Weitere Themen und Inhalte auf
www.universimed.com

JATRO
Infektiologie & Gastroenterolog

EUR 10,– Jahrgang 18/2024 ISSN 2306–8213 Österreichische Post AG, MZ 09Z0

ERWÄGEN SIE EINEN WECHSEL ZU OMVOH®, WENN ES FÜR IHRE PATIENT:INNEN DRINGLICH WIRD

INDIKATION:
Omvoh® (Mirikizumab) ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologika-Behandlung unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen.[1]

OMVOH®
VERHILFT IHREN PATIENT:INNEN ZU LANGANHALTENDER REMISSION ÜBER 2 JAHRE[3]

98 % kortikosteroid frei[§]

70 %[#] (N = 184)

der Patient:innen erreichen
klinische Remission* in Woche 104

74 %[#] (N = 211)

der Patient:innen erreichen
endoskopische Remission**
in Woche 104

56 %[#] (N = 203)

Über die Hälfte er Omvoh®-Patient:innen
in **histologischer Remission*****
nach 2 Jahren

ES: endoskopischer Subscore; **RB:** rektale Blutung Subscore; **SF:** Stuhlfrequenz Subscore.

§ 98 % der Patient:innen in klinischer Remission zu Woche 104 waren seit mindestens 12 Wochen steroidfrei.

\# Patienten, die die Behandlung abbrechen oder bei denen anderweitig Daten fehlen, werden von der Analyse ausgeschlossen.

* Klinische Remission definiert als: SF = 0 oder SF = 1 mit einer Abnahme von ≥ 1 Punkt gegenüber dem Ausgangswert, RB = 0, ES = 0 oder 1 (ohne Schleimhautvulnerabilität).

** Endoskopische Verbesserung definiert als: ES = 0 oder 1 (ohne Schleimhautvulnerabilität).

*** Histologische Remission definiert als: Geboes≤2B.0 + ES = 0 oder 1 (ohne Schleimhautvulnerabilität).

1. Aktuelle Omvoh® Fachinformation. **2.** www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/omvoh. **3.** Sands B, et al. Two-Year Efficacy and Safety of Mirikizumab Following 104 Weeks of Continuous Treatment: Interim Results From the LUCENT-3 Open-Label Extension Study. 2023 Oct. S848. DOI: 10.14309/01.ajg.0000953032.30131.4e.

PP-MR-AT-0168 April 2024

Fachkurzinformation siehe Seite 48

Weitere Themen und Inhalte auf
www.universimed.com

ÖAG
OEGIT Österreichische Gesellschaft für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin
Offizielles Medium der ÖAG und der OEGIT

JATROS

Infektiologie & Gastroenterologie-Hepatologie

EUR 10,– Jahrgang 18/2024 ISSN 2306–8213 Österreichische Post AG, MZ 09Z038186M, Universimed CMC GmbH, Markgraf-Rüdiger-Straße 6–8, 1150 Wien **2 / 2024**

HIV
State of the ART: Präexpositionsprophylaxe auch bei Frauen

HEPATOLOGIE
Ligatur, Kleben, TIPS? Management von Ösophagus- und Fundusvarizen

GASTROENTEROLOGIE
Update Proktologie: Analfissuren, Hämorrhoiden und anorektale Fisteln

SEUCHEN, KRANKENHAUSHYGIENE, TROPENKRANKHEITEN U. V. M.

Neues vom 16. Österreichischen Infektionskongress

UNIVERSIMED
MEDIZIN IM FOKUS

F. Thalhammer, Wien

© Alice Schnuer-Wala

Liebe Kolleginnen, liebe Kollegen!

Mein letztes Editorial hat etwas Staub aufgewirbelt. Daher lesen Sie im Anschluss an mein jetziges Editorial eine Distanzierung der angeführten Vorstandskolleginnen und -kollegen der Österreichischen Gesellschaft für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin.

Der heurige Infektionskongress, den Frau Prof. Hollenstein als Präsidentin gemeinsam mit mir als ihrem Kongresssekretär ausgerichtet hat, war mit ca. 500 Teilnehmenden ein großartiger Erfolg. Highlights aus Saalfelden können Sie in dieser und in nachfolgenden *JATROS*-Ausgaben nachlesen.

Veränderungen gibt es auch im OEGIT-Sekretariat: MEDahead, die sicher einige von Ihnen schon als Organisatoren von zahlreichen erfolgreichen Fortbildungen kennen, hat sowohl das Gesellschaftssekretariat als auch das Kongresssekretariat übernommen.

Zuletzt habe ich in Bezug auf meine fast 25-jährige Fortbildungsreihe GIFTIGER DIENSTAG geschrieben, dass es nach einer 40-tägigen Fastenzeit wieder einen GiDi geben wird. Im Juni 2024 wird es so weit sein, die Ankündigung wird zeitgerecht über meinen Instagram-Account @derinfektiologe erfolgen.

Bitte interessierte Kolleginnen und Kollegen darüber informieren, dass man rechtzeitig @derinfektiologe folgt. Eine Ankündigung per Mailaussendung folgt.

Für die vielen erfreulichen, persönlichen Rückmeldungen und Unterstützungsangebote bedanke ich mich sehr herzlich bei Ihnen!

Mit „giftigen“ Grüßen

Ihr

Univ.-Prof. Dr. Florian Thalhammer

Das Editorial zur Ausgabe 1/2024 der Zeitschrift *JATROS Infektiologie & Gastroenterologie-Hepatologie* stellt die persönliche Meinung des Präsidenten der Österreichischen Gesellschaft für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin (OEGIT), Prof. Dr. Florian Thalhammer, dar. Wir, die unterzeichnenden Mitglieder des Vorstandes der OEGIT, möchten uns davon klar und deutlich distanzieren.

Hochachtungsvoll

Univ.-Prof. Dr. Rosa Bellmann-Weiler, Prim. Univ.-Doz. Dr. Rainer Gattringer, Univ.-Prof. Dr. Robert Krause, Univ.-Prof. Dr. Cornelia Lass-Flörl, PD Dr. Volker Strenger, PD Dr. Matthias G. Vossen, Univ.-Prof. Dr. Günter Weiss, PD Dr. Ines Zollner-Schwetz, Univ.-Prof. Dr. Alexander Zoufaly

Wissenschaftlicher Beirat – Infektiologie

Univ.-Prof. Dr. **P. Apfalter**, Linz; 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**, Klagenfurt; Univ.-Prof. Dr. **E. Presterl**, Wien; Ass.-Prof. Dr. **A. Rieger**, Wien; Univ.-Prof. Dr. **T. Staudinger**, Wien; Univ.-Prof. Dr. **F. Thalhammer**, Wien; MR Dr. **N. Vetter**, Wien; 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

Sehr geehrte Leserinnen und Leser!

40 Jahre ist es her, dass ein Virus als Ursache der erworbenen Immundefizienz identifiziert wurde. Diese Erkrankung hat insbesondere zu Beginn der HIV-Epidemie zu vielen Schicksalsschlägen geführt. Erst im Laufe der Zeit wurde die Infektionserkrankung durch eine erfolgreiche Therapie beherrscht und sie ermöglicht infizierten Menschen heute ein gesundes und langes Leben. Einen Eindruck über persönliche Erlebnisse aus den Anfängen der Pandemie gibt in dieser Ausgabe von *JATROS Infektiologie & Gastroenterologie-Hepatologie* Dr. Wolfgang Prammer, Wels-Grieskirchen, der ab Seite 26 auch einen Blick auf die zukünftigen Therapieoptionen wirft und insbesondere die Wichtigkeit der Prävention hervorstreicht.

Als bedeutenden Bestandteil der Prävention hat sich mittlerweile weltweit die medikamentöse Präexpositionsprophylaxe (PrEP) etabliert. Obwohl diese Form der Prävention sehr erfolgreich ist, gibt es nach wie vor einige offene Fragen dazu. Eine davon ist, wie vulnerable Gruppen erreicht werden können, die von so einer Prophylaxe profitieren könnten. Die HIV-PrEP wird ja derzeit hauptsächlich bei Männern, die Sex mit Männern haben, angewandt. Über aktuelle Daten zur PrEP und mögliche Datenlücken gibt Dr. Sven Schellberg, Berlin, ab Seite 30 Auskunft.

Prävention ist neben Therapie und Heilung auch ein wesentlicher thematischer Pfeiler des nächsten Deutsch-Österreichischen AIDS-Kongresses (DÖAK), der vom 20. bis 22. März 2025 in Wien stattfinden wird. Dort werden traditionsgemäß HIV-spezifische Themen unter einem deutschsprachigen Fachpublikum und der Community diskutiert. Ich freue mich, Sie jetzt schon zu diesem herausragenden Event einladen zu dürfen.

Ihr

Univ.-Prof. Dr. Alexander Zoufaly
Präsident der Österreichischen AIDS Gesellschaft (ÖAG)

ÖGGH Österreichische Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie

57. Jahrestagung
& 34. Fortbildungskurs
& „Pre“ Symposium young ÖGGH

12. Juni 2024 – „Pre“ Symposium *young* ÖGGH
13. Juni 2024 – Fortbildungskurs
14. – 15. Juni 2024 – Jahrestagung
Salzburg Congress

Kongresspräsident:
Peter Fickert

Wissenschaftliches Komitee:
Clemens Dejaco
Stephanie Hametner-Schreil
Mattias Mandorfer
Bernhard Wernly

***young* ÖGGH:**
Felix Grabherr
Florian Rainer
Georg Semmler
Jasmin Zessner-Spitzenberg

Kongressbüro:
MAW – Kongressbüro ÖGGH
Freyung 6, 1010 Wien
oeggh.jahrestagung@media.co.at

www.oeggh.at

H. Tilg, Innsbruck
M. Trauner, Wien

Sehr geehrte Leserinnen und Leser!

In dieser zweiten Ausgabe des Jahres von *JATROS Infektiologie & Gastroenterologie-Hepatologie* erwartet Sie ein spannendes Potpourri an hepatologischen und gastroenterologischen Fachbeiträgen, welche wichtige neue Entwicklungen und Perspektiven des Fachgebietes aufzeigen.

Den Anfang macht das Team rund um Univ.-Prof. Dr. Stefan Schneeberger, Innsbruck, das die Selektionskriterien, nach denen Patient:innen mit einem hepatozellulären Karzinom einer Resektion bzw. Lebertransplantation zugeordnet werden können, erörtert. Ob Milan-Kriterien, Up-to-7-Kriterien oder NYCA-Score: Die Selektionskriterien wurden in den letzten 20 Jahren schrittweise erweitert, um mehr Patient:innen von der Möglichkeit auf eine Transplantation profitieren zu lassen. Die Autoren haben ab Seite 32 für Sie einen konzisen Überblick über die Definitionen der derzeit verwendeten Kriterien sowie deren Outcomes nach Transplantation zusammengestellt. Wie es um die Lebertransplantation in Österreich bestellt ist, wurde auch bei der 36. Tagung der Österreichischen Gesellschaft für Transplantation, Transfusion und Genetik, auch unter dem Namen Austrotransplant bekannt, diskutiert. Auf den Seiten 37 und 38 können Sie sich über die neuesten Erkenntnisse rund um das Flüssigkeitsmanagement oder die Gerinnungstherapie bei Lebertransplantation, aber auch über die normotherme Maschinenperfusion informieren.

Eine bedeutende Komplikation der portalen Hypertension stellt im Anschluss Dr. Nina Loschko, Linz, vor: Akute Varizenblutungen sind noch immer mit einer relativ hohen Mortalitätsrate vergesellschaftet. Welche Verfahren man am besten bei Ösophagus- und Fundusvarizen einsetzt, über den Stellenwert der präemptiven TIPS-Implantation und welche Prophylaxemaßnahmen angezeigt sind, lesen Sie ab Seite 40.

In der Rubrik Gastroenterologie finden Sie in dieser Ausgabe unter anderem ein proktologisches Update: Dr. Christopher Dawoud und Assoc. Prof. Dr. Stefan Riss, Wien, beleuchten die jüngsten Fortschritte in Diagnostik und Therapie von proktologischen Krankheitsbildern, nachzulesen ab Seite 46. Einen allgemeinen Überblick über die Vorsorge und Früherkennung von Krebserkrankungen in Österreich liefert Univ.-Prof. Dr. Paul Sevelda, Präsident der Österreichischen Krebshilfe, ab Seite 49. Über den Status quo der Immuntherapie bei Tumoren des oberen gastroösophagealen Trakts haben wir mit Ap. Prof. DDr. Aysegül Ilhan-Mutlu, Wien, gesprochen, die ab Seite 51 auch einen Ausblick in die Zukunft dieser immer personalisierter werdenden Therapie gibt. Ab Seite 54 steht das Pankreaskarzinom im Mittelpunkt. Univ.-Prof. Dr. Peter Götzinger, St. Pölten, geht in seinem Artikel auf die standardisierte Resektionstechnik ein, die nach wie vor die einzige Chance auf Heilung darstellt.

Zu guter Letzt dürfen wir Sie noch auf die 57. Jahrestagung sowie den 34. Fortbildungskurs der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie & Hepatologie (ÖGGH) aufmerksam machen. Unter der wissenschaftlichen Leitung des amtierenden Präsidenten Univ.-Prof. Dr. Peter Fickert, Graz, erwarten Sie im Salzburg Congress vom 13. bis 15. Juni interessante Vorträge und spannende Diskussionen. Und nicht zu vergessen: Alle Kolleg:innen in Ausbildung sollten das „Pre“ Symposium der *young* ÖGGH am 12. Juni auf keinen Fall verpassen. Auf welche Highlights Sie sich dort freuen können, lesen Sie auf Seite 43.

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

Univ.-Prof. Dr. Michael Trauner
Co-Editor Hepatologie

Wissenschaftlicher Beirat – Gastroenterologie & Hepatologie

OA Dr. **H. Bognar**, Krems; Univ.-Prof. Dr. **C. Datz**, Oberndorf; Univ.-Prof. Dr. **I. Graziadei**, Hall i. T.; 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**, St. Pölten; Univ.-Prof. Dr. **A. R. Moschen**, Innsbruck; Univ.-Prof. Dr. **M. Peck-Radosavljevic**, Klagenfurt; 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

INFEKTIOLOGIE & GASTROENTEROLOGIE-HEPATOLOGIE

INFEKTIOLOGIE

ÖGIT Österreichische Gesellschaft für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin

10 16. Österreichischer Infektionskongress (ÖIK)
Kriege und Seuchen: tödliches Duo in Vergangenheit und Gegenwart
A. Neumayr, Allschwil

13 16. Österreichischer Infektionskongress (ÖIK)
Wie alloplastische Gelenkimplantate vor Biofilmbildung geschützt werden
A. Kramer, Greifswald

16 16. Österreichischer Infektionskongress (ÖIK)
Auf dem Weg zur individualisierten Krankenhaushygiene
C. Lass-Flörl, Innsbruck

18 16. Österreichischer Infektionskongress (ÖIK)
Bakterizid oder bakteriostatisch? Der Schmäh von gestern …
B. Grabein, München

21 16. Österreichischer Infektionskongress (ÖIK)
Malaria: Was sagen die Guidelines?
A. Neumayr, Allschwil

© Roger de la Harpe – stock.adobe.com

24 16. Österreichischer Infektionskongress (ÖIK)
Highlights Tropenmedizin 2023/2024
M. Staudacher, Wien
H. Lagler, Wien

HIV/AIDS

26 Oberösterreichischer Hygienetag 2024
40 Jahre HIV – ein Jubiläum?
W. Prammer, Wels-Grieskirchen

30 19. Münchner AIDS & Infektiologie Tage
PrEP: State of the ART (auch bei Frauen!)
S. Schellberg, Berlin

HEPATOLOGIE

32 Hepatozelluläres Karzinom
Resektion und Transplantation beim HCC: was für wen?
F. J. Krendl, Innsbruck
R. Oberhuber, Innsbruck
S. Schneeberger, Innsbruck

36 36. Tagung der Österreichischen Gesellschaft für Transplantation, Transfusion und Genetik
Daten und Fakten rund um die Lebertransplantation

38 Diagnostik und Therapie
Morbus Wilson
A. F. Stättermayer, Wien

40 Endo Linz 2024
Ligatur? Kleben? TIPS? – Management von Ösophagus- und Fundusvarizen
N. Loschko, Linz

GASTROENTEROLOGIE

43 Schwerpunkt: unterer Gastrointestinaltrakt
***Young* ÖGGH „Pre“ Symposium 2024**

44 IL-23p19-Inhibitor bei Colitis ulcerosa
Mirikizumab: starkes Ansprechen für anhaltende steroidfreie Remission

46 Endo Linz 2024
Update Proktologie: Analfissuren, Hämorrhoiden und anorektale Fisteln
C. Dawoud, Wien; S. Riss, Wien

49 ÖGGH Onko Wintersymposium 2024
Krebserkrankungen: Vorsorge und Früherkennung in Österreich
P. Sevelda, Wien

51 Obere gastroösophageale Tumoren
Immuntherapie: Status quo und Ausblick in die Zukunft
A. Ilhan-Mutlu, Wien

54 Österreichischer Pankreastag 2024
Pankreaskarzinom: standardisierte Resektionstechnik
P. Götzinger, St. Pölten

Impressum

Herausgeber: Universimed Cross Media Content GmbH, Markgraf-Rüdiger-Straße 6–8, 1150 Wien. office@universimed.com. Geschäftsführung: Dr. med. Bartosz Chłap, MBA. Tel.: 01 876 79 56. Fax: DW 20. Chefredaktion: Dr. Katrin Spiesberger, MSc. E-Mail: katrin.spiesberger@universimed.com. Redaktion: Mag. Andrea Fallent. Externer Redakteur: Reno Barth. Projektleitung: Mag. Rene Milich. Grafik: Alexander Bayer. Lektorat: DI Gerlinde Hinterhölzl, Dr. Patrizia Maurer, Mag. Sabine Wawerda, Petra Zacherl. Produktion & Druck: Print Alliance HAV Produktions GmbH, 2540 Bad Vöslau. Artikel mit grauer Hinterlegung sind im Sinne des Österreichischen Mediengesetzes § 26 als Werbung, Promotion oder entgeltliche Einschaltung zu verstehen. Gerichtsstand: Wien. Offenlegung nach § 25 MedienG: www.universimed.com/impressum. Medieninhaber: Universimed Cross Media Content GmbH.

Bezugsbedingungen Abonnement: Bestellung bei Universimed oder unter www.universimed.com. Jahresabo EUR 36,–, Einzelheft EUR 10,– inkl. MwSt. und Versand innerhalb von Österreich; im Ausland zzgl. Versandspesen. Das Medium *JATROS Infektiologie & Gastroenterologie-Hepatologie* ist für den persönlichen Nutzen des Lesers konzipiert und beinhaltet Informationen aus den Bereichen Expertenmeinung, wissenschaftliche Studien und Kongresse sowie News. Namentlich gekennzeichnete Artikel und sonstige Beiträge sind die persönliche und/oder wissenschaftliche Meinung des Verfassers und müssen daher nicht mit der Meinung der Redaktion und des Herausgebers übereinstimmen. Diese Beiträge fallen somit in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. 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 Übergabe von Manuskripten und Bildern gehen sämtliche Nutzungsrechte in Print und Internet an Universimed über. Copyright: Alle Rechte, insbesondere auch hinsichtlich sämtlicher Artikel, Grafiken und Fotos, liegen bei Universimed. Nachdruck oder Vervielfältigung, Verbreitung, Zurverfügungstellung, Vortrag, Vorführung, Aufführung, Sendung, Vermietung, Verleih oder Bearbeitung – auch auszugsweise – nur mit ausdrücklicher schriftlicher Genehmigung durch den Herausgeber. Die wiedergegebene Meinung deckt sich nicht in jedem Fall mit der Meinung des Herausgebers, sondern dient der Information des Lesers.
Die am Ende jedes Artikels vorhandene Zahlenkombination (z.B.: ■1603) stellt eine interne Kodierung dar. Geschlechterbezeichnung: Um die Lesbarkeit der Informationen zu erleichtern, wird nicht durchgehend eine gendergerechte Schreibweise verwendet. Es sind jedoch bei Personenbezeichnungen in der Regel alle Genderidentitäten gemeint.

UNIVERSIMED
Medizin im Fokus

ÖGIT Österreichische Gesellschaft für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin

16. Österreichischer Infektionskongress (ÖIK)

Kriege und Seuchen: tödliches Duo in Vergangenheit und Gegenwart

Krieg bedeutet immer auch Krankheit. Infektionen forderten in den Kriegen der letzten 200 Jahre sowohl infolge von Verletzungen als auch durch Ausbruch von Seuchen meist mehr Tote als die Kriegshandlungen selbst. Gleichzeitig hat die Herausforderung durch den Krieg auch die Entwicklung der Medizin immer wieder in beispielloser Weise vorangetrieben.

© Joachim Pelikan/SwissTPH

A. Neumayr, Allschwil

Über die vergangenen 2000 Jahre hielt sich die Weltbevölkerung relativ stabil in der Größenordnung von einer Milliarde und die globale Lebenserwartung lag im Durchschnitt bei ca. 30 Jahren. Über diese gesamte Zeit war die Medizin im Westen geprägt von Hippokrates und Galen und die wichtigsten Heilmethoden waren Abführen, Das Induzieren von Erbrechen, Schröpfen, Kauterisieren und der Aderlass. Letzterer kam übrigens noch während der Spanischen Grippe häufig zum Einsatz, so Prof. Dr. Andreas Neumayr vom Schweizer Zentrum für Tropen- und Reisemedizin in seinem umfassenden Vortrag zum Thema Krieg & Infektionen beim Österreichischen Infektionskongress 2024 in Saalfelden. Neumayr: „Das ist der Grund, warum unser prestigeträchtiges Journal *The Lancet* heißt. Mit der Lanzette wurde zur Ader gelassen."

Mit diesen Methoden wurde vermutlich mehr geschadet als geholfen, so Neumayr, was allerdings dazu führte, dass sie bevorzugt bei Patienten eingesetzt wurden, bei denen man eine gute Prognose vermutete und annahm, dass sie auch die Therapie überleben würden. Das alles änderte sich im späten 19. Jahrhundert. Ab diesem Zeitpunkt stieg die Lebenserwartung und die Weltbevölkerung wuchs. Und die Medizin wurde besser. Ab ca. 1850 kamen evidenzbasierte Hygienekonzepte, antiseptische Chirurgie, Keimtheorie, Bakteriologie, Immunologie und mit dem kanadischen Mediziner Dr. William Osler schließlich die evidenzbasierte Medizin und die klinische Differenzialdiagnose auf. Neumayr: „Osler ist der Vater dessen, was wir heute Medizin nennen."

Der Krieg als Vater von Pflege und Statistik

Eine nicht zu unterschätzende treibende Kraft war der Krieg. Im Krimkrieg (1853–1856) mit mehr als 600 000 Toten revolutionierte Florence Nightingale nicht nur die Pflege, sondern lieferte mit ihrem „Coxcomb Chart" auch die erste statistische Erfassung der Todesursachen im Krieg – inklusive einer modernen grafischen Aufbereitung. Diese zeigte eine hohe Sterblichkeit nicht nur durch Verletzungen, sondern auch und in weit höherem Maße durch Infektionserkrankungen. Der Amerikanische Bürgerkrieg (1861–1865) war mit mehr als 600 000 Toten der bislang für die USA verlustreichste Krieg. Atemwegsinfekte, Malaria, Ruhr, Typhus, Gelbfieber, Pocken und andere Infektionskrankheiten forderten dabei mindestens dreimal so viele Todesopfer wie die Kampfhandlungen.[1] Es war „der letzte große Krieg vor dem Zeitalter der Asepsis, der Keimtheorie und der Bakteriologie", so Neumayr. Noch deutlicher war die Rolle der Infektionskrankheiten in den Kolonialkriegen. Während der französischen Kolonialeroberung von Madagaskar kamen auf einen gefallenen französischen Soldaten 241 Tote durch Infektionskrankheiten.[2]

Der Erste Weltkrieg als erster moderner Krieg bedeutete schließlich auch für die Medizin eine Zäsur. Die neuen Verletzungsmuster durch Artillerie und Giftgas katalysierten die medizinische Entwicklung. Dies betraf das Traumamanagement, also Blutstillung, Triagierung und Bluttransfusion. Erstmals kam Röntgendiagnostik zur Fremdkörperlokalisation und im Rahmen der Frakturversorgung zum Einsatz. Nicht zuletzt nahm die plastische bzw. rekonstruktionelle Chirurgie eine rasante Entwicklung.

Aufgrund zahlloser tiefer und mit Erde kontaminierter Weichteilverletzungen durch Granatsplitter kam es zu extrem hohen Fallzahlen von Gasbrand, dessen Letalität unbehandelt bei 100 % liegt. Man hatte keine Antibiotika zur Verfügung, weshalb Militärchirurgen das zeitnahe chirurgische Débridement als zentral identifizierten bzw. Gliedmaßen amputierten. Hinzu kam Gasbrand-Serum, von dem man heute nicht mehr weiß, ob und wie weit es wirksam war. Auch Tetanus-Antitoxin war bereits bekannt.

Rickettsien und Borrelien in den Schützengräben

Aufgrund der elenden Lebensbedingungen in den Schützengräben kam es immer wieder zu Ausbrüchen gefährlicher Infektionskrankheiten wie des durch *Rickettsia prowazekii* ausgelösten Fleckfiebers, das auch als epidemischer Typhus oder Kriegstyphus bzw. Typhus exanthemicus bezeichnet wurde. Die Übertragung erfolgt durch die Kleiderlaus. Zwischen zwei und drei Millionen Soldaten und Zivilisten erkrankten, vor allem an der Ostfront. Mangels wirksamer Therapie lag die Letalität zwischen 5 und 30 %. Neumayr: „Heute würde man das mit Doxycyclin behandeln, aber

© Grigory Bruev – stock.adobe.com

damals gab es nichts.“ Während das Fleckfieber schon lange bekannt war, wurde das durch *Bartonella quintana* verursachte Schützengrabenfieber („trench fever“, Wolhynisches Fieber) während des Ersten Weltkriegs als neues Krankheitsbild erstbeschrieben. Die Übertragung erfolgt ebenfalls durch die Kleiderlaus, rund eine Million Frontsoldaten erkrankten. Die Letalität war zwar niedrig, aber aufgrund einer Erkrankungsdauer von bis zu 60 Tagen waren Betroffene lange Zeit nicht einsatzfähig. Ganze Bataillone wurden durch die Krankheit kampfunfähig.

Im Gegensatz dazu spielte das von *Borrelia recurrentis* verursachte Läuse-Rückfallfieber eine eher untergeordnete Rolle. Aufgrund der zahlreichen Ratten in den Schützengräben muss es auch Leptospirose gegeben haben, so Neumayr, es fehlen dazu jedoch die Zahlen.

Die häufigsten Infektionen in den Armeen: Geschlechtskrankheiten

Etliche Erkrankungen, die in früheren Kriegen hohe Opferzahlen gefordert hatten, waren im Ersten Weltkrieg bereits mit Impfungen und Therapien einigermaßen beherrschbar. Impfstoffe gegen Pocken, Cholera und Typhus standen zur Verfügung. Insbesondere bei Cholera und Typhus waren es keine sehr guten Impfungen, so Neumayr, mit schlechter Verträglichkeit, aber sie reduzierten offenbar die Erkrankungszahlen. Gegen die Malaria stand seit den 1820er-Jahren Chinin aus industrieller Produktion zur Verfügung.

Die Statistik der dokumentierten Infektionskrankheiten der österreichisch-ungarischen Armee weist unter anderem eine hohe Zahl von Tuberkulosefällen (433 517) mit einer Letalität von 9 % aus. Noch häufiger waren jedoch Geschlechtskrankheiten mit einer Zahl von 1 275 885 registrierten Fällen. Die Therapien waren mäßig wirksam und für die Betroffenen unerfreulich. Gonorrhö wurde mit Harnröhrenspülung mit Kaliumpermanganat zweimal täglich über sechs Wochen behandelt, bei chronischen Fällen gefolgt von Dilatation und Prostatamassagen. Die Syphilis wurde nach wie vor mit Injektionen von Quecksilber (i.m.) und/oder Arsen (Salvarsan i.v.) über 50 Tage therapiert.

Spanische Grippe: Katastrophe am Ende des Krieges

Der Krieg endete mit einer medizinischen Katastrophe. Die Spanische Grippe führte 1918 zu einer enormen Zahl an Todesfällen, sie dürfte irgendwo zwischen 25 und 50 Millionen liegen – bei einer Weltbevölkerung von damals rund 1,8 Milliarden. Dem stehen rund 17 Millionen im Krieg gefallene Soldaten gegenüber. So starben 50 500 US-Soldaten direkt bei oder infolge von Kampfhandlungen, während 55 322 US-Soldaten durch Infektionserkrankungen, in der überwiegenden Zahl durch Influenza, zu Tode kamen. Infektionen in den Ausbildungslagern in Utah trugen erheblich zur weltweiten Verbreitung bei. Die Letalität der Spanischen Grippe lag zwischen 5 und 10 %.

Hätte es die Grippe und die Lungenentzündung nicht gegeben, wären die Gesamtraten der Infektionskrankheiten für die Jahre 1917 bis 1918 sehr gering gewesen, sowohl bei den Einweisungen als auch bei den Todesfällen. Neumayr: „Ohne die Spanische Grippe wäre der Erste Weltkrieg der erste Krieg gewesen, bei dem mehr Menschen durch Kampfhandlungen zu Tode kamen als durch Infektionskrankheiten.“

Penicillin als medizinischer Game-Changer im Zweiten Weltkrieg

In der Zwischenkriegszeit wurden zahlreiche wichtige Impfstoffe und Medikamente entwickelt. Neumayr nannte Tetanus/Diphtherie-Toxoid-Impfstoffe und Sulfonamide. Angesichts der katastrophalen Folgen der Spanischen Grippe forderte vor allem das US-Militär die Entwicklung von Influenzaimpfstoffen, die in den 1930er-Jahren auch in Form inaktivierter Influenzaviren an Soldaten getestet wurden. Eine weitere für Hygienemaßnahmen im Krieg bedeutsame Entwicklung war 1939 das Insektenvernichtungsmittel DDT (Dichlorodiphenyltrichloroethan). Ein Meilenstein in der Medizingeschichte war schließlich die Entdeckung des Penicillins in den Jahren des Zweiten Weltkriegs. Reichte 1943 die Monatsproduktion gerade aus, um 170 Patienten zu behandeln, so waren es 1944 bereits 40 000 Patienten. Allein für die Landung der Alliierten in der Normandie stellten 21 US-Firmen 2,3 Mio. Dosen Penicillin her. 1945 ermöglichte die Monatsproduktion die Behandlung von rund 250 000 Patienten. Letztlich brachte der Krieg also einen massiven Booster-Effekt

Der Erste Weltkrieg endete mit einer medizinischen Katastrophe. Die Spanische Grippe führte 1918 zu einer enormen Zahl an Todesfällen, sie dürfte zwischen 25 und 50 Millionen liegen.

für die Medizin, so Neumayr. Dies galt auch für die Malariatherapie. Das in den 1940ern eingeführte Atabrin wurde zum wichtigsten Malariamedikament der US-Truppen im Südpazifik und ersetze das Chinin, das aufgrund der japanischen Besetzung Indonesiens für die USA nicht mehr verfügbar war.

Insgesamt stellte Malaria besonders für die alliierten Truppen im Zweiten Weltkrieg ein enormes Problem dar. Im Südpazifik kamen auf einen im Kampf Gefallenen acht Malariatote. Auch in Sizilien kam es nach der Landung im Jahr 1943 zu 21 482 Malariafällen. Die Produktion von Atabrin konnte zwar in den Jahren 1943 und 1944 massiv gesteigert werden, doch die Prävention war unbeliebt, wie Neumayr berichtete. Atabrin führte unter anderem zu einer Gelbfärbung der Skleren und die vorgeschriebene Einnahme wurde vermieden, wie und wo es nur ging.[3]

Eine weitere Infektionskrankheit, die den Truppen in der Pazifikregion mit rund 16 000 Fällen Probleme bereitete, war das Tsutsugamushi-Fieber (Scrub-Typhus), eine durch das Bakterium *Orientia tsutsugamushi* verursachte Rickettsiose. Im Koreakrieg (1951–1953) wurde erstmals das hämorrhagische Hanta-Fieber mit renalem Syndrom beschrieben. In der US-Armee traten rund 3000 Fälle auf.

Ein spezielles infektiologisches Problem war die wegen ihrer Inkubationszeit von 20 Jahren auch als „vietnamese time bomb" bezeichnete Melioidose (*Burkholderia pseudomallei*), die im französischen Indochinakrieg (1946–1954) mit rund 100 Fällen erstmals beschrieben wurde. Im amerikanischen Vietnamkrieg (1955–1975) kam es zu 343 Fällen, allerdings waren 225 000 Soldaten nach dem Krieg seropositiv. Melioidose kann, je nach Infektionsweg, zu Pneumonien, Abszessen, Granulomen in inneren Organen und zur meist letalen Sepsis führen.

Behandelt wird die Melioidose seit den 1980er-Jahren mit Ceftazidim oder einem Carbapenem. Die befürchtete zeitverzögerte Reaktivierung der Infektion, die nach Jahren und Jahrzehnten auftreten kann, blieb unter den Veteranen glücklicherweise aus.[4,5] In den Kriegen der 2000er-Jahre, in Afghanistan (2001–2021) und im Irak (2003–2011), kam es vermehrt zu Wundinfektionen mit dem auch als „Irakibacter" bezeichneten und oft sehr schwer behandelbaren *Acinetobacter baumannii*.[6] Ebenso traten zahlreiche Fälle von Q-Fieber (Infektion mit *Coxiella burnetii*) auf, dem gelegentlich ein chronisches Fatigue-Syndrom folgte. Zahlreiche britische Soldaten verklagten aufgrund bleibender Folgeschäden die Armee.[6]

Infektiologische Versorgungsprobleme der Zivilbevölkerung

Neumayr betonte, dass im Zuge von Kriegen oft relativ exakte Erkrankungszahlen unter Soldaten erhoben werden, jedoch über die Leiden der Zivilbevölkerung meist weniger bekannt ist. Im Falle der Ukraine ist dies nun anders und infektiologische Probleme auf ziviler Seite sind gut dokumentiert. Die Zahlen zeigen allerdings, dass selbst in Kriegszeiten Verbesserungen möglich sind. So lag im Fall der Masern 2016 die Durchimpfungsrate bei 30 %. In den Jahren 2017 bis 2019 traten 115 283 Erkrankungsfälle mit 41 Toten auf, davon 25 Kinder. Laut Neumayr gehören Masern zu den großen Killern in Kriegen und in Flüchtlingslagern: „Sie sind die erste Krankheit, gegen die man impfen sollte, lange bevor man z. B. an Cholera denkt. Sie verursachen eine so starke Immunsuppression, dass sie Folge- und Superinfektionen nach sich ziehen." Mittlerweile konnte die Durchimpfungsrate in der Ukraine (Stand 2022) auf 69 % gesteigert werden. Um Herdenimmunität zu erreichen, müssten es allerdings mindestens 95 % sein. Weitere Masernausbrüche sind also zu erwarten. Auch für Polio war die Durchimpfungsrate mit rund 50 % vor dem Krieg viel zu niedrig, was zwischen 2015 und 2021 in mehreren Krankheitsfällen resultierte. Durch Impfkampagnen wurde 2024 eine Durchimpfungsrate von 80 % erreicht, was knapp für Herdenimmunität ausreichen sollte.

Masern gehören zu den großen Killern in Kriegen und in Flüchtlingslagern. Sie sind die erste Krankheit, gegen die man impfen sollte, lange bevor man an Cholera denkt.

Die Wildtierimpfrate gegen Tollwut hat als Folge der Kriegshandlungen massiv abgenommen, was zu mehr als einer Verdoppelung der Zahl der Tiertollwutfälle von 2022 auf 2023 geführt hat. „Man hat nun Sorge, dass aufgrund der großen Zahl streunender Hunde in den zerbombten Städten Tollwut auch für Menschen wieder zum Problem werden könnte", so der Experte. Ebenso gestiegen ist die Tuberkuloseinzidenz.

Auch an eine weitgehend vergessene Erkrankung sollte man im Kontext des Ukraine-Konflikts denken: die Brill-Zinsser-Krankheit, ein Spätrezidiv des epidemischen Fleckfiebers, das durch den Erreger *Rickettsia prowazekii* verursacht wird. Neumayr: „Da schlechte Lebensbedingungen eine Reaktivierung einer R.-*prowazekii*-Infektion triggern, besteht in Kriegszeiten die Gefahr von Ausbrüchen, falls ein menschliches Reservoir und der Vektor vorhanden sind. Reaktivierungen latenter *R.-prowazekii*-Infektionen sind auch nach Jahrzehnten noch möglich und könnten unter entsprechenden Bedingungen zu lokalen Ausbrüchen führen." Da man davon ausgeht, dass in der Ukraine noch Menschen leben, die aus der Zeit des Zweiten Weltkriegs noch *R. prowazekii* in sich tragen, besteht die Sorge, dass es zu einer Rückkehr des Fleckfiebers kommen könnte.

„Die infektionsbedingte Morbidität und Mortalität in Kriegen haben sich parallel zur medizinischen Entwicklung über die letzten 100 Jahre stark gewandelt. Das Muster der auf Mangelernährung, fehlenden Zugang zu sauberem Wasser, fehlende Hygiene und den Kollaps des Gesundheitssystems zurückzuführenden Infektionsrisiken und -folgen bleibt dennoch ähnlich – insbesondere für die Zivilbevölkerung", zog Neumayr Bilanz. ■

Bericht: **Reno Barth**

■16

Quelle:

Quelle: „Krieg & Infektionen", Vortrag von Prof. Dr. Andreas Neumayr, Allschwil, im Rahmen des Symposiums „Seuchen" beim 16. ÖIK am 12. April 2024 in Saalfelden

Literatur:

1 Sartin JS: Clin Infect Dis 1993; 16(4): 580-4 **2** The Chadwick Lectures on War and Disease. Lancet 1915; 185(4770): 247-8 **3** Neumayr A: Chimia 2023; 77: 574-6 **4** Clayton AJ: Mil Med 1973; 138: 24-6 **5** Sanford JP: Trans Am Clin Climatol Assoc 1978; 89: 201-5 **6** Calhoun JH et al.: Clin Orthop Relat Res 2008; 466: 1356-62 **7** Leung-Shea C et al.: Clin Infect Dis 2006; 43: 77-82

© Issara – stock.adobe.com

16. Österreichischer Infektionskongress (ÖIK)

Wie alloplastische Gelenkimplantate vor Biofilmbildung geschützt werden

Gelenkimplantate sind anfällig für Biofilmbildung und periprothetische Gelenkinfektion. Um diese zu vermeiden, ist gründliche Dekontamination vor und auch während der Operation gefragt. Das Antiseptikum Povidon-Iod, ein Komplex aus Iod und Polyvinylpyrrolidon, erweist sich in dieser Indikation als besonders vielseitig einsetzbar.

A. Kramer, Greifswald

Das alloplastische Implantat ist der Ausgangspunkt für Biofilmbildung und periprothetische Gelenkinfektion („periprosthetic joint infections"; PJI), erläuterte Prof. em. Dr. Axel Kramer vom Institut für Hygiene und Umweltmedizin der Universitätsmedizin Greifswald bei seinem Vortrag im Rahmen des ÖIK. Dabei stellt die intraoperative Hauptkontaminationsquelle die endogene Mikroflora dar. Durch das Implantat selbst kommt es allerdings zu einer erheblichen Senkung der für eine Infektion erforderlichen Erregermenge. Auch Nahtmaterial senkt die Infektionsdosis rund 10 000-fach, wie in einem Tiermodell mit Methicillin-sensitivem *Staphylococcus aureus* (MSSA) gezeigt wurde.[1, 2]

Kramer betonte auch, dass auf der Erregerseite nicht nur an *S. aureus* gedacht werden dürfe. Vielmehr spielen Koagulase-negative Staphylokokken (CNS) eine wichtige, bis vor Kurzem wenig beachtete Rolle. So bildet *S. epidermidis* als Hauptanteil von CNS Biofilme auf Endoprothesen.[3, 4] *S. epidermidis* ist ubiquitär auf Haut und Schleimhäuten zu finden.[5] Studien zeigen, dass CNS für fast die Hälfte der PJI verantwortlich sind. In 47 % der Fälle sind mehrere Erreger gleichzeitig involviert, darunter CNS, MSSA und Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* (MRSA).[6, 7]

Mikroflora im Vestibulum nasi, in der Mundhöhle und auf der Haut

Die residente Flora im Vestibulum nasi bildet die Hauptquelle von PJI. Nasale Kolonisation mit MSSA oder MRSA erhöht bei orthopädischen Operationen das PJI-Risiko um das Fünf- bis Zehnfache. Durch Genotypisierung wurde festgestellt, dass bei rund 80 % der MSSA-Infektionen die patienteneigene nasale Flora ursächlich war.[8, 9]

1	**Universelle Dekolonisation mit Schwerpunkt V. nasi** • Möglichst 2 d präoperativ morgens + abends ambulant oder stationär Antiseptik im V. nasi mit PVP-I 1,25% [NRF 15.13] Sprühappl., Mundhöhle: Octenident, Ganzkörperwäsche: Octenisan • Wiederholung am OP-Tag morgens, danach Wechsel von Bettwäsche und OP-Hemd • Fortsetzung des Protokolls bis zum 2. postoperativen Tag
2	**Großflächige, tief reichende präoperative Hautantiseptik** (PVP-I/Alkohol, z. B. Braunoderm) • 30 s intensives Einreiben mit Kornzange + Tupfer, danach 30 min benetzt halten
3	**Subkutane Applikation,** sobald prox. Humerus (bzw. Femurkopf) freigelegt
4	**Schlussspülung vor der Naht** (Prontosan, Lavasorb, Serasept oder Lavanid)

Tab. 1: Antiseptikbündel zur PJI-Prävention (Quelle: A. Kramer)

An erster Stelle der antiseptischen Maßnahmen steht daher die prä- und postoperative Reduktion biofilmbildender Staphylokokken und residenter Anaerobier im Vestibulum nasi, in der Mundhöhle und auf der Haut. Mittlerweile hat sich dafür ein antiseptisches Standardprotokoll zur episomatischen präoperativen Dekolonisation etabliert. In einer randomisierten, kontrollierten Studie wurde gezeigt, dass ein präoperatives Fünf-Tage-Programm (2 x/d Mupirocin 2% intranasal plus tägliches CHG[Chlorhexidindigluconat]-Bad [4%] plus Spülung der Mundhöhle mit CHG 0,2%) im Vergleich zu Kontrollen (2 antiseptische Shower mit CHG-Seife) im Hinblick auf die Eradikationsrate (72% vs. 24,5%) signifikant überlegen war.[10, 11]

Leider wird bei MRSA immer häufiger Mupirocinresistenz gefunden. MRSA-Isolate können auf Mupirocinresistenz getestet werden, oder man greift gleich zu einer antiseptischen Sanierung mit PVP-Iod, Polyhexanid oder Octenidin, so Kramer. In Studien hat sich insbesondere die einfache Variante mit PVP-Iod 1,25% bewährt. Zweimal täglich zwei Sprühstöße in jedes Nasenloch über drei Tage führten zur Eradikation von *S. aureus*.[12] Bereits eine einmalige nasale Applikation von PVP-Iod mit einem in den USA erhältlichen Fertigprodukt bewirkte eine signifikante Reduktion von MSSA.[13] 5%iges PVP-Iod zweimal täglich in jede Nasenöffnung über fünf Tage reduzierte die Prävalenz von MSSA-Kolonisierung von 11,7% auf 0,6% ($p<0{,}001$).[14]

Kramer betonte jedoch, dass die Studien auch erkennen lassen, dass man die fünf Behandlungstage des Standardprotokolls für eine erfolgreiche Dekolonisation offenbar nicht benötige, was insofern wichtig sei, als eine so lange Vorbehandlung im klinischen Alltag schwer umzusetzen sei und unter anderem zu Compliance-Problemen führen könne. Mittlerweile liegen auch direkte Vergleichsdaten für PVP-Iod vs. Mupirocin vor Gelenkarthoplastik oder Spinalfusion vor, die die Überlegenheit von PVP-Iod zeigen.[15] Kramer wies darauf hin, dass die kürzere Remanenzwirkung von PVP-Iod beachtet und PVP-Iod daher mindestens zweimal am Tag appliziert werden müsse.[16]

Der Einfluss der MSSA-Dekolonisation auf PJI wurde in zahlreichen Studien und Metaanalysen untersucht. Sie zeigen eine signifikante Verringerung der Zahl von Gelenkinfektionen nach Screening-basierter Dekolonisation. Allerdings stellte Kramer die Sinnhaftigkeit des Screenings infrage, da dieses die CNS nicht erfasst.[17, 18] Eine universelle Dekolonisation ohne vorhergehendes Screening löst auch dieses Problem und ist obendrein kostengünstiger.[19]

Anders stellt sich die Lage im Falle einer Besiedelung mit MRSA dar, da diese auch eine präoperative Kontrolle betreffend den Erfolg der Eradikation notwendig macht. Kramer empfiehlt also grundsätzlich präoperativ eine universelle Dekolonisation in Verbindung mit einem risikoadaptierten MRSA-Screening und einer präoperativen Erfolgskontrolle. Erfolgt diese Kontrolle nicht, drohen höhere Infektionsraten.[20]

Residente Hautflora als Kontaminationsquelle im OP-Gebiet

Die residente Hautflora befindet sich vor allem in den Haarfollikeln und Talgdrüsen und ist dort für Alkohol nicht erreichbar. Im Haarfollikel werden vor allem CNS, *M. luteus*, *Malassezia furfur*, Streptokokken, *C. acnes*, *Acinetobacter* und *Corynebacterium spp.* gefunden, so Kramer. Nur die transiente Flora wird durch alkoholbasierte Hautantiseptika eliminiert.[21]

„Während der Operation kommt es zeitabhängig zur Freisetzung tiefer residenter Flora“, so Kramer. Angestrebt wird also eine fortlaufende Reduzierung dieser Erreger durch auf die Hautoberfläche aufgebrachte remanent wirkende Antiseptika. Es gibt zwei Wege, das zu erreichen. Einerseits die direkte Remanenz durch Bindung an Zellen mit sukzessiver Wirkstofffreisetzung. Auf diesem Prinzip basiert die Wirkung von CHG, Octenisept (OCT) und Polyhexanid (PHMB). Andererseits besteht die Möglichkeit einer indirekten remanenten Wirkung durch Wirkstoffbindung an Träger mit sukzessiver Freisetzung. So wirkt PVP-Iod. Ein Wirkungsvergleich CHG/Alkohol vs. PVP-I/Alkohol auf der Haut zeigte die Gleichwertigkeit der beiden Antiseptika.[22] Im Rahmen einer Crossover-Studie zur Antiseptik im Schulterbereich wurde die Wirksamkeit von CHG/Alkohol vs. PVP-I/Alkohol – jeweils mit 2,5 bzw. 30 Minuten Exposition – hinsichtlich der Eradikation von *Cutibacterium acnes* verglichen. Dabei zeigte sich sowohl bei langer als auch bei kurzer Kontaktzeit die Überlegenheit von PVP-Iod.[23]

Auch im Hinblick auf die Vermeidung von Infektionen an der Operationsstelle („surgical site infection“; SSI) wurden PVP-Iod und CHG mittlerweile in mehreren Studien mit unterschiedlichen Dosierungen der beiden Antiseptika verglichen. Dabei erwies sich PVP-Iod durchwegs als zumindest gleichwertig, wie Kramer unterstrich.[24–27] Wie bedeutsam die intraoperative Freisetzung der residenten Hautflora ist, zeigte unter anderem eine Studie, in deren Rahmen zu OP-Beginn sterile OP-Handschuhe zum Zeitpunkt des Einsetzens einer Hüftendoprothese auf mikrobielle Kontamination untersucht wurden. In 54% waren die Handschuhe durch die Hautflora des Patienten kontaminiert, obwohl aseptisch gearbeitet wurde,[28] so Kramer. Eine Antwort auf dieses Problem ist die antiseptische Lavage des OP-Felds vor der Naht. Kramer: „Das heißt, ich muss die Handschuhe wechseln, bevor ich das Implantat angreife, ich muss aber auch die gesamte Oberfläche des OP-Feldes durch Lavage dekontaminieren.“

Subkutane Lavage: Desinfektion unter der Haut

Subkutane Lavage in der Schulterchirurgie wurde in einer prospektiven, zweiarmigen, randomisierten und verblindeten Studie untersucht. Dabei wurde nach Freilegung der Deltafaszie 10% wässriges PVP-Iod subkutan appliziert. Sobald der proxi-

male Humerus vollständig freigelegt war, wurden fünf Abstriche von verschiedenen Stellen entnommen. Die Studie zeigte, dass die subkutane Antiseptik die Rate positiver Kulturen im OP-Feld für alle Erreger (p=0,036) und für *C. acnes* (p=0,013) reduzierte. Darüber hinaus kam es zu einer Verringerung positiver Abstriche für *C. acnes* auf OP-Handschuhen und Wundspreizern.[29]

Kramer: „Daraus folgt logisch, dass auch noch eine Lavage vor Wundverschluss gemacht werden soll." Sinnvollerweise wird das eine antiseptische Lavage sein. Denn Studiendaten zeigen, dass eine alleinige nichtantiseptische Spülung vs. keine Spülung keinen Vorteil bringt, dass eine antiseptische vs. eine nichtantiseptische Spülung jedoch zu einer signifikanten Herabsetzung der Zahl von Infektionen an der Operationsstelle führt.[30, 31] „Einiges deutet darauf hin, dass PVP-Iod optimal ist, um Bakterien zu reduzieren und gesundes Gewebe zu erhalten. Allerdings sollte dazu keine zehnprozentige Lösung, sondern 0,35%iges PVP-Iod verwendet werden. Die Spülung mit PVP-Iod zur SSI-Prävention bei Endoprothetik der unteren Extremitäten wird auch durch die amerikanischen Centers for Disease Control anerkannt", führte der Experte weiter aus. Evidenz, welches Antiseptikum in dieser Indikation das beste ist, liegt aktuell nicht vor.

Bekannt ist allerdings, was zur subkutanen Lavage nicht verwendet werden darf: Octenidin darf wegen seiner Zytotoxizität nur oberflächlich eingesetzt werden. Andernfalls droht, etwa nach Spülung tiefer Wunden, Gewebeschädigung mit bleibender Einschränkung trotz chirurgischer Revision. Ähnliches gilt aufgrund von Zytotoxizität auch für Chlorhexidin oder Wasserstoffperoxid. Antibiotika scheiden wegen zu langsamer Wirkung und/oder Resistenzbildung aus.[32, 33] Mehrere Metaanalysen stützen den Einsatz von PVP-Iod im Vergleich zu keinen oder antibiotischen Spülungen.[35, 36] Auch eine Spülung mit Prontosan-Wundspüllösung (Betain plus PHMB) verhindert SSI nach Implantation von Knie- oder Hüftendoprothesen.[37] Eventuell am Titanimplantat anhaftendes PHMB ist antimikrobiell wirksam und behindert nicht die Anlagerung und das Spreading von Osteoblasten.[38, 39]

Kramers Vorschlag für ein Antiseptikbündel zur PJI-Prävention ist in Tabelle 1 zu sehen. ■

Bericht: **Reno Barth**

■1604

Quelle:

„Das kleine 1 x 1 der Antiseptika in der Endoprothetik"; Vortrag von Prof. Dr. Axel Kramer, Greifswald, im Rahmen des Symposiums „Das kleine 1 x 1 ..." beim 16. ÖIK am 10. April 2024 in Saalfelden

Literatur:

1 Howe CT, Marston AT: Surg Gynecol Obstet 1962; 115: 266-75 **2** Southwood RT et al.: J Bone Joint Surg Br 1985; 67: 229-31 **3** Vuong C et al.: Cell Microbiol 2004; 6: 753-9 **4** Fey PD et al.: Future Microbiol 2010; 5: 917-33 **5** Brescó MS et al.: Front Microbiol 2017; 8: 1401 **6** Moran E et al.: J Infect 2007; 55 (1): 1-7 **7** Tande AJ, Patel R:. Clin Microbiol Rev 2014; 27(2): 302-45 **8** de Buys M et al.: EFORT Open Rev 2023; 8(9): 680-9 **9** Wertheim HFL et al.: Lancet 2004; 364: 703-5 **10** Kline SE et al.: Infect Control Hosp Epidemiol 2018; 39(9): 1049-57 **11** Li T et al.: Arthroplasty 2022; 4: 11 **12** Reimer K et al.: Dermatology 2002; 204 Suppl 1:114-20 **13** Anderson MJ et al.: Antimicrob Agents Chemother 2015; 59: 2765-73 **14** Peng HM et al.: Braz J Med Biol Res 2017; 51(2): e6736 **15** Phillips M et al.: Infect Control Hosp Epidemiol 2014; 35: 826-32 **16** Abou Ghaddara H et al.: Am J Infect Control 2020; 48: 456-9 **17** Zhu X et al.: J Orthop Surg Res 2020; 15: 60 **18** Ribau AI et al.: J Arthroplasty 2021; 36(2): 752-66.e6 **19** Kline SE et al.: Infect Contr Hosp Epidemiol 2018; 39(11): 1340-6 **20** Kapur BJ et al.: World J Orthop 2021; 12(11): 842-9 **21** Lademann O et al.: Skin Pharmacol Physiol 2011; 24(5): 284-8 **22** Savage JW et al.: J Bone Joint Surg Am 2012; 94(6): 490-4 **23** Dörfel D et al.: Antimicrob Resist Infect Control 2021; 10(1): 17 **24** Berríos-Torres SI et al.: JAMA Surg 2017; 152: 784-91 **25** Dior UP et al.: JAMA Surg 2020; 155(9): 807-15 **26** Fakoya A et al.: Cureus 2024; 16(1): e51901 **27** Peel TN et al.: Clin Microbiol Infect 2019; 25(10): 1239-45 **28** Beldame J et al.: Orthop Traumatol Surg Res 2012; 98(4): 432-40 **29** Moor BK et al.: J Shoulder Elbow Surg 2021; 30(7): 1537-43 **30** Ambe PC et al.: Patient Saf Surg 2020; 14: 47 **31** Norman G et al.: Cochrane Database Syst Rev 2017; 10(10): CD012234 **32** Kramer A et al.: Skin Pharmacol Physiol 2018; 31: 28-58 **33** Papadakis M.: World J Methodol 2021; 11(4): 222-7 **34** Fournel I et al.: Br J Surg 2010; 97: 1603-13 **35** de Jonge SW et al.: Surg Infect 2017; 18: 508-19 **36** Jacob PB et al.: J Orthop Exper Innov 2023; doi: 10.60118/001c.72787 **37** Müller G et al.: Biomat 2014; 35(20): 5261-77 **38** Hornschuh M et al.: Acta Biomater 2020; 106: 376-86 **39** Hornschuh M et al.: J Biomed Mater Res B Appl Biomater 2020; 108(5): 1801-13

Infection **in focus**

Wir sind für Sie da,
wenn es darauf ankommt!

TENKASI®
oritavancin

QUOFENIX®
delafloxacin

VABOREM®
meropenem/vaborbactam

Innovative Antibiotika
sind dann entscheidend, wenn es ernst wird. Ebenso wie der verantwortungsvolle und bewusste Umgang damit. **A. Menarini Pharma** ist für Sie und Ihre Patient:innen da, wenn es darauf ankommt!

Fachkurzinformationen siehe Seite 48

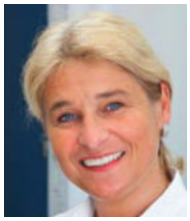
AT-AIF-06-07-2023

ÖGIT Österreichische Gesellschaft für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin

16. Österreichischer Infektionskongress (ÖIK)

Auf dem Weg zur individualisierten Krankenhaushygiene

Über die vergangenen 150 Jahre verlagerte sich das Infektionsrisiko zunehmend von exogenen, in das Krankenhaus hineingetragenen Keimen zu endogenen Infektionen aus der individuellen Flora der Patienten. Aktuell wird diskutiert, wie sich die Krankenhaushygiene an diese geänderte Situation anpassen kann und soll. Eine wichtige Rolle dürfte dabei auch die molekulare und genetische Charakterisierung des konkreten Erregerstammes spielen.



© Medizinische Universität Innsbruck (MUI)/ Christof Lackner

C. Lass-Flörl, Innsbruck

Es sind spannende Zeiten für die Krankenhaushygiene", sagte Univ.-Prof. Dr. Cornelia Lass-Flörl, Direktorin des Instituts für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie der Medizin-Universität Innsbruck im Rahmen ihres Vortrags beim ÖIK und verwies auf aktuelle Evidenz, die darauf hindeutet, dass etliche Dogmen betreffend den Umgang mit Keimen im Krankenhaus derzeit in Diskussion stehen. So wird zunehmend hinterfragt, unter welchen Umständen Hygienemaßnahmen eskaliert werden sollen. Im Jahre 2021 wurde von Kleymann *et al.* in einem systematischen Review die Frage gestellt, ob sich die Rate an Healthcare-assoziierten Infektionen ändert, wenn die strengen Kontaktbeschränkungen aufgehoben werden, die für Patienten gelten, die mit Methicillin-resistentem *Staphylococcus aureus* (MRSA) oder Vancomycin-resistentem *Enterococcus* (VRE) infiziert oder besiedelt sind. Die Antwort lautet: nein. Die Aufhebung der Kontaktbeschränkungen führte zu keinen vermehrten MRSA-Infektionen, das Risiko für VRE-Übertragung nahm sogar ab.[1]

Auf welche Hygienemaßnahmen kann verzichtet werden?

Die *Conclusio* aus dieser und einigen rezenteren Arbeiten sei, so Lass-Flörl: „Konzentriert euch auf eine gute Basis der Händehygiene und vergeudet weniger Zeit mit Maßnahmen wie dem Tragen von Einmalkittel, Handschuhe und Haube. Generell sollte der Einsatz von Einmalmaterial zielgerichteter hinterfragt werden. Da wird durchaus an den Pfeilern der Krankenhaushygiene gerüttelt." Allerdings wies Lass-Flörl auch darauf hin, dass die Meinungen zu dieser Frage aktuell alles andere als einstimmig sind: „Manche fordern nach wie vor bei jedem MRSA die sofortige Isolierung des Patienten."

Eine Antwort könnte die personalisierte Infektionsprävention sein, wie sie 2020 von Prof. Dr. Petra Gastmeier vom Institut für Hygiene und Umweltmedizin an der Charité Universitätsmedizin in Berlin gefordert wurde.[2] Sie geht dabei von einem seit den 1870er-Jahren vollzogenen Shift von primär exogenen zu mehrheitlich endogenen Infektionen aus (Abb. 1). Waren früher Erreger aus der Umwelt die wichtigste Infektionsquelle, so sind es heute Keime aus der individuellen Flora des Patienten. Berücksichtigt man dies, gelangt man zwangsläufig zu einem personalisierten Ansatz in der Krankenhaushygiene.

Die Dominanz exogener Infektionen in vergangenen Zeiten erkläre, so Lass-Flörl, die traditionelle Herangehensweise der Krankenhaushygiene. Im Gegensatz dazu müsse man heute realisieren, dass Patienten zum Teil mit multiresistenten Bakterien besiedelt und selbst die Quelle problematischer Infektionen sind. Wolle man sich jedoch an eine personalisierte Krankenhaushygiene heranwagen, so sei eine solide Basishygiene, insbesondere eine den Empfehlungen entsprechende Handhygiene, die Grundvoraussetzung. In der Praxis heißt das, dass man beispielsweise im Fall der Detektion eines MRSA zunächst eine Risikoanalyse vornehmen und erheben soll, ob das Pathogen z.B. aus dem Sputum stammt, ob der Patient hustet und/oder schwer krank ist und im gleichen Zimmer mit einem Risikopatienten liegt – oder ob es sich um einen Zufallsbefund handelt. Lass-Flörl: „Sehr viele Krankenhäuser machen diese Analyse nicht und isolieren automatisch, wenn sie einen MRSA finden. Das geschieht nach dem Motto ‚One size fits all'." Glücklicherweise sei man in Innsbruck offen gegenüber moderneren, personalisierten Ansätzen. Diese seien allerdings insofern aufwendiger, als man sich mit jedem einzelnen Patienten persönlich beschäftigen und sich unter Umständen auch Diskussionen stellen müsse. Alles in allem könne der „One size fits all"-Zugang heute nicht mehr als alternativlos angesehen werden.

Risikoanalyse anhand der genetischen Charakteristika des Keims

Diese Ansätze sind mittlerweile auch in die Überlegungen der großen Fachgesellschaften SHEA, IDSA und APIC eingeflossen, die in einem Executive Summary die Evidenz hinter ihren Empfehlungen einer (selbst)kritischen Prüfung unterzogen haben und zu dem Ergebnis gekommen sind, dass diese in vielen Fällen bescheiden ist. Dies betrifft beispielsweise die Empfehlung der Isolation im Einzelzimmer im Falle einer Infektion mit *Clostridioides difficile*. Auch für die klassischen Hygienemaß-

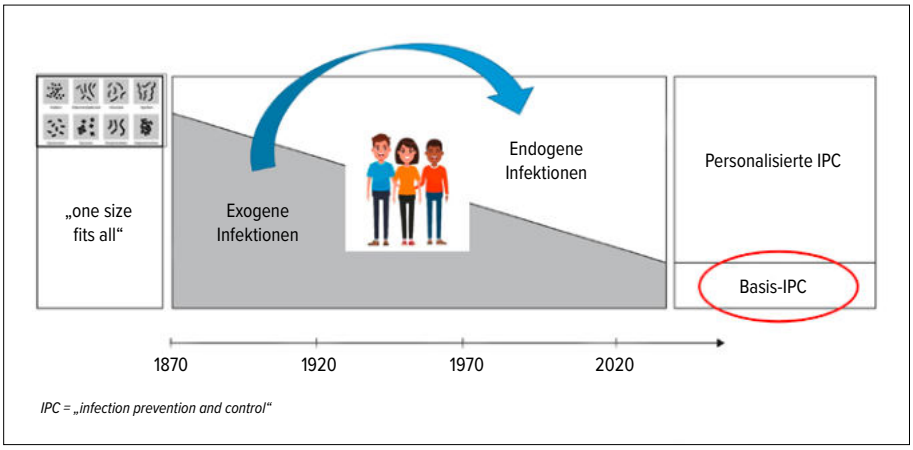


Abb. 1: Shift von exogenen zu endogenen Infektionen (modifiziert nach Gastmeier P 2020)[2]

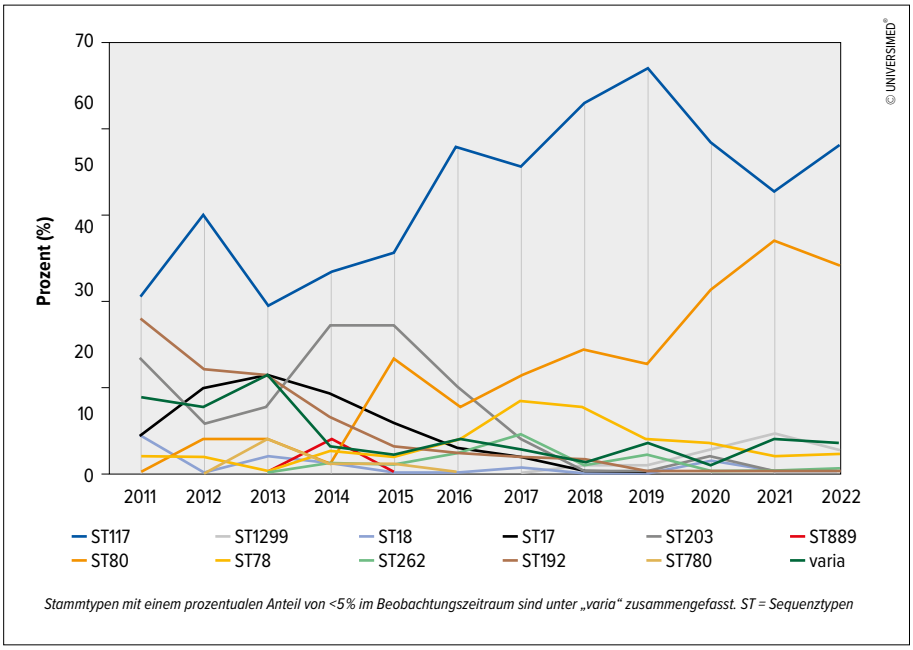


Abb. 2: Prozentualer Anteil der häufigsten Stammtypen bei invasiven *E.-faecium*-Isolaten von 2011 bis 2022 (modifiziert nach Rohde AM et al. 2022)[5]

nahmen im Umgang mit MRSA-kolonisierten oder -infizierten Patienten besteht lediglich moderate Evidenz.[3]

Die Expertin betonte jedoch, dass man die gewohnten Maßnahmen nicht einfach ersatzlos streichen könne. Vielmehr sei eine detaillierte Betrachtung der Pathogene zu fordern. So zeigen bestimmte MRSA-Stämme, die durch molekulare Typisierung gut definiert werden können, eine besondere Fähigkeit, sich epidemisch auszubreiten.[4]

Diese Eigenschaft der Ausbreitungsfähigkeit, die als „epidemische Virulenz“ bezeichnet wird, charakterisiert ein komplexes Verhalten von *S.-aureus*-Stämmen. Ausschlaggebend dafür sind einerseits die sogenannte intrinsische Virulenz, also Widerstandsfähigkeit, Ausstattung mit Pathogenitätsfaktoren etc. der Bakterien selbst und andererseits Faktoren ihrer Umwelt – also unter anderem hygienische und antibakterielle Maßnahmen. Das Maß der Ausbreitungsfähigkeit entscheidet mit darüber, ob Einzelerkrankungen oder Ausbrüche auftreten. Lass-Flörl: „Entscheidend ist wahrscheinlich die genetische Ausstattung der Mikroben. Das haben wir in der Vergangenheit in der Krankenhaushygiene bei der Umsetzung von Maßnahmen eventuell zu wenig berücksichtigt. Wir haben einfach alle MRSA in einen Topf geworfen und die krankenhaushygienischen Maßnahmen einheitlich darübergestülpt. Ich denke, die Definition potenziell problematischer Stämme (definiert nach Antibiotikaresistenz, Virulenz, MLST[Multilocus-Sequenztypisierung]-Sequenztypen und einiges mehr) wird die Zukunft der Maßnahmen der Krankenhaushygiene stark beeinflussen.“ So zeigen beispielsweise Daten des Robert-Koch-Instituts, dass sich unterschiedliche Sequenztypen von Vancomycin-resistenten invasiven *E.-faecium*-Isolaten im Krankenhaus sehr unterschiedlich verhalten, wobei manche Typen zur schnellen Verbreitung neigen, an Oberflächen haften und Menschen nachhaltig besiedeln, während sich andere hingegen praktisch nicht ausbreiten (Abb. 2).[5]

Auch die Empfehlungen der Amerikanischen Gesellschaft für Infektionsprävention fordern mittlerweile, dass Isolation, Screening und Prophylaxe individualisiert nach patienten- und erregerbezogenen Faktoren sowie nach den Gegebenheiten im Krankenhaus gehandhabt werden sollen. Die Expertin: „Der Weg zu einem personalisierten Hygienemanagement inkludiert die Analyse des Patienten (Grunderkrankung, Komorbiditäten, Besiedelung), des Pathogens (Resistenz und und epidemiologischen Virulenz), des Mikrobioms (Dysbiose und Resistosom) und der Gesundheitseinrichtung (Station, Surveillance, Maßnahmen der Infektionskontrolle).“ Ein derart gezieltes Vorgehen sollte nicht zuletzt auch kosteneffizienter und ressourcenschonender sein.[6] ■

Bericht: **Reno Barth**

■16

Quelle:

„KH-Hygiene mit Maß und Ziel. Was ist wirklich sinnvoll?“; Vortrag von Univ.-Prof. Dr. Cornelia Lass-Flörl, Innsbruck, im Rahmen des Symposiums „Es ist nicht alles, wie es scheint“ beim 16. ÖIK am 11. April 2024 in Saalfelden

Literatur:

1 Kleyman R et al.: Am J Infect Control 2021; 49(6): 784-91 **2** Gastmeier P: J Hosp Infect 2020; 104(3): 256-60 **3** Yokoe DS et al.: Infect Control Hosp Epidemiol 2023; 44(10): 1540-54 **4** Werner G et al.: Microb Genom 2023; 9(4): mgen001008 **5** Rohde AM et al.: Clin Microbiol Infect 2023; 29(4): 515-22 **6** Savoldi A et al.: Antimicrob Steward Health Epidemiol 2023; 3(1): e151

ÖGIT Österreichische Gesellschaft für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin

16. Österreichischer Infektionskongress (ÖIK)

Bakterizid oder bakteriostatisch? Der Schmäh von gestern …

Antibiotika werden üblicherweise als bakterizid oder bakteriostatisch eingestuft, wobei bakteriziden Substanzen bessere klinische Wirksamkeit zugeschrieben wird. Diese Hierarchie stammt, wie viele Paradigmen in der Antibiotikatherapie, aus der Zeit vor der evidenzbasierten Medizin. Die aktuelle Studienlage unterstützt die gewohnte Einstufung jedenfalls nicht. Optimale Dosierung, Pharmakokinetik, Gewebepenetration etc. sind relevantere Faktoren für die klinische Wirksamkeit eines Antibiotikums.

B. Grabein, München

Evidenzbasierte Medizin ist ein relativ junges Konzept, während „Therapieprinzipien in der Medizin jahrhundertelang auf keinen oder sehr limitierten Daten basierten und daher oft mehr schadeten, als sie nutzten“, so Dr. Béatrice Grabein, leitende Ärztin der Stabsstelle Klinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene am LMU Klinikum München. Insbesondere die Infektionsmedizin sei durch Dogmen gekennzeichnet. Diese basieren auf unkontrollierten Fallserien, die über 70 Jahre alt sind, und wurden durch „Eminenzen“ gefestigt. Das betrifft nicht zuletzt die Antibiotika, deren klinische Verfügbarkeit randomisierten kontrollierten Studien (RTC) zu Sicherheit und Wirksamkeit deutlich vorausging. Grabein betonte in diesem Zusammenhang die eindrucksvolle Wirkung dieser Medikamente in Dosierungen, die anfangs so niedrig waren, „wie man sich das heute gar nicht mehr vorstellen kann“.

Antibiotika (Prontosil, Penicillin) zählten zu den ersten wirksamen Substanzen in der Medizin. Sie retteten Leben in Situationen, in denen zuvor keine Behandlungsoptionen mehr bestanden. Grabein: „Zum Zeitpunkt der Einführung von RCT als Mittel zur Einführung von Therapiestandards waren viele Paradigmen bereits etabliert – und wurden vielfach nicht mehr geändert.“ Das betraf nicht zuletzt die Antibiotika, deren Effekte von den Behandlern damals als „fast magisch“ wahrgenommen wurden.

Artifizielle Einteilung in bakterizid und bakteriostatisch

Die Medikamentenklasse der Antibiotika wird (unter anderem) eingeteilt in bakterizid (Bakterien werden durch das Antibiotikum abgetötet) und bakteriostatisch (das bakterielle Wachstum wird durch das Antibiotikum gehemmt). Bakteriostatische Antibiotika erfordern die Unterstützung durch die Abwehrsysteme des Wirts, um den infizierenden Erreger aus dem Gewebe zu eliminieren. Dies klingt klar und einfach, so Grabein. Allerdings sind die Details nicht unproblematisch, zumal diesen Kategorien eine relativ artifizielle mikrobiologische Definition zugrunde liegt, die an mehreren Stellen auf willkürlich gewählten Eckdaten beruht.

Diese orientiert sich an der MBC („minimum bactericidal concentration“) und der MIC („minimum inhibitory concentration“). Die MBC (deutsch: minimale bakterizide Konzentration, kurz MBK) ist definiert als diejenige Konzentration, bei der innerhalb von 18 bis 24 Stunden 99,9 % der Erreger abgetötet werden. Die MIC (deutsch: minimale Hemmkonzentration, kurz MHK) ist die kleinste Wirkstoffkonzentration einer antimikrobiellen Substanz, die die Erregervermehrung in der Kultur noch verhindert. Als bakterizid wird ein Antibiotikum *per definitionem* bezeichnet, wenn sein MBC:MIC-Verhältnis kleiner als vier ist. Bei einem MBC:MIC-Verhältnis größer als vier spricht man von einem bakteriostatischen Antibiotikum.[1]

Diese Definitionen werfen allerdings Fragen auf, so die Expertin. Warum entschied man sich für eine 1000-fache Reduktion der Bakteriendichte? Warum über 18–24 Stunden? Zudem wurde mit einem ebenfalls willkürlich festgelegten Inokulum von > 5 x 10^5 KBE/ml eine fixe Bakterienkonzentration gewählt. Der Test wird *in vitro* in einem wässrigen Medium durchgeführt, hat also wenig mit der Situation *in vivo* zu tun. Die *In-vitro*-Daten sind nicht durch *In-vivo*-Studien validiert. Grabein: „Auch bakteriostatische Antibiotika töten Bakterien ab, und sie können das *in vitro* genauso schnell wie bakterizide Antibiotika, sie benötigen nur höhere Konzentrationen.“

Allerdings impliziert diese Nomenklatur, dass bakterizide Antibiotika im klinischen Einsatz den bakteriostatischen überlegen wären. Diese Annahme müsse allerdings infrage gestellt werden, wie Grabein ausführte, denn sie wurde anhand kleiner Fallserien von Patienten mit Endokarditis und teilweise mit Meningitis in den 1950er-Jahren aufgestellt. Diese zeigten, dass Therapien mit den als bakteriostatische Antibiotika eingestuften Tetrazyklinen und Makroliden häufiger in klinischem Versagen resultierten. Dazu sei allerdings festzuhalten, so Grabein, dass Tetrazykline und Makrolide aus zahlreichen Gründen nicht ideal für die Behandlung einer Endokarditis sind und in dieser Indikation heute auch nicht mehr eingesetzt würden. Mitte des 20. Jahrhunderts führten diese Arbeiten jedoch zur Annahme, dass bakteriostatische Antibiotika bakteriziden Antibiotika bei der Endokarditis unterlegen seien. Ebenso zeigten nichtrandomisierte Beobachtungsstudien bei Pneu-

mokokkenmeningitis in der 1950er-Jahren eine niedrigere Letalität bei Penicillin-Monotherapie als bei der Kombination aus Penicillin und Tetrazyklinen. Daraus zog man den Schluss, dass bakterizide und bakteriostatische Antibiotika nicht miteinander kombiniert werden dürfen.

Kein Nachteil durch Einsatz bakteriostatischer Antibiotika

Daten aus qualitativ höherwertigen Arbeiten stützen diese Annahme jedoch nicht. Ein 2018 publizierter systematischer Review identifizierte insgesamt 56 seit 1985 publizierte randomisierte, kontrollierte Studien zu dieser Fragestellung.[2] Erfasst wurden dabei unterschiedliche Indikationen wie komplizierte Haut- und Weichgewebeinfektionen, Pneumonien und komplizierte intraabdominelle Infektionen. Teilweise waren die Studien auch Pathogen-fokussiert (z. B. Typhus, MRSA). In 49 der Arbeiten fand sich kein signifikanter Unterschied in der Wirksamkeit zwischen bakteriostatischen und bakteriziden Antibiotika. Das betraf, so Grabein, auch Bakteriämie, Pneumonie, Pest und Typhus, also Erkrankungen, bei denen man intuitiv denken könnte, sie müssten mit einem bakteriziden Medikament behandelt werden. In sechs Studien war das bakteriostatische Antibiotikum dem bakteriziden Antibiotikum sogar überlegen. Alle diese Studien wurden mit Linezolid durchgeführt. Nur in einer Studie war das bakterizide Antibiotikum überlegen. Verglichen wurde in dieser Arbeit Imipenem versus Tigecyclin bei beatmungsassoziierter Pneumonie (VAP). Allerdings unterstreicht Grabein, dass das bakteriostatische Tigecyclin in dieser Studie unterdosiert war.

Auch der in 22 Studien (21 retrospektive Beobachtungsstudien, 1 prospektive Kohorte) durchgeführte Vergleich von Daptomycin mit Linezolid bei Infektionen mit Vancomycin-resistenten Enterokokken spricht nicht für eine Überlegenheit des bakteriziden Daptomycins, wie ein systematischer Review mit Metaanalyse aus dem Jahr 2020 zeigt.[3] Der Vergleich in dieser Indikation liegt nahe, da es bei Vancomycin-Resistenz nur eine sehr begrenzte Zahl von Optionen gibt. Die Auswertung zeigte keine Überlegenheit des bakteriziden Antibiotikums. Die Letalität war sogar (statistisch nicht signifikant) höher bei mit Daptomycin behandelten Patienten (OR: 1,27; 95 % CI:

0,99–1,63), wobei die Daptomycin-Dosis zwischen den Studien variierte (3,4–11,5 mg/kg) und sich, so Grabein, generell im niedrigen Bereich bewegte.[3]

Für die Indikation Pneumonie fand ein Review mit Metaanalyse 43 randomisierte kontrollierte Studien mit mehr als 10 000 Patienten, die jeweils zu ca. der Hälfte mit bakteriostatischen (Tigecyclin, Linezolid, Makrolide, Sulfonamide, Tetrazykline) und bakteriziden Antibiotika behandelt worden waren. Auch in diesem Fall ergab die Analyse keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen, weder im Hinblick auf den primären Endpunkt klinische Heilung noch auf einen der sekundären Endpunkte Sterblichkeit, mikrobiologische Eradikation, Therapieversagen oder Rezidive.[4] Die Expertin: „Allein das Therapieprinzip bakterizid vs. bakteriostatisch macht also auch hier keinen Unterschied."

Bakteriostatische Therapie kann auch bei Problemerregern wirksam sein

Bemerkenswerterweise trifft dies auch auf Infektionen mit als problematisch bekannten Mikroorganismen zu. Grabein wies in diesem Zusammenhang auf australische Erfahrungen in der Behandlung von MRSA-Infektionen mit Clindamycin, einem Lincosamid, hin. Grabein: „Lincosamide sind preisgünstig, penetrieren exzellent in Gewebe, erfordern kein therapeutisches Drug-Monitoring und hemmen die Produktion von Toxinen, die für viele der lebensbedrohlichen Manifestationen einer *S.-aureus*-Infektion verantwortlich sind. Die Aktivität der Lincosamide wird durch die Wachstumsphase oder die Größe des Inokulums nicht beeinflusst." In Australien werden sie selbst bei MRSA-Infektionen mit Bakteriämie eingesetzt. Und das mit gutem Erfolg, wie ein retrospektives Audit von 172 Patienten (2007–2020), die Antibiotika bei einer MRSA-Bakteriämie erhielten, zeigt. Die Infektionen waren zu 63 % außerhalb des Krankenhauses erworben, in 57 % der Fälle lag eine komplizierte Bakteriämie und in 11 % eine Endokarditis vor. Endokarditispatienten wurden allerdings im weiteren Verlauf aus der Studie ausgeschlossen. Ausgangspunkt der Infektion war in 44 % eine Haut- und Weichgewebeinfektion. Bei 157 Patienten enthielt das initiale Regime Vancomycin, 12 erhielten eine Clindamycin-Monotherapie, 62 Patienten wurde ein Clindamycin-dominiertes Regime (Clindamycin für > 50 % der intravenösen Therapie) verabreicht. Die Auswertung ergab sowohl in univariater als auch in multivariater Analyse unter Clindamycin-dominierten Regimen eine geringere Krankenhaussterblichkeit. In der Clindamycin-Gruppe traten auch keine

Infektionen mit *Clostridioides difficile* auf.[5] Grabein: „Alles in allem zeigen diese Daten, dass wir selbst bei einer MRSA-Bakteriämie nicht unbedingt ein bakterizides Antibiotikum brauchen."

Damit stellt sich die Frage, ob die Testung von bakterizider Aktivität überhaupt hilfreich ist. Eine Antwort darauf liefert eine Studie mit 62 Endokarditispatienten mit *S.-aureus*-Infektion (13 MRSA, 49 MSSA), deren Erreger *in vitro* auf Toleranz gegenüber Oxacillin (oder Glykopeptiden) getestet wurde, wobei Toleranz definiert war als MBC:MIC-Ratio >32. Gefunden wurde Toleranz gegenüber Oxacillin zwar bei 63,2 % der Stämme, diese verschlechterte das klinische Outcome jedoch nicht.[6] Die Expertin: „*In-vitro*-Bakterizidie-Tests waren keine zuverlässigen Prädiktoren des klinischen Outcomes. Wenn ich also *in vitro* teste, ob ein Antibiotikum in einer bestimmten Situation bakterizid ist, hilft mir das klinisch nicht weiter."

Bakterizide Antibiotika sind nicht immer bakterizid

Auch sei die Frage zu stellen, ob ein bakterizides Antibiotikum immer bakterizid ist und inwieweit dies vom Inokulum, also von der Erregerlast abhängt. Dies wurde in einem pharmakodynamischen *In-vitro*-Modell mit simulierten endokardialen Vegetationen unter simulierten humanen Dosierungsregimen für hohe (9,5 $\log^{10}$ KBE/g) und moderate Inokula (5,5 $\log^{10}$ KBE/g) von MSSA und MRSA untersucht. Ermittelt wurde die Aktivität von Nafcillin, Daptomycin, Vancomycin und Linezolid. Bei moderatem Inokulum zeigte sich bakterizide Aktivität nach vier Stunden für Nafcillin und Daptomycin und nach 32 Stunden für Vancomycin. Linezolid zeigte immer bakteriostatische Aktivität. Bei hohem Inokulum erreichten Nafcillin und Vancomycin während 72 Stunden keine bakterizide Aktivität, Daptomycin erreichte bakterizide Aktivität nach 24 Stunden. Grabein: „Ein hohes Inokulum hatte einen signifikanten Einfluss auf die Aktivität von Nafcillin und Vancomycin, einen minimalen Effekt auf Daptomycin und keinen Effekt auf Linezolid."

Da bakteriostatische Antibiotika gleichsam auf die Mitarbeit des Immunsystems zur Elimination von Erregern angewiesen sind, stellt sich nicht zuletzt die Frage, ob bakterizide Antibiotika für neutropene Patienten benötigt werden. Antwort liefert ein systematischer Review klinischer Studien (drei prospektive, davon zwei RCT, zwei retrospektive) zu Linezolid für die Behandlung grampositiver Infektionen bei neutropenen Patienten (< 1000 Granulozyten/mm^3). Grabein: „Auch hier gab es keine Hinweise, dass das bakteriostatische Linezolid schlechter gewesen wäre als das bakterizide Vancomycin. In der einen randomisierten, kontrollierten Studie lag die Letalität unter Linezolid bei 5,6 % im Vergleich zu 7,6 % unter Vancomycin. Auch bei den klinischen Heilungsraten wurden keine Vorteile für das bakterizide Antibiotikum gefunden." Resistent gegenüber Linezolid war eines von 420 Isolaten.[7]

Ist bakterizid also besser als bakteriostatisch?

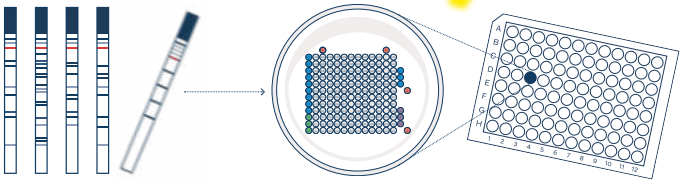
„Randomisierte, kontrollierte Studien unterstützen die behauptete Überlegenheit bakterizider Antibiotika nicht – auch nicht für schwer immunsupprimierte Patienten. Optimale Dosierung, Pharmakokinetik, Gewebepenetration etc. sind wichtiger für den klinischen Therapieerfolg", fasste die Expertin zusammen. Die Biologie des bakteriellen Killings sei weit komplexer, als das simplizistische Konzept von bakteriostatisch versus bakterizid suggeriert. Nicht zuletzt ist die Forschung gefragt, denn bis heute gibt es keine RCT, die bakteriostatische versus bakterizide Antibiotika bei Meningitis oder bakterieller Endokarditis verglichen haben.[8,9] ■

Bericht: **Reno Barth**

■16

Literatur:

1 Pankey GA, Sabath LD: Clin Infect Dis 2004; 38(6): 864-70 **2** Wald-Dickler N et al.: Clin Infect Dis 2018; 66(9): 1470-4 **3** Shi C et al.: J Glob Antimicrob Res 2020; 21: 235-45 **4** Saleem N et al.: Clin Microbiol Infect 2022; 28(7): 936-45 **5** Guthridge I et al.: Antimicrob Agents Chemother 2021; 65(9): e0034321 **6** Pasticci MB et al.: Ann Clin Microbiol and Antimcrob 2011; 10: 26 **7** Rafailidis PI et al.: Exp Rev Anti Infect Ther 2009; 7(4): 415-22 **8** Nemeth J et al.: J Antimicrob Chemother 2015; 70: 382-95 **9** Wald-Dickler N et al.: Clin Infect Dis 2018; 66(9): 1470-4

TestLine®
Zamponi Diagnostika KG
Über 25 Jahre Erfahrung in Labordiagnostik
MICROBLOT-ARRAY
bis zu 5 BLOT Tests
in 1 ELISA-Vertiefung

Leistungsfähig wie ELISA, präzise wie BLOT.
www.testlinecd.de | www.zamponi.at
Krankheiten:
– Gastrointestinale
– durch Zecken übertragene
– Autoimmun
– Leber-Nieren
Infektionen:
– Herpetisch
– Respiratorisch

16. Österreichischer Infektionskongress (ÖIK)

Malaria: Was sagen die Guidelines?

Die aktuellen Empfehlungen zur Malariaprophylaxe werden zunehmend detaillierter, was Reisenden eine genauere Planung und Vorbereitung ermöglicht. In der Diagnostik der Malaria gewinnen die PCR sowie die LAMP an Bedeutung, die Mikroskopie bleibt jedoch nach wie vor Goldstandard. In der Therapie hat sich gezeigt, dass drei Tage Behandlung mit Artemether/Lumefantrin zu wenig sein können.

© Joachim Pelikan/SwissTPH

A. Neumayr, Allschwil

Was die Erstellung von Leitlinien für die Malariaprophylaxe angeht, befindet sich die Schweiz in einer Vorreiterrolle, wie Prof. Dr. Andreas Neumayr vom Schweizer Zentrum für Tropen- und Reisemedizin, Mitglied der Malaria-Gruppe des Schweizerischen Expertenkomitees für Reisemedizin (EKRM) und Mitautor der nationalen Malariaprophylaxe-Empfehlungen, in einer Session am ÖIK ausführte. Seit der ersten Publikation in den 1990er-Jahren wurden diese Empfehlungen immer granulärer, bilden also das Malariarisiko in den verschiedenen Weltregionen immer detaillierter ab. „Wir aktualisieren diese Guideline jedes Jahr und erstellen immer genauere Karten, die eine sehr genaue Reiseplanung ermöglichen“, so Neumayr. Unterschieden wird zwischen der Empfehlung einer Chemoprophylaxe, vorzugsweise mit Atovaquon/Proguanil, seltener mit Doxycyclin oder Mefloquin, und der Empfehlung der Mitnahme eines Notfallmedikaments, mit dem bei Auftreten von malariaverdächtigen Symptomen und lokal fehlender Möglichkeit einer Malariatestung eine empirische Notfallselbstbehandlung erfolgen kann.

Die Schweizer Empfehlungen werden in Kooperation mit der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit (DTG) erstellt, das letzte österreichische Konsensus-Statement zur Malariaprophylaxe stammt aus dem Jahr 2011.[1] Allerdings betont Neumayr, dass Expertinnen und Experten aus Österreich regelmäßig an den jährlichen Schweizer Expertenkomitee-Treffen teilgenommen haben. Die Schweizer Guidelines[2] zur Malariaprophylaxe stehen kostenpflichtig im Internet zur Verfügung, die deutschen Empfehlungen[3] können als PDF-File auf der Website der DTG heruntergeladen werden.

Die aktuellen Empfehlungen aus Italien und Frankreich stammen aus dem Jahr 2020. Generell besteht das Bedürfnis nach internationaler Harmonisierung, so Neumayr. Dabei zeichnet sich ein über die Jahre zunehmender Konsens über die zugrunde liegende Methodologie und Risikobeurteilung ab. Neumayr betonte auch, dass zwischen den verschiedenen europäischen Fachgesellschaften hinsichtlich der Empfehlungen weitgehend informeller Konsens besteht. Im Gegensatz dazu empfehlen die amerikanischen Centers of Disease Control Reisenden generell eine Chemoprophylaxe, wenn es im Zielland auch nur theoretisch Malaria gibt. Neumayr: „Dann trifft man im Dezember auf der Akropolis in Athen amerikanische Touristen, die Malariaprophylaxe nehmen.“ Dies liege auch daran, dass die diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten in weiten Teilen der USA unzureichend sind und man daher unbedingt auf Nummer sicher gehen wolle.

Diagnostik: Goldstandard ist nach wie vor die Mikroskopie

Auch die Empfehlungen zur Diagnostik sind in kontinuierlicher Entwicklung. Goldstandard in der Malariadiagnostik ist nach wie vor die Mikroskopie. Darüber hinaus stehen Schnelltests („rapid diagnostic tests“; RDT) sowie die PCR zur Verfügung. Die bevorzugte Stellung der Mikroskopie hat laut DTG-Leitlinie[4] mehrere Gründe, wie Neumayr ausführte. Zum einen kann mittels Mikroskopie der Therapieerfolg im Verlauf ermittelt werden, während sowohl PCR als auch Schnelltests auch nach erfolgreicher Therapie noch über mehrere Wochen positive Ergebnisse liefern. Zum anderen fallen im Mikroskop auch Erreger auf, die klinisch ein der Malaria ähnliches Bild ergeben können und an die im Rahmen der Routinediagnostik nicht gedacht wird. Dies betrifft z. B. die wenigen Fälle der Afrikanischer Schlafkrankheit, die zwar selten, aber regelmäßig durch Safaritouristen importiert wird. Liefert die Mikroskopie ein negatives Resultat bei weiter bestehendem klinischem Verdacht, soll die Mikroskopie alle 24 Stunden wiederholt werden – gegebenenfalls über mehrere Tage.

Ein Schnelltest kann, insbesondere wenn dicker Tropfen und Blutausstrich nicht in angemessener Zeit und Qualität zur Verfügung stehen, zur ersten Orientierung hilfreich sein. Bei positivem RDT soll umgehend die Mikroskopie (mit Bestimmung der Spezies und der Parasitendichte) veranlasst werden. Auch bei negativem RDT ist umgehend eine Mikroskopie durchzuführen, um eine Malaria sicher ausschließen zu können. Das Ergebnis sollte, insbesondere bei hoher Vortestwahrscheinlichkeit, innerhalb weniger Stunden vorliegen.

PCR erlaubt Speziesdifferenzierung auch bei niedrigen Parasitenzahlen

Daneben gewinnt die PCR an Bedeutung. In den österreichischen Konsensus-Empfehlungen von 2011 wird die PCR noch als „sehr zeitaufwendig, teuer und für die Routinediagnostik nicht geeignet“ bezeichnet. Sofern verfügbar, eigne sie sich jedoch als Bestätigungstest für die mikroskopische Diagnose. Dies sei heute nicht mehr haltbar, so Neumayr.

	Goldstandard		
	Mikroskopie	Schnelltests	PCR
Verfügbarkeit#	++++	+++	++(+)
Benötigte Expertise/ Training	+++	+	++
Zeitbedarf	1 Stunde	20 Minuten	1–4 Stunden
Kosten	++	+	+++
Sensitivität	+++	+–+++	++++
Detektionslimit (Parasiten/µl)	~(5–)50–100*	*P.f.* 68–100 %, *P.v.* 66–91% *P.f.* ~50–200, *P.v.* ~200–500	≤(0,01–)1–5
Spezifität	+++	++ *P.f.* 93–100 %, *P.v.* 98–100 %	++++
Bestimmung der Parasitämie	✓	X**	X**
Therapiekontrolle geeignet	✓	X	X

#zentraleuropäische Perspektive
**100 Parasiten/µl = 0,002%; ** möglich, aber derzeit in der Praxis nicht umgesetzt*
P.f. = Plasmodium falciparum; P.v. = Plasmodium vivax

Tab. 1: Die verschiedenen diagnostischen Tests bei Malaria (modifiziert nach Williams L et al. 2022)[7]

Die PCR wird heute zunehmend in der Routinediagnostik als Ergänzung oder alternativ zu RDT und Mikroskopie eingesetzt. Sie kann v. a. bei speziellen Fragestellungen wie der Speziesdifferenzierung bei geringer Parasitendichte sinnvoll sein. Die PCR erleichtert auch die Differenzierung zwischen dem in Südostasien heimischen *P. knowlesi* und dem phänotypisch sehr ähnlichen *P. malariae*. Diese Unterscheidung ist wichtig, da es sich bei *P. knowlesi* um den deutlich gefährlicheren Erreger handelt. Weitere Anwendungsbereiche der PCR in der Malariadiagnostik sind der sichere Ausschluss einer Plasmodieninfektion z. B. im Rahmen von von Organtransplantationen oder Bluttransfusionen, der Nachweis von Resistenzmarkern sowie von *HRP-2/-3*-Deletionen, die Plasmodien für die gebräuchlichen Schnelltests „unsichtbar" machen.

Als einziges europäisches Land verfügen die Niederlande seit 2022 über eine eigene Leitlinie zur Malariadiagnostik.[5] Diese sieht LAMP („loop-mediated isothermal amplification") quasi als Sparvariante der PCR als initialen Screeningtest vor. Dies zeige, so Neumayr, dass LAMP an niederländischen Krankenhäusern offenbar großflächig zur Verfügung stehe. Auch in der Schweiz gehe der Trend in diese Richtung. Als Alternative zu LAMP können ein Schnelltest plus zeitgleich Mikroskopie oder ein Schnelltest plus zeitgleich QBC („quantitative buffy coat")-Mikroskopie durchgeführt werden. Damit sollen RDT ausdrücklich nicht ohne zusätzliche Diagnostik zur Anwendung kommen.

Ist der Screeningtest negativ, soll eine Kombinationstestung wiederholt werden, falls weiterhin der klinische Verdacht auf Malaria besteht. Wurde initial LAMP mit einem negativen Ergebnis durchgeführt, so soll Mikroskopie erwogen werden, um andere mikroskopisch detektierbare Erreger wie z. B. Trypanosomen auszuschließen. Diesen Schritt hält Neumayr für essenziell, da sonst lebensbedrohliche Infektionen übersehen werden können. Bei positivem Screeningtest soll innerhalb von ≤2,5 Stunden ein Bestätigungstests mittels Mikroskopie durchgeführt werden. Mittels Antigentest kann zeitnah eine *Falciparum*- von einer Non-*falciparum*-Malaria unterschieden werden.

In Diskussion bleibt die Frage, ab wann bzw. nach welcher Diagnostik eine Malaria mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann. Die meisten Leitlinien empfehlen Entwarnung bei dreimal negativer Mikroskopie im Abstand von acht bis 24 Stunden. Die aktuell in Entwicklung befindlichen Schweizer Empfehlungen werden vermutlich eine Kombination von Schnelltest und Mikroskopie vorsehen, so Neumayr, der auch betonte, dass eine PCR bei negativem Ergebnis nicht wiederholt werden muss. Aktuelle Daten aus der Schweiz zeigen, dass die Zahl positiver Resultate bei der dritten Testung sehr gering ist (0,2 %).[6]

Charakteristika sowie Vor- und Nachteile der einzelnen Testverfahren werden in der Tabelle 1 zusammengefasst.[7]

Malariatherapie: Artemether/ Lumefantrin besser über fünf als über drei Tage

Hinsichtlich der Therapie erstellte die WHO eine Living Guideline, die permanent an den aktuellen Wissensstand angepasst wird. Das letzte Update stammt aus dem Jahr 2022, die aktualisierte Schweizer Leitlinie stammt aus 2023 und eine Anpassung der deutschen AWMF-Leitlinie ist 2024 fällig. Einer der gegenwärtig in Diskussion stehenden Punkte ist die Therapie der unkomplizierten *P.-falciparum*-Malaria mit Artemether/Lumefantrin (A/L), zumal seit 2017 zunehmende Evidenz für regelmäßiges Versagen der Drei-Tage-A/L-Standardtherapie ohne Hinweis auf ein zugrunde liegendes Resistenzproblem vorliegt. Entsprechende Berichte kommen aus Schweden, England, Japan und Tschechien. Neumayr wies darauf hin, dass dies vor allem in nichtendemischen Populationen zutrifft, während drei Tage Therapie in endemischen Populationen ausreichen.[8] Ein möglicher Grund kann eine bestehende partielle Immunität der Bevölkerung in Endemiegebieten sein, so Neumayr. Daher soll laut Schweizer Empfehlungen die Dauer einer Therapie mit Artemether/Lumefantrin von drei auf fünf Tage verlängert werden. Die deutsche Leitlinie empfiehlt die Therapieverlängerung bei sehr hohem Körpergewicht und/oder höherer Parasitämie.

Ein Update erfahren haben auch die Empfehlungen für die Behandlung der *P.-falciparum*-Malaria in der Schwangerschaft. Aufgrund aktueller Sicherheitsdaten der WHO kann Artemether/Lumefantrin nun auch im 1. Trimenon zum Einsatz kommen, wobei die WHO betont, dass Artemether/Lumefantrin mangels entsprechender Daten nicht durch eine andere Artemisinin-basierte Kombinationstherapie ersetzt werden kann. Die Empfehlun-

gen für Artemether/Lumefantrin wurden auch auf die unkomplizierte Non-*P.-falciparum*-Malaria ausgeweitet. Die Ausnahme stellt *Plasmodium malariae* dar, das suboptimal auf Medikamente mit kurzer Halbwertszeit anspricht. In dieser Indikation werden Piperaquin/Dihydroartemisinin oder Chloroquin empfohlen.

Relativ neue Empfehlungen gibt es auch betreffend eine adjuvante Therapie. Ein Erythrozytenaustausch, der vor zehn Jahren bei der komplizierten *P.-falciparum*-Malaria noch auf Konsensusbasis vorsichtig empfohlen wurde, gilt heute als obsolet. Empfohlen wird allerdings bei schwerer Malaria und ausgeprägter Hämolyse die adjuvante Gabe von Paracetamol/Acetaminophen während der ersten 72 Stunden der Therapie, da diese einen nephroprotektiven Effekt haben dürfte. ■

Bericht: **Reno Barth**

■16

Quelle:

„Malaria: Gibt es Guidelines oder Wildwuchs?"; Vortrag von Prof. Dr. Andreas Neumayr, Allschwil, im Rahmen des Symposiums „Tropenerkrankungen – Essentials" beim 16. ÖIK am 11. April 2024 in Saalfelden

Literatur:

1 Kollaritsch H et al.: Consensus Statement Malaria 2011. http://www.oeginfekt.at/download/cs-malaria.pdf; zuletzt aufgerufen am 6. 5. 2024 **2** Schweizerisches Expertenkomitee für Reisemedizin: Medizinische Empfehlungen für Reisende. https://www.healthytravel.ch/; zuletzt aufgerufen am 6. 5. 2024 **3** Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin, Reisemedizin und Globale Gesundheit e. V.: Empfehlungen zur Prophylaxe und Therapie der Malaria 2023. https://www.dtg.org/index.php/empfehlungen-und-leitlinien/empfehlungen/malaria.html; zuletzt aufgerufen am 6. 5. 2024 **4** Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin, Reisemedizin und Globale Gesundheit e. V.: Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Malaria. https://register.awmf.org/assets/guidelines/042-001l_S1_Diagnostik-Therapie-Malaria_ 2021-08.pdf; zuletzt aufgerufen am 6. 5. 2024 **5** Federatie Medisch Specialisten: Malariea Diagnostiek. https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/malaria_diagnostiek/startpagina_-_malaria_diagnostiek.html; zuletzt aufgerufen am 6. 5. 2024 **6** Slack L, Blaise G: Usefulness of serial testing for the diagnosis of malaria in cases of fever upon return from travel. J Travel Med 2024; 31(3): taae030 **7** Williams L, Drennan VM: Evaluating the efficacy of rapid diagnostic tests for imported malaria in high income countries: A systematic review Int Emerg Nurs 2022; 60: 101110 **8** Neumayr A et al.: Artemether-Lumefantrine treatment failure in nonimmune European travelers with plasmodium falciparum malaria: do we need to reconsider dosing in patients from nonendemic regions? Clin Infect Dis 2017; 64(10): 1466-7

Ihr [lokales]
Darm-Antibiotikum

Colidimin® bei

- unkomplizierten Divertikelerkrankungen
- hepatischer Enzephalopathie
- Reisediarrhoe
- bakteriellem Überwucherungs-Syndrom (SIBO)

Fachkurzinformation siehe Seite 53

Gebro Pharma

M. Staudacher, Wien
H. Lagler, Wien

© feelimage/Matern

16. Österreichischer Infektionskongress (ÖIK)

Highlights Tropenmedizin 2023/2024

Es gibt aktuelle wissenschaftliche Daten zu neuen Impf- und Wirkstoffen gegen Tropenerkrankungen bzw. zu Schnelltests für die rasche Diagnose von parasitären Infektionen. Die wichtigsten Erkenntnisse bezüglich Malaria, Dengue-Fieber, Chikungunya, Polio, Bilharziose, Trichuriose und Ankylostomiasis sowie Trypanosomiasis werden in diesem Artikel zusammengefasst.

KEYPOINTS

- *Laut WHO-Bericht sind Malaria-Kontroll- und Eliminierungskampagnen gefährdet.*
- *Es gibt positive Impfstudiendaten zu Dengue-, Chikungunya- und Polioviren.*
- *Neue Schnelltests bei Bilharziose sind für den Einsatz in Endemiegebieten geeignet, aber nicht bei einer Infektion mit Loa Loa.*
- *Emodepsid gilt als potenzieller Therapiekandidat bei Infektionen durch bodenübertragene Helminthen.*
- *Das gegen Trypanosoma brucei wirksame Fexinidazol ist unwirksam gegen Trypanosoma cruzi, den Erreger der Chagas-Krankheit.*

Malaria

Im Malaria-Report 2023 der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zeigte sich, dass die weltweiten Fortschritte bei der Malariabekämpfung in den letzten Jahren ins Stocken geraten sind und ein „business as usual“ die Länder und ihre Entwicklungspartner weiter vom Kurs abbringen könnte. Laut dem globalen Malariaprogramm der WHO erfordert ein Wiedereinstieg in die Malariabekämpfung tiefgreifende Veränderungen, dementsprechend wurde eine operative Strategie für den Zeitraum 2024 bis 2030 entwickelt. Erstmals wird auch der Klimawandel in Zusammenhang mit Malaria als große Gefahr eingeschätzt. Neuerdings wird der Einsatz von mit Pyrethroiden und Chlorfenapyr behandelten Moskitonetzen (ITN) gegenüber reinen Pyrethroid-ITN empfohlen, da inzwischen einige Moskitos resistent sind.

Im Oktober 2023 wurde der Malaria-Impfstoff R21/Matrix-M (R21) zum zweiten von der WHO für Kinder in Risikogebieten empfohlenen Malaria-Impfstoff.[1] In einer placebokontrollierten, randomisierten Studie mit 4800 Kindern (im Alter von 5 bis 36 Monaten) in vier afrikanischen Ländern betrug die zwölfmonatige Wirksamkeit gegen Malaria 68 % (an Orten mit ganzjähriger Übertragung) bzw. 75 % (an Orten mit saisonaler Übertragung). Es wird erwartet, dass die Einführung des R21-Malaria-Impfstoffs in Ergänzung zur laufenden Einführung des ersten Malaria-Impfstoffs RTS,S endlich zu einer ausreichenden Versorgung mit Impfstoffen für Kinder führt.[2] Durch Deletionen im *Pfhrp2/3*-Gen in Parasiten der Art *Plasmodium falciparum* können Schnelltests (RDT) falsch negativ ausfallen, da diese Parasiten das Antigen „histidin-rich protein 2“ (HRP-2) nicht exprimieren. Deshalb können RDT auf reiner HRP-2-Basis in vielen Gebieten nicht mehr empfohlen werden. Kombinierte RDT, die zusätzlich Aldolase oder plasmodiale LDH nachweisen können, sind daher als Ergänzung zur Mikroskopie (Ausstrich bzw. dicker Tropfen) vorzuziehen. In Eritrea sind *P.-falciparum*-Parasiten aufgetaucht, die gegen Artemisinin resistent sind und sich der Erkennung durch reine HRP-2-Antigen-RDT entziehen können.

In einer Studie mit 841 Patienten mit unkomplizierter Malaria, die zwischen 2016 und 2019 mit einer Artemisinin-Kombinationstherapie behandelt wurden, stieg die Rate der klinischen Artemisinin-Resistenz (= einer persistierenden Parasitämie an Tag 3 nach Therapiebeginn) während des Studienzeitraums von 0,4 % auf 4,2 %. Die Resistenz wurde mit einer *Kelch13*-Genmutation in Verbindung gebracht, die wiederum mit einer Deletion in *hrp2* assoziiert wurde. Die Ausbreitung von Parasiten, die diese Mutationen tragen, könnte die Malariakontrolle in einzelnen Regionen gefährden, da sich die Diagnose verzögert und die Behandlung weniger wirksam ist.[3]

Im Jahr 2022 wurden etwa 415 Millionen RDT verkauft. Unter Berücksichtigung der rezenten Studienergebnisse empfiehlt die WHO repräsentative Basiserhebungen unter Malariaverdachtsfällen (Prävalenz von *Pfhrp2/3*-Deletionen).[1] Aktuell wird von der Medizinischen Universität Wien eine Erhebung in Gabun und Malawi durchgeführt.

Dengue-Fieber

Das Dengue-Fieber breitet sich weltweit aus und erste Fälle in Europa lassen befürchten, dass diese Virusinfektion in Zukunft bei uns endemisch wird. Aktuell sind zwei Dengue-Virus-Impfstoffe zugelassen, CYD-TDV mit 3 Impfdosen (Dengvaxia) und TAK-003 mit 2 Impfdosen (Qdenga). In einer randomisierten Phase-III-Studie bei Kindern und Erwachsenen mit einem neuen attenuierten, tetravalenten Butantan-Dengue-Virus-Lebendimpfstoff (TV003/Butantan-DV) betrug die Wirksamkeit bereits bei einer Einzeldosis 80 %, bei minimalen schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen. In einer laufenden Studie in Brasilien verhinderte eine Einzeldosis (!) die symptomatische Erkrankung durch die Serotypen DENV-1 und DENV-2 über einen Zeitraum von zwei Jahren, unabhängig vom Dengue-Serostatus bei Studienbeginn.[4]

Einschränkungen und verbleibende Unklarheiten können in kritischer Betrachtung der Studie nicht unerwähnt bleiben:[4]

- Es traten keine DENV-3- oder DENV-4-Fälle auf, sodass eine Bewertung der Wirksamkeit des Impfstoffs gegen diese Serotypen nicht möglich war.

- Es wurden keine Sicherheitsbedenken festgestellt; eine sorgfältige Nachbeobachtung über die geplanten fünf Jahre wird wichtig sein, um dieses Ergebnis zu bestätigen.
- Die Auswirkungen einer bereits bestehenden Immunität gegen andere Flaviviren (Zika-Virus oder Gelbfieber-Virus) auf eine anschließende DENV-Infektion oder die Butantan-DV-Impfung müssen untersucht werden.[4]

Chikungunya-Fieber

Auch diese Virusinfektion, die meist im Zuge von größeren Ausbrüchen auftritt, könnte in Zukunft durch den Klimawandel in Europa vermehrt vorkommen. Bis jetzt gab es keine Schutzimpfung. Ein attenuierter Chikungunya-Virus-Lebendimpfstoff (VLA1553, Ixchiq) wurde in einer doppelblinden, randomisierten, multizentrischen Phase-III-Studie im Hinblick auf Verhinderung von Chikungunya-Virus-Infektionen mit einer einzelnen Impfdosis anhand von Surrogatmarkern überprüft. Die starke Immunreaktion und die Bildung seroprotektiver Titer bei fast allen geimpften Teilnehmern lassen darauf schließen, dass VLA1553 ein hervorragender Kandidat für die Prävention von Krankheiten durch das Chikungunya-Virus ist.[5]

Polio

Das Auftauchen zirkulierender virulenter Polioviren, die aus Vakzinen stammen, ist ein immer wiederkehrendes Problem von derzeit benutzten Polio-Impfstoffen. In einer randomisierten Phase-III-Studie mit 2345 Säuglingen und 600 Kindern in Gambia lagen die Serokonversionsraten mit zwei Dosen des genetisch stabilen Polio-Schluckimpfstoffs vom Typ 2 (nOPV2) bei 93 %–95 % und damit ähnlich hoch wie bei dem bivalenten oralen Polio-Impfstoff. Die Studie ergab keine Sicherheitsbedenken für nOPV2, die Rate der unerwünschten Ereignisse war in beiden Gruppen ähnlich. Diese Ergebnisse unterstützen die Zulassung und die Genehmigung der WHO für nOPV2.[6]

Bilharziose

Schnelltests vor Ort (Point-of-Care-Testing; POCT) sind in der Tropenmedizin besonders vielversprechend als erster Schritt im zweistufigen Diagnoseverfahren zur Diagnose und Überwachung von Infektionskrankheiten wie z. B. der Bilharziose (Schistosomiasis), der weltweit häufigsten Ursache für die portale Hypertension. Dennoch erfüllen die derzeitigen POC-Diagnoseverfahren für Schistosomiasis zwar mehrere, aber nicht alle „ASSURED"-Anforderungen der WHO für POCT-Kriterien (erschwinglich, empfindlich, spezifisch, benutzerfreundlich, schnell/robust, gerätefrei und durchführbar).[7]

Trichuriose und Ankylostomiasis

Die Trichuriose (*Trichuris trichiura*) und die Ankylostomiasis durch verschiedene Hakenwürmer zählen zu den vernachlässigten tropischen Erkrankungen („neglected tropical diseases"; NTD), bei denen in einer Vielzahl der Fälle die aktuellen Therapiemöglichkeiten nicht optimal sind.

Eine neue Therapieoption dürfte in Zukunft Emodepsid sein, ursprünglich ein Medikament aus der Veterinärmedizin, das gerade für die Behandlung der Onchozerkose beim Menschen entwickelt wird und ein führender Kandidat für die Therapie bodenübertragener Helmintheninfektionen ist. In einer rezenten randomisierten, kontrollierten Studie der Phase IIa wurden Wirksamkeit und Sicherheit von Emodepsid in einer oralen Einzeldosis (5, 10, 15, 20, 25 oder 30 mg) als auch Albendazol in einer oralen Einzeldosis von 400 mg oder Placebo untersucht. In der *Trichuris-trichiura*-Studie zeigten sich Heilungsraten von 85 % bei 5 mg Emodepsid (95 % CI: 69–93; 25 von 30 Teilnehmern) vs. 10 % bei Placebo (95 % CI: 3–26; 3 von 31 Teilnehmern) und 17 % bei Albendazol (95 % CI: 6–35; 5 von 30 Teilnehmern).

In der Hakenwurm-Studie zeigte sich eine dosisabhängige Heilungsrate bei Hakenwürmerbefall mit einer Wirksamkeit von 32 % bei 5 mg Emodepsid (95 % CI: 13–57; 6 von 19 Teilnehmern), 95 % bei 30 mg Emodepsid (95 % CI: 74–99,9; 18 von 19 Teilnehmern), 70 % bei Albendazol (95 % CI: 46–88; 14 von 20 Teilnehmern) sowie 14 % bei Placebo (95 % CI: 3–36; 3 von 21 Teilnehmern). Bei Emodepsid waren die am häufigsten 3 und 24 Stunden nach der Behandlung gemeldeten unerwünschten Ereignisse Kopfschmerzen, verschwommenes Sehen und Schwindel, die Häufigkeit der Ereignisse nahm im Allgemeinen dosisabhängig zu. Die meisten unerwünschten Ereignisse waren von geringem Schweregrad und hielten sich in Grenzen; es gab wenige mittelschwere und keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse.[8]

Trypanosomiasis

Ein weiterer vielversprechender Wirkstoff ist Fexinidazol, ein Antiprotozoikum aus der Gruppe der Nitroimidazole, das aktuell zur Behandlung der Afrikanischen Trypanosomiasis („Schlafkrankheit") gegen den Erreger *Trypanosoma brucei* im Einsatz ist. Die Wirksamkeit gegen *Trypanosoma cruzi* (Chagas-Krankheit; >6 Millionen Menschen infiziert, zumeist in Lateinamerika) wurde im Zuge einer rezenten randomisierten, doppelblinden Phase-II-Studie mit historischer Placebo-Kontrollgruppe untersucht. Die durchschnittliche Parasitenlast war nach der Behandlung stark rückläufig, jedoch ab zehn Wochen nach der Behandlung wieder ansteigend. Die Fexinidazol-Therapien in dieser Studie wiesen ein akzeptables Sicherheitsprofil auf, erwiesen sich aber nicht als wirksam gegen *T.-cruzi*-Infektionen.[9] ■

Autoren:
Dr. **Moritz Staudacher**
Klinische Abteilung für Angiologie
Universitätsklinik für Innere Medizin II
Klinische Abteilung für Infektionen und Tropenmedizin
Universitätsklinik für Innere Medizin I
Medizinische Universität Wien
E-Mail: moritz.staudacher@meduniwien.ac.at

Assoc. Prof. Priv.-Doz. Dr. **Heimo Lagler**, MPH, DTM
Klinische Abteilung für Infektionen und Tropenmedizin
Universitätsklinik für Innere Medizin I
Medizinische Universität Wien
E-Mail: heimo.lagler@meduniwien.ac.at

■16

Literatur:

1 Venkatesan P: Lancet Microbe 2024; 5(3): e214 **2** Datoo MS et al.: Lancet 2024. 403(10426): 533-44 **3** Mihreteab S et al.: N Engl J Med 2023; 389(13): 1191-202 **4** Kallás EG et al.: N Engl J Med 2024; 390(5): 397-408 **5** Schneider M et al.: Lancet 2023; 401(10394): 2138-47 **6** Ochoge M et al.: Lancet 2024; 403(10432): 1164-75 **7** Veletzky L et al.: PLoS Negl Trop Dis 2024; 18(3): e0012054 **8** Mrimi EC et al.: N Engl J Med 2023; 388(20): 1863-75 **9** Pinazo MJ et al.: Lancet Infect Dis 2024; 24(4): 395-403

W. Prammer, Wels-Grieskirchen

© Klinikum Wels-Grieskirchen

Oberösterreichischer Hygienetag 2024

40 Jahre HIV – ein Jubiläum?

Anfang der 1980er-Jahre sorgten erste Fälle von jungen Männern mit Immundefizienz für Aufsehen. Bald zeigte sich, dass es sich um eine neue Viruserkrankung handelt, die einen schweren Immundefekt bewirkt. Bei der Therapie von HIV hat sich mittlerweile viel getan, doch die Erkrankung ist noch immer ein Tabu.

KEYPOINTS

- *Die HIV-Infektion ist zu einer chronischen, gut managebaren Krankheit geworden.*
- *Die antiretrovirale Therapie erfolgt im Idealfall mit 1 Tablette täglich (Single-Tablet-Regime), injizierbare Medikamente mit langer Wirkdauer werden in Zukunft vermehrt eingesetzt werden.*
- *Patient:innen unter virologischer Kontrolle sind sexuell nicht infektiös.*
- *Die präexpositionelle Prophylaxe (PrEP) bietet einen guten Schutz und hilft, HIV-Neuinfektionen zu reduzieren.*

Vor 40 Jahren wurde das menschliche Immunschwäche-Virus HIV entdeckt – genau genommen waren es 1983 die französischen Forscher:innen Françoise Barrè-Sinoussi und Luc Montagnier sowie 1984 der amerikanische Virologe Robert Gallo, die unabhängig voneinander das Virus entdeckten. Ein jahrelanger Rechtsstreit folgte, letztendlich bekamen Barrè-Sinoussi und Montagnier 2008 den Nobelpreis. 1986 wurde der Begriff HIV (humanes Immundefizienz-Virus) etabliert.

Die Geschichte beginnt aber schon früher: 1981 erschien im wöchentlichen Report der Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ein Artikel über fünf homosexuelle Männer aus Los Angeles, die innerhalb von wenigen Monaten eine Pneumonie mit *Pneumocystis jirovecii* erlitten hatten, wobei zwei von ihnen bereits verstorben waren. Eine Pneumonie mit diesem Pilz bekommt man nur, wenn das Immunsystem geschwächt ist. Und so war es bei diesen Patienten, sie alle hatten schlechte Immunwerte. Die Ursache für die Immunschwäche war allerdings völlig unklar. Viren, wie z. B. das Zytomegalievirus (CMV), wurden von Anfang an diskutiert, aber auch Überdosierungen von Party- und Sexdrogen waren Gesprächsstoff. Und für manche religiösen Kreise war es die „Strafe Gottes“.

Sehr bald wurde jedoch klar, dass nicht nur MSM (Männer, die Sex mit Männern haben), sondern auch andere Bevölkerungsgruppen von dieser Krankheit betroffen waren: Hämophiliepatienten, die Blutprodukte als Therapie brauchten, intravenös Drogensüchtige, Frauen, Kinder, letztendlich auch heterosexuelle Männer. Im September 1982 wurde das erste Mal der Begriff Aids („acquired immune deficiency syndrome“) verwendet.

Jahre später, 2005, gelang der wissenschaftliche Beweis, dass HIV vom Schimpansen abstammt. Vermutlich hatten sich afrikanische Jäger im Zeitraum zwischen 1900 und 1920 durch den Kontakt mit Schimpansenblut erstmals infiziert. Aus West-Zentralafrika, einem Hauptverbreitungsgebiet von Schimpansen, stammt auch die erste HIV-positive Blutprobe, sie wurde 1959 entnommen und Jahre später analysiert. Die Ausbreitung von HIV dürfte Mitte der 1960er-Jahre durch haitianische Rückkehrer stattgefunden haben, erreichte Ende der 1960er-Jahre Nordamerika, wobei sie anfangs nur langsam unter Heterosexuellen stattfand und später vor allem MSM betraf, und ging dann weiter nach Europa und Asien. Auch Österreich blieb nicht verschont, 1983 wurde der erste Fall von Aids diagnostiziert.

HIV in Österreich

Ab 1985 waren dann auch in Österreich die ersten HIV-Antikörpertests verfügbar. Viele Angehörige der sogenannten Risikogruppen wurden positiv getestet, was angesichts der fehlenden Therapiemöglichkeiten und fehlender Zukunftsperspektiven zu etlichen Suiziden führte.

Meine erste Patientin war 1993 eine 60-jährige Frau, deren Gatte drei Jahre vorher verstorben war und bei einem früheren Unfall Blutkonserven bekommen hatte. Als Therapie erhielt sie das seit 1987 zugelassene Medikament Zidovudin (Retrovir®) in Kombination mit einem zweiten Reverse-Transkriptase-Hemmer Didanosin (Videx®). Die CD4-Zell-Zahl, ein wichtiger Parameter des Immunsystems, nahm jedoch sukzessive ab und nach etwas mehr als einem Jahr verstarb die Patientin.

Die therapeutischen Möglichkeiten und Erfolge waren Anfang der 1990er-Jahre sehr bescheiden. Einen Umschwung brachte 1996 der erste Proteasehemmer Saquinavir (Invirase®), der als Teil einer Dreifachtherapie erstmals die Virusmenge so weit reduzierte – man spricht dabei von dauerhafter virologischer Kontrolle –, dass eine Rekonstitution des Immunsystems möglich war und die Patient:innen nur mehr selten an Aids erkrankten.

Die erste Patientin bei uns mit dieser Kombinationstherapie („highly active antiretroviral therapy“; HAART) war eine 33-jährige Frau, die von ihrem Ex-Mann mit Drogenvergangenheit infiziert worden war. Sie hatte bereits eine *Pneumocystis*-Pneumonie und eine Soorösophagitis hinter sich und sprach sehr gut auf die Therapie an. In den folgenden Jahren traten jedoch zunehmend Nebenwirkungen wie Diarrhö, Lipodystrophien und Nierensteine auf. Das größte Problem war jedoch eine zusätzliche chronische Hepatitis C, deren Behandlung sie aus Angst vor weiteren Nebenwirkungen lange abgelehnt hatte. Sie starb 2006 an Leberzirrhose.

© RAJCREATIONZS – stock.adobe.com

Probleme bereiteten auch die verschiedenen Einnahmemodalitäten der HIV-Medikamente: Manche musste man 5 x pro Tag einnehmen, manche nüchtern und manche zum Essen. Einige mussten im Kühlschrank aufbewahrt werden, andere bei Raumtemperatur. Die Tablettenanzahl konnte 15 und mehr pro Tag betragen. Resistenzentwicklungen waren vorprogrammiert, Therapieumstellungen häufig.

Persönliche Schicksale und positive Ereignisse

In den Anfangsjahren meiner Tätigkeit als HIV-Arzt war der Tod ein ständiger Begleiter, sei es durch opportunistische Infektionen wie z. B. *Pneumocystis*-Pneumonie oder zerebrale Toxoplasmose, Tumorerkrankungen wie Lymphome oder Sarkome oder Zweiterkrankungen wie die chronische Hepatitis C. Viele persönliche Schicksale und Begebenheiten sind mir in Erinnerung:

- Ein 60-jähriger Bauer, der bettlägerig im Delir stationär aufgenommen wurde. Nach der HIV-Diagnose und Beginn der HAART erholte er sich sehr rasch und konnte wieder seinem Beruf nachgehen. Er starb kurze Zeit später plötzlich an einer Lungenembolie, möglicherweise als Nebenwirkung eines Demenzmedikaments.
- Ein Patient, der die HIV-Therapie ablehnte, wurde ebenfalls zunehmend dement. Da ihn der Lärm störte, erschoss er eines Tages alle Brieftauben seines Nachbarn. Später stellte sich heraus, dass der Nachbar ein Arztkollege an unserem Klinikum war.
- Ein junger Mann aus Ghana, dessen Mutter nichts von seiner HIV-Infektion wusste: Sie hatte für ihn in seiner Heimat eine Ehefrau ausgesucht und diese verlangte einen negativen HIV-Test von ihm.
- Eine junge Frau, die eine Untersuchung bei einem niedergelassenen Gynäkologen erbat. Dieser lehnte ab mit der Begründung, „er wolle sich nicht seine ganze Ordination versauen lassen“.

Es gab selbstverständlich auch viele positive Ereignisse: Patient:innen, deren Hepatitis C erfolgreich behandelt werden konnte, Kinder von HIV-positiven Müttern, die gesund auf die Welt kamen. Ein Patient aus Kamerun, dem ich bei seiner Aufenthaltsbewilligung geholfen hatte, lud mich dann immer als Ehrengast zum jährlichen Afrika-Fest ein.

Der Leiterin eines Entwicklungshilfeprojekts in Tansania besorgte ich mit Unterstützung von einigen Pharmafirmen viele Jahre lang HIV-Medikamente und ich durfte 2007 das Projekt vor Ort besuchen (Abb. 1).

Fragwürdige Hygienemaßnahmen

Über Hygienemaßnahmen beim Umgang mit HIV-Patient:innen wurde schon sehr früh diskutiert, und es wurden bald Empfehlungen von den zuständigen Sanitätsdiensten verfasst. Trotz des Wissens um die Übertragungswege wurden in den Hygiene-Arbeitsgruppen immer wieder Maßnahmen wie Einzelzimmerisolierung, Einmalgeschirr, Kennzeichnung von Zimmer und Probengefäßen sowie die Entsorgung als infektiöser Müll gefordert.

Entwicklung der Therapiemöglichkeiten

Standen in den 1980er-Jahren die opportunistischen Erkrankungen und ihre Therapiemöglichkeiten im Fokus, so lag in den 1990er-Jahren das Hauptaugenmerk auf den antiretroviralen Therapien und

Abb. 1: Besuch bei einem Entwicklungshilfeprojekt in Tansania im Jahr 2007

Factbox

2022 ...
... wurden laut WHO 1,3 Millionen Menschen weltweit neu mit HIV infiziert.
... lebten rund 39 Millionen Menschen mit HIV.
... starben ca. 630000 Menschen an HIV-bedingten Erkrankungen.

Bis 2030 ...
... sollen weltweit 95% der Betroffenen von ihrer HIV-Infektion wissen, 95% von ihnen therapiert werden und 95% davon unter virologischer Kontrolle sein (95–95–95).
... soll die jährliche Neuinfektionsrate unter 200000 fallen.
... soll Diskriminierung der Vergangenheit angehören.

ihren Nebenwirkungen. Heute können HIV-Patient:innen im Normalfall mit einer Tablette täglich (Single-Tablet-Regime) ein beschwerdefreies Leben führen, die HIV-Infektion ist zu einer chronischen, gut managebaren Krankheit geworden.

In Zukunft werden injizierbare Medikamente mit langer Wirkdauer (Cabotegravir+Rilpivirin als Depotwirkstoffe sind bereits in Verwendung) die heutige Tablettentherapie ergänzen bzw. ersetzen. Im Mittelpunkt der Behandlung stehen heute, oft altersbedingt, Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, Bluthochdruck oder Osteoporose.

Der Status quo

Geblieben ist HIV als Tabuthema: Ein Outing ist für die meisten Betroffenen nicht vorstellbar. Nach wie vor berichten Patient:innen z. B. von Arztterminen, die bei der Bekanntgabe der HIV-Diagnose plötzlich storniert werden, oder von Gewissenskonflikten beim Ausfüllen von Fragebögen, z. B. für eine Jobbewerbung, wenn nach chronischen Erkrankungen oder regelmäßiger Medikamenteneinnahme gefragt wird.

Was sich im Lauf der Zeit immer wieder änderte, ist der Zeitpunkt des Therapiebeginns mit antiretroviralen Medikamenten. Wartete man vor 20 Jahren eher zu, bis die CD4-Zell-Zahl von 200/μl Blut erreicht wurde, so stieg dieser Wert später auf 350 bzw. 500. Heute wird die Therapie sofort nach der HIV-Diagnose begonnen. Das hat zwei Vorteile: Erstens wird eine frühere und bessere Immunrekonstitution erreicht, zweitens sind Patient:innen bald nach Beginn der Therapie sexuell nicht mehr infektiös. Seit den Ergebnissen der zweiten „Partner-Studie“ 2018 gilt: U=U („undetectable“=„untransmittable“)!

Eine weitere durch Studien gut belegte Möglichkeit des Schutzes vor Ansteckung ist die präexpositionelle Prophylaxe (PrEP). Durch die Einnahme von antiretroviralen Medikamenten kann bei Personen mit erhöhtem Infektionsrisiko (vorwiegend MSM) bei hoher Adhärenz eine fast 99%ige Risikoreduktion erreicht werden.

In Österreich ist die Zahl der jährlichen HIV-Neudiagnosen in den letzten 20 Jahren praktisch gleich geblieben (durchschnittlich ca. 400), die Zahl der „late“ bzw. „advanced diagnosed“ Personen in den letzten Jahren sogar gestiegen (Covid-19-bedingt?). Andere sexuell übertragbare Infektionen wie Syphilis oder Gonorrhö werden wieder häufiger diagnostiziert, sowohl bei HIV-negativen als auch HIV-positiven Personen. So wirksam und notwendig die PrEP ist, das Kondom als Schutzmaßnahme muss weiterhin propagiert werden.

Ausblick

Trotz der enormen Fortschritte bei der Bekämpfung von HIV/Aids ist noch viel zu tun, um die neuen Ziele des gemeinsamen Programms der Vereinten Nationen für HIV/Aids (The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS; UNAIDS) zu erreichen: Bis 2030 sollen weltweit 95 % der Betroffenen von ihrer Infektion wissen, 95 % von ihnen therapiert werden und 95 % davon unter virologischer Kontrolle sein (95–95–95), sodass die jährliche globale Neuinfektionsrate unter 200 000 fällt und eine Beendigung der HIV-Pandemie erreicht werden kann. ■

Autor:
Dr. **Wolfgang Prammer**
Stellvertretender Leiter
Institut für Hygiene und Mikrobiologie
Klinikum Wels-Grieskirchen
E-Mail: wolfgang.prammer@klinikum-wegr.at
■1620

Literatur:
beim Verfasser

BIKTARVY®

Bictegravir 50mg/Emtricitabin 200mg/
Tenofoviralafenamid 25mg Filmtabletten

For today, tomorrow, and the days to come

BIKTARVY®:
- Robuste & dauerhafte Wirksamkeit*
- Keine therapiebedingten Resistenzen‡
- Gute Verträglichkeit und ≤1 % Abbruchrate in klinischen Studien†

* In klinischen Studien mit nicht vorbehandelten Teilnehmer*innen betrug die Wirksamkeit von BIKTARVY® in Woche 48 (primärer Endpunkt) 91 % (gepoolt [n=634]); die Wirksamkeit in Woche 144 lag bei 82 %.[1] In der 96-wöchigen Open-Label Phase wurden hohe Raten der virologischen Suppression erreicht und aufrechterhalten.[1] In klinischen Studien mit virologisch supprimierten Teilnehmer*innen lag die Wirksamkeit in Woche 48 (primärer Endpunkt) bei 94 % in Studie 1844 (n=282) und 92 % in Studie 1878 (n=290).[1] (Wirksamkeit definiert als Viruslast <50 Kopien/ml.)[1]

† In klinischen Studien mit therapienaiven Teilnehmer*innen, die BIKTARVY® erhielten, waren die am häufigsten gemeldeten unerwünschten Wirkungen Kopfschmerzen, Durchfall und Übelkeit.[1] In Woche 240 brachen <1% (n=5/634) der Teilnehmer*innen, die ursprünglich auf BIKTARVY® randomisiert wurden, die Behandlung aufgrund von TRAEs ab.[2] In klinischen Studien mit virologisch supprimierten Teilnehmer*innen brachen ≤1% die Behandlung mit BIKTARVY® aufgrund von unerwünschten Ereignissen in der Open-Label Phase ab.[3,4]

‡ In den zulassungsrelevanten Phase-3-Studien gab es 0 therapiebedingte Resistenzen.[1-4]

BIC, Bictegravir; FTC, Emtricitabin, Tenofovir Alafenamid; TAF, Tenofovir Alafenamid; TRAE, behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse.

Referenzen: 1. BIKTARVY® (BIC/FTC/TAF) Fachinformation, Stand Januar 2023. **2.** Sax P, et al. International AIDS Conference 2022, 29 July–2 August; Montreal, Canada. Poster EPB150. **3.** Brar I, et al. Infectious Diseases (ID) Week 2020, 21–25 October. Poster 1028. **4.** Rockstroh JK, et al. HIV Glasgow 2020, 5–8 October; Glasgow, UK. Poster 036.

Poster abrufbar unter www.gileathek.at

Die Tablette ist nicht in der originalen Größe abgebildet.

AT-BVY-0143, 05/2023

Die Fachkurzinformation finden Sie auf Seite 53

Gilead Sciences GesmbH
Wagramer Straße 19, A-1220 Wien

GILEAD
Creating Possible

S. Schellberg, Berlin

© Novopraxis Berlin

19. Münchner AIDS & Infektiologie Tage

PrEP: State of the ART (auch bei Frauen!)

Die Zielgruppen der HIV-Präexpositionsprophylaxe (PrEP) sind klar definiert, bislang nutzen aber vor allem MSM (Männer, die Sex mit Männern haben) diese Möglichkeit, sich vor einer HIV-Infektion zu schützen. Die Deutsch-Österreichischen Leitlinie zur HIV-Präexpositionsprophylaxe mit klaren Empfehlungen zur Umsetzung wurde kürzlich überarbeitet.

KEYPOINTS

- *In Deutschland wenden etwa 30000 Personen – vor allem MSM – die PrEP an, verlässliche Zahlen aus Österreich liegen (noch) nicht vor.*
- *Trotz der breiten Zielgruppe wird die PrEP im klinischen Alltag kaum von Frauen genützt.*
- *Wichtige Faktoren der Umsetzung sind gute Beratung, gutes Follow-up und die korrekte Indikationsstellung.*
- *Zu beachten sind Substanzkombinationen, die z.B. in den USA, nicht aber in Europa zugelassen sind.*
- *Die situative Anwendung der PrEP ist weder durch Zulassung noch durch Studiendaten gedeckt.*

Die HIV-Präexpositionsprophylaxe (PrEP) hat sich seit ihrer Einführung im Jahr 2012 neben der Nutzung von Kondomen und der Behandlung der HIV-Infektion mit Erreichen der Nichtnachweisbarkeit („treatment as prevention“) zu den Grundpfeilern der Prävention einer HIV-Infektion entwickelt.

Derzeit wird geschätzt, dass es in Deutschland etwa 30000 PrEP-Nutzende gibt, wobei die Zahlen aufgrund der teilweise unregelmäßigen Nutzung sehr schwanken. Verlässliche Zahlen aus Österreich liegen aufgrund der bisherigen Erstattungssituation leider nicht vor. PrEP-Nutzende sind nahezu ausschließlich Männer, die Sex mit Männern haben (MSM), häufig weiß, gut gebildet, in stabilen finanziellen Verhältnissen und mit bestehender Krankenversicherung. Zwar wird hiermit eine vulnerable Gruppe erreicht, dennoch hat die PrEP ihr Ziel, auch andere marginalisierte, vulnerable Gruppen (Point of Care, Sexarbeitende, Unversicherte, Frauen mit vielen wechselnden Partnern) zu erreichen, deutlich verfehlt – wie auch in anderen Ländern (Beispiel USA). Obwohl der präventive Effekt der PrEP in Studien gut belegt werden konnte, bleibt der Einfluss auf die epidemiologische Situation auch aufgrund statistischer Ungenauigkeiten durch die SARS-CoV-2-Pandemie wenig übersichtlich. Das Spektrum reicht von beeindruckenden Effekten, wie in Australien, über unklare Bilder, wie in Deutschland, bis hin zu deutlichem Versagen, wie in den USA.

HIV-Infektionsrisiko

Die kürzlich veröffentlichte aktualisierte Deutsch-Österreichische Leitlinie zur HIV-Präexpositionsprophylaxe definiert ein substanzielles HIV-Infektionsrisiko klar bei folgenden Personen:

- MSM oder Transpersonen mit der Angabe von analem Sex ohne Kondom innerhalb der letzten 3 bis 6 Monate und/oder voraussichtlich in den nächsten Monaten bzw. einer sexuell übertragbaren Infektion (STI) in den letzten 12 Monaten
- Serodiskordante Konstellationen mit virämischen HIV-positiven Sexpartner:innen **ohne** antiretrovirale Therapie (ART), mit einer nicht suppressiven ART oder in der Anfangsphase einer ART
- Sexarbeitende
- Menschen, die kondomlosen Sexualkontakte mit Partner:innen haben, bei denen eine undiagnostizierte HIV-Infektion anzunehmen ist
- Drogen injizierende Personen, die keine sterilen Injektionsmaterialien gebrauchen

Frauen und PrEP

Trotz dieser beabsichtigt breiten Definition zeigen sich im klinischen Alltag kaum weibliche Personen mit Interesse für die Nutzung einer HIV-PrEP. Gründe hierfür sind:

- fehlendes Wissen über die Möglichkeit, eine PrEP anzuwenden, und über deren Schutzwirkung
- vermeintlich fehlendes Risiko
- fehlende Aufmerksamkeit und fehlendes Wissen z. B. bei Gynäkolog:innen
- fehlende Aufmerksamkeit auch bei HIV-Behandler:innen
- Angst vor der Einnahme einer (zusätzlichen) Pille und möglichen (Langzeit-) Nebenwirkungen
- Angst vor Inakzeptanz des Kondoms
- Scham
- Kostengründe

Angesichts der sich deutlich ändernden (sexuellen) Lebenswelten, der Verfügbarkeit von Dating-Apps und des zwanglosen Umgangs mit Sexualität auch mit mehreren Partnern („sex positivism“) sowie einer hierdurch stetigen Zunahme anderer sexuell übertragener Erkrankungen ist dringender Handlungsbedarf gegeben. Auch dem Einwand hinsichtlich einer möglicherweise während einer PrEP auftretenden Schwangerschaft stellt die neue PrEP-Leitlinie eine klare Empfehlung der Anwendung und Fortführung während der Schwangerschaft bei weiterbestehendem HIV-Infektionsrisiko entgegen.

Umsetzung der PrEP

Während in den USA neben der Substanzkombination Tenofovirdisoproxilfu-

marat/Emtricitabin (TDF/FTC) auch Tenofoviralafenamid/Emtricitabin (TAF/FTC) und Cabotegravir zur PrEP eingesetzt werden, sind diese Optionen in Europa aus Gründen der Zulassung und der teils immensen Kosten in der Realität nicht verfügbar. Es sollte aber bedacht werden, dass aufgrund der hohen Mobilität der Nutzenden auch hier Patient:innen vorstellig werden, die diese Substanzen verwenden. Gerade bei möglichen Interaktionen, aber auch bei Fragen eines möglichen PrEP-Versagens müssen diese Substanzen bedacht werden.

© magann – stock.adobe.com

Auch wenn wie zuvor erwähnt die PrEP-Nutzung häufig unregelmäßig oder auch situativ erfolgt, sollte bedacht werden, dass die Substanzkombination TDF/FTC ausschließlich für die kontinuierliche Einnahme zugelassen ist. Situativer Gebrauch, wie die aus der IPERGAY-Studie bekannte Nutzung nach dem Schema 2–1–1, ist durch keine Zulassung abgedeckt. Es existieren auch keine belastbaren Daten, die eine Effektivität nach diesem Schema belegen würden, wenn die Kombination, anders als in der IPERGAY-Studie, nicht sehr häufig, sondern wirklich nur sehr selten situativ angewandt wird. Dies ist auch in der notwendigen Aufklärung der Patient:innen wichtig – nicht selten ist die Wahrnehmung auch durch entsprechende Kommunikation in den sozialen Medien eine andere.

Der Konflikt, dass eine kontinuierliche PrEP nach pharmakokinetischen Daten und Simulationen bei Männern ab dem 3. Tag der Anwendung, bei Frauen erst ab dem 7. Tag der Anwendung effektiv ist, gleichzeitig aber Empfehlungen für die o. g. situative PrEP mit einer Einnahme einer doppelten Dosis TDF/FTC 2 bis 24 Stunden vor dem geplanten Sex empfohlen wird, verbleibt wissenschaftlich ungelöst. In der Kommunikation ist aber zu bedenken, dass die Angabe „2 bis 24 Stunden davor“ vermutlich häufig als „bis zu 2 Stunden vorher“ verstanden wird.

PrEP und HIV-Infektion

Das Auftreten einer HIV-Infektion unter einer PrEP ist zum Glück selten. Welche Rolle dabei die Effektivität der Kombination oder auch die geringe Übertragbarkeit von HIV sowie die epidemiologische Situation spielen, bleibt unklar. In jedem Fall spielt die Adhärenz eine wesentliche Rolle, was auch die Unterschiede in der Effektivität von TDF/FTC im Vergleich mit dem injizierbaren Cabotegravir erklärt. In jedem Fall stellt die Einnahme einer HIV-PrEP nicht selten diagnostische Herausforderungen bei der Anwendung unterschiedlicher Testverfahren (Suchtest, Western Blot, PCR) für den Nachweis oder Ausschluss einer HIV-Infektion. Hier ist der Einfluss einer (suboptimalen) antiretroviralen Therapie durch eine PrEP auf die Serokonversion zu bedenken. Die aktuelle Leitlinie gibt hier ausführliche Hinweise zum sinnvollen diagnostischen Vorgehen.

PrEP und andere STI

Auch der Einfluss der HIV-PrEP auf das Auftreten anderer sexuell übertragbarer Erkrankungen wurde in der Vergangenheit teils erbittert diskutiert. Während der klinische Eindruck und die Kenntnis des Verhaltens eine deutliche Zunahme anzeigten, konnten viele Beobachtungsstudien einen solchen Zusammenhang nicht klar darlegen. Die Frage der „Risikokompensation“ blieb unklar. Umso interessanter ist nun, dass bei der Diskussion um die Anwendung von Doxycyclin als „Doxy-PEP“ zur Verhinderung insbesondere von Syphilis- und Chlamydieninfektionen gerade die Gruppe der HIV-PrEP-Nutzenden als Hauptindikationsgruppe für die „Off-label“-Anwendung dieser Präventionsmethode genannt wird. Die Diskussion hat gerade erst begonnen und wird aufgrund der geringen Datenbasis und des hohen Erwartungsdrucks der Nutzenden mindestes genauso emotional geführt wie die Diskussionen um die HIV-PrEP und den Anstieg der Zahl sexuell übertragbarer Infektionen. Klar ist aber, dass zumindest derzeit die Mehrzahl der Leitlinien eine breite Anwendung der Doxy-PEP auch bei HIV-PrEP-Nutzenden nicht empfiehlt und diese wenigen, ausgewählten Sondersituationen vorbehält.

Der klinische Alltag mit einer auch illegalen, einfachen Verfügbarkeit von Doxycyclin und einem recht unkritischen Gebrauch sowohl von Substanzen als auch Pharmaka bei den Nutzenden wird aber in der Realität auch hier Herausforderungen schaffen, die auch Einfluss auf den Gebrauch der HIV-PrEP haben werden. Die Frage, ob alles, was machbar ist, auch wünschenswert ist und im klinischen Alltag implementiert werden soll, bleibt derzeit offen.

Resümee

Für die HIV-PrEP gilt zusammenfassend:

- Die HIV-PrEP hat sich als Instrument zur Prävention einer HIV-Infektion bewährt.
- Gute Beratung, gutes Follow-up und die korrekte Indikationsstellung sind bedeutend.
- Nicht alles, was geht – und im Internet diskutiert wird –, ist im Label, wissenschaftlich fundiert und sinnvoll.
- Man darf die Indikation zur PrEP im Sinne des Patienten auch hinterfragen.
- Schwuler Sex geht auch ohne PrEP.
- PrEP ist nicht nur für schwule Männer – viele von uns sollten ihren (nachvollziehbaren) Bias hinterfragen.
- Es bleiben Fragen (anlassbezogen, was zählt, Plasma oder Gewebe, unklare Infektionssituationen, neue Substanzen). ■

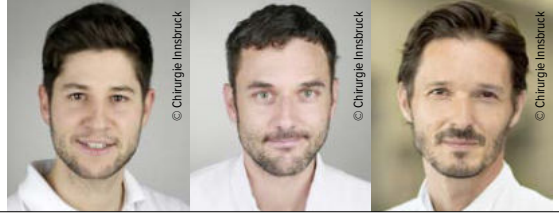
Autor:
Dr. **Sven Schellberg**
Facharzt für Allgemeinmedizin
Novopraxis Berlin GbR
E-Mail: schellberg@novopraxis.berlin

■1620

Literatur:

● Deutsch-Österreichische Leitlinie zur HIV-Präexpositionsprophylaxe. https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/055-008; zuletzt aufgerufen am 16. 5. 2024
Weitere Literatur beim Autor

F. J. Krendl, Innsbruck
R. Oberhuber, Innsbruck
S. Schneeberger, Innsbruck



Hepatozelluläres Karzinom

Resektion und Transplantation beim HCC: was für wen?

Die Lebertransplantation spielt bei der Behandlung des hepatozellulären Karzinoms (HCC) eine zunehmend wichtige Rolle. Innovative Immuntherapien und erweiterte Selektionskriterien lassen kurative Behandlungsoptionen für bisher palliative Tumorstadien in greifbare Nähe rücken.

KEYPOINTS

- *Die Behandlung des hepatozellulären Karzinoms (HCC) basiert auf dem „Barcelona Clinic Liver Cancer"(BCLC)-Algorithmus; chirurgische Resektion und Lebertransplantation sind wichtige Therapieoptionen.*
- *Die chirurgische Resektion kommt als Therapieoption für Patient:innen mit noch kompensierter Leberfunktion infrage.*
- *Erweiterte Selektionskriterien unter Berücksichtigung der Tumorbiologie sind zunehmend überlegen, um Patient:innen für die Lebertransplantation zu selektionieren.*

Eine wichtige Referenz für die Behandlung des hepatozellulären Karzinoms (HCC) sind die „Barcelona Clinic Liver Cancer"(BCLC)-Kriterien.[1] Die chirurgische Resektion kommt vor allem bei Patient:innen mit (noch) kompensierter Leberfunktion zur Anwendung. Das Rezidivrisiko nach Resektion ist allerdings hoch.[1]

Im Vergleich zur Resektion bietet die Lebertransplantation den Vorteil einer umfassenden lokalen Tumorkontrolle, kombiniert mit dem Ersatz der präkanzerösen, zirrhotischen Leber.[2] Das Konzept, ein tumoröses, krankes Organ durch ein gesundes, tumorfreies zu ersetzen, beschreibt das Grundprinzip der Transplantationsonkologie, das an sich nicht neu ist.[3] Schon bei der ersten erfolgreichen Lebertransplantation im Jahr 1967 war die Indikation zur Transplantation eine onkologische.[4] Nach anfänglichem Enthusiasmus wurden onkologische Indikationen jedoch aufgrund von hohen Rezidivraten und schlechtem Outcome zugunsten von nichtonkologischen Indikationen verlassen.[2]

Besseres Langzeitüberleben dank der Milan-Kriterien

Erst mit den von Mazzaferro et al. 1996 im *New England Journal of Medicine* publizierten Milan-Kriterien hat das Gebiet der Transplantationsonkologie Schritt für Schritt wieder an Bedeutung gewonnen.[5] Bei den Milan-Kriterien handelt es sich um morphologische Selektionskriterien, die ein Langzeitüberleben von bis zu 75 % ermöglichen (Tab. 1). In vielen westlichen Ländern finden die Milan-Kriterien bis heute Anwendung, um Patient:innen mit einem HCC für eine Lebertransplantation zu priorisieren. Sowohl ET (Eurotransplant) als auch UNOS (United Network for Organ Sharing) vergeben sogenannte „exceptional MELD points" für Patient:innen, welche die Milan-Kriterien (bzw. ein Tumorstadium T2) initial oder nach erfolgreichem Downstaging erfüllen (Milan-in).

Die Milan-Kriterien haben geholfen, Patient:innen zu identifizieren, bei denen ein sehr gutes Langzeitüberleben zu erwarten ist. Neuere Daten und Interpretationen zum individuellen Benefit hinsichtlich des Patientenüberlebens sowie des rezidivfreien Überlebens haben gezeigt, dass diese Kriterien zu stringent sind und damit Patient:innen den Zugang zu einer potenziell kurativen Therapieoption verwehren.[6] Die seit Beginn der Lebertransplantation bestehende und bis heute andauernde limitierte Verfügbarkeit von passenden Spenderorganen führt dazu, dass Patient:innen auf der Warteliste um Organe konkurrieren. Daraus ergeben sich medizinisch-ethische Implikationen.

Für Patient:innen mit nichtonkologischen Indikationen zur Lebertransplantation wird bei der Organallokation ein „urgency"-basierter Ansatz („sickest first") verfolgt. Patient:innen mit dem höchsten MELD-Score – also jene auf der Warteliste mit dem höchsten Risiko zu versterben – bekommen bevorzugt ein Spenderorgan zugeteilt. Dabei ist zu bedenken, dass ein höherer MELD-Score vor der Transplantation auch ein Risiko für ein schlechteres Outcome nach der Transplantation bedeutet.[7] Für Patient:innen mit onkologischen Indikationen erfolgt die Organallokation hingegen „utility"-basiert. Dabei werden Personen mit Erkrankungsstadien priorisiert, die ein 5-Jahres-Überleben von 70 % und mehr erwarten lassen.

Ein alternativer Ansatz dazu ist die „benefit"-orientierte Organallokation, bei der Organe so verteilt werden, dass die Anzahl der durch die Transplantation gewonnen Lebensjahre maximiert wird. Dieser Ansatz berücksichtigt dabei sowohl „urgency" als auch „utility".[8]

Verfeinerte Selektionskriterien für eine Lebertransplantation

In den vergangenen 20 Jahren wurden die Selektionskriterien beim HCC schrittweise erweitert, um mehr Patient:innen die Chance zu geben, von einer Lebertransplantation zu profitieren (Tab. 1). Beschleunigt wurde diese Entwicklung sicherlich auch durch den Quasi-Wegfall der Hepatitis C als Ursache für die Leberzirrhose und die damit verbundene geringere Zahl von Nicht-HCC-Transplantationskan-

didat:innen. Besonders hervorzuheben sind die 2001 veröffentlichten UCSF-Kriterien, gefolgt von den 2009 publizierten Up-to-7-Kriterien (Tab. 1).

2018 wurden die Metroticket-2.0-Kriterien publiziert. Dabei handelt es sich um eine AFP(Alpha-Fetoprotein)-adjustierte Verfeinerung der Up-to-7-Kriterien. Die Metroticket-2.0-Kriterien unterscheiden sich somit von den rein morphologischen Selektionskriterien insofern, als sie auch biochemische Parameter berücksichtigen. Der 2018 publizierte NYCA-Score beinhaltet nicht nur absolute AFP-Werte, sondern auch den AFP-Verlauf über die Zeit.[6] Dadurch ist eine dynamische Bewertung der Tumorbiologie möglich.

Eine Kernfrage in der Allokationsthematik ist, wie das Ergebnis nach Transplantation zu werten ist. Mithilfe von Markov-Modellen haben Volk et al. anhand von UNOS-Daten gezeigt, dass das 5-Jahres-Überleben nach Lebertransplantation für Milan-out-Patient:innen bei 60 % und mehr liegen muss, damit für die Wartelistenkohorte kein Nachteil entsteht.[9] Zu beachten ist allerdings, dass dieser Wert je nach UNOS-Region und damit je nach Spenderaufkommen und Organverfügbarkeit stark variiert. In Regionen mit hohem Spenderaufkommen ist selbst bei einem 5-Jahres-Überleben von 25 % nicht mit negativen Auswirkungen für Patient:innen auf der Warteliste zu rechnen. Ein Paritätsprinzip existiert aufgrund der Regionalisierung in der Transplantation nicht, weshalb keine allgemein gültigen Kriterien auf alle Regionen anwendbar sind. Die Definition eines „akzeptablen Outcomes“ nach Lebertransplantation ist somit relativ und sollte das zu erwartende Outcome der Alternativtherapie (versterben auf der Warteliste) sowie die Organverfügbarkeit und lokale Wartelistendynamik miteinbeziehen.

Therapieoptionen bei fortgeschrittenen Tumorstadien

Für Patient:innen mit fortgeschrittener Tumorerkrankung stehen lokoregionäre Therapien (LRT) wie die transarterielle Chemoembolisation (TACE) und die Radiofrequenzablation (RFA) im Rahmen von Downstaging-Protokollen zur Verfügung. Unter Downstaging versteht man den Versuch, ein fortgeschrittenes Tumorstadium außerhalb etablierter Selektionskriterien

Kriterien	Definition		Outcome
Milan-Kriterien[5] Mailand, Italien 1996	singulärer Tumor ≤ 5 cm maximal 3 Tumoren, keiner ≤ 3 cm keine Makrogefäßinfiltration keine regionalen Lymphknoten betroffen, keine extrahepatischen Metastasen		4-Jahres-Überleben: 75 %
UCSF-Kriterien[15] San Francisco, USA 2001	singulärer Tumor ≤ 6,5 cm 2–3 Tumoren, alle ≤ 4,5 cm Tumordurchmesser gesamt ≤ 8 cm keine Makrogefäßinfiltration		5-Jahres-Überleben: 75 %
Up-to-7-Kriterien[16] Mailand, Italien 2009	Durchmesser des größten Tumors (cm) + Anzahl der Tumoren ≤ 7 keine Makrogefäßinfiltration		5-Jahres-Überleben: 71 %
Extended-Toronto-Kriterien[17] Toronto, Kanada 2011	keine systemischen Symptome keine extrahepatische Manifestation keine Gefäßinvasion Tumordifferenzierung ≤ G2 (nur Milan-out-Tumoren)		5-Jahres-überleben: 72 %
Metroticket 2.0[18] Mailand, Italien/ Shanghai, China 2018	Durchmesser des größten Tumors (cm) + Anzahl der Tumoren ≤ 7 und AFP < 200 ng/ml *oder* Durchmesser des größten Tumors (cm) + Anzahl der Tumoren ≤ 5 und AFP < 400 ng/ml *oder* Durchmesser des größten Tumors (cm) + Anzahl der Tumoren ≤ 4 und AFP < 1000 ng/ml		5-Jahres-Überleben: 80 %
NYCA-Score[6] New York/Los Angeles, USA 2018	**Maximaler Tumordurchmesser (cm)**	**Punkte**	0–2: geringes Risiko 3–6: akzeptables Risiko ≥ 7: hohes Risiko 5-Jahres-Überleben: geringes Risiko: 75 % akzeptables Risiko: 62 % hohes Risiko: 40 %
	0–3	0	
	4–6	2	
	> 6	4	
	Maximale Tumoranzahl	**Punkte**	
	1	0	
	2–3	2	
	> 3	4	
	AFP-Verlauf	**Punkte**	
	AFP (in ng/ml) immer < 200	0	
	Responders	2	
	Max. > 200–1000 bis final < 200	2	
	Max. > 1000 bis final < 1000	2	
	Non-Responders		
	Max. > 200–400 bis final > 200	3	
	Max. > 400–1000 bis final > 200	4	
	Max. > 1000 bis final > 100	6	

Tab. 1: Überblick und chronologische Auflistung ausgewählter Selektionskriterien (modifiziert nach Krendl FJ et al. 2024)[2]

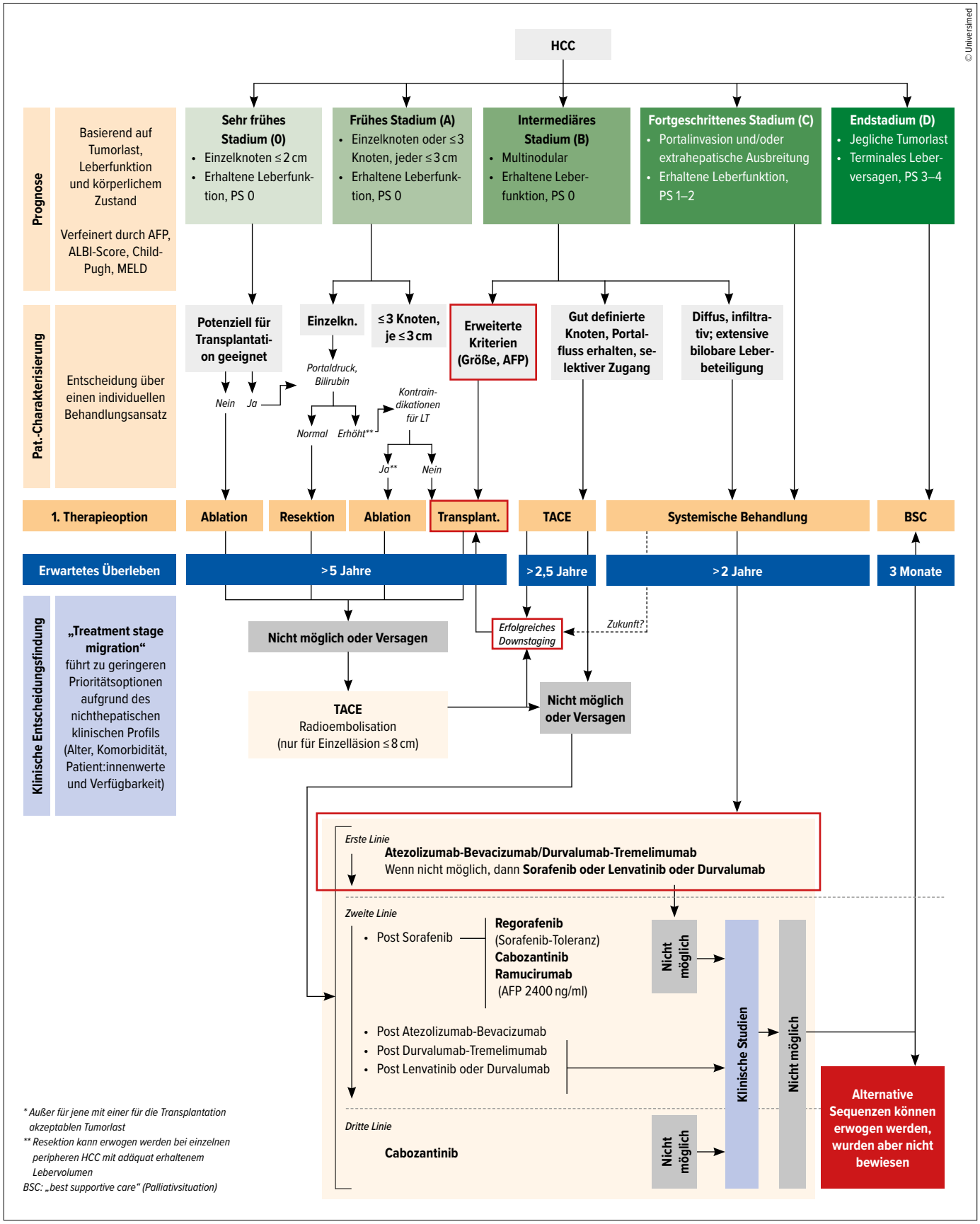


Abb. 1: BCLC-Algorithmus (modifiziert nach Reig M et al. 2022)[1]: Hervorgehoben sind sogenannte erweiterte Selektionskriterien, die selbst Patient:innen außerhalb der Milan-Kriterien einen Weg in Richtung Lebertransplantation öffnen. Auch Patient:innen, die die initial erweiterten Selektionskriterien nicht erfüllen, steht nach erfolgreichem Downstaging der Weg in Richtung Lebertransplantation offen. In Zukunft wird die Lebertransplantation möglicherweise auch für Patient:innen im Stadium BCLC C nach erfolgreichem Downstaging eine etablierte Behandlungsoption darstellen

in ein transplantables Tumorstadium zu überführen. Die meisten westlichen Transplantationszentren bieten Patient:innen, die initial einen Tumor außerhalb der Milan-Kriterien haben, ein Downstaging an.[10] Wenn der Tumor dadurch auf eine Größe/Zahl innerhalb der Milan-Kriterien gebracht werden kann (Milan-in), sind die 5-Jahres-Überlebensraten nach Transplantation ähnlich gut wie bei Personen, die zu Beginn die Milan-Kriterien erfüllt haben. Prinzipiell sollte daher bei allen Patient:innen, die initial etablierte Selektionskriterien nicht erfüllen, ein Downstaging erwogen werden. Dies spiegelt sich auch im aktuellen BCLC-Algorithmus sowie in den aktuell publizierten Empfehlungen der ESOT (European Society of Organ Transplantation) wider (Abb. 1).[1, 11]

Während zum Downstaging bisher vor allem LRT zur Anwendung kamen, häufen sich zuletzt Berichte, bei denen Immuntherapien eingesetzt und die Patient:innen anschließend transplantiert wurden.[12]

Schmiderer et al.[13] haben den Fall eines 63-jährigen Mannes mit HCV-Zirrhose und maligner Transformation mit Makrogefäßinfiltration (BCLC C) beschrieben, bei dem das Downstaging nach Systemtherapie mit Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab erfolgreich war und der transplantiert wurde. In der Histologie der explantierten Leber zeigte sich ein vollständiges Ansprechen der 11 cm großen, gefäßinfiltrierenden Läsion (abschließende Tumorklassifikation ypT2 N0, M0, L0, V0, R0, G2). Zum Zeitpunkt der Listung wurden Atezolizumab und Bevacizumab pausiert und eine Erhaltungstherapie mit Lenvatinib wurde initiiert. Die Zeitdauer von der letzten Atezolizumab-Gabe bis zur Lebertransplantation („Wash-out"-Periode) betrug sechs Wochen. Der Patient entwickelte keine Abstoßungsreaktion und ist ein Jahr nach Transplantation tumorfrei. Durch die interdisziplinäre Zusammenarbeit und den Einsatz moderner Systemtherapien in Kombination mit einer Lebertransplantation konnte eine fortgeschrittene Tumorerkrankung in ein potenziell kuratives Stadium überführt werden.

Mögliches Risiko der Immuntherapie: Abstoßungsreaktionen

Ein Caveat bei dem Einsatz von Immuntherapien in zeitlichem Zusammenhang mit der Transplantation ist das Risiko für eine schwere Abstoßungsreaktion bis hin zum Organverlust.[14]

Aktuell laufen zwei Sicherheits- und Machbarkeitsstudien (NCT 05185505, NCT 05879328), die den Einsatz von Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab vor einer Lebertransplantation evaluieren. Es bleibt zu hoffen, dass im nächsten BCLC-Update auch für Patient:innen im Stadium BCLC C nach erfolgreichem Downstaging ein Weg in Richtung Transplantation aufgezeigt wird.

■

Autoren:
Dr. **Felix J. Krendl**
Assoz.-Prof. Priv.-Doz. Dr. **Rupert Oberhuber**, PhD, FEBS (transplant)
Univ.-Prof. Dr. **Stefan Schneeberger**, Executive MBA, FEBS (transplant)
Department für Visceral-, Transplantations- und Thoraxchirurgie, Medizinische Universität Innsbruck

Korrespondierender Autor:
Univ.-Prof. Dr. **Stefan Schneeberger**
E-Mail: stefan.schneeberger@i-med.ac.at
■1510

Literatur:

1 Reig M et al.: BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: the 2022 update. J Hepatol 2022; 76(3): 681-93 **2** Krendl FJ et al.: Transplant oncology - current indications and strategies to advance the field. JHEP Reports 2024; 6(2): 100965 **3** Hibi T, Sapisochin G: What is transplant oncology? Surgery 2019; 165(2): 281-5 **4** Starzl TE et al.: Orthotopic homotransplantation of the human liver. Ann Surg 1968; 168(3): 392-415 **5** Mazzaferro V et al.: Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. N Engl J Med 1996; 334(11): 693-9 **6** Halazun KJ et al.: Is it time to abandon the milan criteria? Results of a bicoastal US collaboration to redefine hepatocellular carcinoma liver transplantation selection policies. Ann Surg 2018; 268(4): 690-9 **7** Dutkowski P et al.: Are there better guidelines for allocation in liver transplantation? A novel score targeting justice and utility in the model for end-stage liver disease era. Ann Surg 2011; 254(5): 745-53 **8** Cillo U et al.: Liver transplantation for hepatocellular carcinoma through the lens of transplant benefit. Hepatology 2017; 65(5): 1741-8 **9** Volk ML et al.: A novel model measuring the harm of transplanting hepatocellular carcinoma exceeding milan criteria. Am J Transplant 2008; 8(4): 839-46 **10** Seehofer D et al.: Patient selection for downstaging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation-adjusting the odds? Transpl Int 2022; 35: 10333 **11** Claasen M et al.: European Society of Organ Transplantation (ESOT) consensus report on downstaging, bridging and immunotherapy in liver transplantation for hepatocellular carcinoma. Transpl Int 2023; 36: 11648 **12** Cesario S et al.: Evolving landscape in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: from stage migration to immunotherapy revolution. Life (Basel) 2023; 13(7): 1562 **13** Schmiderer A et al.: Liver transplantation after successful downstaging of a locally advanced hepatocellular carcinoma with systemic therapy. Dig Dis 2023; 41(4): 641-4 **14** Abdelrahim M et al.: Utilization of immunotherapy for the treatment of hepatocellular carcinoma in the peri-transplant setting: transplant oncology view. Cancers (Basel) 2022; 14(7): 1760 **15** Yao FY et al.: Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. Hepatology 2001; 33(6): 1394-403 **16** Mazzaferro V et al.: Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. Lancet Oncol 2009; 10(1): 35-43 **17** DuBay D et al.: Liver transplantation for advanced hepatocellular carcinoma using poor tumor differentiation on biopsy as an exclusion criterion. Ann Surg 2011; 253(1): 166-72 **18** Mazzaferro V et al.: Metroticket 2.0 model for analysis of competing risks of death after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2018; 154(1): 128-39

36. Tagung der Österreichischen Gesellschaft für Transplantation, Transfusion und Genetik

Daten und Fakten rund um die Lebertransplantation

Das Generieren von Daten bei Patient:innen mit Lebertransplantation ist nicht ganz einfach, wie Transplantations-Anästhesist:innen bei der Tagung der Austrotransplant in Eisenstadt erklärten. Die normotherme Maschinenperfusion bringt eine Reihe von Verbesserungen. Generell scheint die Zahl der Transplantationen in Österreich eher zu stagnieren.

Die Rate an verwendeten Organspenden liegt in Österreich derzeit knapp unter 18/1 Million Einwohner:innen, wie Mag. Theresia Unger von der Gesundheit Österreich GmbH auf der Jahrestagung der Austrotransplant in Eisenstadt berichtete. Dem steht eine fast genauso große Zahl von nicht verwendeten Organspenden gegenüber. „Die Statistik zeigt, dass sich bei diesen Zahlen nicht sehr viel bewegt, und wir sind nicht ganz auf dem Niveau, das wir anstreben", erklärte Unger. Dieser angestrebte Wert würde 30 tatsächlich verwendete Spenden/Million und Jahr betragen.

Im Gegensatz zu anderen Ländern, wo die absoluten Zahlen der Organspenden zwischen 2022 und den ersten drei Quartalen von 2023 gestiegen sind, ist diese Zahl in Österreich gesunken. Allerdings hat auch die Zahl der Personen, die sich auf Transplant-Wartelisten befinden, 2022 mit 730 einen historischen Tiefpunkt erreicht, 2023 gab es wieder einen leichten Anstieg. „Es gibt viele Gründe für das Nichtzustandekommen von Organspenden", so Unger weiter. „Die österreichischen Transplantationsbeauftragten in den Krankenhäusern sehen das größte Verbesserungspotenzial bei Patient:innen mit infauster Prognose, bei denen keine Intubation oder jedenfalls keine anderen invasiven Maßnahmen mehr unternommen werden bzw. wo ein Therapierückzug stattfindet."

Evidenz für Lebertransplantations-Anästhesie

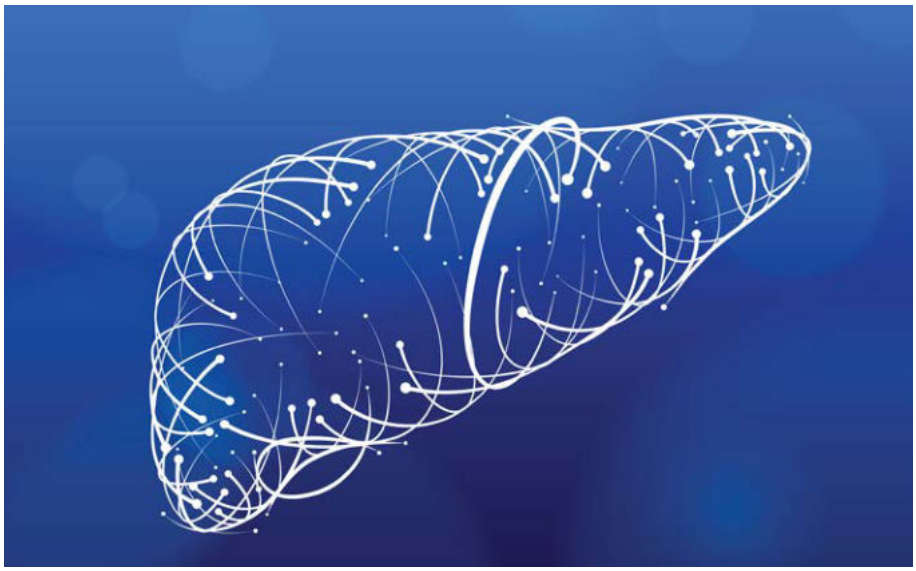
„Es gibt zwar neue Guidelines für das Flüssigkeitsmanagement und die Gerinnungstherapie bei Lebertransplantation, kurz LTX, aber sie sind insofern enttäuschend, als die Evidenzgrade niedrig und die Empfehlungsgrade schwach sind", so Assoc. Prof. Dr. Dieter Adelmann, University of California, San Francisco (UCSF), USA. „Und das gilt auch für die frühe Extubation nach LTX. Es gibt also für das, was wir im OP machen, wenig Evidenz, und es gibt noch nicht einmal gut definierte Endpunkte für zukünftige Studien", kritisierte der Anästhesist.

Einer der Hauptgründe für diesen Zustand besteht darin, dass keine LTX so ist wie die andere. Zum einen gibt es technische Unterschiede, etwa was die Cavaklemme, den venovenösen Bypass, den intraoperativen Nierenersatz und eben auch das Gerinnungs- und Flüssigkeitsmanagement angeht. „Hier gibt es schon Unterschiede innerhalb eines Zentrums und erst recht zwischen den verschiedenen Zentren", erläuterte Adelmann. Zum anderen sind die Fallzahlen mit ca. 50 bis 200 Patient:innen pro Jahr nicht hoch genug, um randomisierte perioperative Studien durchzuführen. „Auch die Patient:innen sind unterschiedlich, wir haben Patient:innen mit einem hohen MELD(‚model of end stage liver disease')-Score, mit akutem Leberversagen, aber auch solche mit hepatozellulärem Karzinom, die sonst gesund sind", berichtete der Experte. Und schließlich sind auch die Organe unterschiedlich. Es gibt Organe von hirntoten Patient:innen, solche, die erst nach Kreislaufstillstand entnommen werden, aber auch Lebendspenden (eines Leberteils) und zunehmend mehr Organe, die maschinell perfundiert werden. „Daraus ergibt sich, dass es in jeder Studie sehr schwierig ist, Interventionseffekte von zufälligen Schwankungen zu unterscheiden", erklärte Adelmann.

„Die zentrumsspezifischen Unterschiede zeigen sich am Beispiel der UCSF, wo wir bis heute sehr wenige transösophageale Sonografien verwenden, keine viskoelastischen Tests haben und bis 2016 auch keine Gerinnungsfaktoren wie Fibrinogen oder Prothrombinkomplex eingesetzt haben", fuhr der Anästhesist fort. „Und jeder Patient/jede Patientin hat postoperativ eine FFP(‚fresh frozen plasma')-Infusion bekommen, bis die ‚international normalized ratio' (INR) unter 1,5 lag, das ist auch heute noch so." Die Wahrscheinlichkeit, nach einem Jahr mit einem funktionierenden Transplantat noch am Leben zu sein, beträgt in der UCSF 96 %, was höher ist als der US-Durchschnitt von 92 %.

„Mit solchen Überlebensdaten ist es dann natürlich auch schwierig, Veränderungen zu argumentieren", so Adelmann. Und es sei auch kaum realisierbar, Studien mit der Überlebensrate als Endpunkt umzusetzen. „Um eine Verbesserung der landesweiten Überlebensrate von 92 % auf 95 % mit statistischer Power nachzuweisen, müsste man über 6000 Patient:innen transplantieren, sodass man dann etwas über 2000 in die Studie aufnehmen könnte", erklärte der Experte die Schwierigkeiten.

In einer US-dänischen Studie wurden die Auswirkungen der Einführung eines neuen Organ-Allokationsschemas („Share 35") im Jahr 2013 anhand von 90 002 seither durchgeführten LTX retrospektiv untersucht.[1] Share 35 bedeutete, dass bei Patient:innen mit MELD-Score ≥35 die regionale Organzuordnung Priorität über die lokale Zuordnung an Patient:innen mit einem niedrigeren MELD-Score erhielt. „Obwohl wir also hier kränkere Patient:innen operierten, sank die perioperative



© Anucha – stock.adobe.com

Mortalität von Jahr zu Jahr und die 1-Jahres-Überlebensrate stieg an", referierte der Experte.

„Wir können uns jedenfalls einzelne Parameter anschauen, von denen wir vermuten, dass sie einen Einfluss auf das Überleben von Organ und Patient:in haben. Dazu gehören akutes und chronisches Nierenversagen, Reoperation, Verbrauch von Ressourcen, einschließlich Blutprodukten, frühe Extubation, Gallengangskomplikationen und die Organfunktion des Transplantats", so Adelmann. „So ist z. B. eine Nachblutung innerhalb von 48 Stunden nach LTX mit einem reduzierten Langzeitüberleben assoziiert", fügte er hinzu.

Normotherme Maschinenperfusion der Leber

„Die normotherme Maschinenperfusion der Leber, kurz NMP, ist heute ein viel diskutiertes Thema in der Transplantationsmedizin", begann OA Dr. Simon Mathis, Universitätsklinik für Anästhesie und Intensivmedizin, Medizinische Universität Innsbruck, seinen Vortrag. „Wir als Anästhesist:innen sind zum Teil aber noch unsicher, was die NMP konkret für uns bedeutet. Ich möchte daher drei Themen in Bezug auf die NMP kurz ansprechen: die Gerinnung, die Hämodynamik und nicht zuletzt das Team."

Gerinnung

Eine kleine, 2018 publizierte Studie untersuchte sieben Lebertransplantate, sechs davon nach Kreislaufstillstand entnommen („donation after circulatory death", DCD). Die Organe wurden sechs Stunden lang mit einer plasmafreien Lösung perfundiert. Ergebnis: Sämtliche Gerinnungsfaktoren stiegen während der NMP an.[2] „Das heißt, dass die Leber während der NMP Gerinnungsfaktoren produziert", so der Experte.

Eine sehr rezent publizierte Studie mit 36 Transplantaten, die 300 Minuten perfundiert wurden, brachte sehr ähnliche Ergebnisse.[3] „Allerdings hat man hier auch gesehen, dass die Aktivität dieser Gerinnungsfaktoren nicht ganz jene im normalen Plasma erreicht", schränkte Mathis ein.

Eine weitere Arbeit untersuchte die Frage, ob die Organqualität bezüglich Gerinnung einen Unterschied macht. Sie verglich DCD-Lebern mit minimaler bzw. moderater Schädigung sowie DBD(„donation after brain death")-Lebern, ebenfalls mit minimaler oder moderater Schädigung.[4] „Dabei zeigte sich kein Unterschied, die Gerinnungsfaktoren stiegen in allen Organen an."

Was die Empfänger:innen angeht, so ergab eine Studie mit 72 Empfängerpaaren, von denen jeweils die eine Person eine NMP-Leber, die andere ein nicht perfundiertes, kalt gelagertes Organ („static cold storage", SCS) erhielt, dass die NMP-Empfänger:innen 30 Minuten nach Reperfusion weniger Thrombozyten und bessere intraoperative Gerinnungsprofile aufwiesen.[5]

Hämodynamik

Eines der Probleme bei der LTX ist das Post-Reperfusions-Syndrom (PRS). Es ist definiert als eine Reihe von transienten hämodynamischen Veränderungen nach Reperfusion des Transplantats, wie Bradykardie, Arrhythmien, verringerter systemischer Gefäßwiderstand, reduzierter systemischer Druck und erhöhter Druck im Lungenkreislauf.[6]

Im Jahr 2016 wurde eine Studie publiziert, die sechs NMP-Lebern mit zwölf SCS-Lebern verglich, und zwar anhand der Parameter Noradrenalinverbrauch und Rate an PRS. Bei beiden Parametern schnitten die NMP-Organe besser ab: Zwei SCS-Lebern, aber keine NMP-Leber zeigten ein PRS, auch der Noradrenalinverbrauch war nach Reperfusion bei den NMP-Organen geringer.[7] In einer größeren, prospektiven randomisierten Studie, die 121 NMP- und 101 SCS-Transplantationen verglich, lag die Rate an PRS in der NMP-Gruppe bei 12,4%, in der SCS-Gruppe bei 33,0 %.[8]

„Aber ein PRS ist kein Schicksal", betonte der Anästhesist. „Wir können gegensteuern, und je früher wir das tun, desto besser für die Patient:innen."

Team

„Die NMP wurde unter anderem eingeführt, damit das Organ länger und besser hält, was natürlich auch bedeutet, dass die LTX nicht zu jeder Zeit mitten in der Nacht durchgeführt werden muss", kommentierte Mathis. „Wir wissen zwar mittlerweile, dass sich die Tages- bzw. Nachtzeit nicht auf das Operationsergebnis auswirkt, sehr wohl aber haben wir als Team die Folgen nächtlicher Arbeit zu tragen. Und da gibt es Studien, die klar zeigen, dass Nachtarbeit die Raten an Diabetes, Suiziden und auch koronarer Herzkrankheit erhöht", berichtete der Anästhesist. ■

Bericht: Dr. **Norbert Hasenöhrl**

■1510

Quelle:

Vorträge der Parallelsitzung II: ICU/Anästhesie, im Rahmen der 36. Tagung der Österreichischen Gesellschaft für Transplantation, Transfusion und Genetik am 20. Oktober 2023 in Eisenstadt

Literatur:

1 Holm ZD et al.: Clin Transplant 2023; 37(1): e14854 **2** Karangwa SA et al.: Liver Transpl 2018; 24(9): 1298-302 **3** Bodewes SB et al.: Transplantation 2023; 107(11): 2377-83 **4** Gilbo N et al.: Transplantation 2022; 106(3): 510-8 **5** Ionescu MI et al.: Transplantation 2019; 103(7): e198-207 **6** Patrono D, Romagnoli R: Transl Gastroenterol Hepatol 2019; 4 **7** Angelico R et al.: Transplant Direct 2016; 2(9): e97 **8** Nasralla D et al.: Nature 2018; 557(7703): 50-6

Weitere Literatur:

bei den Vortragenden

Diagnostik und Therapie

Morbus Wilson

Mit einer Häufigkeit von 1:30 000 zählt die Kupferstoffwechselstörung Morbus Wilson zu den seltenen Erkrankungen. Weil oft spät erkannt, kann sie zu erheblichen Leberschädigungen führen, so Priv.-Doz. Dr. Albert Friedrich Stättermayer, Leiter der Spezialambulanz für hereditäre Lebererkrankungen am AKH Wien.

Unser Gesprächspartner:
Priv.-Doz. Dr. **Albert Friedrich Stättermayer**
Leiter der Spezialambulanz für hereditäre Lebererkrankungen, AKH Wien
E-Mail: albertfriedrich.staettermayer@meduniwien.ac.at

Bei welchen Anzeichen sollte man an Morbus Wilson denken?

A. F. Stättermayer: Vor allem bei jungen Patient:innen mit nicht erklärbarer Lebererkrankung sollte differenzialdiagnostisch der M. Wilson in Betracht gezogen werden, da sich dieser bereits im Kindes- bzw. Jugendalter manifestieren kann. Diese Patient:innen haben in der Regel keine jahrelange Alkoholanamnese und kein metabolisches Syndrom – es sind also insbesondere Patient:innen, bei denen man keine Fettleber, keinen fortgeschrittenen Leberschaden oder erhöhte Leberwerte erwarten würde. Bei einer Vielzahl der Patient:innen besteht zum Zeitpunkt der Diagnose jedoch bereits eine Leberzirrhose. Auch neurologische Symptome, wie Tremor, Rigor oder Parkinson-ähnliche Symptome, können auf einen M. Wilson hindeuten. Kayser-Fleischer-Ringe in den Augen gelten als pathognomonisches Anzeichen für M. Wilson, diese können jedoch bei jungen Patient:innen oder Patient:innen ohne neurologische Symptome fehlen. Kurz: Bei jungen Patient:innen mit unklaren neurologischen Symptomen – verbunden mit erhöhten Leberwerten – sollte an M. Wilson gedacht werden.

Gibt es laborchemische Parameter, an denen man die Diagnose festmachen kann?

A. F. Stättermayer: Das Riesenproblem ist, dass es für den M. Wilson keinen klaren Screeningparameter gibt. Auffällige Befunde beziehen sich auf die klassischen Leberfunktionsparameter, eine niedrige Thrombozytenzahl kann auf eine bereits bestehende Leberzirrhose hindeuten. Wichtig wäre, bereits im niedergelassenen Bereich häufige Lebererkrankungen (Virushepatitis, alkoholische und metabolische Fettlebererkrankung) auszuschließen. Auch die Sonografie der Leber sollte bereits frühzeitig und flächendeckend zum Einsatz kommen, um eine fortgeschrittene Lebererkrankung rechtzeitig zu erkennen.

Wann ist der richtige Zeitpunkt für die Überweisung zu Spezialist:innen?

A. F. Stättermayer: Meines Erachtens wäre es nach dem Ausschluss anderer Ursachen sinnvoll. Letzten Endes bleiben dann nur mehr autoimmune und seltene genetische Lebererkrankungen über. Deren Diagnostik und Therapie sollten in Anbetracht der Komplexität der Erkrankung in spezialisierten Zentren erfolgen.

Wie stellt sich dort die Sicherung der Diagnose dar?

A. F. Stättermayer: Die ist leider ziemlich komplex und schwierig. Als sehr schlechter, aber letztlich verfügbarer Screeningparameter steht uns das Serum-Coeruloplasmin zur Verfügung, das bei M. Wilson in der Regel erniedrigt ist, im Normalbereich den M. Wilson *per se* aber nicht ausschließt. Auch die Harnkupfermessung ist in Bezug auf Sensitivität und Spezifität nicht ideal. Der beste Test ist die Leberbiopsie in Kombination mit der quantitativen Kupferbestimmung. Aufgrund der genetischen Komplexizität der Erkrankung ist die genetische Analyse übrigens kein geeigneter Screeningparameter.

Eine gesicherte Diagnose kann nur auf einer Zusammenschau verschiedener klinischer, laborchemischer und molekularbiologischer Befunde basieren, die in den Leipzig-Score, der übrigens von Prof. Ferenci federführend mitentwickelt wurde, einfließen. Anhand dieses Scores wird die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines M. Wilson beurteilt.[1]

Welche therapeutischen Möglichkeiten gibt es?

A. F. Stättermayer: Unsere Standardtherapie ist – gemäß den Leitlinien – eine initiale Chelatortherapie.[2] Allgemein gibt es zwei Therapieansätze: erstens die Chelatortherapie, mit der man das Kupfer im Blut abfangen kann, das dann über die Niere ausgeschieden wird. Der zweite Ansatz ist eine Zinktherapie. Zink konkurriert mit dem Kupfer im Darm hinsichtlich der Aufnahme. Zink ist als Initialtherapie (insbesondere bei symptomatischen Patient:innen mit fortgeschrittener Lebererkrankung) der Chelatortherapie aber wahrscheinlich unterlegen, wobei Studien dazu komplett fehlen. Unsere Erfahrungswerte zeigen allerdings, dass die Chelatortherapien insgesamt sehr erfolgreich sind. Und wir wissen, dass Betroffene, die rechtzeitig therapiert werden, eine sehr gute Lebensqualität und auch eine normale Lebenserwartung haben können, sofern zum Zeitpunkt der Diagnose noch keine fortgeschrittene Zirrhose besteht. ■

Das Interview führte Dr. **Katrin Spiesberger**

Literatur:

1 Ferenci P et al.: Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. Liver Int 2003; 23(3): 139-42 **2** EASL: EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. J Hepatol 2012; 56(3): 671-85

Entgeltliche Einschaltung
Mit freundlicher Unterstützung durch IDEOGEN GmbH
Fachkurzinformation siehe Seite 53

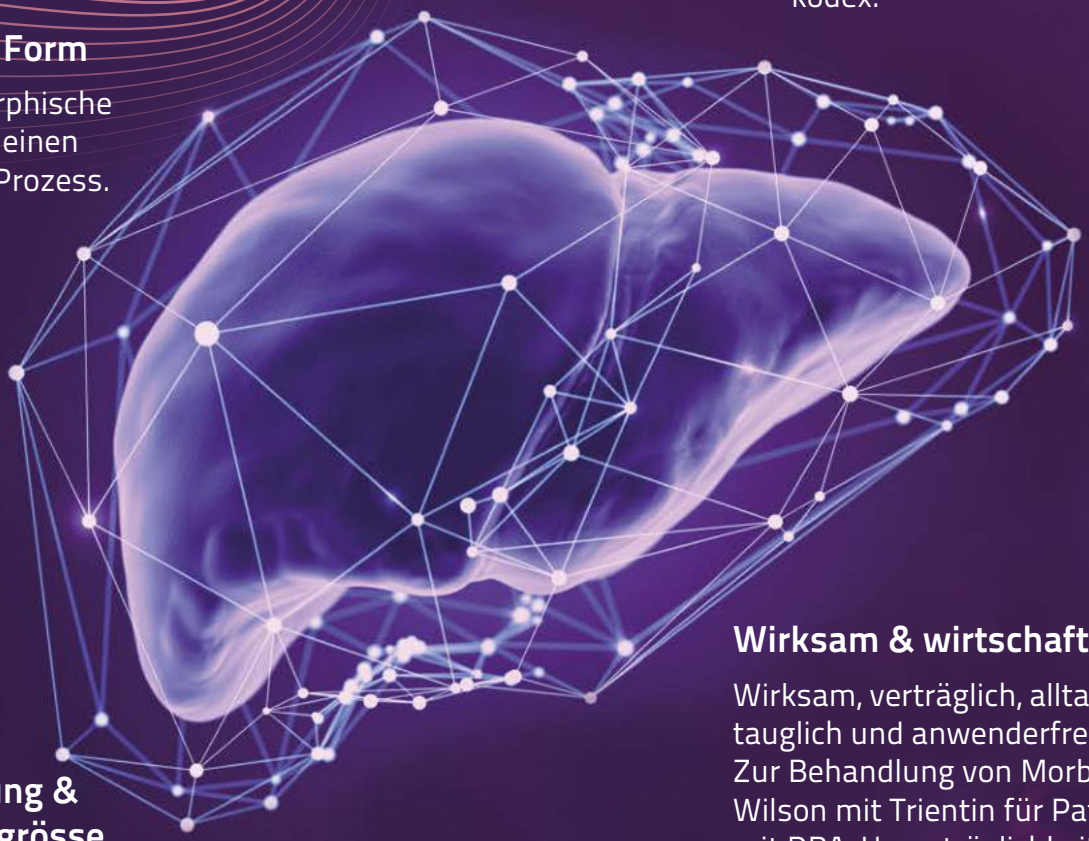
Cuivrin 167 mg
(TRIENTIN) Hartkapseln

Kosten, Zulassung & Erstattung

Günstigstes und vollerstattetes Trientin in Österreich für Kinder und Erwachsene ab 5 Jahren. Einziges Trientin gelistet im Gelben Bereich des Erstattungskodex.

Patentierte Form

Neue polymorphische Form T durch einen patentierten Prozess.



Alltagstauglich

Lagerung bei Raumtemperatur, kein Kühlprodukt.

Wirksam & wirtschaftlich

Wirksam, verträglich, alltagstauglich und anwenderfreundlich. Zur Behandlung von Morbus Wilson mit Trientin für Patienten mit DPA-Unverträglichkeit.

Präzise Dosierung & kleinste Kapselgrösse

Jede Hartkapsel enthält 250 mg Trientindihydrochlorid (enthält 167 mg Trientin Base).

IDEOGEN

IDEOGEN GmbH, Grünbergstrasse 15/3/3, 1120 Wien
www.ideogen.com

Fachkurzinformation: Bitte finden Sie diese auf Seite 53.

PM01-05/24

N. Loschko, Linz

© Ulli Engleder

Endo Linz 2024

Ligatur? Kleben? TIPS? – Management von Ösophagus- und Fundusvarizen

Die akute Varizenblutung stellt weiterhin eine bedeutende Komplikation der portalen Hypertension mit hohen Mortalitätsraten dar. Selbst Patienten, die den aktuellen „standard of care" erhalten, weisen eine 6-Wochen-Mortalität von 15–20 % auf. Im Folgenden soll ein Überblick über die portale Hypertension im Allgemeinen, das Management von Varizen in der Primär- und Sekundärprophylaxe sowie über das Vorgehen bei akuter Varizenblutung gegeben werden.

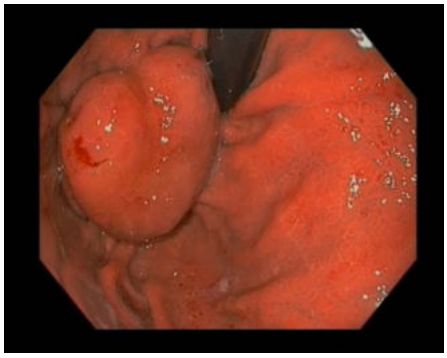
KEYPOINTS

- *Einteilung der Varizen nach Lokalisation durch Sarin-Klassifikation, Größe (Cut-off 5mm), Vorhandensein von „red spot signs" sowie Dokumentation*
- *Primärprophylaxe: NSBB (bei großen Varizen Ligatur, falls Intoleranz oder Nichtwirksamkeit)*
- *NSBB in Kombination mit Gummibandligatur oder präemptivem TIPS nach akuter Varizenblutung in Abhängigkeit von der Risikoeinschätzung anhand des Child-Pugh-Scores, Blutungsaktivität bei Gastroskopie sowie HVPG*
- *Akute Varizenblutung: Intubation, vasoaktive Therapie und antibiotische Abschirmung nicht vergessen*
- *Gummibandligatur bei GOV1, Kleben bei GOV2 & IGV1, SX-ELLA-Danis-Stent als Rescuetherapie, danach an intensivmedizinische Betreuung, HE-Therapie und TIPS-Evaluierung denken*

Fallbericht

Ein 68-jähriger Mann stellte sich wegen wiederholter Stürze, bei denen er zeitweise das Bewusstsein verloren hat, an der Unfallambulanz vor. Beim Eintreffen in der Klinik wurde frisches Blut auf seiner Kleidung entdeckt. Aufgrund seines niedrigen Blutdrucks und seiner Vorgeschichte einer nutritiv-toxischen Leberzirrhose wurde er bei Verdacht auf Varizenblutung auf die Überwachungsstation verlegt. Dort erhielt er eine antibiotische Abschirmung und eine vasoaktive Therapie, bevor eine Gastroskopie in Intubationsnarkose durchgeführt wurde.

Hier zeigte sich in Inversion ein initial von einem Koagel bedecktes, großes, nicht aktiv blutendes Fundusvarizenkonglomerat (Abb. 1). Dieses wurde mit der Injektion von 5 Portionen Gewebekleber (2-Octyl-Cyanoacrylat) behandelt. Aufgrund der Größe der Varizen war eine komplette endoskopische Versorgung aber technisch kaum möglich, sodass ein transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt (TIPS) und eine interventionelle Embolisation der Varize empfohlen wurden. In der CT-Splenoportografie imponierte die Varize allerdings bereits ab dem Abgang von der Vena lienalis komplett durch den Gewebekleber verschlossen, sodass auf eine Embolisation verzichtet werden konnte.



© Kepler Universitätsklinikum

Abb. 1: Riesiges, nicht aktiv blutendes Fundusvarizenkonglomerat

Portale Hypertension im Allgemeinen

Die Hauptursache für eine portale Hypertension ist in der Regel eine fortgeschrittene Lebererkrankung. Der erhöhte Druck in der Pfortader kommt durch einen erhöhten intrahepatischen Gefäßwiderstand sowie durch eine splanchnische und systemische arterielle Vasodilatation zustande, die in einem hyperdynamen Kreislaufzustand resultieren.

Der Goldstandard zur Quantifizierung der portalen Hypertension ist die invasive Lebervenendruckgradienten(HVPG)-Messung, welche allerdings nicht flächendeckend zur Verfügung steht. Ab einem Wert von ≥ 10 mmHg spricht man von einer klinisch signifikanten portalen Hypertension. Zu deren Identifizierung steht uns als nichtinvasives Werkzeug die transiente Elastografie in Kombination mit der Plättchenanzahl im Blut zur Verfügung. Bei einem Elastizitätswert ≥ 25 kPa kann mit einer Sensitivität und einem positiv prädiktiven Wert von > 90 % von dem Vorliegen einer klinisch signifikanten portalen Hypertension ausgegangen werden. Bei Werten ≤ 15 kPa und Plättchenanzahl ≥ 150 G/l ist diese auszuschließen. Bei allen dazwischenliegenden Werten ist eine weiterführende nichtinvasive Einschätzung mittels VITRO-Score oder Milzelastizitätsmessung (falls verfügbar) möglich. Bei inkonklusiven Ergebnissen ist eine Gastroskopie und/oder HVPG-Messung sinnvoll.

Einteilung von Varizen

Varizen stellen die endoskopische Spitze des Eisbergs der portalen Hypertension dar. Zur Risikostratifizierung sollen sie hinsichtlich Lokalisation nach Sarin-Klassifikation (Abb. 2), Größe (klein vs. groß, Cut-off 5 mm) sowie Vorhandensein von „red spot signs“ als Zeichen eines erhöhten Blutungsrisikos eingeteilt und im Untersuchungsbefund beschrieben werden. Die höchste Blutungsgefahr besteht bei isolierten Fundusvarizen (IGV1), gefolgt von Ösophagusvarizen ausgehend von der großen Kurvatur (GOV2) und Ösophagusvarizen ausgehend von der kleinen Kurvatur (GOV1).

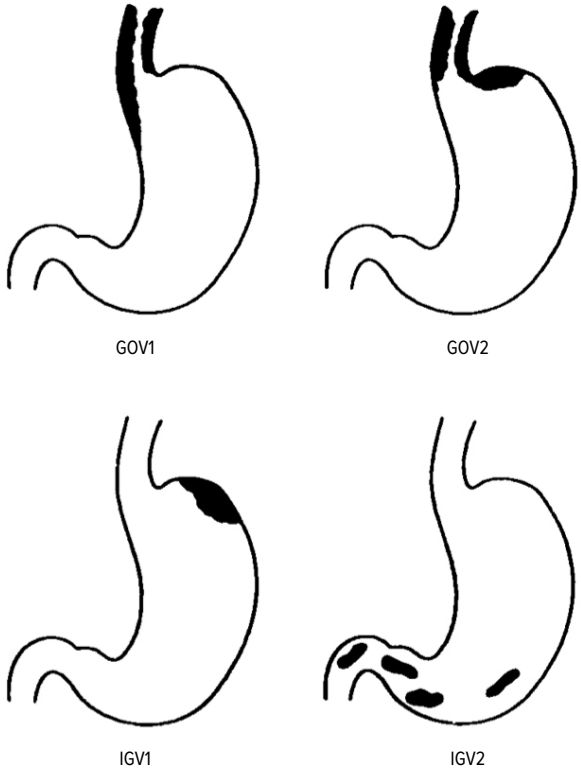


Abb. 2: Sarin-Klassifikation von Ösophagus- und Fundusvarizen (modifiziert nach Sarin SK et al. 1992)

Portalhypertensive Gastropathie

Eine weitere endoskopische Manifestation der portalen Hypertension stellt die portal hypertensive Gastropathie dar. Die Schleimhaut in Corpus und Fundus ist typischerweise pflastersteinrelief- oder mosaikartig verändert. Je nach Schweregrad kann es zu intramukosalen Blutungen kommen.

Bei akuter aktiver Blutung kann eine Argonplasmakoagulation oder das Einbringen von Hämospray angedacht werden. Im chronischen Setting empfiehlt sich die Einleitung einer nicht selektiven Betablockade sowie Eisensubstitution bei Bedarf. Auch ein „Gastric antral vascular ectasia“(GAVE)-Syndrom kann bei fortgeschrittener Lebererkrankung häufiger beobachtet werden. Therapien der portalen Hypertension scheinen allerdings nicht wirksam. Argonplasmakoagulation oder Banding bei nodulärer Konfiguration stellen die Therapie der Wahl dar.

Primärprophylaxe

In der Primärprophylaxe sollte bei klinisch signifikanter portaler Hypertension eine Therapie mit einem nichtselektiven Betablocker (NSBB) zur Verhinderung einer ersten hepatischen Dekompensation (meist Aszites) eingeleitet werden. Mittel der Wahl ist Carvedilol in einer Zieldosis von 12,5 mg/Tag aufgeteilt auf 1 bis 2 Einnahmen. Nur bei Unverträglichkeit oder Nichtwirksamkeit soll bei kompensierten Patienten mit großen Varizen eine Gummibandligatur durchgeführt werden. Eine endoskopische Überwachung ist nach Einleitung einer NSBB-Therapie nicht notwendig. Bei fehlendem Hinweis auf eine klinisch signifikante portale Hypertension besteht keine Indikation für eine NSBB-Therapie.

Akute Varizenblutung

Bei Verdacht auf Varizenblutung ist vor allem auch das richtige Management vor der Gastroskopie entscheidend. Bei hepatischer Enzephalopathie und/oder massivem Erbrechen ist eine Intubation zur Vermeidung einer Aspiration obligat. Auf eine antibiotische Abschirmung, zum Beispiel mit Ceftriaxon 2 g/Tag intravenös, ab Aufnahme ist zu achten. Zur besseren Sicht kann in Abwesenheit einer vorbestehenden signifikanten QT-Verlängerung Erythromycin 250 mg intravenös 30 bis 120 Minuten vor Gastroskopie verabreicht werden. Zur medikamentösen Blutstillung soll eine vasoaktive Therapie mit Somatostatin (Perfusor mit 4,2 ml/h bei 6 mg/50 ml) oder Terlipressin (1–2 mg alle 4–6 Stunden oder als Perfusor mit 1,7[–5] ml/h bei 4 mg/40 ml) eingeleitet werden.

Bluttransfusionen sollten nur restriktiv mit einem Ziel-Hämoglobinwert zwischen 7 und 8 g/dl, bzw. bei kardiovaskulär Vorerkrankten um 9 g/dl, verabreicht werden. Eine Gerinnungsoptimierung wird generell nicht empfohlen.

Die Gastroskopie soll innerhalb von 12 Stunden oder bei hämodynamischer Instabilität, sobald sie sicher möglich ist, durchgeführt werden. In Abhängigkeit von der Lokalisation der vermuteten Blutungsquelle kann bei GOV1 eine Gummibandligatur von distal beginnend bzw. bei GOV2 und IGV1 eine Sklerosierung mit Gewebekleber erfolgen. Bei unstillbarer Blutung steht der SX-ELLA-Danis-Stent zur Verfügung. Es handelt sich dabei um einen vollbeschichteten selbstexpandierenden Metallstent, welcher 2 bis 7 Tage *in situ* verbleiben darf und Ballontamponaden (Sengstaken-Blakemore, Linton-Nachlas) aufgrund eines geringeren Risikos für Ösophagusnekrose und -perforation vorgezogen werden soll. Dieser kann nach Einbringen eines Rescue-TIPS wieder mit einem speziellen Extraktor entfernt werden.

Unmittelbar nach der Endoskopie soll eine intensivmedizinische Überwachung gewährleistet sein. Es empfehlen sich die rasche Extubation zur raschen Entfernung des Bluts aus dem Gastrointestinaltrakt,

* IMS Daten DPMÖ MAT 01/2024 nach Absatz und Umsatz Esomeprazole gesamt

die Fortsetzung der vasoaktiven Therapie für 2 bis 5 Tage sowie ein frühzeitiger Beginn mit antienzephalopathischen Maßnahmen, vorzugsweise Laktulose. Zum Ausschluss einer Pfortaderthrombose oder eines hepatozellulären Karzinoms empfiehlt sich im Verlauf die Durchführung einer kontrastmittelunterstützten abdominellen Bildgebung.

Sekundärprophylaxe

Als Sekundärprophylaxe wird bei niedrigem Risiko für eine erneute Blutung (Child-Pugh A5–B7) eine nichtselektive Betablockade eingeleitet und ein Ausligieren der Restvarizen alle 2–4 Wochen bis zur vollständigen Eradikation veranlasst.

TIPS nach akuter Varizenblutung

Eine Hochrisikosituation liegt bei Child-Pugh B8–9 und aktiver Blutung bei der Endoskopie trotz vasoaktiver Therapie, Child-Pugh C10–13, Reblutung innerhalb von 5 Tagen, HVPG > 20 mmHg zum Zeitpunkt der Blutung oder Versagen der Sekundärprophylaxe vor. Diese Szenarien stellen eine Indikation zur präemptiven TIPS-Implantation innerhalb von 72 Stunden dar. Potenziell aussichtslos ist die Situation bei Child-Pugh C14–15, MELD > 30 Punkte, einer ausgeprägten Laktatazidose oder anderen Kontraindikationen wie einer bekannten Rechtsherzinsuffizienz. Eine hepatische Enzephalopathie in Zusammenhang mit einer akuten Blutung stellt keine Kontraindikation für eine TIPS-Implantation dar. ■

Autorin:
Ass. Dr. **Nina Loschko**
Klinik für Interne 2
Kepler Universitätsklinikum
Linz
E-Mail: nina.loschko@kepleruniklinikum.at
■10

Literatur:

● Angermayr B, Peck-Radosavljevic M: Portale Hypertension. Wien Klin Wochenschr 2013; 8(1): 1-13 ● de Franchis R et al.: Baveno VII – renewing consensus in portal hypertension. J Hepatol 2022; 76(4): 959-74. Erratum in: J Hepatol 2022; PMID: 35120736 ● Mandorfer M et al.: Austrian consensus on the diagnosis and management of portal hypertension in advanced chronic liver disease (Billroth IV). Wien Klin Wochenschr 2023; 135(3): 493-523 ● Reverter E et al.: A MELD-based model to determine risk of mortality among patients with acute variceal bleeding. Gastroenterol 2014; 146(2): 412-9.e3 ● Sarin SK et al.: Prevalence, classification and natural history of gastric varices: a long-term follow-up study in 568 portal hypertension patients. Hepatology 1992; 16(6): 1343-9

Schwerpunkt: unterer Gastrointestinaltrakt

Young ÖGGH „Pre“ Symposium 2024

Die *young* ÖGGH freut sich, am 12. Juni 2024 im Rahmen der Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie (ÖGGH) im Congress Salzburg zum „Pre“ Symposium einladen zu dürfen!

Das „Pre“ Symposium ist primär für Kolleg:innen gedacht, die sich in Ausbildung zum Facharzt/zur Fachärztin für Gastroenterologie & Hepatologie befinden. Am Vormittag finden Workshops in Kleingruppen statt, die im Vorfeld zu buchen sind. Am Nachmittag erwarten Sie Fall-basierte Vorträge, die die Vorbereitung auf die Facharztprüfung erleichtern sollen.

Die Themenschwerpunkte wechseln jährlich (oberer & unterer Gastrointestinaltrakt, hepatologischer bzw. pankreatobiliärer Schwerpunkt), 2024 liegt der Schwerpunkt auf dem unteren Gastrointestinaltrakt.

© *Young* ÖGGH

Abb. 1: Jungärzt:innen tragen im Rahmen der Fall-basierten Vorträge spannende Kasuistiken vor

© *Young* ÖGGH

Abb. 2: Das „Pre“ Symposium war auch schon 2023 sehr gut besucht

Vormittagsprogramm

- Ab 9:00 Uhr: Get-together mit Kaffee und Frühstück
- 09:20 Uhr: Willkommensworte durch den Präsidenten der ÖGGH
- 09:30–10:50 Uhr: Hands-on-Workshop in Kleingruppen (max. Teilnehmerzahl 8 Personen)
- 10:50–11:00 Uhr: Kaffeepause
- 11:00–12:20 Uhr: Hands-on-Workshop in Kleingruppen (max. Teilnehmerzahl 8 Personen)
- 12:20–12:30 Uhr: Kaffeepause
- 12:30–13:50 Uhr: Hands-on-Workshop in Kleingruppen (max. Teilnehmerzahl 8 Personen)

Folgende Workshops (jeweils drei) können Sie dieses Jahr buchen:

1. Endoskopie allgemein
2. Endoskopie spezial
3. Sonografie allgemein
4. Sonografie spezial: Darmsonografie
5. Endoskopie – Bilderquiz
6. CED-Workshop

Die Workshops sind im Vorfeld zu buchen, es besteht eine Begrenzung der Teilnehmeranzahl. Anmeldung bitte unter: https://registration.maw.co.at/oeggh2024

Fall-basierte Vorträge am Nachmittag

Nach der Mittagspause starten die interaktiven, Fall-basierten Vorträge, die jeweils von einem Jungmediziner/einer Jungmedizinerin in Diskussion mit einem erfahrenen Kollegen/einer erfahrenen Kollegin, sprich der Abteilungsleitung, gehalten werden.

- 14:30–16:00 Uhr: interaktive Fall-basierte Vorträge
  - Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (Team Tilg, Innsbruck)
  - Kolonkarzinom & Prävention (Team Ferlitsch, Wien)
- 16:00–16:15 Uhr: Kaffeepause
- 16:15–17:45 Uhr: interaktive Fall-basierte Vorträge
  - Diarrhö & Obstipation (Team Constantini-Kump, Graz)
  - Untere GI-Blutung & Proktologie (Team Ninkovic, Wien)

Danach präsentieren von 17:45 bis 18:00 Uhr Dr. Julian Prosenz, St. Pölten, Dr. Felix Grabherr, Innsbruck, und Dr. Jasmin Zessner-Spitzenberg, Wien, Ergebnisse der *young*-ÖGGH-Umfrage.

Im Anschluss können sich alle Teilnehmer:innen des „Pre“ Symposiums im Rahmen der Abendveranstaltung austauschen und vernetzen.

Wir freuen uns auf Ihre Anmeldungen!
Ihr Team der *young* ÖGGH ■

■0210

IL-23p19-Inhibitor bei Colitis ulcerosa

Mirikizumab: starkes Ansprechen für anhaltende steroidfreie Remission

Steroidabhängige Krankheitsverläufe bei Colitis ulcerosa stellen oft eine therapeutische Herausforderung dar[1] – eine anhaltende steroidfreie Remission sollte vorrangiges Behandlungsziel sein und kann mit dem Interleukin(IL)-23p19-Inhibitor Mirikizumab (Omvoh®)[2] erreicht werden: Aktuelle Langzeitdaten zeigen, dass 70 % der Patient:innen[a,b] unter Mirikizumab auch nach 104 Wochen in klinischer Remission[c] waren, davon 98 % seit mindestens 12 Wochen steroidfrei.[3,4] Auch im vorgestellten Patientenfall von OA Dr. Philipp Pimingstorfer, Linz, konnte durch den frühen Einsatz von Mirikizumab im Therapieverlauf schnell eine steroidfreie Remission erzielt werden.

Die typischen Symptome der Colitis ulcerosa (CU) wie Bauchschmerzen, Durchfälle, Bowel Urgency (Stuhldringlichkeit), rektale Blutungen und Fatigue sind mit massiven Einschränkungen im Alltag Betroffener assoziiert.[5,6] Für einen Rückgewinn und kontinuierlichen Erhalt der Lebensqualität ist daher eine verlässliche Symptomkontrolle entscheidend. Dabei sollte die Therapie gut verträglich sein und der Einsatz von Steroiden – die ein extensives Nebenwirkungsprofil aufweisen – möglichst kurz gehalten und auf lange Sicht ganz vermieden werden.[1] Eine Therapie mit Mirikizumab kann eine anhaltende steroidfreie Remission ermöglichen, wie aktuelle klinische Daten und Erfahrungen aus dem Praxisalltag (siehe Kasuistik) zeigen.

Schnell und stark wirksam – bei guter Verträglichkeit

Mirikizumab überzeugte schon in den Zulassungsstudien mit einem starken Ansprechen für eine frühe und anhaltende Symptomkontrolle.[4,7] Bereits nach 2 Wochen konnte eine signifikante Verbesserung der belastenden Symptome Stuhldringlichkeit, Stuhlfrequenz und rektale Blutungen erzielt werden.[8,9]

Aktuelle Auswertungen der noch laufenden, insgesamt auf 3 Jahre ausgelegten multizentrischen Open-Label-Verlängerungsstudie LUCENT-3 bestätigten die starken Ergebnisse: Die Patient:innen konnten die Symptomkontrolle aufrechterhalten, die Verbesserung von Stuhldringlichkeit, Stuhlfrequenz und rektalen Blutungen blieb über 2 Jahre stabil.[3,4] Dabei zeichnete sich Mirikizumab durchwegs mit guter Verträglichkeit und einem bewährten Sicherheitsprofil konsistent über 2 Jahre aus.[3,4,7]

Anhaltende klinische Remission – ohne Steroide

Das rasche Erreichen einer klinischen Remission, aber auch die Aufrechterhaltung einer langfristigen steroidfreien klinischen und endoskopischen Remission sind die entscheidenden Ziele bei der Therapie der CU.[10] Mit Mirikizumab können diese erreicht werden, wie die aktuellen Auswertungen belegen: Auch nach 104 Wochen waren 70 % der Patient:innen in klinischer Remission (Abb. 1). Dabei waren 98 % der Patient:innen, die sich in Woche 52 bzw. Woche 104 in klinischer Remission befanden, jeweils seit mindestens 12 Wochen steroidfrei.[3,4] So können mit Mirikizumab patientenrelevante Behandlungsziele erreicht werden und Betroffene potenziell auch langfristig von neuer Lebensqualität profitieren. ■

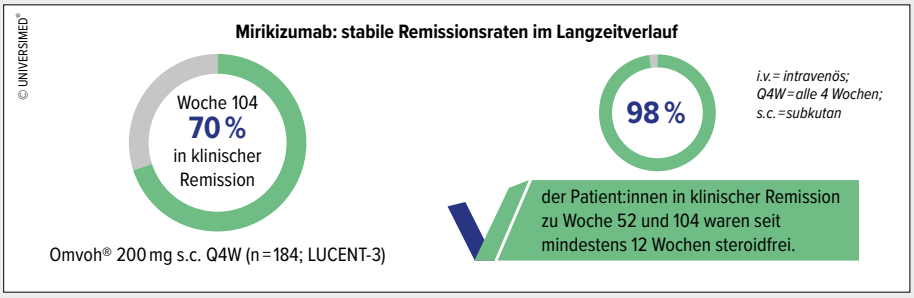


Abb. 1: Mit Mirikizumab waren 70 % der Patient:innen (n = 184) nach 104 Wochen in klinischer Remission (Daten as observed); (modifiziert nach Sands BE et al. 2024, Dubinsky MC et al. 2022)[3,4]

[a] Patient:innen aus LUCENT-2, die bis Woche 40 verblindet Omvoh® subkutan (s.c.) erhalten haben und ein klinisches Ansprechen in LUCENT-2 zu Woche 40 (nach 52 Wochen Omvoh®-Therapie) erreicht haben; modifizierte Intention-to-treat(mITT)-Population, modifizierte Non-Responder-Imputation (mNRI).

[b] Daten as observed

[c] Klinische Remission wurde definiert als SF = 1 oder SF = 0 mit einer Abnahme von ≥ 1 Punkt gegenüber Baseline; RB = 0; ES = 0 oder 1 (ohne Schleimhautvulnerabilität).

Literatur:

1 Khan HM et al.: Clin Exp Gastroenterol 2015; 8: 293-302 **2** Aktuelle Fachinformation Omvoh® **3** Sands BE et al.: Inflamm Bowel Dis 2024: izae024 (epub ahead of print) plus supplemental material **4** Dubinsky MC al.: Digestive Disease Week, San Diego, USA. Präsentation am 24. Mai 2022 **5** Knowles SR et al.: Inflamm Bowel Dis 2018; 24(4): 742-51 **6** Dubinsky MC et al.: J Crohns Colitis 2022; 16(Suppl 1): i186-87 **7** D'Haens G et al.: N Engl J Med 2023; 388: 2444-55 **8** Danese S et al.: J Can Assoc Gastroenterol 2023; 6(Suppl 1): 28-9 **9** Dubinsky MC et al.: Crohn's Colitis 360 2022; 5(1): otac044 **10** Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS): S3-Leitlinie Colitis ulcerosa, Langversion 6.1., 2023. https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-009l_S3_Colitis-ulcerosa_2023-03.pdf; zuletzt aufgerufen am 12. 4. 2024

Kasuistik

Früher Einsatz im Therapieverlauf: Mit Mirikizumab als Zweitlinien-Therapie erreicht eine Patientin mit Colitis ulcerosa in nur 8 Wochen eine steroidfreie Remission.

Steckbrief
- Weiblich, geb. 1960, verheiratet, Pensionistin
- Körpergröße: 158 cm, Gewicht: 62 kg
- Familienanamnese negativ
- Begleiterkrankungen: COPD, zerebrale arterielle Verschlusskrankheit
- Begleitmedikation: inhalative Kombinationstherapien bei Bedarf, Acetylsalicylsäure, Atorvastatin

Historie
- Erstdiagnose Colitis ulcerosa (CU) 2016
- Kortisonabhängiger Verlauf mit massiv erhöhter Stuhlfrequenz, rektalen Blutungen und Bauchschmerzen
- 2020 Einstellung auf Vedolizumab
- 2023 Wirkverlust Vedolizumab und erneute Kortikosteroidabhängigkeit
- Stuhlfrequenz 10–12/Tag, mit Blutbeimengungen und begleitenden Bauchschmerzen, starke Einschränkung der Lebensqualität

Therapieumstellung auf Omvoh®
- Aufgrund des Wirkverlustes der vorangegangenen Vedolizumab-Therapie, der erneuten Kortikosteroidabhängigkeit und der starken Einschränkung der Lebensqualität Umstellung der Therapie empfohlen
- Oktober 2023 Einstellung auf Mirikizumab (Omvoh®)

Outcome
- Deutliche Besserung der Beschwerden bereits zwischen Woche 4 und Woche 8
- Ausschleichen des Kortisons
- Schnelles Erreichen einer klinischen Remission mit Mirikizumab in Woche 8: Stuhlfrequenz im Normalbereich, keine Bauchschmerzen oder Blutbeimengungen im Stuhl mehr
- Patientin komplett steroidfrei
- Stabil anhaltende klinische Remission unter Mirikizumab im Februar 2024 bestätigt

Kasuistik von:
OA Dr. **Philipp Pimingstorfer**
Kepler Universitätsklinikum, Linz

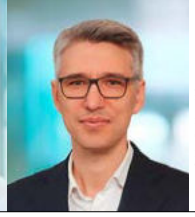
FAZIT

„Der vorgestellte Patientenfall hebt die starke Wirksamkeit von Mirikizumab hervor. Mit dem Interleukin-23p19-Inhibitor können Patientinnen und Patienten schnell eine stabil anhaltende Remission ihrer CU erzielen. Die in der Erhaltungsphase 4-wöchentliche subkutane Applikation macht die Therapie flexibel und leicht in den Alltag integrierbar. Dabei überzeugt Mirikizumab meinen Erfahrungen nach mit sehr guter Verträglichkeit.

Mit diesem Fall möchte ich meine Erfahrung teilen, dass man auch schwierige, kortisonabhängige Krankheitsverläufe durch eine Umstellung auf ein neues, stark wirksames Medikament in den Griff bekommen kann. Ich empfehle, ein hochwirksames Medikament wie Mirikizumab früh im Therapieverlauf einzusetzen, um eine schnelle steroidfreie Remission zu erzielen und Patientinnen und Patienten einen spürbaren Rückgewinn ihrer Lebensqualität zu ermöglichen.“

Entgeltliche Einschaltung
Mit freundlicher Unterstützung durch Eli Lilly GmbH
Fachkurzinformation siehe Seite 48 | PP-MR-AT-0148 April 2024

C. Dawoud, Wien
S. Riss, Wien



Endo Linz 2024

Update Proktologie: Analfissuren, Hämorrhoiden und anorektale Fisteln

Die Proktologie umfasst vielfältige Erkrankungen des Enddarms, deren gesamte Beschreibungen den Umfang dieses Artikels sprengen würden. Dieser Artikel widmet sich daher den drei häufigsten proktologischen Krankheitsbildern der Analfissuren, Hämorrhoiden und anorektalen Fisteln und beleuchtet die jüngsten Fortschritte in Diagnostik und Therapie.

KEYPOINTS

- *Analfissuren, Hämorrhoiden und anorektale Fisteln zählen zu den häufigeren proktologischen Leiden.*
- *Zu den häufigsten Beschwerden zählen Schmerz, Blutung und Diskomfort, diese Triade bildet die Grundlage für die Diagnostik und die Behandlung dieser Erkrankungen.*
- *Anale Fissuren werden vorrangig konservativ behandelt.*
- *Die Therapie des Hämorrhoidalleidens richtet sich prinzipiell nach dem Schweregrad der Erkrankung, die konservative Therapie kann in allen Stadien zur Symptomlinderung führen.*
- *Die Behandlung von analen Fisteln ist komplex und erfordert eine individualisierte Herangehensweise.*

Analfissuren

Symptomatik:
- analer Schmerz
- Sitzen nicht mehr möglich
- Peak meist nach dem Stuhlgang
- Stuhlgang oft auch nur unter starken Schmerzen möglich
- Schmerzen länger anhaltend
- Stuhlgang: Durchfall oder Verstopfung oder normal

Analfissuren sind definiert als radiäre Läsionen im Anoderm vorwiegend bei 6 Uhr Steinschnittlage, die starke Schmerzen, insbesondere nach dem Stuhlgang, verursachen können (Abb. 1). Analfissuren sind keine seltene Erkrankung und haben ein Lebenszeitrisiko von 8 bis 11 %.

Durch eine Dauer von über 6 Wochen wird eine akute von einer chronischen Analfissur unterschieden. Die Anamnese gibt bereits den ersten Hinweis auf die Diagnose, die durch eine klinische Untersuchung bestätigt wird. Ist eine anale Untersuchung aufgrund der ausgeprägten Schmerzen allerdings nicht möglich, sollte zur Diagnosefindung eine anale Inspektion in Narkose erfolgen. Es gibt sekundäre Ursachen wie traumatische, entzündliche, virale oder iatrogene Ereignisse und primäre Ursachen wie eine Hypertonie der Sphinktermuskulatur.

Abb. 1: Analfissur auf 5 Uhr Steinschnittlage

Eine anale Fissur wird hauptsächlich konservativ behandelt: Neben einer lokalen Schmerztherapie und der Stuhlregulation kommen Mischsalben mit Nitroglyzerin oder Kalziumkanalblocker zur Anwendung, die eine relaxierende Wirkung auf die Schließmuskulatur haben, um eine Heilung zu ermöglichen. Die lokale Injektion von Botulinumtoxin A kann ebenfalls hilfreich sein.

Ist die medikamentöse Therapie nicht erfolgreich, können chirurgische Verfahren wie die Fissurektomie eingesetzt werden, die eine Heilungsrate von bis zu 90 % aufweisen.

Hämorrhoiden

Symptomatik:
- anale Schwellung
- helles Blut
- analer Diskomfort
- Juckreiz

Hämorrhoiden haben alle Menschen, sie bestehen aus einem schwammartigen Gefäßpolster (Hämorrhoidalplexus bzw. Corpus cavernosum recti). Sie stellen einen Teil des Kontinenzorgans dar, indem sie für die Feinabdichtung des Afters zuständig sind. Sind sie vergrößert und verursachen Beschwerden, werden sie als Hämorrhoidalleiden bezeichnet (Abb. 2).

Es gibt unterschiedliche Theorien, wie Hämorrhoiden entstehen, wobei die „sliding anal lining theory“ aktuell am anerkanntesten ist. Elastische Fasern und Muskelfasern durchziehen das Hämorrhoidalgewebe und sind für dessen Stabilisierung verantwortlich. Werden diese Fasern zerstört (z. B. durch starkes Pressen), können sich Hämorrhoiden ausdehnen und nach distal wandern.

Die Prävalenz von Hämorrhoiden wurde in einer großen Studie 2008/2009 in Österreich untersucht und lag bei 38 %. Allerdings hatten 71 % der betroffenen Patient:innen eine Erkrankung ersten Grades (Stadium nach Goligher) und 55 % waren symptomfrei.

Die Therapie des Hämorrhoidalleidens richtet sich prinzipiell zumeist nach dem Schweregrad der Erkrankung, wobei die konservative Therapie in allen Stadien eine Symptomlinderung bewirken kann.

Die Gummibandligatur ist eine schmerzarme minimalinvasive Methode, die vor allem bei Hämorrhoiden Grad I und II angewendet wird. Dabei wird ein Gummiband um die Basis des Hämorrhoidalknotens gelegt, was zu einer Unterbindung der Blutzufuhr führt und das Absterben des Gewebes zur Folge hat. Die Rezidivrate nach einer Gummibandligatur variiert und liegt zwischen 5 % und 50 % innerhalb der ersten fünf Jahre nach der Behandlung.

Verbessern diese Verfahren die Beschwerden nicht, können invasivere Therapien angewendet werden. Empfohlen wird ein individualisiertes Vorgehen, welches sich vordergründig an der Ausdehnung des Hämorrhoidalleidens und den Patientenbedürfnissen orientiert. Es gilt: je invasiver die Therapie, umso geringer die Rezidivrate und je invasiver die Therapie, desto schmerzhafter der postoperative Verlauf.

Ein geringer Hämorrhoidalvorfall kann mittels Hämorrhoidenarterienligatur (HAL) versorgt werden. Mittels Doppler-Sonde wird die arterielle Blutzufuhr der Hämorrhoiden lokalisiert und unterbunden. Diese Methode kann durch einen „recto anal repair“ (RAR) im Sinne von Raffungsnähten erweitert werden. Die offene Hämorrhoidenexzision nach Milligan-Morgan ist eine der ältesten und am häufigsten praktizierten Methoden zur Behandlung von Hämorrhoiden Grad III und IV. Dabei werden die Hämorrhoidalknoten vollständig entfernt. Die Methode ist langfristig effektiver, allerdings im postoperativen Verlauf auch deutlich schmerzhafter.

Andere Verfahren wie die gestapelte Hämorrhoidenoperation (OP nach Longo) oder die Lasertherapie können in bestimmten Fällen zur Anwendung kommen.

Anorektale Fisteln

Symptomatik:

- perianale Schmerzen
- Schwellung
- Sekretion
- analer Diskomfort

Anale Fisteln können kryptoglandulären Ursprungs sein oder im Rahmen der chronisch-entzündlichen Darmerkrankung Morbus Crohn auftreten.

Die primäre Ursache für anale kryptoglanduläre Fisteln ist eine Infektion der Proktodealdrüsen, die wahrscheinlich durch eine Blockade der Drüsengänge, die in den Analkanal münden, zurückzuführen ist. Seltenere Ursachen umfassen Trauma, chirurgische Eingriffe, seltene Infektionen wie Tuberkulose oder HIV.

Abb. 2: Prolabierte Hämorrhoide auf 9 Uhr Steinschnittlage

Anale Fisteln können nach unterschiedlichen Kriterien klassifiziert werden, die gängigste ist die Parks-Klassifikation, die Fisteln anhand ihrer Beziehung zum Schließmuskelapparat einordnet: Intersphinktäre (= simple) Fisteln durchbrechen den inneren Schließmuskel und verlaufen zwischen dem inneren und äußeren Schließmuskel. Transsphinktäre Fisteln wiederum ziehen durch den äußeren und inneren Schließmuskel und werden auch als komplex bezeichnet. Suprasphinktäre und extrasphinktäre Fisteln sind selten und sollten nur in Zentren behandelt werden.

Anale Fisteln können bereits durch eine klinische Untersuchung im Sinne einer perianalen Inspektion, Palpation und einer digitalen rektalen Untersuchung detektiert werden, wobei eine äußere und/oder innere Fistelöffnung erkannt werden können. Zu den wichtigsten radiologisch-diagnostischen Verfahren zählt die Magnetresonanztomografie (MRT). Dabei kann neben der Darstellung des Fistelverlaufes auch eine mögliche Abszesskollektion verifiziert werden. Der endoanale Ultraschall kann in geübten Händen ebenfalls als diagnostisches Hilfsmittel zur genauen Darstellung beitragen.

Die Behandlung von analen Fisteln ist komplex und erfordert eine individualisierte Herangehensweise. Die Auswahl der geeigneten Behandlung hängt von der Art der Fistel, der Präsenz zugrunde liegender Erkrankungen, der Sphinkterbeteiligung und der Patientenpräferenz ab. Das primäre Therapieziel stellt neben der Fistelsanierung die Erhaltung der Kontinenz durch Schonung der Schließmuskulatur dar.

Die Endlosdrainage, oder auch Seton-Technik genannt, ist das einfachste Verfahren zur Behandlung einer Analfistel. Dabei wird ein elastischer Drain oder Faden durch den Fistelkanal gezogen. Das wesentliche Ziel dieses Vorgehens liegt in der Drainage und der Sepsiskontrolle. Es fördert auch die Epithelialisierung des Ganges und gilt als Vorbereitung für eine spätere definitive Fistelverschlussoperation. Auch die Wahl des richtigen Setons spielt eine wichtige Rolle für die Lebensqualität der Betroffenen, wobei „knotenfreie“ Comfort-Drainagen (Abb. 3) geringere Druckbeschwerden und in weiterer Folge einen verbesserten perianalen Komfort ermöglichen.

Die definitive chirurgische Therapie einer Analfistel stellt eine große Herausforderung für Betroffene und Behandler dar; eine klare Empfehlung hinsichtlich der optimalen chirurgischen Technik kann bis heute nicht gegeben werden. Trotz der vielen Therapieoptionen liegt die Heilungsrate bei ca. 70 %, sodass viele Patient:innen mehrmals behandelt werden müssen, bis es zu einer endgültigen Fistelheilung kommt.

Simple Fisteln, die nur wenig Anteil des inneren Schließmuskels durchbrechen, können gespalten und somit einfach therapiert werden. Chirurgische Methoden zur Behandlung komplexer Fisteln reichen von wenig

Abb. 3: Analfistel, die mittels knotenfreier Comfort-Drains versorgt wurde

invasiven Verfahren, wie der Anwendung von Klebern oder dem Lasern, bis hin zu etwas aufwendigeren Eingriffen wie dem LIFT(„ligation of the intersphincteric fistula tract“)-Verfahren oder dem Advancement-Flap.

Die LIFT-Prozedur ist eine chirurgische Methode, die darauf abzielt, den Fistelkanal zu verschließen, ohne den analen Sphinkter zu beschädigen. Dabei wird der Fistelgang im intersphinktären Raum freigelegt und ligiert, wodurch der direkte Zugang zwischen dem inneren und äußeren Bereich des Analkanals unterbrochen wird. Die genaue Beschreibung aller Verfahren ist aus Platzgründen in diesem Rahmen nicht möglich.

Fazit

Die Proktologie deckt ein breites Spektrum von Erkrankungen des Enddarms ab, unter denen Analfissuren, Hämorrhoiden und anorektale Fisteln zu den häufigeren Leiden zählen. Die symptomatische Triade von Schmerz, Blutung und Diskomfort steht im Zentrum der Patientenbeschwerden und bildet die Grundlage für die Diagnostik und Therapie dieser Erkrankungen. ■

Autoren:
Dr. **Christopher Dawoud**
Assoc. Prof. Priv.-Doz. Dr. **Stefan Riss**, FRCS
Universitätsklinik für Allgemeinchirurgie
Medizinische Universität Wien
E-Mail: stefan.riss@meduniwien.ac.at
■0220

Literatur:

● Stewart DB Sr et al.: Clinical practice guideline for the management of anal fissures. Dis Colon Rectum 2017; 60(1): 7-14 ● Nelson RL et al.: A systematic review and meta-analysis of the treatment of anal fissure. Tech Coloproctol 2017; 21(8): 605-25 ● Thomson WH: The nature of haemorrhoids. Br J Surg 1975; 62(7): 542-52 ● Riss S et al.: The prevalence of hemorrhoids in adults. Int J Colorectal Dis 2012; 27(2): 215-20 ● Lohsiriwat V: Treatment of hemorrhoids: A coloproctologist's view. World J Gastroenterol 2015; 21(31): 9245-52 ● Riss S et al.: The comfort drain: a new device for treating complex anal fistula. Tech Coloproctol 2014; 18(11): 1133-5 ● Kristo I et al.: The type of loose seton for complex anal fistula is essential to improve perianal comfort and quality of life. Colorectal Dis 2016; 18(6): O194-8 ● Hoyuela C et al.: HAL-RAR (Doppler guided haemorrhoid artery ligation with recto-anal repair) is a safe and effective procedure for haemorrhoids. Results of a prospective study after two-years follow-up. Int J Surg 2016; 28: 39-44

FACHKURZINFORMATIONEN

Fachkurzinformation zu Coverflappe und Pharma-News auf Seite 44/45
▼Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation.
1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: Omvoh® 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Omvoh® 100 mg Injektionslösung in einem Fertigpen. 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG: Omvoh 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Jede Durchstechflasche enthält 300 mg Mirikizumab in 15 ml Lösung (20 mg/ml). Nach Verdünnung (siehe Abschnitt 6.6) beträgt die endgültige Konzentration etwa 1,2 mg/ml bis etwa 6 mg/ml. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede 15 ml Durchstechflasche enthält etwa 60 mg Natrium. Omvoh 100 mg Injektionslösung in einem Fertigpen: Jeder Fertigpen enthält 100 mg Mirikizumab in 1 ml Lösung. Mirikizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der durch rekombinante DNA-Technologie in Eierstockzellen des chinesischen Hamsters (CHO) hergestellt wird. 4.1 Anwendungsgebiete: Omvoh ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologika-Behandlung unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen. 4.3 Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Klinisch bedeutsame aktive Infektionen (aktive Tuberkulose). 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile: Natriumcitrat (Ph. Eur.), Citronensäure, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke. Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, Interleukin-Inhibitoren, ATC-Code: L04AC24. 7. INHABER DER ZULASSUNG: Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Niederlande. Abgabe: Rezept- und apothekenpflichtig, NR. Stand der Information: Mai 2023. Weitere Angaben, insbesondere zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie ggf. Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Fachkurzinformation zu Inserat auf Seite 15
Bezeichnung des Arzneimittels: Quofenix 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Quofenix 450 mg Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Pulver: Jede Durchstechflasche enthält 300 mg Delafloxacin (als Delafloxacin-Meglumin). Nach Rekonstitution enthält jeder Milliliter 25 mg Delafloxacin. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Durchstechflasche enthält 2480 mg Hexakis- und Heptakis-O-(4-sulfobutyl)cyclomaltoheptaose-Natriumsalz. Jede Durchstechflasche enthält 175 mg Natrium. Tabletten: Jede Tablette enthält 450 mg Delafloxacin (als Delafloxacin-Meglumin). Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 39 mg Natrium. Liste der sonstigen Bestandteile: Pulver: Meglumin, Hexakis- und Heptakis-O-(4-sulfobutyl)cyclomaltoheptaose-Natriumsalz, Natriumedetat, Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung), konzentrierte Salzsäure (zur pH-Einstellung). Tabletten: mikrokristalline Cellulose, Povidon, Crospovidon, Natriumhydrogencarbonat, Natriumdihydrogenphosphat, Citronensäure, Magnesiumstearat (Ph. Eur.). Anwendungsgebiete: Quofenix wird zur Behandlung der folgenden Infektionen bei Erwachsenen angewendet: - akute bakterielle Haut- und Hautstrukturinfektionen (acute bacterial skin and skin structure infections, ABSSSI), - ambulant erworbene Pneumonie (community-acquired pneumonia, CAP), wenn andere Antibiotika, die für die Erstbehandlung dieser Infektionen üblicherweise empfohlen werden, für ungeeignet erachtet werden. Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Überempfindlichkeit gegen Fluorchinolon- oder Chinolon-Antibiotika. Frühere Anamnese einer Sehnenerkrankung im Zusammenhang mit der Anwendung von Fluorchinolonen. Schwangerschaft, Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, und Stillzeit. Kinder oder heranwachsende Jugendliche unter 18 Jahren. Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, Fluorchinolone; ATC-Code: J01MA23. Inhaber der Zulassung: A. Menarini – Industrie Farmaceutiche Riunite – s.r.l., Via Sette Santi 3, 50131 Florenz, Italien. Rezeptpflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Weitere Angaben zu den Abschnitten Dosierung und Art der Anwendung, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. Stand der Information: Pulver 02.2024, Tabletten 12.2023
▼Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8 der veröffentlichten Fachinformation.

Bezeichnung des Arzneimittels: Tenkasi 400 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Durchstechflasche enthält Oritavancindiphosphat entsprechend 400 mg Oritavancin. Nach Rekonstitution enthält die Lösung 10 mg Oritavancin pro ml. Nach Verdünnung enthält die Infusionslösung 1,2 mg Oritavancin pro ml. Liste der sonstigen Bestandteile: Mannitol, Phosphorsäure (zur pH-Wert-Einstellung). Anwendungsgebiete: Tenkasi ist indiziert zur Behandlung von akuten bakteriellen Haut- und Weichgewebeinfektionen (ABSSSI) bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 3 Monaten. Die allgemein anerkannten Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen. Dosierung: Erwachsene: 1200 mg werden als intravenöse Infusion als einzelne Dosis über einen Zeitraum von 3 Stunden verabreicht. Pädiatrische Patienten im Alter von 3 Monaten bis <18 Jahren: 15 mg/kg Körpergewicht werden als intravenöse Infusion als einzelne Dosis über einen Zeitraum von 3 Stunden verabreicht (maximal 120 mg). Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Die Anwendung von intravenös angewendetem unfraktioniertem Heparin-Natrium ist für einen Zeitraum von 120 Stunden nach Anwendung von Oritavancin kontraindiziert, da für die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) in Tests für einen Zeitraum von bis zu 120 Stunden (5 Tage) nach Anwendung von Oritavancin fälschlicherweise erhöhte Werte gemessen werden können. Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, Glykopeptid-Antibiotika, ATC-Code: J01XA05. Inhaber der Zulassung: Menarini International Operations Luxembourg S.A., 1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg, Luxemburg Rezeptpflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Weitere Angaben zu den Abschnitten Dosierung und Art der Anwendung, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. Stand der Information: 09.2023

Bezeichnung des Arzneimittels: Vaborem 1 g/1 g Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Durchstechflasche enthält 1 g Meropenem als Meropenem-Trihydrat und 1 g Vaborbactam. Nach der Rekonstitution enthält 1 ml Lösung 50 mg Meropenem und 50 mg Vaborbactam. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Durchstechflasche enthält 10,9 mmol Natrium (etwa 250 mg). Liste der sonstigen Bestandteile: Natriumcarbonat. Anwendungsgebiete: Vaborem ist zur Behandlung der folgenden Infektionen bei Erwachsenen indiziert: – Komplizierter Harnwegsinfekt (cUTI) einschließlich Pyelonephritis. – Komplizierte intraabdominelle Infektion (cIAI). – Nosokomial erworbene Pneumonie (HAP: hospital-acquired pneumonia) einschließlich Beatmungspneumonie (VAP: ventilator associated pneumonia). Behandlung von Patienten mit Bakteriämie, die im Zusammenhang mit einer der oben genannten Infektionen auftritt oder wenn ein entsprechender Zusammenhang vermutet wird. Vaborem ist auch zur Behandlung von Infektionen durch aerobe gramnegative Organismen bei Erwachsenen mit eingeschränkten Behandlungsmöglichkeiten indiziert. Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile. Überempfindlichkeit gegen jegliche Carbapenem-Antibiotika. Schwere Überempfindlichkeit (z. B. anaphylaktische Reaktion, schwere Hautreaktion) gegen andere Beta-Lactam-Antibiotika (z.B. Penicilline, Cephalosporine oder Monobactame). Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, Carbapeneme, ATC-Code: J01DH52. Inhaber der Zulassung: Menarini International Operations Luxembourg S.A., 1, Avenue de la Gare, L-1611, Luxembourg, Luxemburg. Rezeptpflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Weitere Angaben zu den Abschnitten Dosierung und Art der Anwendung, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. Stand der Information: 07.2023

© Krebshilfe: Marina_Probst_Eiffe

P. Sevelda, Wien

ÖGGH Onko Wintersymposium 2024

Krebserkrankungen: Vorsorge und Früherkennung in Österreich

Ein gesunder Lebensstil ist die Vorsorgemaßnahme Nummer 1 im Kampf gegen Krebserkrankungen – das Bewusstsein dafür ist hierzulande allerdings verbesserungswürdig. Daher sind Früherkennungsprogramme, aber auch präventive Impfungen wichtige Instrumente, um Todesfälle aufgrund von Krebserkrankungen zu verhindern.

KEYPOINTS

- *Die HPV-Impfung in jungen Jahren sowie die Testung auf HPV können einen Großteil der Gebärmutterhalskrebsfälle verhindern.*
- *Das organisierte Mammografiescreeningprogramm ist ein wirksames Mittel zur Früherkennung des Mammakarzinoms, die Teilnahmeraten liegen jedoch weit unter den geforderten 70%.*
- *Zur Früherkennung eines Dickdarmkarzinoms wurde ein Screening-Programm initiiert, das vorab in drei Modellregionen etabliert werden soll.*
- *Das zentrale Element der Prostatakrebs-Früherkennung ist die Bestimmung des PSA-Wertes.*
- *Eine Studie zeigte den Erfolg von Low-Dose-CT-Untersuchungen zur Früherkennung von Lungenkrebs, diese Erkenntnisse haben jedoch noch keinen Eingang in die Praxis gefunden.*

Der Europäische Kodex gegen Krebs geht davon aus, dass mit 12 Empfehlungen 50% aller Krebstodesfälle in Europa vermieden werden könnten. Vor allem unser Lebensstil wäre in der Lage, unser persönliches Krebserkrankungsrisiko deutlich zu minimieren. Dies wäre echte Vorsorge, nämlich dass man die Entstehung einer Krebserkrankung verhindert. Dies ist möglich, wenn man die folgenden Empfehlungen, wobei hier nur die wichtigsten aufgezählt werden, einhält. An 1. Stelle stehen der Bewegungsmangel sowie die ungesunde Ernährung und als deren Folge die Fettleibigkeit, an 2. Stelle ist der Nikotinkonsum in jeglicher Form zu nennen. Übermäßiger Alkoholkonsum ist ebenso schädlich wie übermäßige Sonnenbelastung und natürlich ist die Entfernung von Krebsvorstufen wie der höhergradigen Dysplasie der Zervix oder der Darmadenomen auch präventiv wirksam.

HPV: Impfung als Prävention

Auch haben wir seit einigen Jahren Impfungen, die die Krebsentstehung verhindern können, ja sogar zu einer Elimination, z. B. von Gebärmutterhalskrebs durch die HPV-Impfung, führen könnten. Die WHO hat das Ziel ausgegeben, bis 2030 durch eine HPV-Durchimpfungsrate bei den 15-Jährigen von mindestens 90% und durch die Früherkennungsuntersuchung mittels HPV-Test ab dem 30. Lebensjahr diese Krebserkrankung zu eliminieren.

In Österreich haben wir zwar ein großzügiges kostenloses HPV-Impfprogramm vom 9. bis 21. Lebensjahr mit 2 Impfungen in 6- bis 8-monatigen Abständen, aber die Teilnahmerate ist noch weit von den 90% der WHO-Forderung entfernt. Zusätzlich zur Impfung der Jugend ist die Krebsfrüherkennung gemäß den Forderungen der Wissenschaftlichen Gesellschaft und der Österreichischen Krebshilfe von der jährlichen Pap-Abstrichentnahme hin zu einer HPV-Test-orientierten Früherkennung ab dem 30. Lebensjahr zu ändern. Gefordert wird zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr weiterhin der Pap-Abstrich in jährlichem Abstand, da in dieser Altersgruppe der Anteil an HPV-positiven Befunden relativ hoch wäre und glücklicherweise die allermeisten dieser Infektionen unbemerkt und ganz von alleine wieder verschwinden. Ab 30 Jahren sollte zumindest alle drei Jahre ein HPV-Test durchgeführt werden, und wenn dieser negativ ist, dann kann man beruhigt die nächste Früherkennungsuntersuchung in drei Jahren durchführen. Bei einem positiven Nachweis von HPV-High-Risk-Viren sind dann die Zytologie und Kolposkopie mit einer eventuellen Biopsie der weiterführende Abklärungsschritt.

Wie Langzeitdaten der 1. HPV-Impfstudien zeigen konnten, ist tatsächlich die Vermeidung nicht nur des Zervixkarzinoms, sondern vor allem von dessen Vorstufe, der schweren Dysplasie, zu nahezu 100% erreichbar. Immerhin werden in Österreich jährlich mehr als 6000 Konisationen durchgeführt, eine Operation, bei der ein Kegel aus dem Gebärmutterhals herausgeschnitten wird. Auch wenn dies ein kleiner Eingriff ist, kann er schwerwiegende Folgen für die Frau haben, wie Einschränkung der Fertilität oder auch Frühgeburtlichkeit. Darüber hinaus haben wir bei ca. 60000 Frauen in Österreich jährlich einen verdächtigen Krebsabstrich, der eine weiterführende Diagnostik erfordert.

Früherkennung des Mammakarzinoms

Seit 2014 haben wir in Österreich ein organisiertes Mammografiescreening zur Früherkennung des Mammakarzinoms. Zwischen 45 und 74 Jahren erhält jede Frau in Österreich ein Einladungsschrei-

ben, zur Brustkrebsfrüherkennungsuntersuchung zu gehen. Diese besteht aus einer Mammografie und bei dichtem Drüsengewebe auch aus einer Sonografie. Damit konnte die diagnostische Qualität der Screeninguntersuchung auf höchstem Niveau etabliert werden. 71 % aller Screeninguntersuchungen der Mamma werden durch die Sonografie ergänzt, 4 % der Untersuchungen ergeben einen BIRADS-III-Befund, der eine weiterführende Abklärung durch Kontrolle in sechs Monaten oder MRT-Untersuchung erforderlich macht, und bei ca. 1 % ist eine diagnostische Biopsie erforderlich. Die Sensitivität beträgt 75 %, die Spezifität 99 %. Der positive Vorhersagewert beträgt 26 % und 77 % der entdeckten Karzinome waren entweder In-situ-Karzinome oder im Stadium I mit negativen Lymphknoten und kleiner als 2 cm. Damit erfüllt das Screeningprogramm die erforderlichen Qualitätswerte, aber auch hier liegt die Teilnahmerate um die 50 % und somit weit unter den geforderten 70 %. Frauen zwischen 40 und 44 Jahren sowie ab 75 Jahren können sich niederschwellig über www.frueh-erkennen.at für das Programm melden („opt-in“).

Dickdarmkarzinom: Screeningprogramm

Noch in dieser Legislaturperiode soll ein organisiertes Dickdarmkarzinom-Früherkennungsprogramm kommen. Auf Basis wissenschaftlicher Evidenz wurde vom Österreichischen Screening-Komitee die Darmspiegelung alle 10 Jahre bei unauffälligem Befund vom 45. bis 65. Lebensjahr, fakultativ bis zum 75. Lebensjahr, oder ein immunologischer Blutstuhltest (FIT) alle 2 Jahre als gleichwertige Untersuchung empfohlen. Allerdings ist nur die Koloskopie mit Entfernung von Adenomen als Präventionsmaßnahme zu sehen, wogegen der Blutstuhltest als eine Früherkennungsmaßnahme mit der nachfolgenden Koloskopie gesehen werden kann, aber nicht als Prävention. Es soll schon bald in drei Modellregionen mit diesem neuen organisierten Früherkennungsprogramm begonnen werden. Entscheidend für den Erfolg werden einerseits die Teilnahmeraten sein und andererseits auch die Qualität der Dokumentation der Daten zur Qualitätssicherung. Dafür wird es natürlich notwendig sein, dass sich alle neun Bundesländer auf ein einheitliches Screeningprogramm verständigen und es auch umsetzen.

Tasten und PSA-Bestimmung: Früherkennung des Prostatakarzinoms

Männer sind wesentlich schwieriger zu motivieren, Vorsorge- und Früherkennungsuntersuchungen in Anspruch zu nehmen. Früherkennungsprogramme für das Prostatakarzinom werden schon lange diskutiert. Ein organisiertes Screening dafür gibt es nicht, da die wissenschaftliche Evidenz im Hinblick auf eine Reduktion der Mortalität durch die Früherkennungsuntersuchung mittels PSA-Bestimmung und rektaler Tastuntersuchung zumindest widersprüchlich ist. Die derzeit gültige Empfehlung lautet, ab dem 45. Geburtstag in regelmäßigen Abständen eine rektale Tastuntersuchung sowie die PSA-Bestimmung und eventuell einen ergänzenden Ultraschall durchzuführen. Eine erst kürzlich präsentierte Untersuchung der Medizinischen Universität Wien hat jedoch die Wertigkeit der rektalen Tastuntersuchung zur Früherkennung infrage gestellt. Zentrales Element für die Prostatakrebs-Früherkennung ist der PSA-Wert und nicht die rektale Tastuntersuchung. Ein auffälliger PSA-Blutwert sollte jedenfalls auch kontrolliert werden und davon abhängig sind dann allenfalls weitere diagnostische Schritte wie MRT und MRT-gezielte Biopsie erforderlich. Es liegt derzeit an der wissenschaftlichen Gesellschaft für Urologie, die Früherkennungsempfehlungen für die Männer zu aktualisieren und dann auch der breiten Bevölkerung vorzuführen.

Lungenkarzinom: Low-Dose-CT

Schließlich gibt es auch überzeugende Evidenz, dass man durch Low-Dose-CT-Untersuchungen der Lunge eine Mortalitätsreduktion beim Lungenkarzinom erzielen kann. Dies wurde bei Menschen, die mehr als 15 Jahre lang mehr als 15 Zigaretten/Tag oder mehr als 10 Zigaretten/Tag über 30 Jahre lang geraucht haben, mit der Nelson-Studie untersucht und im *New England Journal of Medicine* im Jahr 2020 auch publiziert. Allerdings sind wir noch weit davon entfernt, diese Früherkennungsuntersuchung in Österreich anzubieten. Es fehlen die Empfehlung der wissenschaftlichen Gesellschaft und auch die Grundlage für die Low-Dose-CT-Untersuchungen, die in dieser Studie insgesamt 4 x im Zeitabstand von 0, 1, 3 und 5,5 Jahren durchgeführt wurde. Damit konnte bei der Zielbevölkerung der regelmäßigen und starken Raucher eine Mortalitätsreduktion um 24 % erzielt werden. Dennoch ist gerade beim Lungenkarzinom der Prävention bei unseren Jugendlichen absoluter Vorrang zu geben. Immer noch ist der Anteil jugendlicher Raucher in Österreich mit ca. 20 % deutlich zu hoch.

Fazit

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass das Bewusstsein für einen gesunden Lebensstil in Österreich deutlich verbesserbar ist. Es braucht dafür eine Unterstützung in allen Bereichen unseres Lebens. Wir müssen gesundheitsrelevante Verhaltensformen wie Bewegung, Vermeidung von Übergewicht, Nikotinabstinenz, sinnvollen Umgang mit Sonneneinwirkung in unser tägliches Leben integrieren – beginnend im Kindergarten, dann in der Schule und natürlich auch am Arbeitsplatz. Es gab wichtige Fortschritte in den letzten Jahren wie den Nichtraucherschutz in der Gastronomie, das organisierte Mammografie-Screeningprogramm oder die kostenlose HPV-Impfung. Aber es gibt noch viel Luft nach oben, was die Rate der Teilnahme an diesen Programmen und die Gesundheitskompetenz der Bevölkerung betrifft und dahingehend, was die Politik auch an Maßnahmen für ein gesundes Leben, wie zum Beispiel die seit Jahrzehnten versprochene tägliche Turnstunde, bereit ist, umzusetzen. ■

Autor:
Univ.-Prof. Dr. **Paul Sevelda**
Präsident der Österreichischen Krebshilfe
E-Mail: sevelda@aon.at
■0215

Literatur:

beim Verfasser

Obere gastroösophageale Tumoren

Immuntherapie: Status quo und Ausblick in die Zukunft

Die Immuntherapie hat zweifelsohne die Therapie von gastroösophagealen Tumoren nachhaltig verändert. Wir befragten Ap. Prof.in Priv.-Doz.in DDr.inAyşegül Ilhan-Mutlu zu den aktuellen Entwicklungen im Bereich der Immuntherapie, den Stellenwert von Kombinationstherapien und baten sie um ihre Einschätzung, was die zukünftige Entwicklung der Therapielandschaft betrifft.

Unsere Gesprächspartnerin:
Ap. Prof.in Priv.-Doz.in DDr.in
Ayşegül Ilhan-Mutlu
Klinische Abteilung für Onkologie
Universitätsklinik f. Innere Medizin I
Medizinische Universität Wien
E-Mail: aysegul.ilhan@meduniwien.ac.at

Die Einführung der Immuntherapie in die Therapie von oberen gastroösophagealen Tumoren hat einen Paradigmenwechsel in der Behandlung dieser Tumorentitäten eingeläutet. Wie bewerten Sie den aktuellen Stellenwert der Immuntherapie bei diesen Karzinomen?

A. Ilhan-Mutlu: Inzwischen hat sich die Immuntherapie als Standard of Care (SOC) in der Erstlinie bei Adenokarzinomen und Plattenepithelkarzinomen (SCC) des Magens (GC), des Ösophagus (ESCC) und des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) im metastasierten und lokal fortgeschrittenen Setting etabliert. Genauso, wie wir eine Testung auf die HER2 als Biomarker schon vor ca. 14 Jahren eingeführt haben, ist es inzwischen unerlässlich, auch eine Bestimmung des PD-L1- und des MSI(Mikrosatelliteninstabilität)-Status durchzuführen, da die Immuntherapie auf Basis der PD-L1-Expressionshöhe zugelassen ist. Für MSI-H gibt es eine Zulassung von Pembrolizumab ab der zweiten Linie beim GC. MSI ist ein sehr starker prädiktiver Biomarker.

Welcher Stellenwert kommt der Zusammensetzung des Chemotherapie-Backbones zu? Sehen Sie Unterschiede im Ansprechen bei Gabe von Cisplatin verus Oxaliplatin bzw. was ist über die Wahl des Chemotherapie-Backbones hinsichtlich Effektivität bekannt?

A. Ilhan-Mutlu: Damit haben Sie ein äußerst wichtiges Thema angesprochen. Weder die EMA (European Medicines Agency) noch die FDA (Food and Drug Administration) haben definierte Chemotherapie-Backbones in der Kombination mit der Immuntherapie vorgeschrieben. Vier Substanzen können zu vier unterschiedlichen Chemotherapie-Backbones kombiniert werden: CAPOX (Capecitabin + Oxaliplatin), Cisplatin + Capecitabin, CF (Cisplatin + 5-Fluorouracil [5-FU]) und FOLFOX (5-FU + Oxaliplatin + Leukovorin). Cunningham et al. haben vor ca. 15 Jahren die vierarmige, prospektive, randomisierte Phase-III-Studie REAL-2[1] zum Vergleich dieser Kombinationen, jeweils mit dem Zusatz von Epirubicin, durchgeführt. Diese Studie ist aus meiner Sicht sehr wertvoll – unter der Kombi von CAPOX + Epirubicin (EOX) wurde das längste mediane Gesamtüberleben (OS) erzielt. Wenn auch die OS-Unterschiede nicht besonders groß waren, wurde sehr wohl gezeigt, dass Oxaliplatin etwas effektiver als Cisplatin sein kann. Zudem wurden eine bessere Verträglichkeit und eine niedrigere Komplikationsrate verzeichnet.

Was können Sie über Ihre persönlichen Erfahrungen bezüglich des Chemotherapie-Backbones berichten?

A. Ilhan-Mutlu: Nachdem wir gesehen haben, dass Studien zur Cisplatin-basierten Chemotherapie als Zusatz zur Immuntherapie im Bereich von Adenokarzinomen negativ waren, so wie das bei KEYNOTE-062[2] der Fall war, denke ich, dass Cisplatin zumindest bei Adenokarzinomen vermieden werden sollte. KEYNOTE-859[3] ist eine positive Studie und in dieser Studie wurde überwiegend Oxaliplatin verwendet. Cisplatin ist emetogener als Oxaliplatin. Wenn man sich für das CF-Schema entscheidet, muss 5-FU für fünf Tage über eine Pumpe verabreicht werden, und das ist aus meiner Sicht in der klinischen Praxis schwer durchführbar und auch für die Patient:innen eine Belastung. Für mich stellen CAPOX und FOLFOX gangbare Strategien dar.

Die Entscheidung zwischen CAPOX und FOLFOX fällt uns auch nicht leicht – beide haben Vor- und Nachteile. Natürlich muss die Entscheidung im Rahmen eines Patien:innengesprächs und unter Berücksichtigung der Krankheitscharakteristika und des Allgemeinzustands getroffen werden. Wenn ein:e Patient:in nicht schlucken kann, ist CAPOX keine geeignete Option. Aber wenn man bezüglich der Compliance keine Bedenken hat, dass der/die Patient:in die Capecitabin-Tabletten einnimmt – durchschnittlich 7–8 Stück pro Tag –, ist CAPOX sehr wohl eine gute Strategie.

Führen Sie lokale Registerstudien durch, um die Effekte auf die Outcomes von unterschiedlichen Chemotherapie-Backbones zu untersuchen?

A. Ilhan-Mutlu: Ja, wir führen eine Datenbank zu unseren Patient:innen und

auch daraus geht hervor, dass unter CAPOX ein deutlich längeres OS erzielt wird als bei Patienten:innen, die FOLFOX oder CF erhalten, wobei Real-World-Daten im Vergleich zu randomisierten Settings mit gewissen Bias behaftet sind.[4]

Gibt es neben den bereits zugelassenen Checkpoint-Inhibitoren (CPI) Pembrolizumab und Nivolumab Substanzen, deren Zulassung in der näheren Zukunft realistisch erscheint?

A. Ilhan-Mutlu: Einige CPI wie z. B. Toripalimab (Phase-III-Studie JUPITER-06[5]), Camprelizumab (Phase-III-Studie ESCORT-1[6]) oder Sintilimab (Phase-III-Studie ORIENT-15[7]) wurden im asiatischen Raum intensiv erforscht. Nachdem aber fast ausschließlich asiatische Patient:innen in die klinischen Studien dazu eingeschlossen wurden, ist in Europa keine Zulassung zu erwarten.

Ein anderes Beispiel ist Tislelizumab, ein sogenanntes „Next generation"-CPI. In die Studie RATIONALE-302[8] wurden auch nichtasiatische Patient:innen inkludiert. Tislelizumab wurde basierend auf dieser Studie im September 2023[9] als Zweitlinientherapie für das nichtresektable, lokal fortgeschrittene/metastasierte ESCC als Monotherapie nach platinbasierter Chemotherapie zugelassen.[10]

In den Studien RATIONALE-305[11] und -306[12] wurde Tislelizumab in der Erstlinie ebenfalls auch an nichtasiatischen Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Adenokarzinom des Magens[11], GEJ[11] bzw. lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Ösophaguskarzinom[12] in der Erstlinie untersucht, sodass ich davon ausgehe, dass auch in diesen Indikationen Zulassungen durch die EMA erfolgen werden.

Gibt es auch CPI, die gegen andere Targets als PD-1/PD-L1 oder CTLA4 gerichtet sind?

A. Ilhan-Mutlu: Anti-TIGIT(T-Zell-Immunglobulin und ITM-Domäne)-Substanzen wie Domvanalimab oder Ociperlimab sind zurzeit stark im Aufschwung. In der letzten Zeit wurden dazu viele Daten präsentiert. So wird in Arm 1 der Phase-II-Studie EDGE-Gastric an zuvor unbehandelten Patienten mit lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Adenokarzinom des Magens, Ösophagus oder GEJ der TIGIT-Inhibitor Domvanalimab mit dem PD-1-Inhibitor Zimberelimab in Kombi mit FOLFOX untersucht. Erste Ergebnisse (medianes Follow-up: 33 Monate) wurden im November 2023 am ASCO Virtual Plenary präsentiert und sind vielversprechend. Die objektive Responserate betrug 59 %, die Rate des 6-monatigen progressionsfreien Überlebens (PFS) lag bei 93 %. Immunmediierte Nebenwirkungen waren im Allgemeinen mild.[13] Die Kombi Domvanalimab + Zimberelimab + Chemotherapie versus Nivolumab + Chemotherapie wird zurzeit in der Phase-III-Studie STAR-221 (NCT05568095) in der Erstlinie untersucht.

In welche Richtung geht der Weg in der Therapie von gastroösophagealen Tumoren? Werden sich auch hier – wie ja generell in der Onkologie zu beobachten ist – Kombistrategien immer mehr durchsetzen?

A. Ilhan-Mutlu: Ich gehe davon aus, dass sich Kombitherapien immer mehr durchsetzen werden. Zurzeit sind sehr viele Studien im Gange, in denen die Kombination von Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) wie z. B. Regorafenib oder Lenvatinib und Immuntherapie untersucht werden. Erste Daten deuten darauf hin, dass die Verabreichung solcher Kombinationen zu einer Verbesserung der Outcomes bei einem gleichzeitig managebaren Nebenwirkungsprofil führen kann. So wurde in einer einarmigen offenen monozentrischen Phase-II-Studie an Patient:innen mit lokal fortgeschrittenen/metastasierten Adenokarzinomen des Magens, GEJ und Ösophagus in Kombinationen mit Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX) untersucht. Von den 35 eingeschlossenen Patient:innen waren 25 nach 6 Monaten noch progressionsfrei.[14]

In der offenen Phase-III-Studie INTEGRATE IIb (NCT04879368) wird Regorafenib in Kombination mit Nivolumab versus Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes weiter untersucht. Aber auch neue TKI wie der Pan-VEGF(„vascular endothelial growth factor")-Rezeptor-Inhibitor scheinen vielversprechend zu sein, wie dies schon beim metastasierten Kolorektalkarzinom in einer Phase-III-Studie[15] an massiv vortherapierten Patient:innen mit Fruquintinib gezeigt werden konnte. Bei Adenokarzinomen des Magens oder GEJ wurde unter diesem oral verfügbaren TKI in Kombi mit Paclitaxel versus Paclitaxel als Zweitlinientherapie in der Phase-III-Studie FRUTIGA eine signifikante Überlegenheit im PFS nachgewiesen.[16]

Ausblick: Wie und durch welche Substanzen werden sich die Therapielandschaft und die therapeutische Vorgehensweise bei gastroöosphagealen Tumoren in naher Zukunft nach gegenwärtiger Perspektive erweitern?

A. Ilhan-Mutlu: CPI wie TIGIT-, aber auch CTLA4-Inhibitoren der nächsten Generation werden die Therapielandschaft bei gastroösophagealen Tumoren zusätzlich bereichern. Je mehr Erfahrungen wir generieren, umso selektiver werden wir die Patient:innen in der Zukunft behandeln. Wir sehen beispielsweise in der klinischen Praxis Patient:innen, die ein überdurchschnittlich gutes Ansprechen auf den SOC Immuntherapie + Chemotherapie in der Erstlinie zeigen. Bei diesen stellt sich die Frage, ob man möglicherweise eine Deeskalation der Chemotherapie vornehmen kann.

Auch im resektablen Setting gilt es herauszufinden, ob der Einsatz einer Immuntherapie sinnvoll ist, indem wir anhand von Biomarkern wie dem PD-L1-Status die Patient:innenselektion vornehmen und Patient:innen mit einem sehr hohen PD-1-Status von ≥ 20 oder sogar ≥ 50 mit einer Immuntherapie behandeln. Wir erwarten demnächst die Zulassung des First-in-Class-Claudin-18.2-Inhibitors Zolbetuximab, für den in den Phase-III-Studien GLOW[17] und SPOTLIGHT[18] in Kombi mit Chemotherapie als Erstlinie bei Patient:innen mit Adenokarzinomen des Magens und GEJ versus Chemotherapie eine signifikante Überlegenheit im PFS und OS verzeichnet worden ist.[17, 18] Dann wird bei Patient:innen, die sowohl Claudin-18.2- als auch PD-L1-positiv sind, die therapeutische Vorgehensweise eine Challenge sein. In der Entscheidungsfindung werden die Ergebnisse neuer Studien wie ILUSTRO, einer Phase-II-Studie zur dualen Immuntherapie + Chemotherapie mit Claudin-18.2-positiven, HER2− Patient:innen mit lokal fortgeschrittenen/metastasierten Adenokarzinomen des Magens oder GEJ[19], und auch die in Real-Life-Kohorten gewonnene Expertise eine große Hilfestellung bieten.

Ein weiterer sehr wichtiger Punkt in der Immuntherapie-Ära ist, dass lokale Therapien wie die Strahlentherapie im metastasierten Setting zunehmend mehr an Bedeutung gewinnen. Bei Patient:innen, die eine Immuntherapie erhalten und isolierte Metastasen aufweisen, können mit Strahlentherapie eindrucksvolle Effekte erzielt werden, indem mehr Neoantigene freigesetzt werden und dadurch die Wirksamkeit der Immuntherapie erhöht wird. Wir sehen, dass Immuntherapie in Kombi mit diesen lokalen Ansätzen gut machbar ist.

Vielen Dank für das Gespräch!

Das Interview führte
Mag.[a] Dr.[in] **Anita Schreiberhuber**
■0215

Literatur:

1 Cunningham D et al.: N Engl J Med 2008; 358: 36-46 **2** Shitara K et al.: JAMA Oncol 2020; 6: 1571-80 **3** Rha SY et al.: Lancet Oncol 2023; 24: 1181-95 **4** Baumgartner R et al.: Anticancer Res 2020; 40: 965-75 **5** Wang Z-X et al.: Cancer Cell 2022; 40: 277-88 **6** Luo H et al.: JAMA 2021; 326: 916-25 **7** Lu Z et al.: BMJ 2022; doi: 10.1136/bmj-2021-068714 **8** Shen L et al.: J Clin Oncol 2022; 40; 3065-76 **9** https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tevimbra#ema-inpage-item-authorisation-details: zuletzt aufgerufen am 13. 2. 2023 **10** Fachinformation Tislelizumab, Stand: Jänner 2024 **11** Hoehler MA et al.: ASCO GI 2023; Abstract #286 **12** Xu J et al.: Lancet Oncol 2023; 24: 483-95 **13** Janjigian YY et al.: ASCO Plenary Series 2023; Abstract #433248 **14** Cytryn AL et al.: Lancet Oncol 2023; doi: 10.1016/S1470-2045(23)00358-3 **15** Dasari A et al.: The Lancet 2023; 402; 41-53 **16** Xu R-H et al.: ASCO Plenary Series 2024; Abstract # 438780 **17** Shah MA et al.: Nat Med 2023; 29: 2133-41 **18** Shitara K et al.: Lancet 2023; 401: 1655-68 **19** Shitara K et al.: ASCO 2023; Abstract #TPS4173

FACHKURZINFORMATIONEN

Fachkurzinformation zu Inserat auf Seite 23
Colidimin 400 mg – Filmtabletten. Zusammensetzung: 1 Filmtablette enthält 400 mg Rifaximin. Hilfsstoffe: Carboxymethylstärke-Natrium, Glyceroldistearat, hochdisperses Siliciumdioxid, Talkum, mikrokristalline Cellulose, Hypromellose, Titandioxid (E171), Natriumedetat, Propylenglycol, Eisenoxid (E 172). Anwendungsgebiete: • Kausale Behandlung von Erkrankungen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die durch Rifaximin-sensitive Bakterien im Gastrointestinaltrakt verursacht, bzw. mitverursacht werden, wie: - unkomplizierte Divertikelerkrankungen. - hepatische Enzephalopathie, - pseudomembranöse Kolitis durch Clostridioides difficile, - bakterielles Überwucherungs-Syndrom, - Reisediarrhoe, verursacht durch nicht-invasive enteropathogene Bakterien, • Präoperative Darmdekontamination. Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen. Gegenanzeigen: - Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff und andere Rifamycin-Derivate oder einen der sonstigen Bestandteile. - Intestinale Obstruktion ATC - Code: Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiarrhoika und Intestinale Antiphlogistika/Antiinfektiva, Intestinale Antiinfektiva, Antibiotika (Rifaximin). Packungsgröße: 18 Stück. Abgabe: Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Zulassungsinhaber: Gebro Pharma GmbH, 6391 Fieberbrunn. Stand der Information: Juni 2023. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekten entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

Fachkurzinformation zu Inserat auf Seite 29
Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg Filmtabletten. Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg Filmtabletten. Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung; antivirale Mittel zur Behandlung von HIV-Infektionen, Kombinationen, ATC-Code: J05AR20. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält Bictegravir-Natrium, entsprechend 30 mg Bictegravir, 120 mg Emtricitabin und Tenofoviralafenamidfumarat, entsprechend 15 mg Tenofoviralafenamid, bzw. 50 mg Bictegravir, 200 mg Emtricitabin und Tenofoviralafenamidfumarat, entsprechend 25 mg Tenofoviralafenamid. Sonstige Bestandteile: Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose (E460), Croscarmellose-Natrium (E468), Magnesiumstearat (E470b). Filmüberzug: Poly(vinylalkohol) (E203), Titandioxid (E171), Macrogol (E1521), Talkum (E553b), Eisen(III)-oxid (E172), Eisen(II,III)-oxid (E172). Anwendungsgebiete: Biktarvy wird zur Behandlung einer Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 2 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 14 kg angewendet. Bei dem HI-Virus dürfen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir nachgewiesen worden sein. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile. Gleichzeitige Anwendung mit Rifampicin und Johanniskraut (Hypericum perforatum). Inhaber der Zulassung: Gilead Sciences Ireland UC, Carrigtohill, County Cork, T45 DP77, Irland. Rezept- und apothekenpflichtig, NR. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, sowie Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. AT-BVY-0123

Fachkurzinformation zu Pharma-News auf Seite 38 und zu Inserat auf Seite 39
Cuivrin 167 mg Hartkapseln. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Hartkapsel enthält 167 mg Trientin, entsprechend 250 mg Trientin-Dihydrochlorid. Liste der sonstigen Bestandteile: Kapselinhalt: Hochdisperses Siliciumdioxid, wasserfrei, Stearinsäure, Kapselhülle: Gelatine, Natriumlaurylsulfat, Eisenoxid, rot (E 172), Eisenoxid, gelb (E 172), Titandioxid (E 171), Drucktinte, Schellack, Propylenglycol, Kaliumhydroxid, Eisenoxid, schwarz (E 172) Anwendungsgebiete: Zur Behandlung von Morbus Wilson bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 5 Jahren mit Unverträglichkeit gegenüber einer D-Penicillamin-Therapie. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel, Sonstige Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel, ATC-Code: A16AX12. Rezeptpflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Inhaber der Zulassung: Ideogen GmbH, Grünbergstraße 15/3/3, 1120 Wien, Österreich. Weitere Informationen zu den Abschnitten Dosierung, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen sind der Austria-Codex- Fachinformation zu entnehmen. Stand der Information: 03/ 2023

Fachkurzinformation zu Inserat auf Seite 42
Durotiv 20 (40) mg magensaftresistente Tabletten. Zusammensetzung: Jede magensaftresistente Tablette enthält 22,3 (44,5) mg Esomeprazol-Magnesiumtrihydrat, entsprechend 20 (40) mg Esomeprazol. Hilfsstoffe: 28 (30) mg Saccarose, Glycerolmonostearat 40-55, Hydroxypropylcellulose, Hypromellose, Eisenoxid (20 mg Tabletten: rötlich-braun und gelb; 40 mg Tabletten: rötlich-braun) (E172), Magnesiumstearat, Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer-(I:I) Dispersion 30%, mikrokristalline Cellulose, synthetisches Paraffin, Macrogol, Polysorbat 80, Crospovidon, Natriumstearylfumarat, Zuckerkügelchen (Saccharose und Maisstärke), Talkum, Titandioxid (E 171), Triethylcitrat. Anwendungsgebiete: Durotiv Tabletten sind indiziert bei Erwachsenen: • bei gastroösophagealer Refluxkrankheit (GERD) o Behandlung von erosiver Refluxösophagitis o Langzeitmanagement von Patienten mit geheilter Ösophagitis zur Verhinderung von Rezidiven o Symptomatische Behandlung von gastroösophagealer Refluxkrankheit (GERD) • zur Eradikation von Helicobacter pylori in Kombination mit einer geeigneten Antibiotikatherapie und zur o Heilung von mit Helicobacter pylori verbundenem Ulcus duodeni o Vorbeugung des Wiederauftretens von peptischem Ulcus bei Patienten mit Helicobacter pylori verbundenem Ulcus • bei Patienten, die eine NSAID Langzeit-Therapie benötigen o Heilung von Ulcus ventriculi im Zusammenhang mit NSAID Therapie o Zur Vorbeugung von Ulcus ventriculi und Ulcus duodeni im Zusammenhang mit NSAID Therapie bei Risikopatienten • zur weiterführenden Behandlung, nach erfolgter i.v. Behandlung zum Schutz vor dem Wiederauftreten von peptischen Ulcus-Blutungen • zur Behandlung von Zollinger Ellison Syndrom. Durotiv Tabletten sind indiziert bei Jugendlichen ab 12 Jahren: bei gastroösophagealer Refluxkrankheit (GERD) • Behandlung von erosiver Refluxösophagitis • Langzeitmanagement von Patienten mit geheilter Ösophagitis zur Verhinderung von Rezidiven • Symptomatische Behandlung von gastroösophagealer Refluxkrankheit (GERD). Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, substituierte Benzimidazole oder einen der genannten, sonstigen Bestandteile. Esomeprazol darf nicht zusammen mit Nelfinavir angewendet werden. ATC - Code: Mittel bei säurebedingten Erkrankungen, Protonenpumpenhemmer, ATC-Code: A02B C05. Abgabe: Rezept- und apothekenpflichtig. Packungsgrößen: 20 mg, 40 mg: Blisterpackungen zu 7, 14, 30 Stück. Zulassungsinhaber: Gebro Pharma GmbH, 6391 Fieberbrunn. Stand der Information: September 2020. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekten entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. (1) Labenz et al., Aliment Pharmacol Ther 2005; 21: 739–746 (2) Castell et al., J Gastroenterol 2002;97: 575–583 (3) Richter et al., Am J Gastroenterol 2001; 96:656–665 (4) Miner P et al., Am J Gastroenterol 2003; 98: 2616–2620 (5) Labenz et al., Aliment Pharmacol Ther 2005; 22: 803–811

P. Götzinger, St. Pölten

Österreichischer Pankreastag 2024

Pankreaskarzinom: standardisierte Resektionstechnik

Die vollständige chirurgische Resektion des Tumors stellt nach wie vor die einzige Chance auf Heilung dar. Die Standardisierung des Eingriffs und die Durchführung in spezialisierten Einrichtungen können das Sterberisiko verringern.

Das Pankreaskarzinom ist nach dem kolorektalen Karzinom und dem Magenkarzinom das dritthäufigste Malignom des Gastrointestinaltrakts. Trotz maximalen medizinischen Aufwands ist diese Erkrankung nach wie vor mit einer relativ schlechten Prognose verbunden. Die vollständige chirurgische Resektion des Tumors ist zum heutigen Zeitpunkt die einzige Chance auf Heilung. Dennoch muss die chirurgische Therapie als Teil eines onkologisch-therapeutischen Gesamtkonzepts gesehen werden, das im interdisziplinären Setting in Zukunft das Patient:innenüberleben weiterhin verlängern wird. Die Standardisierung der Operation und die Zentralisierung der Pankreaseingriffe in Kliniken mit hoher Fallzahl ermöglichen eine optimale Patient:innenbetreuung mit Letalitätsraten von weniger als 5 %.[1]

Diagnostik

Die Diagnostik des Pankreaskarzinoms stützt sich in erster Linie auf die bildgebenden Verfahren. Neben der Magnetresonanztomografie ist es vor allem die hochauflösende, kontrastmittelverstärkte Computertomografie (CT), die relevante Auskunft hinsichtlich Charakteristik des Tumorgewebes, Staging und Operabilität gibt. Mit beiden Verfahren kann eine diagnostische Sensitivität von ca. 93–96 % erreicht werden.[2]

Die Bestimmung der serologischen Tumormarker CA 19–9 und CEA geben einen weiteren Hinweis auf die Dignität der pankreatischen Läsion. Beachtet werden muss jedoch, dass CA 19–9 ein Antigen im Lewis-Blutgruppensystem darstellt und dieses Antigen bei ca. 15 % der Patient:innen nicht exprimiert wird, was wiederum zu einer falsch negativen Aussage führen kann. Bei Pankreastumoren, die in den bildgebenden Verfahren als primär resektabel eingestuft werden, kann auf die histologische Abklärung verzichtet werden. Diese Einschätzung wird durch die aktuellen NCCN(National Comprehensive Cancer Network)-Guidelines unterstützt. Es wird in diesen Guidelines festgehalten, dass der histologische Nachweis unterlassen werden kann, wenn die solide Pankreasraumforderung in den bildgebenden Verfahren als maligne und als primär resektabel eingeschätzt wird.[3]

Resektion

In der aktuellen S3-Leitlinie wird als Zielsetzung einer Resektion beim Pankreaskarzinom die Resektion im Gesunden (R0-Resektion) definiert.[4] Eine einheitliche Definition dieser Resektion im Gesunden fehlt jedoch, sodass in der Literatur die Rate der R1-Resektionen mit einer Schwankungsbreite zwischen 16 und 75 % angegeben wird.[5] Grundsätzlich gilt jedoch, dass die Prognose umso günstiger ist, je weiter der Tumor vom chirurgischen Resektionsrand entfernt ist.

Die operative Technik ist standardisiert und die Art der Resektion abhängig von der Lokalisation des Tumors im Pankreas.

Tumoren, die im Pankreaskopf oder Processus uncinatus lokalisiert sind, werden durch eine Duodenopankreatektomie entfernt. Je nach Tumorausdehnung im Pankreaskopf oder -korpus kann auch eine totale Pankreatektomie mit Splenektomie notwendig sein.

Ist die Cauda pancreatis von Tumor betroffen, so wird eine Pankreaslinksresektion mit Splenektomie durchgeführt.

KEYPOINTS

- *In der aktuellen S3-Leitlinie wird als Zielsetzung einer Resektion beim Pankreaskarzinom die Resektion im Gesunden (R0-Resektion) definiert.*
- *Die operative Technik ist standardisiert und die Art der Resektion abhängig von der Lokalisation des Tumors im Pankreas.*
- *Die Standardisierung der Operation und die Zentralisierung der Pankreaseingriffe in Kliniken mit hoher Fallzahl ermöglichen eine optimale Patientenbetreuung mit Letalitätsraten von weniger als 5 %.*
- *Das Fünfjahresüberleben beträgt bei operierten Patienten 7–27 % mit einem medianen Überleben von 25 Monaten.*

Duodenopankreatektomie

Bei periampulären Tumoren oder Tumoren des Pankreaskopfs wird die Duodenopankreatektomie durchgeführt. Dabei werden Gallenblase, distaler Gallengang, Duodenum, Pankreaskopf und Processus uncinatus des Pankreas reseziert und es wird eine standardisierte Lymphadenektomie durchgeführt (Abb. 1).

Die Rekonstruktion erfolgt mit einer hochgezogenen Jejunumschlinge, in die das Restpankreas (Pankreatikojejunostomie), der Gallengang (Hepaticojejunostomie) und das verbliebene Duodenum (Duodenojejunostomie) respektive Magen (Gastrojejunostomie) eingeleitet werden. Die Duodenopankreatektomie kann pyloruserhaltend (Watson-Traverso) oder als klassische Kausch-Whipple-Operation (inklusive dis-

taler Magenresektion) durchgeführt werden. Im onkologischen Ergebnis besteht zwischen beiden zur Anwendung kommenden Verfahren kein Unterschied. Es scheint jedoch so, dass die Lebensqualität nach pyloruserhaltender Duodenopankreatektomie etwas besser ist als nach klassischer Duodenopankreatektomie.[6]

Pankreaslinksresektion

Pankreaskarzinome, die im Bereich des Pankreaskorpus oder der Cauda lokalisiert sind, werden mittels Pankreaslinksresektion und Splenektomie reseziert. Dabei kann je nach Lokalisation des Tumors auch eine subtotale Pankreatektomie notwendig sein. Auch bei der Pankreaslinksresektion wird eine standardisierte Lymphadenektomie durchgeführt (Abb. 2).

Totale Pankreatektomie

Kann bei der partiellen Duodenopankreatektomie kein tumorfreier Pankreasschnittrand in der intraoperativen Schnellschnittuntersuchung erreicht werden oder liegt die tumoröse Raumforderung sehr zentral, so ist die Erweiterung auf die totale Pankreatektomie indiziert. Durch diese Erweiterung kann dann meist eine R0-Resektion erreicht werden und der Eingriff als Kurativoperation abgeschlossen werden.

Morbidität und Letalität nach partieller Duodenopankreatektomie

In spezialisierten Zentren beträgt die perioperative Sterblichkeitsrate zwischen 3 und 7%. Unabhängige prognostische Faktoren sind die Anzahl der intraoperativ verbrauchten Blutkonserven, die Höhe des präoperativen Bilirubinspiegels, der Durchmesser des Pankreasgangs und das Auftreten von Komplikationen. Wenn eine postoperative Komplikation einen operativen Reeingriff erforderlich macht, so steigt die Letalitätsrate auf bis zu 50%. Die häufigsten Komplikationen sind Blutungen, das Auftreten von intraabdominellen Abszessen und die Leakage der Pankreasanastomose im Sinne einer Pankreasfistel.

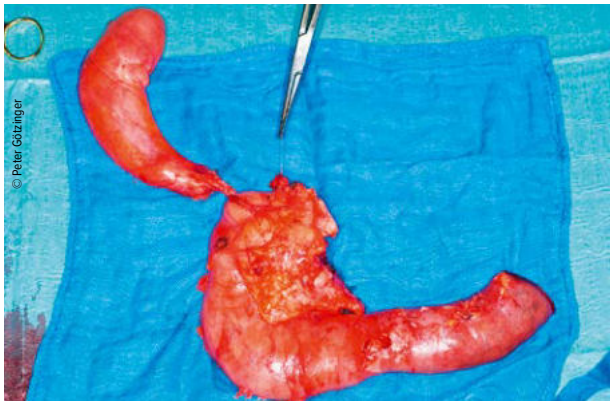


Abb. 1: Bei periampulären Tumoren oder Tumoren des Pankreaskopfs erfolgt eine Duodenopankreatektomie

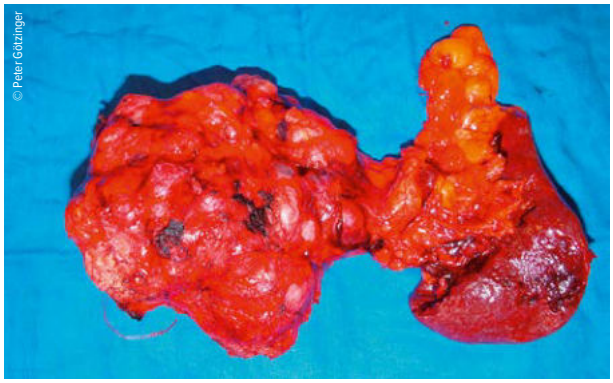


Abb. 2: Auch bei der Pankreaslinksresektion wird eine standardisierte Lymphadenektomie durchgeführt

Die Inzidenz der Pankreasfistel wird in der Literatur mit 2–24% angegeben. Risikofaktoren sind ein weiches Pankreasgewebe und ein schmaler Pankreasgang. Die Technik der Pankreasanastomose hat keinen Einfluss. Auch die prä-, intra- oder postoperative Anwendung von Somatostatin kann das Auftreten einer Pankreasfistel nicht verhindern.[7]

Lymphadenektomie

Die bei der Pankreasresektion durchzuführende Lymphadenektomie ist standardisiert. Die standardisierte Lymphadenektomie bei der partiellen Duodenopankreatektomie umfasst die Lymphknoten des Ligamentum hepatoduodenale, der Vena portae und des oberen Anteils der Vena mesenterica superior. Zusätzlich werden die Lymphknoten rechts vom Truncus coeliacus und rechts von der Arteria mesenterica superior (AMS) entfernt. Die erweiterte Lymphadenektomie, wie zum Beispiel im Bereich zwischen Aorta und Vena cava inferior oder links vom Truncus coeliacus bzw. AMS, wurde in mehreren kontrolliert randomisierten Studien untersucht. Dabei konnte bei gleichzeitig erhöhter Komplikationsrate kein Vorteil bezüglich des Langzeitüberlebens nachgewiesen werden. Deshalb hat das Konzept der ultraradikalen Lymphknotendissektion bei Pankresresektion keinen Stellenwert.[8]

Prognostische Faktoren und Überlebensraten nach Resektion

Günstige prognostische Faktoren sind negative Resektionsränder (R0), negativer Lymphknotenstatus, das Vorliegen mittel- bis hochdifferenzierter Karzinome, Tumorgröße von weniger als zwei Zentimetern und das Fehlen einer perineuralen Invasion oder makroskopischen Gefäßbeteiligung.

Das Fünfjahresüberleben beträgt bei operierten Patient:innen 7–27% mit einem medianen Überleben von 25 Monaten. Das mediane Überleben beträgt bei Patient:innen mit inoperablem, aber noch nicht metastasiertem Karzinom 6–11 Monate, bei Patient:innen mit Metastasen 2–6 Monate.[9] ■

Autor: Prim. Univ-Prof. Dr. **Peter Götzinger**
Abteilung für Chirurgie
Universitätsklinikum St. Pölten
E-Mail: peter.goetzinger@stpoelten.lknoe.at

■0215

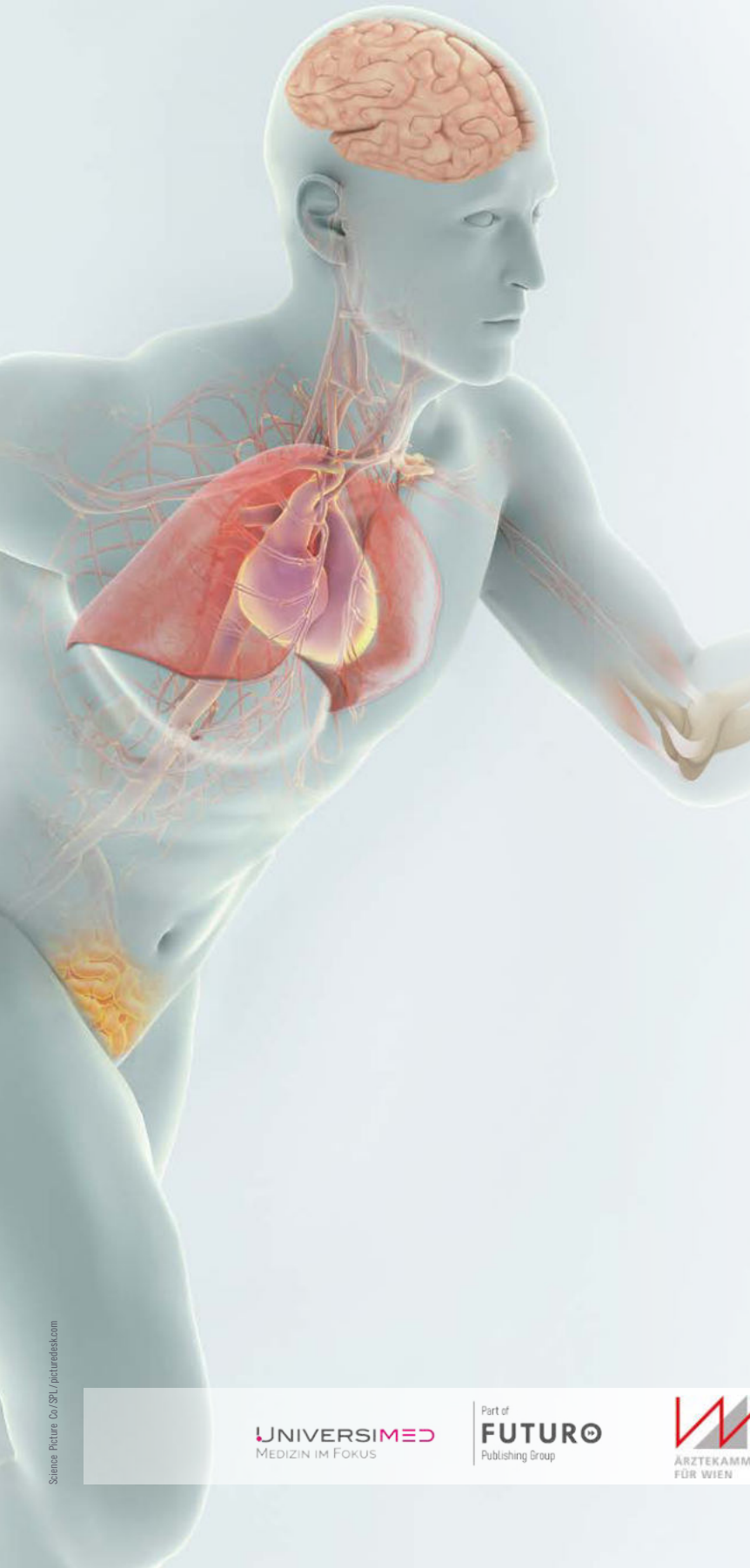
Literatur:

1 Park W et al.: Pancreatic cancer: a review. JAMA 2021; 326(9): 851-62 **2** Chu L et al.: Pancreatic cancer imaging: a new look at an old problem. Curr Probl Diagn Radiol 2021; 50(4): 540-50 **3** Tempero M et al.: Pancreatic adenocarcinoma version 2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology. J Natl Compr Canc Netw 2021; 19(4): 439-57 **4** Leitlinienprogramm Onkologie: S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom, Langversion 2.0, 2021. https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/032-010OL; zuletzt aufgerufen am 20. 3. 2024 **5** Esposito I et al.: Most pancreatic cancer resections are R1 resections. Ann Surg Oncol 2008; 15(6): 1651-60 **6** Diener MK et al.: Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (pp Whipple) versus pancreaticoduodenectomy (classic Whipple) for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. Cochrane Database Syst Rev 2014; 11(11): CD006053 **7** Karunakaran M et al.: Surgery for pancreatic cancer: current controversies and challenges. Future Oncol 2021; 17(36): 5135-62 **8** Pedrazzoli S: Surgical treatment of pancreatic cancer: Currently debated topics on morbidity, mortality, and lymphadenectomy. Surgical Oncol 2022; 45: 101858 **9** McGuigan A et al.: Pancreatic cancer: a review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. World J Gastroenterol 2018; 24: 4846-61

ÖGIM

INNERE MEDIZIN COMPACT 2024

SAVE THE DATE



Science Picture Co/SPL/picturedesk.com

FORTBILDUNGSREIHE
INTERAKTIV

19.02.2024 . HAUT
18.03.2024 . LUNGE
22.04.2024 . DARM
21.10.2024 . GEHIRN
18.11.2024 . HERZ
16.12.2024 . KNOCHEN & GELENKE

Wissenschaftliche Leitung
Univ.-Prof. Dr. Florian Thalhammer

ORGANISATION & ANMELDUNG:
Universimed Cross Media Content GmbH
Tel.: 01 876 79 56-66
E-Mail: event@universimed.com

https://www.universimed.com/at/imc

UNIVERSIMED MEDIZIN IM FOKUS | Part of FUTURO Publishing Group | ÄRZTEKAMMER FÜR WIEN | JATROS | ALLGEMEINE+