffwechsel 2013

Therapie bei CED: Immunsuppressiva, Anti-TNF und Neues

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) haben vor allem in den Industrieländern Europas und in Amerika in den letzten Jahrzehnten deutlich zugenommen. So werden in Europa etwa 600–800 CED-Patienten pro 100.000 Einwohner hochgerechnet, wobei die Erkrankung bei Männern und Frauen gleich häufig auftritt.



R. Koch, Innsbruck

Allein diese so unterschiedliche Prävalenz der Erkrankung in Industrie- und Schwellenländern hebt die Bedeutung des Lebensstils, insbesondere der Ernährung, in der Entstehung und Pathogenese der Erkrankung hervor. So spielt die Zusammensetzung der intestinalen Mikrobiota eine essenzielle Rolle. Als zweiter wesentlicher Faktor dieser Erkrankung lassen sich multiple genetische Veränderungen, die hauptsächlich das Immunsystem des Darms betreffen, beschreiben. So kann vermutlich bei Personen mit entsprechender genetischer Disposition über das gestörte Zusammenspiel zwischen dem Immunsystem und den Bakterien des Darms eine CED entstehen.

Ansätze der CED-Therapie

Die Therapie der CED ist prinzipiell über zwei Angriffspunkte möglich (Abb. 1): erstens über die Beeinflussung der intestinalen Mikrobiota und zweitens über die Suppression des Immunsystems. Die Modifikation der Darmflora kann über die Gabe eines Antibiotikums, von Prä- und Probiotika oder über eine parenterale oder totale enterale Ernährungstherapie erfolgen. Letztendlich bewirkt auch die Anlage eines Stomas durch das Ableiten des Darminhaltes vor allem eine Veränderung der intestinalen Mi-

krobiota. So konnte bereits vor vielen Jahren gezeigt werden, dass sich eine entzündete Darmschleimhaut nach Anlage eines vorgeschalteten Stomas erholen kann und durch neuerlichen Kontakt mit Stuhl und der darin enthaltenen Mikrobiota die Entzündung wieder ausgelöst werden kann. Letztendlich erscheinen nun auch einige Studien zum Thema Stuhltransplantation, wobei hier die intestinale Mikrobiota des CED-Patienten durch die eines geeigneten Spenders ersetzt wird. Die Stuhltransplantation lässt derzeit noch viele Fragen offen und ist aus diesem Grund für den Einsatz außerhalb von klinischen Studien nicht geeignet. Diese Therapieformen sind jedoch nicht so effektiv wie die Beeinflussung des Immunsystems. Eine der gängigsten Therapieformen stellt die Kortisontherapie dar. Da die CED eine chronische Erkrankung ist und Kortison zahlreiche Nebenwirkungen aufweist, sollte diese Therapie nur kurzzeitig verwendet werden und frühzeitig auf eine immunsuppressive Therapie (IMM) mittels Thiopurinen wie Azathioprin (AZA) und 6-Mercaptopurin (6MP) oder auch Methotrexat (MTX) sowie Anti-TNF-Blockern wie Infliximab (IFX) oder Adalimumab (ADA) und die bei uns (noch) nicht zugelassenen Anti-TNF-Blocker Certolizumab und Golimumab gewechselt werden.

Anti-TNF-Monotherapie versus Combotherapie

Die Rate der Patienten, welche eine klinische Remission oder sogar Mukosaheilung erreichen, ist bei Kombination von Anti-TNF-Blockern mit AZA höher als bei AZA oder Anti-TNF-Monotherapie. Wie bereits in der SONIC-Studie beim direkten Vergleich von AZA, IFX und AZA+IFX gezeigt werden konnte, erreichen 30% der Patienten mit AZA, 44% der IFX-Monotherapiegruppe verglichen mit 57% der Patienten mit AZA+IFX-Kombinationstherapie eine klinische Remission. Eine Mukosaheilung wurde bei 17%, 30% und 44% bei AZA, IFX und AZA+IFX erreicht. Diese Daten heben eindeutig den Vorteil einer Combotherapie hervor, jedoch muss kritisch bemerkt werden, dass von acht mit einer AZA+IFX-Kombinationstherapie behandelten Patienten nur ein einziger von der Combotherapie profitierte, bei vier Patienten eine IFX-Monotherapie ausreichend gewesen wäre, sodass sie unnötigerweise dem Nebenwirkungsprofil der Kombinationstherapie ausgesetzt waren. Bei drei Patienten brachte die Kombinationstherapie bis auf das erhöhte Nebenwirkungsrisiko keinen Erfolg. Die von Jonek auf der UEGW 2013 präsentierte Metaanalyse, welche sich mit der Frage beschäftigte, ob bei

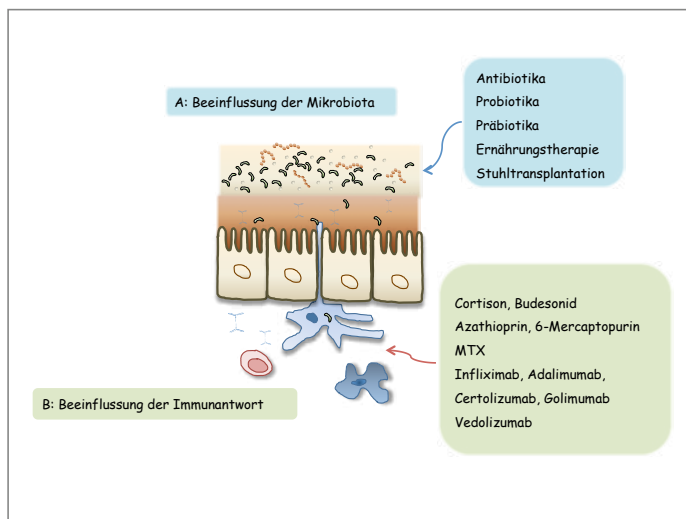


Abb. 1: CED wird durch ein gestörtes Zusammenspiel zwischen Mikrobiota und prädisponiertem Immunsystem getriggert; somit ergeben sich mehrere Therapieoptionen

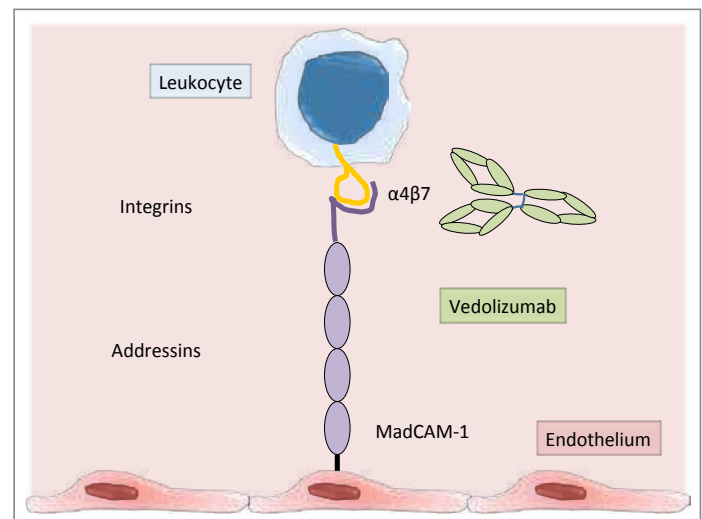


Abb. 2: Wirkmechanismus von Vedolizumab auf die α4β7-Integrin-MadCAM-1-Bindung

Beginn einer Anti-TNF-Blocker-Therapie die vorbestehende immunsuppressive Therapie weiterlaufen sollte, zeigte keinen positiven Effekt für die Fortführung dieser Therapie. Insbesondere bei der Kombination mit ADA gibt es keine überzeugenden Daten, die für eine Fortführung der IMM sprechen.

Früher Beginn der Anti-TNF-Therapie: pro und contra

Ein weiterer Faktor, der den progressiven Krankheitsverlauf positiv beeinflussen könnte, ist der frühe Beginn einer immunsuppressiven Therapie. Zwar konnte Markowitz in seiner 2000 in „Gastroenterology“ veröffentlichten Arbeit bei Kindern bei frühem Beginn einer Thiopurintherapie eine signifikante Verminderung der Rezidivrate nachweisen. Die beiden rezent in derselben Zeitschrift veröffentlichten Arbeiten bei Erwachsenen konnten jedoch keinen signifikanten Vorteil nachweisen. Die Hypothese, dass eine frühzeitige Kombinationstherapie einen Vorteil für Patienten bringt, versuchte D’Haens in seinem Step-up- versus Top-down-Vergleich zu belegen. Zwar zeigte die Gruppe der Crohn-Patienten, welche im Sinne der Top-down-Therapie frühzeitig bereits maximal therapiert wurden, im ersten Jahr einen signifikanten Vorteil

in Bezug auf die klinische Remission, nach spätestens zwei Jahren war dieser Vorteil allerdings nicht mehr nachweisbar. Das entscheidende Problem beim frühzeitigen Beginn einer immunsuppressiven Therapie ist die fehlende Möglichkeit, Patienten mit einem benignen Verlauf sicher von denen mit einem ungünstigen Verlauf unterscheiden zu können. So konnte Hendriksen anhand der IBSEN Study Group bei M. Crohn über einen fünfjährigen Zeitraum hinweg zeigen, dass etwa 44% der Patienten lediglich einmal einen Erkrankungsschub und in weiterer Folge keine wesentlichen Beschwerden mehr hatten. Bei Patienten der IBSEN Study Group mit Colitis ulcerosa waren es sogar 55%. Diese Patienten wären vermutlich bei einer frühen intensivierten immunsuppressiven Behandlung übertherapiert und unnötigerweise mit deren erhöhtem Nebenwirkungsprofil konfrontiert.

Optionen bei Therapieversagen

Die Rate des primären Versagens einer Therapie mit Anti-TNF-Blockern beträgt in klinischen Studien bis zu 40%, in klinischen Serien etwa 10–20%. Ein langer Krankheitsverlauf, Rauchen sowie mehrere genetische Mutationen prädisponieren das Auftreten eines primären Versa-

gens. Ein Wirkungsverlust tritt bei 23–46% der Patienten mit initialem Ansprechen nach zwölf Monaten auf. Nach Ausschluss anderer Ursachen für die Symptomverschlechterung, wie einer *Clostridium-difficile*- oder Zytomegalievirus(CMV)-Infektion, ist die Therapieintensivierung oder der Wechsel auf einen anderen Anti-TNF-Blocker zu erwägen. Diese Entscheidung kann aufgrund der klinischen Einschätzung oder mithilfe von Talspiegel- und Antikörperbestimmung erfolgen. In diesem Zusammenhang muss erwähnt werden, dass, wie die Arbeitsgruppe um Rutgeerts gezeigt hat, in 28% der Fälle die ATI (Antibodies to Infliximab) nur transient und in weiteren Kontrollen nicht mehr nachweisbar waren. Bei Patienten mit transienten ATI war nur in 13% der Wechsel auf einen anderen Anti-TNF-Blocker notwendig. Prinzipiell ist die Intensivierung der Anti-TNF-Therapie zwar die kostenintensivere Maßnahme, aber dem Wechsel auf einen anderen Anti-TNF-Blocker aufgrund des besseren Ansprechens vorzuziehen. So konnte in einer retrospektiven Analyse von Katz durch Dosisintensivierung sowie Intervallverkürzung bei Wirkungsverlust unter der Standard-IFX-Therapie bei 77% sowie 66% der Patienten eine klinische Remission erreicht werden.

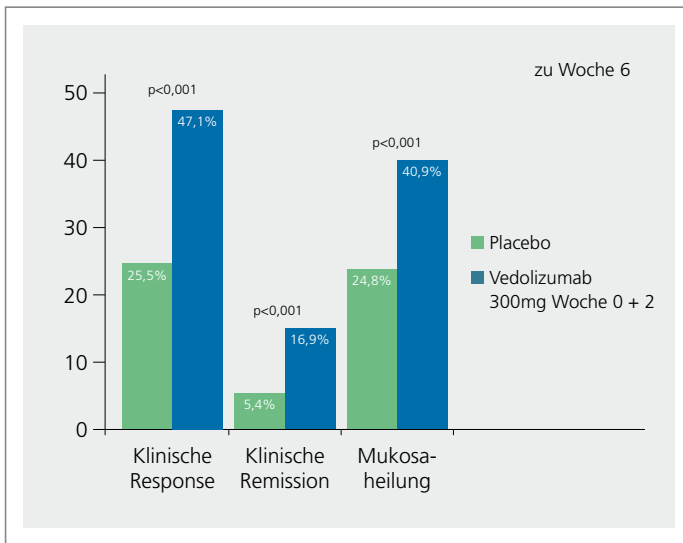


Abb. 3a: Ergebnis bezogen auf klinisches Ansprechen, klinische Remission und Mukosaheilung zu Woche sechs nach einer Induktionstherapie mit Vedolizumab 300mg zu Woche 0 und 2 bei Colitis ulcerosa

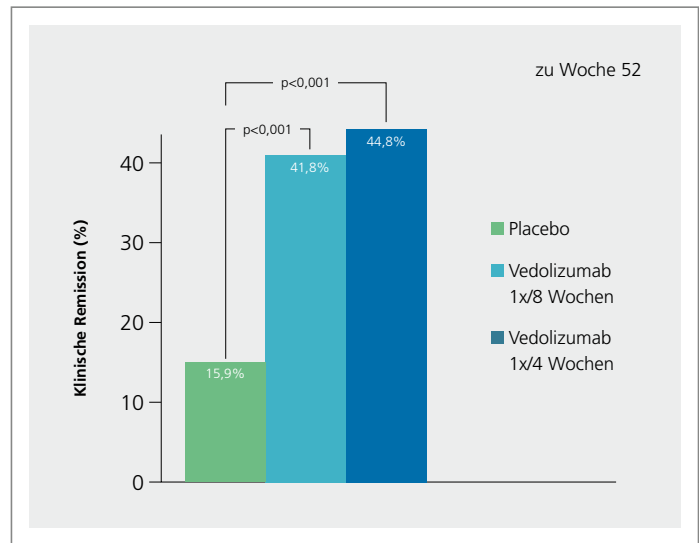


Abb. 3b: Klinische Remission bei Colitis ulcerosa zu Woche 52 unter Vedolizumab-Erhaltungstherapie; Placebo verglichen mit Vedolizumab alle 8 Wochen verglichen mit Vedolizumab alle 4 Wochen

Neue Therapieoptionen

Auf der Suche nach neuen Therapieoptionen präsentierte sich die selektive Blockade der Adhäsionsmoleküle als erfolgversprechender neuer Ansatz in der Therapie der CED. Die Adhäsion der Leukozyten im Gefäßsystem ist ein Prozess, der mehrere Stufen durchläuft. So werden die Immunzellen im Blut zuerst durch die Interaktion mit Selektinen abgebremst. Vom Ort der Entzündung sezernierte Chemokine aktivieren in weiterer Folge Integrin an der Oberfläche der Leukozyten. Durch die Bindung von $\alpha 4\beta 7$ -Integrin an MadCAM-1 (Mucosal addressin Cellular Adhesion Molecule 1) entsteht eine enge Bindung der Immunzelle an die Endothelzelle, welche letztendlich die Diapedese der Immunzelle durch die endothelialen Poren erlaubt (Abb. 2).

Einer der ersten zugelassenen Antikörper, der diese Interaktion blockierte, war Natalizumab. Die unselektive Hemmung gegen $\alpha 4$ -Integrin erlaubte es diesem Antikörper, auch die Interaktion von $\alpha 4\beta 1$ -Integrin an VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule 1) zu hemmen, was seinen Einsatz neben der CED auch bei der multiplen Sklerose ermöglichte. Natalizumab stellte

seine Wirksamkeit in mehreren klinischen Phase-III-Studien wie ENACT und ENCORE unter Beweis. Die Sicherheitsdaten der klinischen Studien präsentierten Natalizumab anfänglich als gut verträgliche Substanz, jedoch zeigten sich schon bald die ersten schweren, teils letal verlaufenden Fälle von progressiver multifokaler Leukenzephalopathie (PML). Aus diesem Grund wurde der Einsatz dieser Substanz streng reglementiert, wobei sie in Europa für CED keine Zulassung erhielt.

Der humanisierte Antikörper Vedolizumab hemmt ausschließlich die darm-spezifische Bindung von $\alpha 4\beta 7$ -Integrin an MadCAM-1. Aus diesem Grund scheint dieser Antikörper für die Therapie von CED besonders geeignet zu sein. Die von Brian Feagan rezent im NEJM veröffentlichte randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie (GEMINI 1) beschreibt die Wirkung von Vedolizumab in der Induktion sowie der Erhaltung bei Patienten mit Colitis ulcerosa. Diese Studie beinhaltet zwei Kohorten. Die erste Kohorte umschloss 374 Patienten mit moderatem bis schwerem Schub einer Colitis ulcerosa, definiert durch einen MAYO-Score (null bis maximal

zwölf Punkte) von über sechs Punkten. Diese Kohorte erhielt am Tag 1 und am Tag 15 jeweils 300mg Vedolizumab oder Placebo intravenös. Als primärer Endpunkt wurde das klinische Ansprechen (Response) zu Woche sechs bestimmt. Um für die Erhaltungsstudie die geforderte Patientenzahl zu erreichen, wurde eine zweite ähnliche Kohorte, bei welcher Vedolizumab jedoch unverblindet verabreicht wurde, hinzugezogen. Die Patienten erhielten im ersten Arm Vedolizumab alle vier Wochen, im zweiten Arm alle acht Wochen, im dritten Placebo für 52 Wochen. Der primäre Endpunkt für die Erhaltungstherapie wurde als klinische Remission zu Woche 52 definiert.

Die Ansprechrate zu Woche sechs betrug 47,1% in der Vedolizumab-Gruppe und 25,5% in der Placebogruppe ($p < 0,001$), wobei eine klinische Remission nur bei 16,9% in der Vedolizumab- und bei 5,4% in der Placebogruppe erreicht wurde ($p = 0,001$). Zu Woche 52 waren von den Patienten beider Kohorten, welche zu Woche sechs ein klinisches Ansprechen zeigten und somit Vedolizumab als Erhaltungstherapie erhielten, mehr als 40% in klinischer Remission. So waren 41,8% der Patienten mit Vedolizumab in acht-

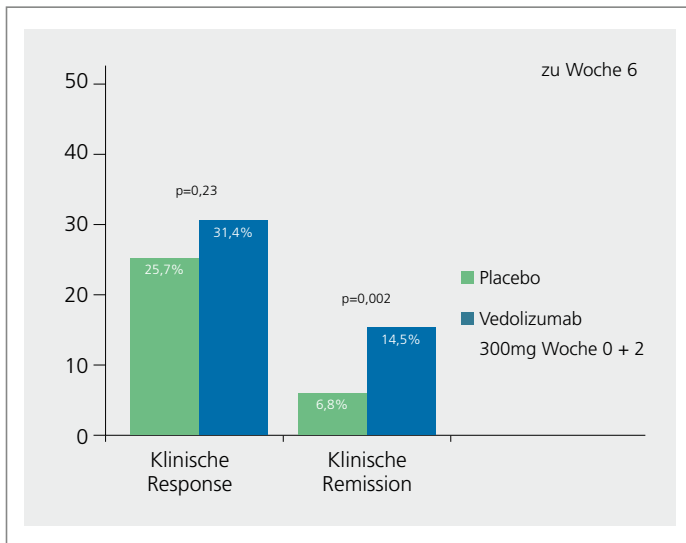


Abb. 4a: Ergebnis bezogen auf klinisches Ansprechen, klinische Remission und Mukosaheilung zu Woche 6 nach einer Induktionstherapie mit Vedolizumab 300mg zu Woche 0 und 2 bei M. Crohn

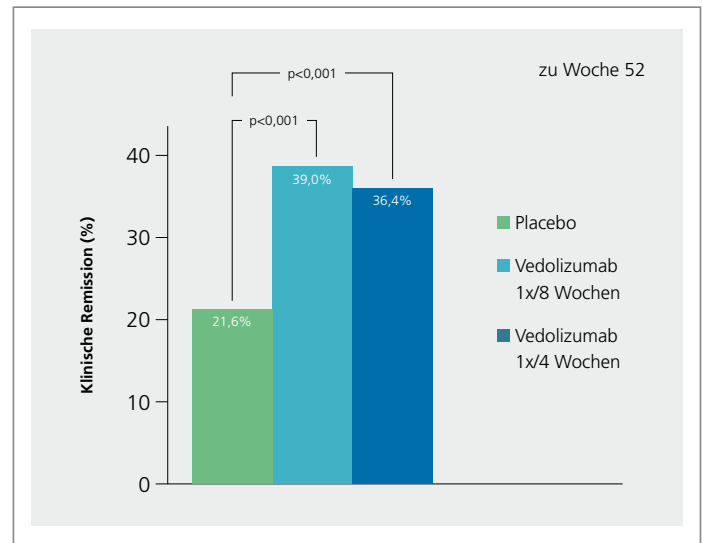


Abb. 4b: Klinische Remission bei M. Crohn zu Woche 52 unter Vedolizumab-Erhaltungstherapie; Placebo verglichen mit Vedolizumab alle 8 Wochen verglichen mit Vedolizumab alle 4 Wochen

wöchigem Abstand sowie 44,8% der Patienten mit Vedolizumab in vierwöchigem Abstand verglichen mit 15,9% der Patienten mit Placebo in klinischer Remission (Abb. 3a und 3b).

Die Wirkung von Vedolizumab in der Induktion sowie der Erhaltung bei Patienten mit einem moderaten bis schweren Schub bei M. Crohn (GEMINI 2) wurde ebenfalls im NEJM publiziert. Der Studienaufbau mit den beiden Kohorten war ähnlich zu GEMINI 1. Die Ansprechrate zu Woche sechs betrug 31,4% in der Vedolizumab-Gruppe und 25,7% in der Placebo-Gruppe (p<0,001), wobei eine klinische Remission nur bei 14,5% in der Vedolizumab- und bei 6,8% in der Placebogruppe erreicht wurde (p=0,001). Zu Woche 52 konnte bei 39,0% in der Gruppe der Patienten mit Vedolizumab in achtwöchigem Abstand sowie bei 36,4% in der Gruppe der Patienten mit Vedolizumab in vierwöchigem Abstand verglichen mit 21,6% bei Placebo eine Remission erreicht werden (Abb. 4a und 4b).

Das mit Spannung erwartete Profil unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) unterschied sich erfreulicherweise nicht wesentlich von der Place-

bogruppe. Allerdings ist der Beobachtungszeitraum dieser Studie sicherlich noch zu kurz, um verlässliche Aussagen über das UAW-Profil treffen zu können. Bemerkenswert ist jedoch, dass bis Februar 2013 ungefähr 3.000 Patienten Vedolizumab für median 18,8 Monate erhielten, von denen bisher bei keinem die Symptome einer PML nachgewiesen werden konnten. In diesem Zusammenhang muss erwähnt werden, dass mit Natalizumab therapierte Patienten für PML eine Inzidenz von einem Fall pro 500 Patienten bei <24-monatiger Therapie ohne weitere immunsuppressive Therapie sowie einem Fall pro 150 Patienten bei >24-monatiger Therapie mit weiterer immunsuppressiver Therapie zeigten. Somit scheint durch die selektive Blockade der darmspezifischen Bindung von α4β7-Integrin an MadCAM-1 das neurologische Problem der PML, welches schließlich Natalizumab zumindest in Europa in der Therapie der CED zu Fall brachte, erfolgreich vermeidbar zu sein.

Fazit

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich mittels einer Kombinationstherapie mit Anti-TNF-Blockern und Thiopurinen wohl bei den meisten Pa-

tienten eine klinische Remission sowie eine Mukosaheilung erreichen lassen. Bei vielen Patienten reicht jedoch eine Monotherapie mit Thiopurinen oder Anti-TNF-Blockern aus. Ein frühzeitiger Beginn mit einer immunsuppressiven Therapie besitzt sicherlich das Potenzial, den Krankheitsverlauf positiv zu beeinflussen. Wir können jedoch bis heute nicht mit Sicherheit zwischen Patienten unterscheiden, die einen komplizierten oder einen benignen Verlauf einnehmen. Bei Wirkungsverlust einer Therapie mit einem Anti-TNF-Blocker sollte, abhängig von der klinischen Einschätzung, eine Dosisintensivierung oder eine Intervallverkürzung dem Wechsel auf einen anderen Anti-TNF-Blocker vorgezogen werden. Als Entscheidungshilfe können die Bestimmung von Talspiegeln und der Anti-TNF-Antikörper hilfreich sein. Vedolizumab scheint aufgrund seines neuen Wirkungsmechanismus unser Armamentarium gegen die CED zu erweitern. ■

Autor: Univ.-Prof. Dr. Robert Koch
 Univ.-Klinik f. Innere Medizin I
 Gastroenterologie, Endokrinologie und Stoffwechsel
 Medizinische Universität Innsbruck

Update Gastroenterologie-Stoffwechsel 2013

Bildgebung bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED)

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen nehmen weltweit zu. Die Inzidenz liegt in Mitteleuropa zwischen 5 bis 10/100.000 Einwohner. Die Prävalenz beträgt 50 bis 100/100.000 Einwohner. Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Diagnose liegt bei 29 Jahren.



W. Jaschke, Innsbruck

Die Erstdiagnose einer CED wird heute überwiegend endoskopisch gestellt. Da die CED eine in Schüben verlaufende, bis dato nicht heilbare Erkrankung ist, die den gesamten Gastrointestinaltrakt befallen kann, sind bei den meisten Patienten mehrere Wiederholungsuntersuchungen notwendig. Die Wiederholungsuntersuchungen sind eine Domäne der bildgebenden Diagnostik, da radiologische Verfahren weniger invasiv sind und gleichzeitig nicht nur eine Beurteilung der Darmmukosa, sondern auch der gesamten Darmwand, des mesenterialen Fettgewebes und der Viszeralorgane ermöglichen (Tab. 1).

Die Schnittbildverfahren (CT, MRI) haben in den letzten Jahren das durchleuchtungsbasierte Enteroklysma nach Sellink weitgehend abgelöst. Vorteil

der Schnittbildverfahren ist die bessere anatomische Übersicht (keine Überlagerung, Abbildung der gesamten Darmwand und der Umgebungsstrukturen), nachteilig sind die geringere Ortsauflösung und die eingeschränkte Beurteilbarkeit der Darmmotilität. Das CT-Enteroklysma beinhaltet eine relativ hohe Strahlungsexposition, deshalb wird diese Methode seltener routinemäßig eingesetzt. Die Magnetresonanztomografie beinhaltet keine Strahlenexposition, bietet einen höheren Weichteilkontrast als die CT und eignet sich prinzipiell auch für funktionelle Untersuchungen. Die MR-Untersuchung in Form eines Enteroklysmas oder einer Enterografie ist deshalb derzeit die Methode der Wahl für die Evaluation von Patienten mit CED. Der Fokus dieser Übersichtsarbeit be-

schränkt sich deshalb auf die Möglichkeiten der MR-Diagnostik bei CED.

MR-Enteroklysma oder MR-Enterografie?

Ein nicht ausreichend entfalteter oder kollabierter Darmabschnitt kann eine Pathologie vortäuschen oder maskieren. Die ausreichende Entfaltung des Darms während der Untersuchung ist deshalb eine wichtige Voraussetzung für die sichere Beurteilung der Wanddicke, der Mukosa und den Nachweis bzw. Ausschluss einer Stenose. Dafür stehen zwei Techniken zur Verfügung – das Enteroklysma und die Enterografie. Die Flüssigkeitsapplikation erfolgt beim Enteroklysma über eine Duodenalsonde, bei der Enterografie per os. Das Enteroklysma führt zu einer homogenen Kontrastierung und Entfaltung des gesamten Dünndarms. Die Positionierung der Sonde erfolgt in der Regel durchleuchtungsgezielt, die Applikation der Flüssigkeit im MR-Gerät unter fortlaufender MR-Kontrolle. Die Positionierung der Sonde kann bei ungünstiger Anatomie zeitaufwändig sein und eine dementsprechend relevante Strahlenexposition beinhalten. Während der Flüssigkeitsapplikation kann es zum Reflux in den Magen mit nachfolgendem Erbrechen kommen. Eine zu schnelle Flüssigkeitsapplikation kann zur Darmatonie und einem verzögerten Abtransport der Flüssig-

Diagnosestellung (in Kombination mit Endoskopie)
Beurteilung der Ausdehnung/des Schweregrades der Erkrankung („staging“)
Beurteilung der Krankheitsaktivität („disease activity“)
Nachweis von Komplikationen der Erkrankung wie z.B. Abszedierung, Fistelbildung, Passagebehinderung etc.
Beurteilung der Effizienz von therapeutischen Interventionen („monitoring“)
Beurteilung des Schädigungsmaßes am Darm bei Langzeitverläufen („assessment of intestinal damage“)
Anatomische Darstellung vor chirurgischen Eingriffen (Wahrscheinlichkeit einer abdominalen Operation ca. 40% nach 5-jährigem Krankheitsverlauf)

Tab. 1: Aufgaben der Bildgebung bei CED

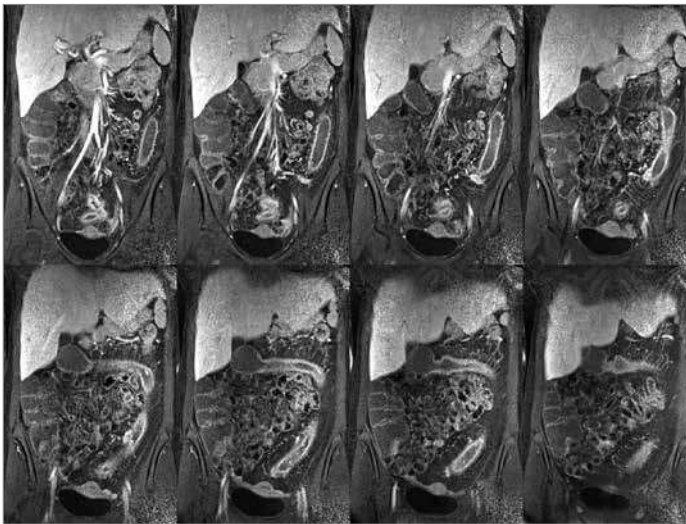


Abb. 1a: Patient mit einem M.-Crohn-Befall des terminalen Ileum, Colon descendens und Rektosigmoid; koronare Darstellung des Abdomens nach i.v. Applikation von Kontrastmittel; Haustrierungsverlust, Wandverdickung und vermehrte transmurale Kontrastmittelanreicherung in den befallenen Darmabschnitten; auf den Bildern rechts unten erkennt man das Comb-Sign, verursacht durch die Dilatation der Vasa recta und die Fettgewebshypertrophie

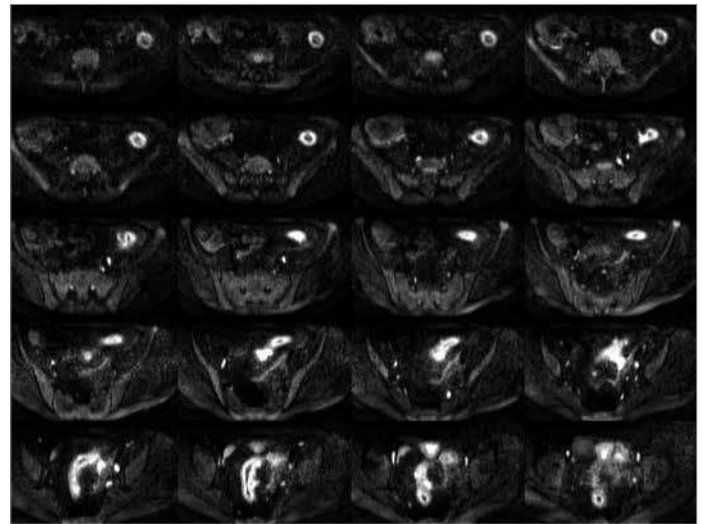


Abb. 1b: Nachweis eines ausgeprägten Wandödems im Colon descendens und Rektosigmoid auf den T2-gewichteten Messsequenzen

keit führen. Dadurch kann die gesamte Untersuchungszeit im MR signifikant verlängert werden.

Die Enterografie erfordert keine Sonde und somit auch keine Strahlungsexposition, da mindestens 1,5l Flüssigkeit in relativ kurzer Zeit getrunken werden müssen. Die Patientencompliance ist somit entscheidend für die Qualität der Untersuchung. Die eigentliche MR-Untersuchung wird typischerweise ca. 40 Minuten nach Flüssigkeitsaufnahme gestartet. Die Enterografie führt im Vergleich mit dem Enteroklysma fast immer zu einer schlechteren Entfaltung der proximalen Dünndarmschlingen. Als Erstuntersuchung sollte deshalb möglichst ein MR-Enteroklysma durchgeführt werden, die Enterografie eignet sich eher für Verlaufsuntersuchungen.

Ist eine Beurteilung der Krankheitsaktivität mit MRE möglich?

Mehrere Studien (Rimola et al, Gut 2009; 58: 1113–1120; Punwani et al, Radiology 2009; 252 (3): 712–720) haben gezeigt, dass der Nachweis einer Darmwandverdickung und eines

Darmwandödems mit einer verstärkten Kontrastmittelanreicherung ein sehr guter Indikator für eine akut-entzündliche Phase des M. Crohn ist (Abb. 1a und 1b). Diese Befunde korrelieren sehr gut mit dem endoskopischen Nachweis von akut-entzündlichen Schleimhautveränderungen wie z.B. Ulzerationen. Hochauflösende MR-Techniken ermöglichen auch eine direkte Darstellung von Ulzerationen, Abszessen und Fisteln. Die Dünndarmmotilität ist bei M.-Crohn-Patienten systemisch gestört. Die Darmmotilität kann mit funktionellen MR-Techniken beurteilt werden und eignet sich deshalb als zusätzlicher Biomarker für die Beurteilung der Krankheitsaktivität (Bickelhaupt et al, Clinical Radiology 2013; 68: 1247–53). Komplikationen der CED wie Abszesse, Fistelbildung und Stenosen können mittels MR zuverlässig und mit hoher Genauigkeit nachgewiesen werden.

Fazit

Die Kombination aus Enteroklysma und Schnittbildverfahren eignet sich am besten für die primäre radiologische Diagnostik der CED. Die Ente-

rografie sollte möglichst nur für Kontrolluntersuchungen eingesetzt werden. MR ist wegen der fehlenden Strahlenexposition zu bevorzugen.

Das MR-Enteroklysma in hochauflösender Technik ermöglicht eine Beurteilung der Ausdehnung/des Schweregrades der Erkrankung („staging“), der Krankheitsaktivität („disease activity“), den Nachweis von Komplikationen der Erkrankung wie z.B. Abszedierung, Fistelbildung, Passagebehinderung, eine Beurteilung der Effizienz von therapeutischen Interventionen („Therapie-Monitoring“) und eine Beurteilung des Schädigungsausmaßes am Darm bei Langzeitverläufen („assessment of intestinal damage“).

Das durchleuchtungsbasierte Enteroklysma nach Sellink kommt nur noch selten zum Einsatz, z.B. vor operativen Eingriffen (übersichtliche Darstellung der anatomischen Verhältnisse). ■

Autor: Univ.-Prof. Dr. Werner Jaschke
Direktor der Universitätsklinik für Radiologie
Medizinische Universität Innsbruck

Update Gastroenterologie-Stoffwechsel 2013

Reizdarm und Obstipation: neue medikamentöse Therapieoptionen?

Die zentralen Symptome funktioneller Darmerkrankungen sind Obstipation, Diarrhö und abdominelle Missempfindungen wie Schmerz und Blähungsgefühl. Sie werden zur Klassifikation herangezogen, es ist aber nicht möglich, dadurch pathophysiologisch begründete Entitäten gegeneinander abzugrenzen.



S. Müller-Lissner, Berlin

Medikamentöse Behandlungsversuche funktioneller Darmerkrankungen sind daher zwar an den Symptomen orientiert, tragen aber probatorischen Charakter. Eine Erweiterung des vorhandenen medikamentösen Spektrums ist wünschenswert, um mehrere pharmakologische Ansätze verfügbar zu haben.

Medikamentöse Neuerungen hat es in den letzten Jahren vorwiegend auf dem Gebiet der prokinetisch oder sekretagog wirkenden Laxanzien gegeben, die teils bei chronischer Obstipation, teils bei Reizdarm vom Obstipationstyp (RDS-O) geprüft wurden.

Prokinetika: Prucaloprid

Der selektive 5-HT₄-Rezeptoragonist Prucaloprid hat eine hohe Affinität zum 5-HT₄-Rezeptor. Er stimuliert im Kolon „giant migrating contractions“, die zu Massenbewegungen führen. Die Wirksamkeit bei chronischer Obstipation wurde in mehreren großen Studien gesichert. Die tägliche Einmaldosis liegt bei 2 (1 bis 4)mg. Die substanzspezifischen Nebenwirkungen Kopfschmerz, Übelkeit und Bauchschmerz treten vorwiegend nur am ersten Behandlungstag auf. Die kardiale Sicherheit wurde sehr eingehend in mehreren Studien erwiesen.

Prucaloprid ist derzeit nur für Frauen zugelassen, bei denen andere Laxanzien nicht befriedigend wirkten. Das ist zwar unbegründet, da die Wirkung bei Männern vergleichbar gut war wie bei Frauen. Die kleine Fallzahl untersuchter Männer führte aber zu einer grenzwertigen statistischen Signifikanz und damit zur Versagung der Zulassung. Prucaloprid ist Macrogol nicht überlegen.

Sekretagoga

Linaclotid

Linaclotid ist ein peptidischer Agonist am Guanylatcyclase-C-Rezeptor auf der luminalen Seite des Darmepithels. Die Substanz wird praktisch nicht resorbiert und stimuliert die intestinale Sekretion von Chlorid und Bikarbonat, wodurch sekundär der Transit beschleunigt wird. Mehrere Studien bestätigten die Wirksamkeit bei chronischer Obstipation, zuletzt zwei große zwölfwöchige placebokontrollierte Studien. Es wurden keine relevanten Nebenwirkungen beobachtet. Linaclotid wurde auch bei RDS-O geprüft, wobei sich neben dem Effekt auf den Stuhlgang auch eine Schmerzreduktion zeigte. Ob dies eine genuine Wirkung

KeyPoints

- Die meisten neuen medikamentösen Entwicklungen sind bei den prokinetisch oder sekretagog wirkenden Laxanzien zu verzeichnen.
- Ob sie Vorteile gegenüber Macrogol, Bisacodyl und Natriumpicosulfat haben, wird die Zukunft anhand von Vergleichsstudien und klinischer Erfahrung zeigen müssen.
- Die älteren Laxanzien (osmotische Salze, Zucker und Zuckeralkohole, Macrogol, Anthrachinone, Bisacodyl und Natriumpicosulfat) sind auch in Schwangerschaft und Stillzeit sicher, für die neueren (Prucaloprid und Linaclotid) fehlen noch Daten.
- Etwa die Hälfte der mit Opiaten behandelten Patienten entwickelt eine Obstipation, die mit Laxanzien behoben oder durch geeignete Antagonisten verhindert werden kann.

der Substanz ist oder sekundär durch die Laxierung bewirkt wurde, ist unklar. Immerhin reduzierte Linaclo tid die viszerale Nozizeption in verschiedenen Tiermodellen.

Lubiproston

Lubiproston aktiviert intestinale Chloridkanäle, die den passiven Einstrom von Natrium und Wasser nach sich ziehen. Klinische Studien haben den Effekt für die kurzfristige Behandlung der chronischen Obstipation belegt. Die charakteristische Nebenwirkung der Substanz besteht in Übelkeit (ca. 20%!). Es ist unklar, ob die Substanz in der EU auf den Markt kommen wird.

Elobixibat

Elobixibat ist ein nur minimal resorbierter spezifischer Inhibitor der Rückresorption von Gallensalzen im terminalen Ileum. In der bisher größten Studie wurden 190 Patienten in vier Gruppen randomisiert und mit Placebo oder 5, 10 bzw. 15mg Elobixibat

pro Tag über acht Wochen behandelt. Es fand sich eine Dosisabhängigkeit der Zunahme spontaner wöchentlicher Stuhlentleerungen. Neben Diarrhö waren Bauchschmerzen die einzige relevante Nebenwirkung, die in einem (10mg) bzw. vier Fällen (15mg) zum Abbruch führte. Die durch Elobixibat hervorgerufene Gallensalzmalabsorption könnte bewirken, dass das Kolon empfindlicher auf Reize, z.B. durch Dehnung durch Darminhalt, reagiert und somit die auffallend häufig berichteten Bauchschmerzen begünstigt. Elobixibat ist bisher nicht zugelassen.

Antibiotika: Rifaximin

Das Rationale, Antibiotika bei Reizdarmsyndrom einzusetzen, besteht darin, dass die enterale Microbiota vermutlich eine Rolle bei RDS spielt, z.B. durch verstärkte Fermentation und Gasbildung oder eine Schleimhautirritation mit minimaler mukosaler Entzündung. In zwei großen Studien

zeigte Rifaximin über zwei Wochen eine über weitere zehn Wochen anhaltende Überlegenheit gegenüber Placebo in Bezug auf das Blähungsgefühl von Reizdarmpatienten. Einschränkend ist zu bemerken, dass fast alle Daten zu bakterieller Fehlbesiedelung und Rifaximin bei Reizdarm von einer einzigen Arbeitsgruppe stammen und dass die Daten zur bakteriellen Fehlbesiedelung von anderen Wissenschaftlern nicht bestätigt werden konnten. Darüber hinaus ist die großzügige, wiederholte oder langfristige Antibiotikagabe grundsätzlich fragwürdig.

Opiatantagonisten bei opiatinduzierter Obstipation

Opiate hemmen die Peristaltik und Sekretion sowohl im Dün- wie im Dickdarm. Das Ergebnis ist die opiatinduzierte Obstipation. Die meisten Laxanzien sind hier zur Behandlung geeignet, von Lactulose und den anderen Zuckern ist jedoch, wie auch sonst, bei

Substanz / Klasse	Schwangerschaft		Stillzeit	
	Evidenz	Empfehlung	Evidenz	Empfehlung
salinische Laxanzien	lange Erfahrung, aber keine Daten	nicht empfohlen	lange Erfahrung, aber keine Daten	nicht empfohlen
Phosphatsalze	keine Daten	kontraindiziert	keine Daten	nicht empfohlen
Zucker und Zuckeralkohole	nicht absorbiert, lange Erfahrung	kein Einwand	nicht absorbiert, lange Erfahrung	kein Einwand
Macrogol	minimal absorbiert	kein Einwand	minimal absorbiert	kein Einwand
Prucaloprid	keine Daten	kontraindiziert	keine Daten	nicht empfohlen
Lubiproston	keine Daten	kontraindiziert	keine Daten	nicht empfohlen
Linaclo tid	keine Daten	kontraindiziert	keine Daten	nicht empfohlen
Sennoside	lange Erfahrung, klinische Daten	kein Einwand	tritt nicht in die Muttermilch über	kein Einwand
Bisacodyl & Natriumpicosulfat	lange Erfahrung, klinische Daten	kein Einwand	tritt nicht in die Muttermilch über	kein Einwand

Tab. 1: Sicherheit der Laxanzien in Schwangerschaft und Stillzeit

langsamem Transit abzuraten. Attraktiv ist die Verhinderung der opiatinduzierten Obstipation durch Komedikation mit einem Opiatantagonisten, der jedoch nicht ins ZNS gelangen und dort den gewünschten analgetischen Effekt blockieren darf. Dafür sind derzeit zwei Präparate auf dem Markt. Methylnaltrexon passiert nicht die Blut-Hirn-Schranke und antagonisiert daher nur die peripheren Opiateffekte. Dieses Medikament muss allerdings subkutan injiziert werden. Praktikabler ist daher die fixe Kombination aus Oxycodon und Naloxon im Verhältnis 2:1. Das Naloxon antagonisiert den Opiateffekt im Darm und wird zwar resorbiert, in der Leber jedoch praktisch komplett metabolisiert und damit inaktiviert, jedenfalls bis mindestens zu der zugelassenen Tageshöchstdosis von 2x 20mg Naloxon.

Sind die Neuentwicklungen ein Gewinn?

Ein Vergleich der Wirksamkeit der diversen Laxanzien ist schwierig. Direkte Vergleichsstudien sind zwar wün-

schenswert, wurden von der Pharmaindustrie bisher aber fast konsequent gemieden. Eine Gegenüberstellung der Daten ist wegen Unterschieden der Patientenpopulationen und der Studiendesigns nur eingeschränkt möglich. Dennoch lässt sich erkennen, dass die neu entwickelten Substanzen den älteren und daher wesentlich billigeren Laxanzien Bisacodyl, Natriumpicosulfat und Macrogol nicht generell überlegen sind (Abb. 1a und 1b). Freilich ist nicht jeder Patient mit jedem Laxans gleich zufrieden. Bisweilen muss man Vertreter aus zwei oder drei verschiedenen Gruppen austesten. Deswegen stellen die neuen Laxanzien durchaus eine Bereicherung dar.

Schwangerschaft und Stillzeit

Die bereits länger in Gebrauch befindlichen bzw. nicht resorbierten Laxanzien sind auch in Schwangerschaft und Stillzeit unbedenklich. Weder Lactulose noch Macrogol werden nennenswert resorbiert. Sowohl die Anthrachinone als auch die Diphenylmethane sind in Schwangerschaft und Stillzeit sicher

(Tab. 1). Die neueren, teils systemisch wirkenden Substanzen hingegen sollten mangels entsprechender Daten gemieden werden. ■

Literatur:

Lee N, Wald A: The pharmacokinetics, pharmacodynamics, clinical efficacy, safety and tolerability of linaclotide. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2011; 7: 651-9

Müller-Lissner S: Den Teufel durch Beelzebub austreiben? (Elobixibat). *Z Gastroenterol* 2012; 50: 702-703

Müller-Lissner S: Opiatinduzierte Obstipation – Mechanismen, Relevanz und Behandlung. *Dtsch Med Wschr* 2013; 138: 2207-2211

Müller-Lissner S: Pharmakologische Behandlung der Obstipation. *Internist* 2013; 54: 498-504

Pimentel M et al: Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N Engl J Med* 2011; 364: 22-32

Autor: Univ.-Prof. Dr. Stefan Müller-Lissner
Park-Klinik Weißensee
Berlin

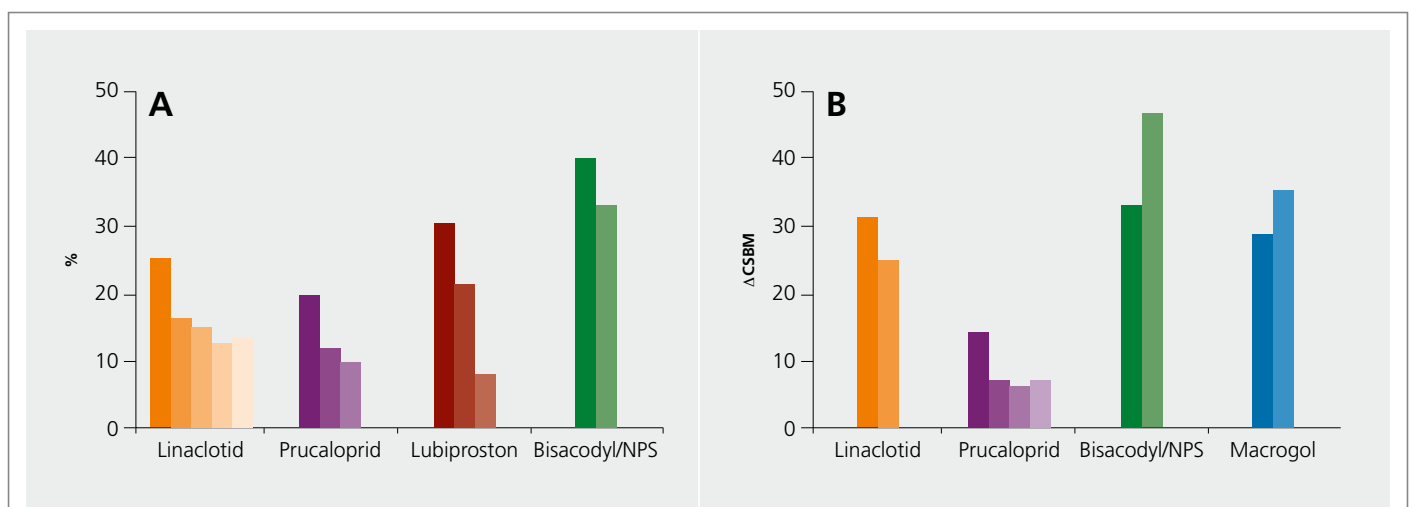


Abb. 1a und 1b: a) Differenz der Responderraten zwischen Placebo- und Verumgruppe(n) in den Studien mit den neuen Laxanzien Linaclotid, Prucaloprid und Lubiproston im Vergleich zu den Diphenylmethanderivaten Bisacodyl bzw. Natriumpicosulfat (NPS); b) Unterschiede in den als komplett empfundenen spontanen Darmentleerungen (CSBM) in den Studien mit Linaclotid und Prucaloprid im Vergleich zu Macrogol und Bisacodyl bzw. NPS. Daten aus *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1436; *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 29: 329; *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 170; *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 125; *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 897; *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 577; *Dig Dis Sci* 2010; 55: 1090; *Gastroenterology* 2010; 139: 1877; *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22: 991; *N Engl J Med* 2008; 358: 2344; *South Med J* 2007; 100: 1085

HARTMANN Hygiene-Preis 2013

Heuer zum ersten Mal vergeben

Der HARTMANN Hygiene-Preis ist eine nationale Auszeichnung für vorbildliche Ideen aus der Praxis für die Praxis mit dem Ziel, Aktivitäten anzuregen und/oder zu fördern. Der Preis wurde heuer zum ersten Mal ausgeschrieben und auf das Thema „Compliance in der Händehygiene“ ausgerichtet.

Teilnahmeberechtigt waren Teams aus den Bereichen Krankenhaus, Alten- und Pflegeheim sowie aus der Hauskrankenpflege. Es konnten Projekte eingereicht werden, die im Zeitraum vom 1. Jänner 2011 bis 30. April 2013 die Steigerung der Compliance in der Händehygiene zum Ziel hatten.

Die eingesendeten Arbeiten wurden durch eine Fachjury beurteilt. Es wurden zwei Gewinner-Teams mit je € 2.000,- prämiert, die im Rahmen der Fortbildungsveranstaltung „Hygienetage 2013“ ihr Projekt präsentierten. Wir gratulieren den Gewinnern!

PAUL HARTMANN Ges.m.b.H. in Österreich

Die PAUL HARTMANN Ges.m.b.H. in Österreich, mit Firmensitz in Wiener Neudorf und Produktionsstandort in Grimmenstein, ist eine Tochtergesellschaft der im Bereich von Medizin- und Hygieneprodukten weltweit tätigen Hartmann-Gruppe (Firmenzentrale Heidenheim/Brenz, Deutschland).



Preisträger: Händehygiene-Fibel: Schule für psychiatrische Gesundheits- und Krankenpflege, Christian-Doppler-Klinik, Diplomjahrgang 1215

HARTMANN bietet Systemlösungen in den Hauptgeschäftsfeldern Wundbehandlung, Inkontinenzhygiene, OP-Risikoschutz und Desinfektion.

Mit seinem fokussierten medizinischen Portfolio und seinen an Marktbedürfnisse angepassten Serviceleistungen ist HARTMANN heute ein anspruchsvoller und leistungsfähiger Partner seiner Kunden.

Kontakt:

PAUL HARTMANN Ges.m.b.H., IZ NÖ-Süd, Straße 3, Objekt 64
2355 Wiener Neudorf, Tel.: +43/2236/646 30-0
E-Mail: office@at.hartmann.info, www.at.hartmann.info

Fachkurzinformation zu Inserat auf Seite 2

Revolade 25 mg, 50 mg und 75 mg Filmtabletten; Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält Eltrombopagdi(olamin), entsprechend 25 mg, bzw. 75mg Eltrombopag. Sonstige Bestandteile: Tablettenkern: Magnesiumstearat, Mannitol (E421), Mikrokristalline Cellulose, Povidon (K30), Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A); Filmüberzug Revolade 25 mg Filmtabletten: Hypromellose, Macrogol (400), Polysorbat 80, Titandioxid (E171); Filmüberzug 50 mg Filmtabletten: Hypromellose, Eisen(III)-oxid (E172), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Macrogol (400), Titandioxid (E171); Filmüberzug 75 mg Filmtabletten: Hypromellose, Eisen(II)-oxid (E172), Eisen(III)-oxid (E172), Macrogol (400), Titandioxid (E171). Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihämorrhagika, andere systemische Hämostatika; ATC-Code: B02BX 05. Anwendungsgebiete: Revolade ist für die Behandlung erwachsener, splenektomierter Patienten mit chronischer immun (idiopathischer)-thrombozytopenischer Purpura (ITP) indiziert, die gegenüber anderen Therapien refraktär sind (z. B. Kortikosteroide, Immunglobuline). Die Anwendung von Revolade kann als Zweitlinien-Therapie für erwachsene, nicht splenektomierte Patienten in Betracht gezogen werden, für die eine Operation kontraindiziert ist. Revolade ist bei erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion zur Behandlung einer Thrombozytopenie indiziert, wenn das Ausmaß der Thrombozytopenie der Hauptfaktor ist, der die Initiierung einer optimalen Interferon-basierenden Therapie verhindert oder die Fähigkeit zur Aufrechterhaltung einer optimalen Interferon-basierenden Therapie limitiert (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen Eltrombopag oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile. Zulassungsinhaber: GlaxoSmithKline Trading Services Limited, 6900 Cork Airport Business Park, Kinsale Road, Cork, Irland Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Zulassungsnummer: Revolade 25 mg Filmtabletten EU/1/10/612/001, EU/1/10/612/002, EU/1/10/612/003; Revolade 50 mg Filmtabletten EU/1/10/612/004, EU/1/10/612/005, EU/1/10/612/006; Revolade 75 mg Filmtabletten EU/1/10/612/007, EU/1/10/612/008, EU/1/10/612/009. 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.

Fachkurzinformation zu Inserat auf Seite 27

Bezeichnung des Arzneimittels: ISENTRESS 400 mg Filmtabletten; Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält 400 mg Raltegravir (als Kaliumsalz); Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 26,06 mg Lactose-Monohydrat; Liste der sonstigen Bestandteile: Tablettenkern: mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Calciumhydrogenphosphat, Hypromellose 2208, Poloxamer 407, Natriumstearat, Magnesiumstearat; Filmüberzug: Poly(vinylalkohol), Titandioxid (E 171), Macrogol 3350, Talkum, Eisen(III)-oxid (E 172), Eisen(II,III)-oxid (E 172); Anwendungsgebiete: ISENTRESS ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung einer Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus (HIV-1) bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 2 Jahren; Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile; Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit: Schwangerschaft: Es liegen keine ausreichenden Daten über die Anwendung von Raltegravir in der Schwangerschaft vor. Tierstudien zeigten Reproduktionstoxizität. Das potenzielle Risiko für die Anwendung beim Menschen ist nicht bekannt. ISENTRESS darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden; Register für Schwangerschaften unter antiretroviraler Therapie (Antiretroviral Pregnancy Registry): Ein Register für Schwangerschaften unter antiretroviraler Therapie wurde zur Überwachung der maternalen bzw. fetalen Daten von Patientinnen, denen versehentlich während ihrer Schwangerschaft ISENTRESS verabreicht wurde, eingerichtet. Die Ärzte sind aufgefordert, schwangere Patientinnen in dieses Register einzutragen. Im Allgemeinen sollten bei der Entscheidung über die Anwendung antiretroviraler Arzneimittel bei der Therapie HIV-infizierter schwangerer Frauen und damit auch bei der Verringerung des Risikos einer vertikalen Übertragung von HIV auf das Neugeborene, Daten aus Tierstudien und klinische Erfahrungen mit schwangeren Frauen in Betracht gezogen werden, wenn die Sicherheit für den Fetus zu beurteilen ist; Stillzeit: Es ist nicht bekannt, ob Raltegravir beim Menschen in die Muttermilch übertritt. Raltegravir geht jedoch in die Milch säugender Ratten über. Bei einer maternalen Dosis von 600 mg/kg/Tag bei Ratten war die mittlere Wirkstoffkonzentration in der Milch ungefähr 3-mal höher als im maternalen Plasma; Während der Einnahme von ISENTRESS wird Stillen nicht empfohlen. Im Allgemeinen wird empfohlen, dass HIV-infizierte Mütter ihre Säuglinge nicht stillen, um die Übertragung von HIV zu verhindern; Fertilität: Bei männlichen und weiblichen Ratten, die Dosen bis zu 600 mg/kg/Tag entsprechend der 3-fachen Exposition im Vergleich mit der Exposition bei der empfohlenen humantherapeutischen Dosis erhielten, wurden keine Auswirkungen auf die Fertilität beobachtet; Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Arzneimittel zur systemischen Anwendung, andere antivirale Arzneimittel, ATC-Code: J05AX08; Inhaber der Zulassung: Merck Sharp & Dohme Limited, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Vereinigtes Königreich; Abgabe: Rezept- und apothekenpflichtig; Stand der Information: Juli 2013; Weitere Angaben zu Dosierung und Art der Anwendung, Besondere Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, Nebenwirkungen, Überdosierung, pharmakologische Eigenschaften und pharmazeutische Angaben sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Fachkurzinformation zu Inserat auf Seite 31

Nureflex 20 mg/ml orale Suspension für Kinder; Nureflex Junior Erdbreier 40 mg/ml Suspension zum Einnehmen; Nurofen RAPID 200 mg Weichkapseln; Nurofen 200 mg Dragees; Zusammensetzung: Suspension: 1 ml Suspension zum Einnehmen enthält 20 mg (entsprechend 2%) bzw. 40 mg (entsprechend 4%) Ibuprofen. Nurofen RAPID/ Nurofen Dragees: 1 Kapsel bzw. überzogene Tablette enthält 200 mg Ibuprofen. Sonstige Bestandteile: Nureflex 20 mg/ml orale Suspension für Kinder: Maltitol-Lösung 2,226 g/5 ml, Polysorbat 80, Glycerol, Xanthangummi, Saccharin-Natrium, Citronensäure, Natriumcitrat, Natriumchlorid, Domiphenbromid, gereinigtes Wasser, (Natrium 9,25 mg/5 ml). Nureflex Junior Erdbreier 40 mg/ml Suspension zum Einnehmen: Citronensäure-Monohydrat, Natriumcitrat, Natriumchlorid, Saccharin-Natrium, Polysorbat 80, Domiphenbromid, Maltitol-Lösung, Glycerol, Xanthangummi, gereinigtes Wasser, Erdbeeraroma (enthält Propylenglykol). Nurofen RAPID: Sorbitol (E 420) 9,89 mg/Kapsel, Ponceau 4R (Cochenillerot A, E 124) 0,485 mg/Kapsel, Macrogol 600, Kaliumhydroxid, gereinigtes Wasser, Gelatine, Opacode WB white NS-78-18011 (bestehend aus Titaniumdioxid (E 171), Propylenglycol, Hypromellose (E 464)). Nurofen Dragees: Croscarmellose-Natrium, Natriumdoodecylsulfat, Natriumcitrat, Stearinsäure, hochdisperses Siliciumdioxid, Carmellose-Natrium, Talkum, Arabisches Gummi, Saccharose, Titandioxid (E 171), Macrogol 6000 sowie der Drucktinte Opacode S-1-8152HV Black, bestehend aus: Schellack, Eisenoxid schwarz (E 172), Lecithinum vegetabile (Soja), Antifoam DC 1510 oder Black Printing Ink S-1-277001, bestehend aus: Schellack, Eisenoxid schwarz (E 172), Propylenglycol. Anwendungsgebiete: Suspension: Zur kurzzeitigen symptomatischen Behandlung von leichten bis mäßig starken Schmerzen und Fieber. Nurofen RAPID: Zur symptomatischen Behandlung von leichten bis mäßig

starken Schmerzen wie Kopf-, Regel-, Zahnschmerzen sowie Fieber und Schmerzen im Zusammenhang mit Erkältungen. Nurofen Dragees: Schmerzzustände (z.B. Rückenschmerzen, Zahnschmerzen, Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen, Menstruationsbeschwerden, Nervenschmerzen), zur Behandlung der akuten Kopfschmerzphase bei Migräne mit und ohne Aura und zur Behandlung von Spannungskopfschmerzen, Schmerzen bei Erkältungskrankheiten und gripplalen Infekten. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen Ibuprofen, andere NSAR oder einen der sonstigen Bestandteile sowie Ponceau 4R (E 124) (Nurofen RAPID), Bronchospasmus, Asthma, Rhinitis, Angioödem oder Urtikaria nach der Einnahme von Acetylsalicylsäure oder anderen NSAR in der Anamnese, gastrointestinale Blutungen oder Perforation in der Anamnese im Zusammenhang mit einer vorherigen NSAR-Therapie, bestehende oder in der Vergangenheit wiederholt aufgetretene peptische Ulzera oder Hämorrhagien (mindestens 2 nachgewiesene unterschiedliche Episoden), zerebrovaskuläre oder andere aktive Blutungen, schwere Nieren-, Leber- oder Herzinsuffizienz, koronare Herzerkrankungen, Blutgerinnungsstörungen, ungeklärte Blutbildungsstörungen wie Thrombozytopenie, letztes Trimenon der Schwangerschaft, substanziieller Flüssigkeitsverlust sowie bei Nurofen RAPID und Nurofen Dragees: Kinder unter 20 kg KG. Pharmakotherapeutische Gruppe: Nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika; Propionsäure-Derivate. ATC-Code: M01AE01. Packungsgröße: Suspension: 100 ml. Nurofen RAPID: 10 Kapseln. Nurofen Dragees: 12 und 24 überzogene Tabletten. Zulassungsinhaber: Reckitt Benckiser Deutschland GmbH, Theodor-Heuss-Anlage 12, 68165 Mannheim, Deutschland. Abgabe: Suspension/ Nurofen RAPID: Rezept- und apothekenpflichtig. Nurofen Dragees: Rezeptfrei mit W10, apothekenpflichtig. Die Informationen zu den Abschnitten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekte sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Stand der Information: 07/2009 (Nureflex 20 mg/ml orale Suspension für Kinder), 07/2010 (Nureflex Junior Erdbeer 40 mg/ml Suspension zum Einnehmen), 12/2009 (Nurofen RAPID), 06/2012 (Nurofen Dragees). NURF001; Fachinformation: Nureflex 20 mg/ml orale Suspension für Kinder. Stand: Juli 2009; Fachinformation: Nureflex Junior Erdbeer 40 mg/ml Suspension zum Einnehmen. Stand: Juli 2010; Fachinformation: Nurofen RAPID 200 mg Weichkapseln. Stand: Dezember 2009; Fachinformation: Nurofen 200 mg Dragees. Stand: Juni 2012.

Fachkurzinformation zu Insetar auf Seite 35

Bezeichnung des Arzneimittels: Victrelis 200 mg Hartkapseln; Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Hartkapsel enthält 200 mg Boceprevir; Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Kapsel enthält 56 mg Lactose-Monohydrat; Liste der sonstigen Bestandteile: Kapselhülle: Natriumlaurylsulfat, mikrokristalline Zellulose, Lactose-Monohydrat, Croscarmellose-Natrium, vorverkleisterte Stärke, Magnesiumstearat; Kapselhülle: Gelatine, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-hydroxid-oxid (E 172), Eisen(III)-oxid (E172); Rote Aufdruckfarbe: Schellack, Eisen(III)-oxid (E172); Anwendungsgebiete: Victrelis ist indiziert zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC)-Infektion vom Genotyp 1 in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung, die nicht vorbehandelt sind oder die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben; Gegenanzeigen: Victrelis in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin ist kontraindiziert bei: • Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. • Patienten mit Autoimmunhepatitis. • gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, deren Clearance in hohem Maße von CYP3A4/5 abhängt und bei denen erhöhte Plasmakonzentrationen mit schwerwiegenden und/oder lebensbedrohlichen Ereignissen assoziiert sind, beispielsweise bei oraler Anwendung von Midazolam und Triazolam, Bepiridil, Pimozid, Lumefantrin, Halofantrin, Tyrosin-Kinase-Inhibitoren, Simvastatin, Lovastatin und Ergotderivaten (Dihydroergotamin, Ergonovin, Ergotamin, Methylegonovin). • Schwangerschaft; Weiterführende Informationen siehe „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ (Fachinformation) von Ribavirin bzw. Peginterferon alfa; Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit: Schwangerschaft: Victrelis in Kombination mit Ribavirin und Peginterferon alfa ist bei schwangeren Frauen kontraindiziert. Es wurden keine Auswirkungen auf die fetale Entwicklung bei Ratten und Kaninchen beobachtet. Es liegen keine Daten zur Anwendung von Victrelis bei schwangeren Frauen vor. Mit besonderer Sorgfalt ist aufgrund der kombinierten Anwendung mit Peginterferon alfa und Ribavirin darauf zu achten, dass eine Schwangerschaft bei weiblichen Patienten oder Frauen von männlichen Patienten vermieden wird. Daher müssen Frauen im gebärfähigen Alter wirksame Methoden zur Empfängnisverhütung während der Behandlung sowie bis zu 4 Monate nach Beendigung der Therapie anwenden. Männliche Patienten oder deren Partnerinnen müssen eine wirksame Empfängnisverhütung während der Behandlung sowie bis zu 7 Monate nach Beendigung der Therapie anwenden. Weiterführende Informationen siehe „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ (Fachinformation) von Ribavirin bzw. Peginterferon alfa; Stillzeit: Boceprevir/Metaboliten gehen bei der Ratte in die Milch über. Es ist nicht bekannt, ob Boceprevir in die menschliche Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das Neugeborene/den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss die Entscheidung getroffen werden, das Stillen zu unterbrechen oder die Behandlung mit Victrelis zu unterbrechen oder auf sie zu verzichten. Dabei sind sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen; Fertilität: Es sind keine Daten zu den Auswirkungen von Victrelis auf die Fertilität beim Menschen verfügbar. Auswirkungen auf Fertilität und Sertoli-Zellen wurden bei Ratten, nicht jedoch bei Mäusen und Affen beobachtet. Klinische Daten (Samenanalysen und Inhibin B-Spiegel [-ein Glykoprotein, das durch Sertoli-Zellen produziert und als Surrogat-Marker für die Hodenfunktion verwendet wird]) ergaben keinen Hinweis auf eine veränderte Hodenfunktion. Die vorliegenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten an Ratten zeigten, dass Boceprevir/Metaboliten Auswirkungen auf die Fertilität zeigten, die jedoch bei Weibchen reversibel waren; Inhaber der Zulassung: Merck Sharp & Dohme Ltd., Hertford Road, Hoddeston, Hertfordshire EN11 9BU, Vereinigtes Königreich; Stand der Information: Juli 2012; Rezeptpflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig; Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung, Proteasehemmer, ATC-Code: J05AE12; Weitere Angaben zu Dosierung, Art und Dauer der Anwendung, Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, Auswirkung auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen, Nebenwirkungen, Überdosierung, pharmakologische Eigenschaften und pharmazeutische Angaben sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Fachkurzinformation zu Insetar auf Seite 43

Bezeichnung des Arzneimittels: Remicade 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: Jede Durchstechflasche enthält 100 mg Infliximab. Infliximab ist ein chimärer, human-muriner monoklonaler IgG1-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie in murinen Hybridomzellen hergestellt wird. Nach Rekonstitution enthält jeder ml 10 mg Infliximab; Liste der sonstigen Bestandteile: Sacrose, Polysorbitol 80, Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat; Anwendungsgebiete: Rheumatoide Arthritis; Remicade ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur: Reduktion der Symptomatik und Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit bei: • erwachsenen Patienten mit aktiver Erkrankung, die nur unzureichend auf krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs), einschließlich Methotrexat, angesprochen haben. • Methotrexat-naive, erwachsene Patienten oder erwachsene Patienten, die nicht mit anderen DMARDs vorbehandelt wurden, mit schwergradiger, aktiver und fortschreitender Erkrankung. Bei diesen Patienten wurde anhand von radiologischen Untersuchungen eine Reduktion der Progressionsrate der Gelenkschäden nachgewiesen. Morbus Crohn bei Erwachsenen Remicade ist indiziert zur: • Behandlung eines mäßig- bis schwergradig aktiven Morbus Crohn bei erwachsenen Patienten, die trotz eines vollständigen und adäquaten Therapiezyklus mit einem Kortikosteroid und/oder einem Immunsuppressivum nicht angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikationen für solche Therapien haben. • Behandlung von aktivem Morbus Crohn mit Fistelbildung bei erwachsenen Patienten, die trotz eines vollständigen und adäquaten Therapiezyklus mit einer konventionellen Behandlung (einschließlich Antibiotika, Drainage und immunsuppressiver Therapie) nicht angesprochen haben; Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen: Remicade ist indiziert zur Behandlung eines schwergradigen, aktiven Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren, die nicht auf eine konventionelle Therapie einschließlich einem Kortikosteroid, einem Immunmodulator und einer primären Ernährungstherapie angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikationen für solche Therapien haben. Remicade wurde nur in Kombination mit einer konventionellen immunsuppressiven Therapie untersucht; Colitis ulcerosa: Remicade ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Kortikosteroide und 6-Mercaptopurin (6-MP) oder Azathioprin (AZA), unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für solche Therapien haben; Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen: Remicade ist indiziert zur Behandlung der schweren aktiven Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren, die auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Kortikosteroide und 6-MP oder AZA, unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für solche Therapien haben; Ankylosierende Spondylitis: Remicade ist indiziert zur Behandlung der schwerwiegenden, aktiven ankylosierenden Spondylitis bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben; Psoriasis-Arthritis: Remicade ist indiziert zur Behandlung der aktiven und fortschreitenden Psoriasis-Arthritis bei erwachsenen Patienten, wenn deren Ansprechen auf eine vorhergehende krankheitsmodifizierende, antirheumatische Arzneimitteltherapie (DMARD-Therapie) unzureichend gewesen ist; Remicade sollte verabreicht werden - in Kombination mit Methotrexat - oder als Monotherapie bei Patienten, die eine Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat zeigen oder bei denen Methotrexat kontraindiziert ist. Remicade verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis und reduziert die Progressionsrate peripherer Gelenkschäden, wie radiologisch bei Patienten mit polyartikulärem symmetrischem Subtyp der Krankheit belegt wurde; Psoriasis: Remicade ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Psoriasis vom Plaque-Typ bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA, nicht angesprochen haben, bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird; Gegenanzeigen: Patienten, bei denen aus der Anamnese eine Überempfindlichkeit gegenüber Infliximab, gegenüber anderen murinen Proteinen oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile bekannt ist. Patienten mit Tuberkulose oder anderen schweren Infektionen wie Sepsis, Abszessen und opportunistischen Infektionen. Patienten mit mäßiggradiger oder schwerer Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse III/IV); Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit: Frauen im gebärfähigen Alter: Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine adäquate Empfängnisverhütung anwenden und diese über mindestens 6 Monate nach der letzten Remicade-Behandlung fortführen; Schwangerschaft: Die recht geringe Anzahl (ungefähr 450) an prospektiv erfassten, Infliximab-exponierten Schwangerschaften mit bekanntem Ausgang, einschließlich einer begrenzten Anzahl (ungefähr 230), die im ersten Trimester exponiert war, zeigte keine unerwarteten Auswirkungen auf den Ausgang der Schwangerschaften. Wegen der 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: Februar 2013; Weitere Angaben zu Dosierung, Art und Dauer der Anwendung, besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, Nebenwirkungen, Überdosierung, pharmakologische Eigenschaften und pharmazeutische Angaben sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Fachkurzinformation zu Insetar auf Seite 56

Stribild 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg Filmtabletten; Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung; antivirale Mittel zur Behandlung von HIV Infektionen, Kombinationen; ATC Code: J05AR09; Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält 150 mg Elvitegravir, 150 mg Cobicistat, 200 mg Emtricitabin und 245 mg Tenofoviridisoproxil (entsprechend 300 mg Tenofoviridisoproxilfumarat bzw. 136 mg Tenofovir); Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 10,9 mg Lactose (als Monohydrat). Tablettenkern: Croscarmellose-Natrium, Hypromellose, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat, Mikrokristalline Cellulose, Siliciumdioxid, Natriumdodecylsulfat; Filmüberzug: Indigocarmalin Aluminiumsalz (E132), Macrogol, Poly(vinylalkohol), Talkum (E553b), Titandioxid (E171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172); Anwendungsgebiete: Stribild wird zur Behandlung der Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV 1) bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und darüber angewendet, die nicht antiretroviral vorbehandelt sind oder bei denen HIV 1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von Stribild assoziiert sind; Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile. Patienten, die bereits eine Behandlung mit Tenofoviridisoproxilfumarat aufgrund von Nierentoxizität abgesetzt haben, unabhängig von der Entwicklung der Nierenfunktion nach dem Absetzen. Die gleichzeitige Anwendung mit den folgenden Arzneimitteln, da sie potentiell zu schwerwiegenden und/oder lebensbedrohlichen Ereignissen oder zum Verlust des virologischen Ansprechens und eventuell zur Resistenzentwicklung gegen Stribild führen kann: - Alpha-1-Adrenorezeptor-Antagonisten: Alfuzosin; - Antiarrhythmika: Amiodaron, Chinidin; - Antikonvulsiva: Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin; - Antimykobakterielle Wirkstoffe: Rifampicin; - Ergotamin-derivate: Dihydroergotamin, Ergometrin, Ergotamin; - Wirkstoffe zur Verbesserung der gastrointestinalen Motilität: Cisaprid; - Pflanzliche Präparate: Johanniskraut (Hypericum perforatum); - HMG-CoA-Reduktasehemmer: Lovastatin, Simvastatin; - Neuroleptika: Pimozid; - PDE-5-Hemmer: Sildenafil zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie; - Sedativa/Hypnotika: oral angewendetes Midazolam, Triazolam; Inhaber der Zulassung: Gilead Sciences International Limited, Cambridge CB21 6GT, Vereinigtes Königreich; NR, apothekenpflichtig; Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, sowie Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. ▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Jeder Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu Stribild ist zu melden an Gilead Sciences GmbH, Fax-Nr.: +43 (0) 1 260 83 99, E-Mail: AustriaSafetyMailbox@gilead.com, und/oder über das nationale Meldesystem an das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Institut Pharmakovigilanz, Traisengasse 5, A-1200 Wien, Fax: +43 (0) 50 555 36207, Website: www.basg.gv.at

TAIFUNKATASTROPHE

Hilfe für die Betroffenen!

SPENDEN SIE JETZT!

Kto.-Nr. 40014400144, BLZ 20111

Kennwort: „Taifun Asien“

SMS-Spende: +43/664/660 00 20

Online: www.rotekreuz.at/haiyan

Foto: Alenah Torralba/IFRC



ÖSTERREICHISCHES ROTES KREUZ

Aus Liebe zum Menschen.



Performance, die mehr bewegt.

STRIBILD®: Das Gesamtkonzept.

- Schnelle und robuste Wirksamkeit für ein breites Patientenspektrum¹⁻⁵
- Hohe Therapietreue aufgrund überzeugender Verträglichkeit²⁻⁵
- Der neue STR-Standard für Ihre HIV-Patienten

LITERATUR

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

Fachkurzinformation siehe Seite 54

STRIBILD® 
Elvitegravir 150mg/ Cobicistat 150mg/ Emtricitabine 200mg/
Tenofoviridisoproxil (als Fumarat) 245mg



Gilead Sciences GesmbH · Wagramer Straße 19 · 1220 Wien

Erstellt: Oktober 2013; HIV/AT/13-11/MI/2156

Worauf bei der Verordnung von STRIBILD® geachtet werden sollte:

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