

Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

Rationale antibiotische Therapie beim Multiorganversagen

J. Bollmann, J. Langgartner

Hämorrhoiden: Wann operieren?

S. Kersting, E. Karsten, E. Berg

Hepatitis E: Die neue Gefahr?

K. Roos, W. Stremmel, C. Eisenbach

Aktuelle Bilder

Für Sie gelesen

Kongressberichte

Pharma-News



Österreichische Gesellschaft
für Gastroenterologie und
Hepatologie

www.oeggh.at



ÖGGH

Österreichische Gesellschaft
für Chirurgische Onkologie

www.aco-asso.at

acoasso

Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology

www.kup.at/gastroenterologie

Indexed in EMBASE/Compendex, Geobase
and Scopus

Member of the



Krause & Pacherneegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P . b . b . 0 3 2 0 3 5 2 6 3 M , V e r l a g s o r t : 3 0 0 3 G a b l i t z ; P r e i s : E U R 1 0 , -

SPITZENLEISTUNG



RESULTIERT AUS

- GESCHWINDIGKEIT ^{1,2}
- KRAFT ⁵⁻⁶
- AUSDAUER ^{6,7}



PANTOLOC®

Der führende PPI

Editorial	5
M. Peck-Radosavljevic	
Rationale antibiotische Therapie beim Multiorganversagen	7
J. Bollmann, J. Langgartner	
Hämorrhoiden: Wann operieren?	12
S. Kersting, E. Karsten, E. Berg	
Hepatitis E: Die neue Gefahr?	18
K. Roos, W. Stremmel, C. Eisenbach	

RUBRIKEN

Aktuelle Bilder

Mukozelle der Appendix

W. Schima, R. Eller, V. Grablowitz

Softlink A11482

24

Leserbrief

26

Für Sie gelesen

27

Kongressberichte

Hepatitis B: Alte Erkrankung, neue Patienten

N. Hasenöhl

32

Aktuelles zur Therapie der Hepatitis C

N. Hasenöhl

34

Pharma-News

37

Hinweise für Autoren

39

Impressum

25

Titelbild: Die MDCT (axiales Bild) zeigt die dickwandige zystische, zum Teil verkalkte Raumforderung im rechten Unterbauch (Pfeil). Aus: W. Schima, R. Eller, V. Grablowitz: Mukozelle der Appendix. S. 24, Abb. 2a.

Herausgeber: Markus Peck-Radosavljevic, Wien

Redaktion:

Arnulf Ferlitsch, Wien
(Associate Editor)

Schriftleitung:

Heinz Hammer, Graz
Johann Hammer, Wien
Hubert Hauser, Graz
Gabriele Moser, Wien
Christian Müller, Wien
Georg Oberhuber, Überlingen

Andreas Püspök, Wien
Walter Reinisch, Wien
Wolfgang Schima, Wien
Florian Schreiber, Graz
Herbert Tilg, Hall

Michael Trauner, Wien
Peter Waldenberger, Linz
Peter Weiss, Wien
Johannes Zacherl, Wien
Christian Zauner, Wien

Wissenschaftlicher Beirat:

G. Berlakovich, Wien
Ch. Datz, Oberndorf
P. Ferenci, Wien
A. Gangl, Wien
M. Gnant, Wien
I. Graziadei, Innsbruck
Th. Grünberger, Wien
M. Gschwantler, Wien

F. Herbst, Wien
A. Königsrainer, Tübingen
G. Krejs, Graz
F. Längle, Wiener Neustadt
K. Mach, Oberpullendorf
Ch. Madl, Wien
A. Maieron, Linz
P. Munda, Wien

E. Penner, Wien
W. Petritsch, Graz
J. Pfeifer, Graz
J. Pidlich, Baden
H. Resch, Wien
Th. Sautner, Wien
W. Scheithauer, Wien
R. Schiessel, Wien

R. Schöfl, Linz
F. Siebert, St. Veit/Glan
R. Stauber, Graz
W. Vogel, Innsbruck
H. Vogelsang, Wien
W. Weiss, Wien
E. Wenzl, Feldkirch



150 Years
Science For A Better Life

Evidenz. Erfahrung. Effektivität.



1306.107.L SM Nexavar

 **Nexavar®**
Sorafenib Filmtabletten

Editorial

Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen!

In der 3. Ausgabe des *Journals für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen* aus dem Jahr 2013 finden Sie einen hervorragenden Beitrag zur Antibiotikatherapie beim Intensivpatienten. Viele der hier angesprochenen Aspekte sind bekannt, werden aber in der Praxis oft vernachlässigt.

Die übersichtliche Darstellung der Behandlungsoptionen bei Hämorrhoidalerkrankung, in Österreich eher eine Domäne der chirurgischen Kollegen, soll etwas Klarheit in den Algorithmus der Anwendung der Vielzahl der angebotenen Optionen und Techniken bieten. Die Darstellung der Hepatitis E in Europa betrifft zwar weniger unseren medizinischen Alltag, allerdings kommen auch bei uns immer wieder Hepatitis-E-Fälle vor, welche dann oft erst spät diagnostiziert werden.

Ergänzt wird die Ausgabe durch einen sehenswerten radiologisch-chirurgischen Fall und durch interessante Literatur- und Kongressberichte.

Ich wünsche Ihnen viel Spaß bei der Lektüre.

Mit freundlichen Grüßen,

Ao. Univ.-Prof. Dr. Markus Peck Radosavljevic
Herausgeber



JETZT IST WENIGER MEHR



NEU! INCIVO® nur noch 2x täglich

MEHR ▶ **EINFACHHEIT¹
FLEXIBILITÄT¹
THERAPIETREUE²**

PHAT/INC/0513/00061

1. INCIVO® - Fachinformation 2. Sievert W et al. J Hepatol 2013; 58(Suppl 1): S373

Janssen-Cilag Pharma GmbH

Fachkurzinformation siehe Seite 38

janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF Johnson & Johnson

Rationale antibiotische Therapie beim Multiorganversagen

J. Bollmann¹, J. Langgartner²

Kurzfassung: Beim kritisch kranken Patient ist die Wahl der antibiotischen Therapie oft schwierig. Nach Einleitung einer (Kombinations-) Therapie nach vermutetem Fokus, Erreger und lokalem Resistenzspektrum stellt sich die Frage der adäquaten Dosierung. Hier sind neben patientenspezifischen Faktoren wie Alter und Adipositas auch die Organdysfunktionen im Rahmen der Sepsis zu beachten. Außerdem sind Pharmakodynamik und -kinetik im Verlauf einer Sepsis zu berücksichtigen. Diese bedingen im Initialstadium oft eine hohe, im Weiteren meist eine täglich anzupassende Dosierung. Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist eine Überdosierung durch verminderte Clearance des Medikamentes, bei Einsatz eines Nierenersatzverfahrens eine Unterdosierung durch Elimination zu vermeiden. Auch einer starken Verminderung der Leberfunktion sollte bei entsprechend metabolisierten Antibiotika eine Dosisreduktion nachfolgen. Ein Drug

Monitoring sollte bei Vorhandensein immer eingesetzt werden und dessen Ausweitung ist unbedingt zu empfehlen.

Schlüsselwörter: antibiotische Therapie, Intensivstation, Sepsis, Niereninsuffizienz, Leberinsuffizienz, Pharmakodynamik, Pharmakokinetik

Abstract: Rational Antibiotic Therapy in Critically Ill Patients with Multiorgan Failure. Careful decision-making in the choice of antibiotic therapy, its dosing, and duration in critically ill patients with multiorgan failure is difficult. A probable focus and supposed pathogen as well as knowledge about local antimicrobial resistance on the one hand and patient-specific factors like age and obesity on the other hand have to be considered. Even if there is a critically ill patient thinking about infectious-source control should not be forgotten.

In addition, it is necessary to know about pharmacokinetics and pharmacodynamics of the selected antibiotics.

Organ dysfunctions change during the different stages of sepsis. Because of the capillary leak in the beginning it often requires a high, later a daily adapted antibiotic therapy. With kidney injury one has to avoid overdose because of limited renal clearance, during renal replacement therapy underdose because of elimination. Liver injury should cause a reduction of antibiotic dose if there is a metabolic pathway in this organ. If drug monitoring is helpful it should be applied. Furthermore, it is advisable to expand drug monitoring whenever possible. **J Gastroenterol Hepatol Erkr 2013; 11 (3): 7–11.**

Key words: antibiotic therapy, intensive care unit, sepsis, kidney injury, liver injury, pharmacokinetics, pharmacodynamics

■ Einleitung

Die richtige Wahl der antibiotischen Therapie gestaltet sich beim Intensivpatienten oft schwierig. Neben der häufigsten nosokomialen Infektion, der Harnwegsinfektion, ist die beatmungsassoziierte Pneumonie die häufigste Infektion beatmeter Patienten auf der Intensivstation. Hierin liegt etwa die Hälfte der auf der Intensivstation eingesetzten Antibiotika begründet [1].

Gesichert ist bisher der Nutzen eines möglichst frühzeitigen Beginns intravenöser antibiotischer Therapie bei schwerer Sepsis (Evidenzgrad 1D) und septischem Schock (Evidenzgrad 1B) [2]. Wie bei jedem anderen Infekt stellt sich zu Beginn die Frage nach dem vermuteten Erreger und Fokus. Doch gerade im Multiorganversagen ist die Wahl des richtigen Antibiotikums bzw. der richtigen Kombinationstherapie nur der Anfang. Die Dauer der Therapie, die Dosierung und Patientenfaktoren wie Adipositas und zunehmendes Alter sind unter Berücksichtigung des Organversagens gesondert zu bewerten.

■ Grundsätzliches

Kritisch krank zu sein ist assoziiert mit einem gewissen Grad an Immunsuppression. Bei geringerer Funktionalität der neutro-

philen Granulozyten und beeinträchtigter Phagozytose steigt die Empfänglichkeit für Infektionen durch nosokomiale Erreger [3]. Immer mehr Intensivpatienten sind in der Immunantwort auch dadurch limitiert, dass eine medikamentöse Immunsuppression (z. B. durch Therapie mit Steroiden), ein Tumorleiden oder auch ein Status nach Transplantation vorliegt.

Patienten im Multiorganversagen sind durch einen langen stationären Aufenthalt gerade im Verlauf durch Infektionen mit multiresistenten Erregern bedroht. Hier gelten grundsätzlich die gleichen Risikofaktoren wie für alle Patienten mit Infektionen, zu denen eine längere Hospitalisierungszeit, der Einsatz der Hämodialyse, die Herkunft aus einer Pflegeeinrichtung und ein vorhergehender Einsatz intravenöser Antibiotika innerhalb der vergangenen 30 Tage zählen [4].

Neben jeglichen Bemühungen einer adäquaten antibiotischen Therapie ist die Sanierung der Infektquelle maßgeblich entscheidend für das Outcome [5].

Manchmal ist es aber auch erforderlich, eine antibiotische Therapie bewusst wieder zu beenden. Die Entscheidung hierzu sollte dann getroffen werden, wenn eine Kontamination oder Kolonisation durch einen Erreger vorliegt. Dies ist nicht einfach zu differenzieren. Insbesondere bei Positivität von nur einer Blutkulturflasche mit einem typischen Hautkeim (z. B. Koagulase-negativer Staphylokokkus) sollte an eine Kontamination gedacht werden. Bei unterschiedlichen Abnahmeorten ist die „time to positivity“ zu berücksichtigen. So kann eine Kolonisation eines Katheters vorliegen, wenn Kulturen nur an einem Abnahmeort positiv werden. In diesem Fall sollte dieser unbedingt entfernt werden. Eine wiederholte Abnahme von Blutkulturen wie bei Endokarditisverdacht kann trotz bereits be-

Eingelangt am 2. Jänner 2013; angenommen nach Revision am 24. Juni 2013; Pre-Publishing Online am 17. Juli 2013

Aus der ¹Medizinischen Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinikum Bonn; ²Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Universitätsklinikum Regensburg, Deutschland

Korrespondenzadresse: Dr. med. Julia Bollmann, Medizinische Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinikum Bonn, D-53127 Bonn, Sigmund-Freud-Straße 25; E-Mail: julia.bollmann@ukb.uni-bonn.de

gonnener antibiotischer Therapie, insbesondere bei klinischen Infektzeichen, helfen, einen Erreger zu detektieren.

Dieser Artikel soll nun eine kurze Antwort auf folgende 4 Fragen geben:

- Wie gestaltet sich die Initialtherapie?
- Welche Rolle spielen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik für die Therapie?
- Wie beeinflusst das Organversagen die Dosierung von Antibiotika?
- Wie kann die antibiotische Therapie überwacht werden?

■ Wie gestaltet sich die Initialtherapie?

Wie bereits erwähnt, ist ein möglichst frühzeitiger Beginn einer intravenösen antibiotischen Therapie bei schwerer Sepsis und septischem Schock [2] eine der wichtigsten Grundlagen zur Verbesserung des Outcomes dieser Patienten. In der Initialtherapie ist die Kenntnis des lokalen Resistenzspektrums in der Klinik und Umgebung wichtig. Meist erfolgt eine breit greifende antibiotische Behandlung im Hinblick auf das lokale Resistenzspektrum. Eine Deeskalation nach Erhalt eines Antibiogramms bei nachgewiesenem Erreger sollte auch beim Patienten im Multiorganversagen erfolgen.

Manchmal ist die doppelte antibiotische Abdeckung eines Keims sinnvoll (z. B. bei Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa*). Hier besteht eine Kombination mehrerer Faktoren, die eine Resistenz bzw. Resistenzentwicklung gegenüber einer Monotherapie begründen. Aufgrund der geringen Permeabilität der bakteriellen Zellmembran existiert bereits eine intrinsische Resistenz. Ferner können durch eine breite genetische Kapazität diverse Resistenzmechanismen durch Änderung von Zellwandstruktur oder Effluxpumpen aktiviert werden. Auch auf chromosomaler Ebene können Mutationen resistenzregulierender Gene erfolgen. Hinzu kommt noch der Gewinn zusätzlicher Resistenzgene von anderen Organismen über Plasmide, Transposons und Bakteriophagen [6].

Eine pauschale Kombinationstherapie ist jedoch nicht immer hilfreich. So konnte die empirische Gabe von Meropenem und Moxifloxacin keine Verbesserung des Outcomes im Vergleich zur Monotherapie mit Meropenem in der schweren Sepsis zeigen [7].

■ Welche Rolle spielen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik für die Therapie?

Antibiotika lassen sich nach ihren pharmakodynamischen Eigenschaften in 2 Gruppen einteilen: Zum einen in solche mit einer konzentrationsabhängigen Wirksamkeit (z. B. Aminoglykoside) und solche mit einer zeitabhängigen Wirksamkeit. Für Betalaktam-Antibiotika (Penicilline, Cephalosporine, Carbapeneme) mit zeitabhängiger Wirksamkeit ist die Zeitdauer, in der die Antibiotikakonzentration oberhalb der minimalen Hemmkonzentration (MHK) des Erregers liegt, entscheidend für eine effektive Wirkung. Eine Erhöhung der Konzentration über das 4–5-Fache der MHK des Erregers hinaus führt hier zu keiner Zunahme der Wirksamkeit. Demnach erscheint eine Dauerinfu-

sion nach initialer Bolusgabe für diese Antibiotika die richtige Dosierung. Nach pharmakokinetischen Studien ist dies zwar ein richtiger Ansatz, klinisch fehlen jedoch entsprechende Daten. Die vorliegenden Reviews konnten bisher keine klinische Überlegenheit einer verlängerten bzw. kontinuierlichen Gabe gegenüber der hochdosierten Bolusgabe nachweisen. Den Grund hierfür sehen die Autoren darin, dass einigen der analysierten Studien wegen geringer Fallzahlen in diesem Zusammenhang eine ausreichende Power fehlt [8, 9]. Zu beachten ist eine fehlende Zulassung der Antibiotika zur kontinuierlichen Gabe mit Ausnahme von Doripenem mit einer Infusionszeit von 4 Stunden beim kritisch kranken Patienten. In diesem Zusammenhang muss auch die teilweise begrenzte Haltbarkeit hergestellter Lösungen entsprechend berücksichtigt werden.

Die Pharmakokinetik wird im Gegensatz zur Pharmakodynamik beim kritisch kranken Patienten vor allem von Patientenfaktoren beeinflusst. Dem zugrunde liegt eine Erhöhung des Verteilungsvolumens im Rahmen des „capillary leak“ in der hyperdynamen Phase der Sepsis. Bei gleicher Dosierung sinkt so der erzielte Spitzenspiegel; die Halbwertszeit des Antibiotikums verlängert sich. Initial kann sogar noch eine gesteigerte renale Clearance vorliegen. Beim Nierenversagen kann sich dies in der späteren Phase wieder umkehren. Auch intermittierende und kontinuierliche Nierenersatzverfahren nehmen hier Einfluss [10].

Gerade im septischen Schock sind die Gefäße initial weit, der arterielle Widerstand nimmt ab und das Herzzeitvolumen nimmt zu. Die peripheren Gewebe werden gut durchblutet; die vitalen Organe wie Gehirn und Lunge weniger, was bei einem respiratorischen Infekt zur initialen Unterdosierung führen kann. Im Verlauf nimmt dies deutlich ab, auch der Blutdruck sinkt. Damit kehren sich diese Verhältnisse um. Therapeutische Konzentrationen im peripheren Gewebe können damit möglicherweise nicht mehr erreicht werden. Im Multiorganversagen ist eine erste Ladedosis erforderlich, die dem vergrößerten Verteilungsvolumen Rechnung trägt und beim kritisch Kranken unabhängig von Organdysfunktionen oft höher gewählt werden muss. Ab dem zweiten Therapietag ist dann die Clearance des Antibiotikums im Rahmen der eingeschränkten Organfunktionen zu berücksichtigen [11].

Bei zu erwartendem hohem Verteilungsvolumen in der initialen Phase ist somit eine hohe Initialdosis gerade hydrophiler Antibiotika zu wählen.

Bei der häufig in der Sepsis auftretenden Hypoalbuminämie ist der Anteil gebundenen Arzneistoffes vermindert. Auch supportive Therapien können die Spiegel des Antibiotikums beeinflussen. Klinische Daten bezüglich der Bindung von Antibiotika und Beeinflussung der Wirkspiegel in Abhängigkeit von einer zeitgleichen oder zeitversetzten Substitution von Humanalbumin liegen nicht vor. Durch ständige Veränderungen im Verlauf der Sepsis wäre ein Drug Monitoring wünschenswert.

Ein therapeutisches Monitoring mittels Blutkonzentrationsmessungen des Wirkstoffes ist aber möglicherweise bei Antibiotika, die sich im Gewebe anreichern, wie z. B. Makroliden, nicht sinnvoll [12]. Aktuell ist eine tägliche Reevaluation und Anpassung der Dosierung meist die einzige Möglichkeit, den klinischen Veränderungen des Patienten Rechnung zu tragen.

■ Wie beeinflusst das Organversagen die Dosierung von Antibiotika?

Niereninsuffizienz und Nierenversagen

Das akute Nierenversagen (ANV) des kritisch kranken Patienten ist am häufigsten durch ein septisches Geschehen verursacht. Zusätzlich sind schwere Dysfunktionen der Organe häufiger und die Mortalitätsrate höher als beim nichtseptischen ANV [13]. Somit wird eine adäquate antibiotische Therapie hier noch wichtiger.

Für die meisten Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion gibt es Leitlinien zur Dosierung. Hierbei wird vor allem die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) chronisch niereninsuffizienter und dialysepflichtiger Patienten berücksichtigt. Die hydrophilen Antibiotika werden oft unverändert renal ausgeschieden. Doch auch lipophile Antibiotika können nach Verstoffwechselung Metabolite bilden, die renal eliminiert werden. Dementsprechend wird eine Dosisanpassung erforderlich. Diese erfordert eine Abschätzung der Restfunktion der Niere, wozu die Kreatinin-Clearance nach Cockcroft und Gault oder nach MDRD2-Formel ermittelt oder im Sammelurin über 24 Stunden bestimmt werden kann. Im Routinelabor sind diese Werte heute am Abnahmetag zu bekommen bzw. zu berechnen. Eine relevante Verminderung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) < 50 % erfordert bei einem gleichzeitig nicht renal eliminierten Antibiotikumsanteil von 50 % eine Dosisanpassung. Neben Informationen aus der Fachinformation kann die von Dettli bereits in den 1960er-Jahren beschriebene Proportionalitätsregel herangezogen werden, mit der er zeigen konnte, dass sich die Clearance eines eingesetzten Antibiotikums linear zur Kreatinin-Clearance verhält. Somit kann der prozentuale Anteil der erforderlichen Dosisreduktion oder der Verlängerung des Dosierungsintervalls vorausgesagt werden. Um eine Verminderung des Spitzenspiegels auszuschließen, kann die Halbierungsregel nach Kunin genutzt werden. Der Kumulationskinetik entsprechend wird eine hohe Anfangsdosis eingesetzt; in der Folge reicht dann die halbe Anfangsdosis zur Erhaltung mit gleichen Spitzenspiegeln bei höheren Talspiegeln. Zur weiteren Optimierung kann mithilfe der nach Dettli geschätzten individuellen Ausscheidungskapazität und Eliminationshalbwertszeit die individuelle Elimination eines Antibiotikums berechnet werden. Dann kann entsprechend die Erhaltungsdosis reduziert, das Dosierungsintervall verlängert werden oder eine Kombination aus beidem erfolgen.

Beim kritisch Kranken ist das Nierenersatzverfahren oft divergent zur intermittierenden Hämodialyse. Die Unterschiede im angewendeten Verfahren, Ultrafiltrationsrate, Blutflussrate und auch das Material der Membran des Häofilters sind zu berücksichtigen. Außerdem muss eine Restfunktion der Niere trotz möglicher kontinuierlicher Nierenersatztherapie angenommen werden, wenn außer einem ANV auch z. B. eine Volumenkontrolle nach Massentransfusion oder eine Temperaturdysregulation eine Indikation zur Nierenersatztherapie stellen [14]. Dosierungsschemata sind hier oft nur als Orientierung für die klinische Praxis zu sehen. Die Gefahr einer Unterdosierung mit Therapieversagen in der Folge ist ungleich höher als bei eingeschränkter Nierenfunktion, da die meisten Antibiotika über das Nierenverfahren relevant eliminiert werden.

Außerdem sollten Antibiotika mit einer konzentrationsabhängigen Wirksamkeit vor und Antibiotika mit einer zeitabhängi-

gen Wirksamkeit am Ende einer Dialysetherapie verabreicht werden, um den pharmakodynamischen Eigenschaften der Antibiotika gerecht zu werden.

Leberinsuffizienz

Lebertoxische Antibiotika sollten natürlich vermieden werden, egal, ob eine Lebererkrankung bekannt ist oder im Rahmen des Multiorganversagens neu auftritt. Meist finden viele Metabolisierungsprozesse in der Leber statt. Dies gilt aber nicht allein für die eingesetzte antibiotische Therapie, sondern auch für viele andere Medikamente, die der Patient noch zusätzlich erhält. Somit ist hier immer der Gesamtüberblick über alle Medikamente erforderlich.

Die Metabolisierung kann in 2 Phasen eingeteilt werden: In der ersten Phase in den hepatischen Cytochromen kommt es zu verschiedenen Oxidations- und Reduktionsvorgängen. Die nicht obligat folgende zweite Phase aus Glucuronsäure-Konjugation, Aminosäure-Konjugation, Sulfatierung und/oder Acetylierung führt zu hydrophilen Metaboliten, die über die Niere ausgeschieden werden müssen. Letztere kann auch ohne vorangegangene erste Phase ablaufen. Bei Verschlechterung der Leberfunktion wird die erste Phase schneller negativ beeinflusst als die zweite. Hier ist zu beachten, dass letztendlich erst bei einer Funktionseinschränkung von etwa 90 % eine signifikante Einschränkung der Metabolisierung der Leber besteht [15].

Auch Antibiotika selbst können lebertoxisch sein. Es handelt sich hierbei jedoch um seltene Vorkommnisse, die meist klinisch asymptomatisch bleiben und nur mit einer gering veränderten Leberfunktion einhergehen [16]. Dennoch gibt es bei fast allen Antibiotikaklassen beschriebene Einzelfälle von schwerster Hepatotoxizität, die bis zum Leberversagen reichen. Unter Abwägung von zu erwartendem Benefit und Risiko ist eine antibiotische Therapie unter Berücksichtigung von Patientenfaktoren und Auswahl eines entsprechenden Antibiotikums einzusetzen. Ganz wesentlich ist hier, den Erreger adäquat zu therapieren [17].

Multiorganversagen

Im Multiorganversagen müssen die Funktionseinschränkungen der einzelnen Organe im Gesamtkontext gesehen werden: So ist z. B. die Halbwertszeit von Ciprofloxacin im Nierenversagen verlängert; bei gleichzeitigem Leberversagen kommt es zu einer weitaus massiveren Verlängerung der Halbwertszeit [18].

■ Wie kann die antibiotische Therapie überwacht werden?

Das Therapieansprechen muss nicht nur klinisch, sondern idealerweise auch objektiv beurteilt werden. Auch hier entstehen im Multiorganversagen weitere Probleme. Ein klinisches Ansprechen z. B. im Sinne einer Entfieberung zu sehen, ist unter dem Einsatz einer kontinuierlichen Hämofiltration/-dialyse nahezu unmöglich. Eine Reduktion der als Antwort auf eine bakterielle Infektion erhöhten Procalcitonin-Sekretion kann hier hilfreich sein. Hier sind jedoch serielle Messungen erforderlich, um den Antibiotikaeinsatz sinnvoll zu reduzieren [19].

Nicht jeder Patient im Multiorganversagen auf der Intensivstation hat bei klinischem Verdacht auch eine Infektion; beim systemischen inflammatorischen Response-Syndrom (SIRS) liegen oft auch ohne Infekt multiple Organdysfunktionen vor. Mikrobiologisch kann in 30 % der Fälle kein Erreger gefunden werden. Außerdem werden auch Erreger gefunden, die allein einer Kolonisation entsprechen [1, 20].

Zusammenfassung

Im Multiorganversagen ist die Auswahl des richtigen Antibiotikums zunächst nicht anders als beim nicht kritisch kranken Patienten. Entsprechend dem Fokus muss ein dem vermuteten Erreger entsprechendes Antibiotikum bzw. eine Kombination erwogen werden, die dem lokalen Resistenzspektrum Rechnung trägt. Wo immer es möglich ist, muss an eine Fokus-sanierung gedacht werden.

Auf der Intensivstation sind immer häufiger multiresistente Keime zu finden. Hier gilt es, durch entsprechende hygienische Maßnahmen Übertragungen derselben vorzubeugen.

Zur adäquaten Therapie muss eine Dosisanpassung an den individuellen Patienten erfolgen. Durch Berücksichtigung von Pharmakodynamik und -kinetik kann eine weitere Optimierung erzielt werden. Bei Niereninsuffizienz sollte eine Über-, während eines Nierenersatzverfahrens insbesondere eine Unterdosierung vermieden werden. Erst bei einer starken Einschränkung der Leberfunktion muss die Dosierung angepasst werden.

Sofern vorhanden, sollte immer ein Drug Monitoring zur Überwachung der antibiotischen Therapie herangezogen werden.

Interessenkonflikt

Es besteht keinerlei Interessenkonflikt.

Relevanz für die Praxis und Fragen

- Initial ist beim kritisch kranken Patienten eine antibiotische Ladedosis zu verabreichen, die das erhöhte Verteilungsvolumen zu Beginn der Sepsis berücksichtigt.
- Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist eine Anpassung der antibiotischen Therapie in Abhängigkeit der Clearance erforderlich und mithilfe der Ausscheidungskapazität und Eliminationshalbwertszeit zu berechnen.
- Eine Unterdosierung ist während einer Dialysetherapie zu vermeiden. Hier sollten Antibiotika mit einer konzentrationsabhängigen Wirksamkeit vor und Antibiotika mit einer zeitabhängigen Wirksamkeit am Ende einer Dialysetherapie verabreicht werden.
- Bei einer Leberinsuffizienz ist eine Dosisreduktion der antibiotischen Therapie erst bei einer Funktionseinschränkung von etwa 90 % erforderlich.

1. Bei einem septischen Patienten soll eine antibiotische Therapie begonnen werden. Welche Aussagen treffen zu?

- a) Das lokale Resistenzspektrum spielt initial keine Rolle, da immer ein möglichst breites Erregerspektrum durch die antibiotische Therapie abgedeckt wird.
- b) Bei Nachweis eines Erregers und Erhalt des Antibiogramms ist eine Deeskalation anzustreben.
- c) In der beginnenden Sepsis ist das Verteilungsvolumen erhöht.
- d) Als häufigster Fokus beim hospitalisierten Patienten findet man Katheterinfektionen.
- e) Eine Sanierung der Infektquelle sollte, wenn es möglich ist, immer erfolgen.

2. Pharmakodynamik und Pharmakokinetik spielen bei der antibiotischen Therapie eine wichtige Rolle. Welche Aussagen treffen zu?

- a) Eine verlängerte Infusionsdauer ist bisher nur für Dörpenem zugelassen und somit auch nur bei dessen Einsatz sinnvoll.
- b) Penicilline und Cephalosporine sollten so dosiert werden, dass eine Konzentration über mindestens das 10-Fache der MHK des Erregers garantiert ist.
- c) Die Haltbarkeit von hergestellten Lösungen ist begrenzt, was bei einer längeren Infusionsdauer von Antibiotika berücksichtigt werden muss.
- d) Bei Makroliden ist ein therapeutisches Monitoring mittels Blutkonzentrationsmessung hilfreich.
- e) Die Pharmakodynamik wird im Gegensatz zur -kinetik beim kritisch kranken Patienten vor allem von Patientenfaktoren beeinflusst

3. Eine Einschränkung der Nierenfunktion ist bei vielen Patienten auf der Intensivstation zu beobachten. Welche Aussagen treffen zu?

- a) Auch eine Massentransfusion oder erschwertes Volumenmanagement kann auf der Intensivstation ein Nierenersatzverfahren erforderlich machen.
- b) Auf der Intensivstation hat ein akutes Nierenversagen nur sehr selten seine Ursache in der Sepsis.
- c) Beim Einsatz lipophiler Antibiotika muss trotzdem eine eingeschränkte Nierenfunktion beachtet werden, wenn hydrophile Metabolite gebildet werden.
- d) Antibiotika mit einer konzentrationsabhängigen Wirksamkeit sollten vor und Antibiotika mit einer zeitabhängigen Wirksamkeit am Ende einer Dialysetherapie verabreicht werden.
- e) Eine relevante Verminderung der GFR < 30 % erfordert bei gleichzeitig nicht renal eliminiertem Antibiotikumsanteil von 70 % eine Dosisanpassung.

Lösung:
siehe Impressum

Literatur:

1. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. JAMA 1995; 274: 639–44.
2. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al.; International Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee; American Association of Critical-Care Nurses; American College of Chest Physicians; American College of Emergency Physicians; Canadian Critical Care Society; European Society of

Clinical Microbiology and Infectious Diseases; European Society of Intensive Care Medicine; European Respiratory Society; International Sepsis Forum; Japanese Association for Acute Medicine; Japanese Society of Intensive Care Medicine; Society of Critical Care Medicine; Society of Hospital Medicine; Surgical Infection Society; World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. 2008. Crit Care Med 2008; 36: 296–327.

3. Boomer JS, To K, Chang KC, et al. Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure. JAMA 2011; 306: 2594–605.

4. American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 388–416.

5. Koperka T, Schulz F. Relaparotomy in peritonitis: prognosis and treatment of patients with persisting intraabdominal infection. World J Surg 2000; 24: 32–7.

6. Lambert PA. Mechanisms of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. J R Soc Med 2002; 95 (Suppl 41): 22–6.

7. Brunkhorst FM, Oppert M, Marx G, et al. Effect of empirical treatment with moxi-

floxacin and meropenem vs meropenem on sepsis-related organ dysfunction in patients with severe sepsis. JAMA 2012; 307: 2390–9.

8. Mohd Hafiz AA, Staatz CE, Kirkpatrick CM, et al. Continuous infusion vs. bolus dosing: implications for beta-lactam antibiotics. Minerva Anestesiol 2012; 78: 94–104.

9. Roberts JA, Webb S, Paterson D, et al. A systematic review on clinical benefits of continuous administration of [beta]-lactam antibiotics. Crit Care Med 2009; 37: 2071–8.

10. Gonçalves-Pereira J, Póvoa P. Antibiotics in critically ill patients: a systematic review of the pharmacokinetics of β -lactams. Crit Care 2011; 15: R206.

11. Ulldemolins M, Roberts JA, Lipman J, et al. Antibiotic dosing in multiple organ dysfunction syndrome. Chest 2011; 139: 1210–20.

12. Drusano GL. Infection site concentrations: their therapeutic importance and the macrolide and macrolide-like class of antibiotics. Pharmacotherapy 2005; 25: 150S–158S.

13. Bagshaw SM, George C, Bellomo R. Early acute kidney injury and sepsis: a multi-centre evaluation. Crit Care 2008; 12: R47.

14. Choi G, Gomersall CD, Tian Q, et al. Principles of antibacterial dosing in renal

replacement therapy. Blood Purif 2010; 30: 195–212.

15. Park GR. Molecular mechanisms of drug metabolism in the critically ill. Br J Anaesth 1996; 77: 2–49.

16. Thiim M, Friedman LS. Hepatotoxicity of antibiotics and antifungals. Clin Liver Dis 2003; 7: 381–99.

17. Andrade RJ, Tulkens PM. Hepatic safety of antibiotics used in primary care. J Antimicrob Chemother 2011; 66: 1431–46.

18. Wallis SC, Mullany DV, Lipman J, et al. Pharmacokinetics of ciprofloxacin in ICU

patients on continuous veno-venous haemodiafiltration. Intensive Care Med 2001; 27: 665–72.

19. Stolz D, Smyrnis N, Eggimann P, et al. Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in ventilator-associated pneumonia: a randomised study. Eur Respir J 2009; 34: 1364–75.

20. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multi-centre cohort study. Intensive Care Med 2002; 28: 108–21.

Dr. med. Julia Bollmann

Geboren 1983. Medizinstudium in Magdeburg und Regensburg. Dort experimentelle Doktorarbeit zum Thema „Östrogenabhängige Regulation der Expression des Gens icb-1 in verschiedenen gynäkologischen Malignomen“, Abschluss Summa cum laude. 2010–2012 Assistenzärztin an der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Universitätsklinik Regensburg. Seit 2012 an der Medizinischen Klinik I, Universitätsklinik Bonn.



Die CED-Welt von HUMIRA®

Eine ganze Welt an Möglichkeiten.

Bei...

- mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn¹
- schwerem pädiatrischem Morbus Crohn¹
- mittelschwerer bis schwerer Colitis Ulcerosa¹



HUMIRA 10 YEARS*
adalimumab



¹ Fachinformation HUMIRA®, Stand November 2012 | ATHUG130074-13022013

* 10 Jahre bezieht sich auf HUMIRA® EMA Erstzulassung in der Rheumatologie im September 2003

Fachkurzinformation siehe Seite 23

Hämorrhoiden: Wann operieren?

S. Kersting, E. Karsten, E. Berg

Kurzfassung: Eine Therapie vergrößerter Hämorrhoiden ist nur dann erforderlich, wenn eine entsprechende Beschwerdesymptomatik vorliegt. Die Form der Therapie hängt vom Schweregrad der Erkrankung ab. Abhängig von der Größe, Prolapsneigung und Möglichkeit einer spontanen oder digitalen Reposition unterteilt man das Hämorrhoidenleiden nach Goligher in 4 Schweregrade.

Im Hinblick auf die optimale Hämorrhoidentherapie ist ein Stufenkonzept anzustreben mit den 3 Stufen (1) konservative Therapie, (2) minimalinvasive/interventionelle Therapie und (3) operative Therapie. Unabhängig vom Schweregrad des Hämorrhoidenleidens bildet die Grundlage einer jeden Hämorrhoidenbehandlung zunächst eine Basistherapie mit konservativen Maßnahmen (Stufe 1). Aber auch bei höheren Schweregraden führt eine konservative Basistherapie häufig zu einer Besserung der Beschwerden. Ist dies nicht der Fall, so stellen bei Hämorrhoiden mit niedrigem Schweregrad (Grad 1 und 2) inter-

ventionelle und minimalinvasive Verfahren eine sinnvolle Therapieoption dar (Stufe 2). Die Indikation zur Operation (Stufe 3) ist v. a. bei einem höhergradigen Hämorrhoidenleiden (Grad 3–4) und entsprechender Symptomatik indiziert, da hier die in den Stufen 1 und 2 genannten Therapieoptionen meistens nicht ausreichend sind.

Schlüsselwörter: Hämorrhoidentherapie, Hämorrhoidektomie, Sklerosierung, Gummibandligatur, Hämorrhoidalprolaps

Abstract: Hemorrhoids: When To Operate?

Treatment for enlarged hemorrhoids is necessary when the patient experiences symptoms. The type of treatment depends on the severity of the disease. The Goligher classification assigns hemorrhoids to 4 degrees of severity, depending on their size, tendency to prolapse, and the likelihood of spontaneous or manual reduction of a prolapse.

For optimal treatment of hemorrhoids, a 3-level approach with the following stages has been

proposed: (1) conservative therapy, (2) minimally invasive/interventional therapy, (3) and surgical therapy. Independently of the severity of the disease, conservative procedures (stage 1) represent the foundation for every form of hemorrhoid treatment. Even in more severe conditions, conservative treatment often leads to symptomatic improvement. If this does not occur, then interventional and minimally invasive procedures (stage 2) represent a reasonable option for treating less severe hemorrhoids (degrees 1 and 2).

Surgery should be performed in third- or fourth-degree hemorrhoids that present with specific symptoms, as conservative and minimally invasive/interventional treatment options are not sufficient in such cases. **J Gastroenterol Hepatol Erkr 2013; 11 (3): 12–6.**

Key words: treatment of hemorrhoids, hemorrhoidectomy, sclerotherapy, rubber band ligation, prolapse of hemorrhoids

■ Einleitung

Mit einer Inzidenz von 36 % der Gesamtbevölkerung [1] ist das Hämorrhoidenleiden eine der häufigsten Erkrankungen des unteren Gastrointestinaltraktes. Nicht immer korreliert das Beschwerdebild mit der Größe der Hämorrhoiden. Das häufigste Symptom sind perianale Blutabgänge, v. a. bei und nach dem Stuhlgang. Weitere typische Symptome sind Nässen, Stuhlschmierer, Juckreiz und ein Analekzem. Ursache hierfür ist meist eine Störung der Feinkontinenz durch den vergrößerten Hämorrhoidalplexus. Mit zunehmender Größe der Hämorrhoiden beschreiben die Patienten nicht selten ein Druck- oder Fremdkörpergefühl am After. Auch Stuhlentleerungsstörungen können auftreten. Starke Schmerzen sind für das Hämorrhoidenleiden eher untypisch und sprechen für eine Inkarzeration oder Thrombosierung des Hämorrhoidalplexus oder für eine andere Erkrankung des Anus oder Analkanals (z. B. Abszess oder Fissur). Ebenfalls schmerzhaft ist die perianale Thrombose (Abb. 1). Diese wird häufig mit dem Hämorrhoidenleiden verwechselt. Es handelt sich hierbei um einen bläulich-roten Knoten, der einem Blutgerinnsel in den oberflächlichen Venen am After entspricht.

Von einem Hämorrhoidenleiden spricht man bei Vorliegen einer Hyperplasie des Corpus cavernosum recti verbunden mit

einer analen Beschwerdesymptomatik. Bei der Entstehung des Hämorrhoidenleidens spielen verschiedenste Faktoren eine Rolle. Die genaue Pathophysiologie der Erkrankung ist allerdings bis heute nicht vollständig geklärt. Chronische Verstopfung mit starkem Pressen beim Stuhlgang und ein erhöhter intraabdomineller Druck wie z. B. bei der Schwangerschaft oder bei Adipositas können die Entstehung des Hämorrhoidenleidens begünstigen. Aber auch rezidivierende Diarrhöen, ballaststoffarme Ernährung, scharfe Gewürze und Alkoholkonsum gelten als Risikofaktoren [2]. Des Weiteren wird der Einfluss folgender Faktoren kontrovers diskutiert: vaskuläre Hyperplasie [3], hoher Tonus des M. sphincter ani internus [4], degenerative Prozesse im Bindegewebe [5], gestörter venöser Abstrom durch ein Tiefertreten der Hämorrhoiden in den Analkanal [6] sowie eine Funktionsstörung arteriovenöser Shunts in den



Abbildung 1: Perianale Thrombose.

Eingelangt am 29. November 2012; angenommen nach Revision am 19. März 2013; Pre-Publishing Online am 2. April 2013

Aus der Abteilung für Koloproktologie, Prosper-Hospital, Recklinghausen, Deutschland

Korrespondenzadresse: Dr. med. Eugen Berg, Abteilung für Koloproktologie, Prosper-Hospital, D-45669 Recklinghausen, Mühlenstraße 27; E-Mail: eugen.berg@prosper-hospital.de

Hämorrhoiden [3]. Ob es nun wirklich einen einzelnen auslösenden Mechanismus der Erkrankung gibt oder ob es sich um eine multifaktorielle Genese handelt, ist derzeit noch unklar.

■ Therapie des Hämorrhoidenleidens

Eine Therapie vergrößerter Hämorrhoiden ist nur dann erforderlich, wenn eine entsprechende Beschwerdesymptomatik vorliegt. Die Therapie des Hämorrhoidenleidens ist mannigfaltig. Ein Großteil der Patienten wird konservativ behandelt. Zirka 10–20 % der Patienten mit einem Hämorrhoidenleiden werden operiert. Dies entspricht in Deutschland einer Anzahl von 40.000–50.000 Hämorrhoidenoperationen im Jahr [7].

Untherapiert verläuft die Krankheit häufig progredient. Die Form der Therapie hängt vom Schweregrad der Erkrankung ab. Abhängig von der Größe, Prolapsneigung und Möglichkeit einer spontanen oder digitalen Reposition unterteilt man das Hämorrhoidenleiden nach Goligher in 4 Grade (Abb. 2) [8]. Im Hinblick auf die optimale Hämorrhoidentherapie ist ein Stufenkonzept anzustreben mit den 3 Stufen (1) konservative Therapie, (2) minimalinvasive/interventionelle Therapie und (3) operative Therapie (Abb. 3).

Stufe 1: Konservative Therapie einschließlich Phytotherapeutika und Methoden der alternativen bzw. komplementären Medizin

Grundsätzlich werden Gewichtsreduktion, Änderungen des Lebensstils mit mehr Bewegung (Schwimmen, Beckenbodengymnastik), eine Ernährungsumstellung auf ballaststoffreiche Kost und Vermeidung scharfer Gewürze sowie von Genussmitteln (Kaffee, Alkohol und Nikotin) empfohlen [9–11]. Eine Hydrotherapie mit 2–3 Sitzbädern pro Tag (mit Kamille) kann bei leichten Verläufen unterstützend wirken [10, 12]. Durch lokale Therapie in Form von Salben und Suppositorien, welche häufig eine Kombination unterschiedlicher Inhaltsstoffe (z. B. Lokalanästhetika, Kortikosteroide, Antibiotika, Antiphlogistika, Vasodilantien, Vasopressoren, Muskelrelaxantien)

enthalten, kann eine zeitweise Linderung von akuten Beschwerden wie Schmerz oder Blutung erreicht werden [13–15].

Phytotherapeutisch werden überwiegend Salben, Suppositorien und Tabletten eingesetzt, die Extrakte der Zaubernuss (*Hamamelis virginiana*), der Rosskastanie (*Aesculus hippocastanum*), von Aloe vera, Tigergras (*Centella asiatica*), Mäusedorn (*Ruscus aculeatus*), Pantoffelstrauch (*Cissus quadrangularis* L.) und Wolfsmilchgewächsen (*Euphorbia*) enthalten [10, 12, 16–20]. Darüber hinaus werden auch Bioflavonoide, wie Diosmin, oligomere Proanthocyanidinkomplexe und Hesperidin (Daflon) angewendet [10–12, 20–22]. Auf topisch verabreichte Phytotherapeutika sprechen Symptome wie Blutungen, das anogenitale Syndrom oder die Proctalgia fugax meist nicht an. Zudem schwanken Symptome häufig, kehren oft nach kurzer Zeit zurück und zudem stoppen diese Therapeutika die Progredienz nicht [9]. Topische Phytotherapeutika sind daher nur in den Anfangsstadien bei Juckreiz, Brennen, Schmerzen sowie zur Behandlung von Thrombosen der Perianalvenen und des Plexus haemorrhoidalis indiziert. Mit *Euphorbia-prostrata*-Tabletten können hingegen Blutungen reduziert, der Juckreiz und der anale Diskomfort bekämpft werden [19]. Topisch angewendete Aloe vera scheint nach einer Hämorrhoidektomie zwar die Wundheilungsphase zu verkürzen, eine evidenzbasierte Empfehlung gibt es dennoch nicht [17]. Auch die Anwendung von *Cissus quadrangularis* L. und Daflon zeigt gegenüber Placebo in frühen Hämorrhoidenstadien keine Vorteile [20]. Bioflavonoide entfalten vor allem phlebotonische Aktivitäten, sie wirken entzündungshemmend und vaskuloprotektiv, weshalb sie sich allgemein zur Bekämpfung der Hämorrhoidensymptomatik gut eignen [12, 21–23]. Insbesondere bei Schwangeren scheint Daflon eine sinnvolle Alternative zu chirurgischen Eingriffen darzustellen [12]. Die genannten Phytotherapeutika sind vor allem deshalb generell als frühe nichtinvasive Therapien zu empfehlen, da sie zeitraubende und kostenintensive Komplikationen mindern helfen [12].

Auch die Traditionelle Chinesische Medizin (TCM) hält mehrere Optionen zur Behandlung von Hämorrhoiden bereit, die sich jedoch überwiegend gegen die Blutungssymptomatik richten. Diesbezüglich scheinen sich vor allem Fuhuang- und Zhi-ran-xiao-Tabletten als erfolgreich zu erweisen [24, 25]. Evidenz-

Grad 1	Nur proktoskopisch sichtbare Hämorrhoiden ohne Prolaps	
Grad 2	Prolaps bei der Defäkation, spontane Reposition nach der Defäkation	
Grad 3	Reponibler Prolaps	
Grad 4	Irreponibler Analprolaps	

Abbildung 2: Stadieneinteilung des Hämorrhoidalleidens nach Goligher [8].

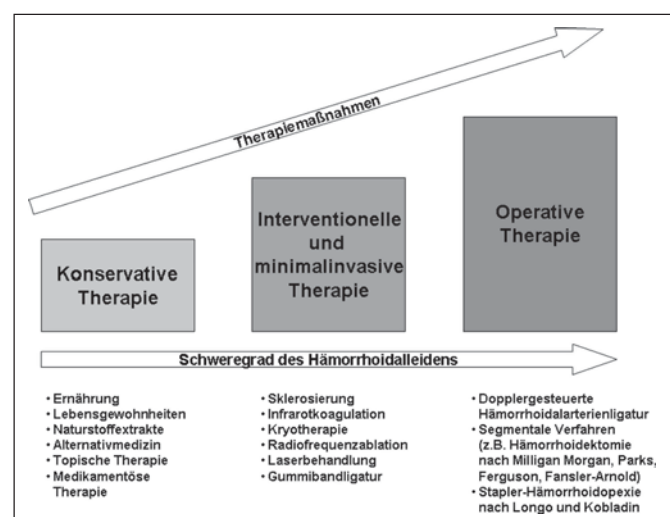


Abbildung 3: Stufenkonzept der Hämorrhoidentherapie.

basierte Vorteile lassen chinesische Kräuter im Hinblick auf Blutungen dennoch nicht erkennen [26]. Manche dieser Kräuter (*Radix sanguisorbae*, *Radix rehmanniae*, *Fructus sophorae*, *Radix angelicae sinensis*, *Radix scutellariae*) vermögen jedoch hämorrhoidale Symptome zu erleichtern [26]. Die elektrochemische Anwendung von Kupferionen zeigt sowohl bei Blutungen als auch beim Prolaps von Hämorrhoiden eine gute Erfolgsrate [27]. Schmerzen scheinen sich mit der kombinierten Elektroakupunktur der beiden Punkte Chengshan (BL 57) und Changqiang (GV 1) erfolgreich therapieren zu lassen [28]. Als einfach anwendbare, sichere und kostengünstige Methode mit einer hohen und raschen Erfolgsquote bei fortgeschrittenem Hämorrhoidenstadium (Grad 3) wird die Injektionstherapie von Xiao Zhi Ling beschrieben, einer Mischung aus Gallapfel-extrakt (*Galla chinensis*), Alaun, Natriumcitrat und Dextran [29, 30].

Stufe 2: Interventionelle und minimalinvasive Therapie

Die gängigsten Methoden sind derzeit die Sklerosierung und die Gummibandligatur. Die Sklerosierung erfolgt durch submuköse Injektion von Sklerosierungsmittel oberhalb der Hämorrhoiden (Technik nach Blanchard [31]) oder direkt in die Hämorrhoiden (Technik nach Blond [32]). Bei der Gummibandligatur (GBL) wird ein Gummiring über die Basis der Hämorrhoiden gelegt, sodass die Durchblutung der Hämorrhoiden abgeschnürt wird (so genannte Barron-Ligatur [33]). Zusätzlich kann noch Sklerosierungslösung in den Knoten gespritzt werden. Der Hämorrhoidenknoten wird nekrotisch und fällt nach 7–14 Tagen mitsamt dem Gummiband ab.

Weitere, weniger verbreitete Methoden sind die Infrarotkoagulation, Kryotherapie, Radiofrequenzablation und Laserbehandlung. Ziel dieser Methoden ist es, einen lokalen Proteinzerfall und eine Nekrosebildung im Bereich der vergrößerten Hämorrhoiden hervorzurufen [34]. Aufgrund der Gefahr schwerer Schleimhautnekrosen wird die Kryotherapie in einem aktuellen österreichischen Konsensusbericht zur Therapie des Hämorrhoidenleidens als obsolet abgelehnt [35]. Bei den anderen Methoden fehlen derzeit noch Langzeitergebnisse.

Stufe 3: Operative Therapieverfahren

Ein minimalinvasives und nichtresezierendes Verfahren zur operativen Therapie des Hämorrhoidenleidens ist die dopplergesteuerte Hämorrhoidalarterienligatur (HAL). Aufgrund hoher Anschaffungskosten und des methodischen Aufwands ist das Verfahren noch nicht sehr verbreitet. Eine klare Bewertung der Methode ist schwierig, da Langzeitergebnisse noch nicht vorliegen. Das Verfahren wurde 1995 von Morinaga et al. [36] eingeführt. Über ein spezielles Proktoskop mit eingebauter Dopplersonde werden die Hämorrhoidalarterien mit der Dopplersonde lokalisiert und anschließend mit einer Umstechungsligatur unterbunden. Zusätzlich kann der Hämorrhoidenknoten durch Schleimhautraffung und das Verknoten einer spiralig ausgeführten longitudinalen Naht nach kranial reponiert werden (so genanntes Recto-Anal-Repair [RAR]) [37].

Bei den resezierenden Verfahren der operativen Hämorrhoidentherapie wird generell zwischen segmentalen und zirkulären Verfahren sowie zwischen offenen und geschlossenen Verfahren unterschieden. Bei den segmentalen Verfahren wird das

überschüssige Hämorrhoidengewebe entfernt und die zugehörige Hämorrhoidalarterie ligiert. Bei den offenen Verfahren bleiben die Exzisionswunden anschließend offen, damit Wundsekret ablaufen kann. Die Operation nach Milligan-Morgan [38] zählt zu den offenen Verfahren und ist die am häufigsten angewendete operative Technik [39]. Eine plastische Rekonstruktion mit komplettem oder teilweisem Wundverschluss erfolgt bei den geschlossenen Verfahren (Hämorrhoidektomie nach Parks [40], Ferguson [41] und Fansler-Arnold [7]).

Das gängige zirkuläre Verfahren ist die Stapler-Hämorrhoidopexie (SHP), erstmalig 1981 von Kobladin et al. [42] beschrieben und von Longo modifiziert [43]. Es handelt sich hierbei um ein geschlossenes Verfahren, bei dem mithilfe eines Zirkularstaplers oral des Hämorrhoidalplexus eine Schleimhautmanschette entfernt wird. Hierdurch werden die Hämorrhoiden an ihren ursprünglichen Ort reponiert, wodurch der venöse Abstrom gebessert wird und der Hämorrhoidalplexus abschwillt. Im Unterschied zu den segmentalen Verfahren ist die Indikation für die SHP auf zirkuläre Hämorrhoiden beschränkt. Für segmentale Befunde sowie für den fixierten Analprolaps bei Hämorrhoiden 4. Grades ist das Verfahren nicht geeignet [35].

■ Fazit: Wann operieren?

Unabhängig vom Schweregrad des Hämorrhoidenleidens bildet die Grundlage einer jeden Hämorrhoidenbehandlung zunächst eine Basistherapie mit konservativen Maßnahmen (Stufe 1). Am häufigsten treten Hämorrhoiden 1. Grades auf, deren Beschwerden (Juckreiz, Brennen, Blutungen, Schmerzen) sich konservativ oder mit alternativen Methoden oft gut behandeln lassen [9, 10]. Aber auch bei höheren Schweregraden führt eine konservative Basistherapie häufig zu einer Besserung der Beschwerden. Ist dies nicht der Fall, so stellen bei Hämorrhoiden mit niedrigem Schweregrad (Grad 1 und 2) interventionelle und minimalinvasive Verfahren eine sinnvolle Therapieoption dar (Stufe 2). Das Therapieprinzip dieser Verfahren liegt darin, dass ein Entzündungsreiz gesetzt wird, der zur Narbenbildung und anschließenden Schrumpfung der Hämorrhoidalpolster führt [35]. Die Indikation zur Operation (Stufe 3) besteht bei Hämorrhoiden 1. und 2. Grades dann, wenn die konservative Therapie sowie interventionelle und minimalinvasive Verfahren zu keiner ausreichenden Besserung der Beschwerden geführt haben. Eine Operationsindikation für diese Grade des Hämorrhoidenleidens besteht hauptsächlich dann, wenn die Blutungssymptomatik im Vordergrund steht (z. B. bei Patienten unter Antikoagulation oder homosexuelle Männer). Ebenso ist die Operation bei einem höhergradigen Hämorrhoidenleiden (Grad 3–4) und entsprechender Symptomatik indiziert, da hier die in den Stufen 1 und 2 genannten Therapieoptionen meistens nicht ausreichend sind.

Generell sollte die Hämorrhoidektomie unter elektiven Bedingungen durchgeführt werden. Da es gelegentlich postoperativ zu Komplikationen wie z. B. Harnverhalt und Nachblutung kommen kann, werden v. a. die resezierenden operativen Eingriffe an vielen Zentren unter stationären Bedingungen durchgeführt. So sind eine adäquate analgetische Therapie und eine entsprechende Versorgung im Falle möglicher Komplikationen gewährleistet.

Notfalloperationen bei Hämorrhoiden sind nur selten erforderlich. Eine mögliche Notfallindikation stellt die starke Hämorrhoidenblutung dar. Aufgrund der guten arteriellen Blutversorgung kann es bei Hämorrhoiden zu schweren Hb-relevanten Blutungen kommen, die in Einzelfällen auch lebensbedrohlich sein können. Meist ist dies bei Patienten mit eingeschränkter Blutgerinnung der Fall. Häufig führt hier schon eine medikamentöse Optimierung der Blutgerinnung zu einem spontanen Sistieren der Blutung. Ist dies nicht der Fall, so muss die Blutungsquelle operativ umstochen werden oder eine notfallmäßige Hämorrhoidektomie erfolgen.

Beim akuten Hämorrhoidalprolaps (Abb. 4) sollte wenn möglich keine Operation erfolgen. Es handelt sich beim akuten Hämorrhoidalprolaps um eine sehr schmerzhaft Thrombose und Inkarzeration der Hämorrhoiden. Hervorgerufen wird dies häufig durch starkes Pressen oder Erhöhung des intraabdominalen Druckes (z. B. Schwangerschaft). Aufgrund der massiven Schwellung sind die anatomischen Verhältnisse in diesem Stadium schwierig und es besteht die Gefahr einer zu großzügigen Resektion des Anoderms mit konsekutiver Analstenose. Außerdem besteht aufgrund der akuten Entzündung ein erhöhtes Blutungs- und Nachblutungsrisiko [44]. Aus diesem Grunde besteht die initiale Therapie aus konservativen Maßnahmen mit entsprechender analgetischer und antiphlogistischer Medikation. Hierunter sind die Beschwerden nicht selten komplett rückläufig. Ist dies nicht der Fall, so ist eine frühelektive Operation einer Notfalloperation vorzuziehen. Die Indikation zur Notfalloperation sollte sehr eng gestellt werden und nur bei massiven Beschwerden erfolgen, die unter konservativer Therapie keine Besserung zeigen.

Im Falle eines Hämorrhoidenrezidivs ist die Indikation zu einem erneuten operativen Eingriff ebenfalls eng zu stellen, da das Operationsrisiko im Vergleich zum Primäreingriff deutlich erhöht ist. Bei kleineren Befunden sollte daher zunächst die konser-

vative Therapie ausgeschöpft sein und Verfahren der interventionellen Therapie der erneuten Operation vorgezogen werden.

■ Relevanz für die Praxis und Fragen

Die Hämorrhoidentherapie erfolgt nach einem Stufenkonzept (Abb. 3). Basistherapie ist die konservative Behandlung (Stufe 1). Führt diese nicht zu einer ausreichenden Besserung der Symptomatik, so bieten minimalinvasive und interventionelle Verfahren (Stufe 2) eine weitere Therapieoption bei Hämorrhoiden 1. und 2. Grades. Die Operation (Stufe 3) ist bei Erfolglosigkeit der Therapiestufen 1 und 2 sowie bei Hämorrhoiden mit höherem Schweregrad indiziert (Grad 3 und 4).

1. Was ist die Basistherapie beim Hämorrhoidenleiden?

- a) Operative Hämorrhoidektomie
- b) Konservative Behandlung und Umstellung des Lebensstils
- c) Gummibandligatur
- d) Sklerosierung

2. Was ist die Therapie der 1. Wahl beim akuten Hämorrhoidalprolaps?

- a) Sklerosierung
- b) Gummibandligatur
- c) Operation
- d) Konservative analgetische und antiphlogistische Therapie

3. Um welches operative Vorgehen handelt es sich bei der Operation nach Milligan-Morgan?

- a) Offenes Verfahren mit Resektion der Hämorrhoiden
- b) Geschlossenes Verfahren mit Resektion der Hämorrhoiden
- c) Offenes Verfahren ohne Resektion der Hämorrhoiden
- d) Geschlossenes Verfahren ohne Resektion der Hämorrhoiden

4. Um welche Art von Verfahren handelt es sich bei der Stapler-Hämorrhoidopexie?

- a) Offene Resektion der vergrößerten Hämorrhoiden
- b) Segmentale Resektion einer thrombosierte Hämorrhoiden
- c) Zirkuläre Resektion einer Schleimhautmanschette oral des Hämorrhoidalplexus
- d) Zirkuläre Resektion des Hämorrhoidalplexus mit einem Zirkularstapler

Lösung:
siehe Impressum



Abbildung 4: Prolaps mit akuter Inkarzeration und Thrombose.

■ Interessenkonflikt

Es besteht kein Interessenskonflikt.

Literatur:

1. Johanson JF, Sonnenberg A. The prevalence of hemorrhoids and chronic constipation. An epidemiologic study. Gastroenterology 1990; 98: 380–6.
2. Loder PB, Kamm MA, Nicholls RJ, et al. Haemorrhoids: pathology, pathophysiology and aetiology. Br J Surg 1994; 81: 946–54.

3. Stelzner F, Staubesand J, Machleidt H. [The corpus cavernosum recti – basis of internal hemorrhoids]. *Langenbecks Arch Klin Chir Ver Dtsch Z Chir* 1962; 299: 302–12.
4. Shafik A. The pathogenesis of hemorrhoids and their treatment by anorectal bandotomy. *J Clin Gastroenterol* 1984; 6: 129–37.
5. Haas PA, Fox TA, Jr, Haas GP. The pathogenesis of hemorrhoids. *Dis Colon Rectum* 1984; 27: 442–50.
6. Thomson WH. The nature of haemorrhoids. *Br J Surg* 1975; 62: 542–52.
7. Herold A. [Stage-adjusted treatment for haemorrhoidal disease]. *Chirurg* 2008; 79: 418–29.
8. Goligher JC. Surgery of the anus, rectum and colon. 5th ed. W. B. Saunders, Philadelphia, 1983.
9. Kirsch JJ, Grimm BD. [Conservative treatment of haemorrhoids]. *Wien Med Wochenschr* 2004; 154: 50–5.
10. Kraft K, Stange R. *Lehrbuch Naturheilverfahren*. Hippokrates, Stuttgart, 2010.
11. Lohsiriwat V. Hemorrhoids: from basic pathophysiology to clinical management. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 2009–17.
12. MacKay D. Hemorrhoids and varicose veins: a review of treatment options. *Altern Med Rev* 2001; 6: 126–40.
13. Johanson JF. Nonsurgical treatment of hemorrhoids. *J Gastrointest Surg* 2002; 6: 290–4.
14. Perrotti P, Antropoli C, Molino D, et al. Conservative treatment of acute thrombosed external hemorrhoids with topical nifedipine. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 405–9.
15. Tjandra JJ, Tan JJ, Lim JF, et al. Rectogesic (glyceryl trinitrate 0.2%) ointment relieves symptoms of haemorrhoids associated with high resting anal canal pressures. *Colorectal Dis* 2007; 9: 457–63.
16. Aesculus hippocastanum (Horse chestnut). Monograph. *Altern Med Rev* 2009; 14: 278–83.
17. Dat AD, Poon F, Pham KB, et al. Aloe vera for treating acute and chronic wounds. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (2): CD008762.
18. Gulec M, Ogur R, Gul H, et al. Investigation of vasoactive ion content of herbs used in hemorrhoid treatment in Turkey. *Pak J Pharm Sci* 2009; 22: 187–92.
19. Gupta PJ. The efficacy of Euphorbia prostrata in early grades of symptomatic hemorrhoids – a pilot study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2011; 15: 199–203.
20. Panpimanmas S, Sithipongsri S, Sukdanon C, et al. Experimental comparative study of the efficacy and side effects of Cissus quadrangularis L. (Vitaceae) to Daflon (Servier) and placebo in the treatment of acute hemorrhoids. *J Med Assoc Thai* 2010; 93: 1360–7.
21. Dimitroulopoulos D, Tsamakidis K, Xinopoulos D, et al. Prospective, randomized, controlled, observer-blinded trial of combined infrared photocoagulation and micronized purified flavonoid fraction versus each alone for the treatment of hemorrhoidal disease. *Clin Ther* 2005; 27: 746–54.
22. Jiang ZM, Cao JD. The impact of micronized purified flavonoid fraction on the treatment of acute haemorrhoidal episodes. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 1141–7.
23. Lyseng-Williamson KA, Perry CM. Micronized purified flavonoid fraction: a review of its use in chronic venous insufficiency, venous ulcers and hemorrhoids. *Drugs* 2003; 63: 71–100.
24. Lu JG, Pan YB, Cao YQ, et al. [Discussion on design and quality control of clinical trials of traditional Chinese medicine on the basis of Fuhuang tablets clinical study]. *J Chin Integr Med* 2005; 3: 191–4.
25. Qian ZX, Li SL, Yin TB. [Therapeutic effect of Zhiranxiao tablets on internal hemorrhoid hemorrhage: a clinical observation in 569 cases]. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao* 2003; 23: 508–9.
26. Gan T, Liu YD, Wang Y, et al. Traditional Chinese Medicine herbs for stopping bleeding from hemorrhoids. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (10): CD006791.
27. Li DB, Wang JX, Chang BZ, et al. [Copper ion electrochemistry in treatment of bleeding and prolapse due to hemorrhoid, experimental and clinical studies]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2003; 83: 958–61.
28. Li N, He HB, Wang CW, et al. [Observation on therapeutic effect of electroacupuncture at Chengshan (BL 57) and Changqiang (GV 1) on hemorrhoidal pain]. *Zhongguo Zhen Jiu* 2008; 28: 792–4.
29. Xiu-Zhang S. Treatment of third degree internal hemorrhoids with xiao zhi ling injection: (a clinical investigation of 1205 cases). *Anc Sci Life* 1983; 3: 72–6.
30. Zhaotang H. Traditional Chinese medicine making – its mark on the world. *Anc Sci Life* 1987; 7: 90–8.
31. Blanchard C. Text book of ambulant proctology. Medical Success Press, Ohio, 1928.
32. Blond J. Das Hämorrhoidalleiden. Deuticke, Leipzig-Wien, 1963.
33. Barron J. Office ligation of internal hemorrhoids. *Am J Surg* 1963; 105: 563–70.
34. Neiger A. Infrared-photo-coagulation for hemorrhoids treatment. *Int Surg* 1989; 74: 142–3.
35. Aigner F, Conrad F, Haunold I, et al. [Consensus statement haemorrhoidal disease]. *Wien Klin Wochenschr* 2012; 124: 207–19.
36. Morinaga K, Hasuda K, Ikeda T. A novel therapy for internal hemorrhoids: ligation of the hemorrhoidal artery with a newly devised instrument (Moricom) in conjunction with a Doppler flowmeter. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 610–3.
37. Theodoropoulos GE, Sevrissarianos N, Papaconstantinou J, et al. Doppler-guided hemorrhoidal artery ligation, rectoanal repair, sutured haemorrhoidectomy and minimal mucocutaneous excision for grades III-IV hemorrhoids: a multicenter prospective study of safety and efficacy. *Colorectal Dis* 2010; 12: 125–34.
38. Milligan ETC, Morgan CN, Jones LE, et al. Surgical anatomy of the anal canal and the operative treatment of haemorrhoids. *Lancet* 1937; 230: 1119–24.
39. MacRae HM, McLeod RS. Comparison of hemorrhoidal treatment modalities. A meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 687–94.
40. Parks AG. Haemorrhoidectomy. *Surg Clin N Amer* 1965; 45: 1305–15.
41. Ferguson JA, Mazier WP, Ganchrow MI, et al. The closed technique of hemorrhoidectomy. *Surgery* 1971; 70: 480–4.
42. Koblandin SN, Schalkow JL. Eine neue Methode zur Behandlung von Hämorrhoiden mit Hilfe eines Zirkularstaplers. *Wissenschaftliches Archiv des Zelinograd Medizinischen Institutes, Zelinograd, Kasachstan*, 1981.
43. Longo A. Treatment of haemorrhoidal disease by reduction of mucosa and haemorrhoidal prolapse with a circular suturing device: A new procedure. Proceedings of the 6th World Congress of Endoscopic Surgery, Rome. Monduzzi Editore, Bologna, 1998; 777–84.
44. Ceulemans R, Creve U, Van Hee R, et al. Benefit of emergency haemorrhoidectomy: a comparison with results after elective operations. *Eur J Surg* 2000; 166: 808–12.

Dr. med. Sabine Kersting

Geboren 1973. 1992–1998 Medizinstudium an der Georg-August-Universität Göttingen. Promotion 1999 über impulszytometrische Untersuchungen beim Nierenbecken- und Harnleiterkarzinom in der Abteilung für Urologie der Georg-August-Universität Göttingen. 1999–2006 chirurgisch-wissenschaftliche Tätigkeit in der Klinik für Allgemeine Chirurgie des Universitätsklinikums Münster. 2007 Fachärztin für Allgemeine Chirurgie, 2008 Zusatzbezeichnung Proktologie. 2006–2010 chirurgisch-wissenschaftliche Tätigkeit in der Klinik für Allgemeine Chirurgie des St.-Josef-Hospitals Bochum, Klinikum der Ruhr-Universität Bochum und Pankreaszentrum. 2010 Fachärztin für Viszeralmedizin. Seit 2010 Tätigkeit in der Abteilung für Koloproktologie im Prosper-Hospital Recklinghausen.

Wissenschaftliche Schwerpunkte: Pathogenese chronisch entzündlicher Darmerkrankungen, Pankreastumoren, Pankreatitis.





DER ERSTE ORALE HEPATITIS C VIRUS PROTEASE INHIBITOR

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

ANWENDUNGSGEBIETE

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

Vor Verschreibung beachten Sie bitte die vollständige Fachinformation.

Fachkurzinformation siehe Seite 38

¹ Fachinformation VICTRELIS®, Stand: März 2013

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



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

© Registered Trademark

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

In der gelben Box (RE1)²



Hepatitis E: Die neue Gefahr?

K. Roos, W. Stremmel, C. Eisenbach

Kurzfassung: Die Hepatitis-E-Virus- (HEV-) Infektion wird durch ein kleines, nicht umhülltes Einzelstrang-RNA-Virus ausgelöst. Sie tritt in vielen tropischen Ländern endemisch auf und wird hier überwiegend fäkal-oral übertragen. Normalerweise heilt sie folgenlos aus. Ausnahmen sind schwangere Frauen, kleine Kinder und Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung, bei denen sehr hohe Mortalitätsraten berichtet wurden. In den westlichen Industrienationen war die HEV-Infektion bis vor Kurzem als eine rein reiseassoziierte Erkrankung bekannt. Neuere Daten zeigen jedoch einen Anstieg der Infektionsrate, was vor allem auf einen Anstieg der autochthonen Fälle zurückzuführen ist. Hierbei scheint vor allem die zoonotische Übertragung eine gewisse Rolle zu spielen. Eine besondere Rolle kommt der HEV-Infektion bei Organtransplantierten zu, da es hier zu chronischen Hepatitiden kommen kann, welche zur Leberzir-

rhose führen können. Die Diagnose der HEV-Infektion wird entweder durch den Nachweis von spezifischen HEV-Antikörpern gestellt oder durch den Nachweis von HEV-RNA in Serum oder Stuhl. Die unkomplizierte akute HEV-Infektion bedarf keiner spezifischen Therapie. Von der erfolgreichen Therapie schwerer oder chronischer Verläufe mittels Ribavirin wurde berichtet.

Schlüsselwörter: Hepatitis-E-Virus, HEV, akute Hepatitis E, chronische Hepatitis E

Abstract: Hepatitis E – A New Threat? The hepatitis E virus (HEV) infection is caused by a small, non-enveloped virus with a single-stranded RNA genome. HEV is endemic in developing countries and is transmitted mainly by the feco-oral route. The natural course of the disease in most cases is self-limiting with a low mortality

rate. HEV infection is particularly severe with a high mortality rate in pregnant women, small children, and persons with pre-existing liver disease and cirrhosis. In the developed world, HEV infection has only recently been recognized as an increasing autochthonous infection with a possible zoonotic transmission. Chronic HEV infection is known among solid-organ transplanted patients and in these patients may progress to liver cirrhosis. Diagnosis of HEV infection is made by serological testing for anti-HEV antibodies and/or testing for HEV-RNA in serum and stool. Current treatment options of severe and chronic cases consist of the reduction of immunosuppressants and administration of ribavirin. **J Gastroenterol Hepatol Erkr 2013; 11 (3): 18–23.**

Key words: hepatitis E virus, HEV, acute hepatitis E, chronic hepatitis E

■ Einleitung

Die Hepatitis E ist eine Infektionskrankheit, die durch das Hepatitis-E-Virus (HEV), ein Einzelstrang-RNA-Virus mit 4 humanpathogenen Genotypen, ausgelöst wird.

Die Hepatitis-E-Virusinfektion tritt in vielen tropischen Ländern der Dritten Welt endemisch auf und galt bis vor Kurzem als klassische Reisekrankheit mit sporadischen Fällen ohne größere klinische Relevanz. Aktuelle Entwicklungen zeigen jedoch die zunehmende Bedeutung dieser Infektionskrankheit für westliche Industrienationen. Zum einen ist die Inzidenz der Hepatitis E in westlichen Ländern deutlich höher als bislang angenommen, zum anderen ergibt sich im Bereich der Transplantationsmedizin durch kürzlich beschriebene chronische Verläufe bei Organtransplantierten eine neue Bedeutung für die Hepatitis E. Die zoonotische Übertragung der in Europa akquirierten (autochthonen) HEV-Infektionen sowie die Bedeutung der Hepatitis-E-Infektion als Ursache des akut-auf-chronischen Leberversagens sind weitere wichtige Aspekte der Hepatitis-E-Virusinfektion, welche im Folgenden behandelt werden sollen.

■ Virusbiologie und Pathogenese

Die Hepatitis-E-Infektion wird durch das kleine, nicht umhüllte Einzelstrang-RNA-Hepatitis-E-Virus (HEV) ausgelöst. HEV

ist der einzige Vertreter des Genus *Hepevirus* in der Familie *Hepeviridae*. Das Virusgenom beinhaltet neben 2 nichtkodierenden Regionen 3 offene Leseraster („open reading frames“ [ORF] 1–3) [1]. Das ORF 1 kodiert für Nichtstrukturproteine, welche für die Virusreplikation und Proteinprozessierung verantwortlich sind. Das ORF 2 kodiert für das als Virushülle funktionierende Kapsidprotein [2]. Modifiziertes rekombinantes Kapsidantigen wurde bereits als Kandidat für die Impfung gegen das Hepatitis-E-Virus getestet [3, 4]. Dem durch ORF 3 kodierten Protein wird eine Auswirkung auf die Zellhomöostase durch Interaktion mit verschiedenen zellulären Signalwegen zugeschrieben: Zum einen soll es dadurch das Zellüberleben verlängern, zum anderen die Interferonantwort der Zelle auf das Virus verhindern [2, 5].

Virologische, serologische und pathologische Daten zur Pathogenese der HEV-Infektion stammen aus wenigen Studien mit freiwillig Infizierten [6, 7], Beobachtungsstudien von HEV-Epidemien [8–10] und aus Tiermodellen [11–14].

In experimentell infizierten Primaten wurde HEV-RNA in Serum, Galle und Stuhl mehrere Tage vor dem Anstieg der Transaminasen nachgewiesen. Der mikroskopische Nachweis von HEV-Antigen und damit der Nachweis der Virusreplikation gelingt in Primaten erstmals 7 Tage nach Infektion, gefolgt von einer raschen Ausbreitung des Virus auf 70–90 % der Hepatozyten. Gleichzeitig mit dem Nachweis des Antigens in den Hepatozyten erscheint HEV in Galle und Faeces, bevor oder gleichzeitig mit dem Anstieg der Transaminasen und morphologischen Veränderungen in der Leber [13]. Simultan mit der spezifischen Immunantwort kommt es dann zu einem plötzlichen Abfall des Virustiters [14].

Beim Menschen erfolgt die Übertragung des Hepatitis-E-Virus typischerweise über die fäkal-orale Route. Die Inkubationszeit nach oraler Ingestion beträgt ca. 4 Wochen. Virämie und

Eingelangt am 26. Juli 2012; angenommen nach Revision am 1. November 2012

Aus der Abteilung IV, Gastroenterologie, Infektionskrankheiten, Vergiftungen, Medizinische Klinik, Universitätsklinikum Heidelberg, Deutschland

Korrespondenzadresse: Dr. med. Katja Roos, Abteilung IV, Gastroenterologie, Infektionskrankheiten, Vergiftungen, Medizinische Klinik, Universitätsklinikum Heidelberg, D-69120 Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 410; E-Mail: katja.roos@med.uni-heidelberg.de

fäkale Ausscheidung setzen ca. 1–2 Wochen vor dem Symptombeginn ein und halten für ca. 2–4 Wochen an; über eine fäkale Ausscheidung für bis zu 52 Tage wurde berichtet [9]. Die Virämie hält typischerweise kürzer an als die fäkale Ausscheidung und fällt mit dem Anstieg der serologischen Hepatitismarker ab [6, 8, 10, 15]. Über den prolongierten Nachweis von HEV-RNA für bis zu 52 und 112 Tage nach Symptombeginn wurde jedoch berichtet [9] (Abb. 1).

Histopathologisch imponiert die akute Hepatitis E mit ballonierten Hepatozyten, azidophilen Körpern, fokalen Parenchymnekrosen und inflammatorischen Infiltraten interlobär und in den erweiterten Portalfeldern. Bei Patienten mit Genotyp-1-Infektion zeigt sich überwiegend eine cholestatische Hepatitis, die durch kanalikuläre Cholestase und Transformation der parenchymatösen Zellen gekennzeichnet ist [15].

Bei Patienten mit schwerem Leberschaden zeigt sich eine massive Parenchymnekrose [15]; bei organtransplantierten Patienten mit chronischer Hepatitis E imponiert ein Bild ähnlich dem der chronischen Hepatitis C mit lymphozytären Portalfeldinfiltrationen und Mottenfraßnekrosen (Interface-Hepatitis) [17].

Die Zusammenschau der pathologischen, virologischen und serologischen Abläufe in der HEV-Infektion suggeriert eine eher immunvermittelte als eine direkte Zytotoxizität des Virus, obwohl der direkte kausale Nachweis sowohl bei Patienten als auch bei Primaten noch fehlt [15]. In experimentell infizierten Affen zeigten leberinfiltrierende Lymphozyten allerdings einen zytotoxischen Phänotyp als Hinweis auf eine immunvermittelte Zytotoxizität [18]. Weiterhin unklar ist der Pathomechanismus des akuten Leberversagens bei HEV-infizierten Schwangeren, der – vor allem in Indien – zu einer hohen Mortalität führt [19]. In Ägypten, Europa und den USA scheinen sich der Verlauf und der Schweregrad der HEV-Infektion von denen Nichtschwangerer jedoch nicht zu unterscheiden. Es wird vermutet, dass die hohe Mortalitätsrate auf den veränderten Hormonstatus und die dadurch bedingten immunologischen Veränderungen zurückzuführen ist (Herabregulation der p65-Komponente von NF-kappa- β mit veränderter T-Helfer-Typ-2-Antwort) [20].

■ Epidemiologie und Übertragungswege

Bis vor Kurzem ging man davon aus, dass die akute HEV-Infektion eine rein reiseassoziierte Erkrankung ist, welche endemisch in Entwicklungsländern auftritt. Neuere Untersuchungen zeigen jedoch, dass die Hepatitis-E-Infektion auch ohne Reiseanamnese in industrialisierten Ländern vorkommt, und es gibt zunehmende Evidenz darüber, dass eine zoonotische Übertragung stattfinden kann.

Aktuell sind 4 verschiedene humanpathogene HEV-Genotypen bekannt; ein fünfter Genotyp wurde bislang nur bei Vögeln gefunden [21]. Die 4 Genotypen unterscheiden sich beträchtlich hinsichtlich ihrer weltweiten epidemiologischen Verteilung sowie des Infektionswegs.

Die Genotypen 1 und 2 sind vor allem verantwortlich für endemisch und epidemisch auftretende Ausbrüche der HEV-Infektion, wobei Genotyp 1 überwiegend in tropischen und subtropischen Ländern in Asien und Afrika auftritt und Genotyp 2 in Mexiko und West- und Südafrika. Genotyp 3 ist weltweit ver-



Abbildung 1: Schematische Darstellung der Virusausscheidung, immunologischen Antwort und des klinischen Verlaufs bei der akuten HEV-Infektion. Mod. nach [16]. AK: Antikörper

breitet, während Genotyp 4 überwiegend in Südostasien auftritt [22, 23].

Die Genotypen 1 und 2 sind überwiegend humanpathogen und werden fäkal-oral übertragen, während die Genotypen 3 und 4 human- und tierpathogen sind. Sie können Schweine, Wildtiere, Wildschweine, Schalentiere und Nager infizieren [24].

HEV in Entwicklungsländern

HEV-Epidemien treten in Entwicklungsländern periodisch auf, weiterhin sind sporadische Fälle von akuter Hepatitis E bekannt, die sich allerdings von den epidemischen Fällen nicht unterscheiden. Sie sind in Asien meist durch HEV-Genotyp 1 und in Afrika und Mexiko durch Genotyp 2 verursacht [16].

Die Hepatitis-E-Epidemie in Kashmir 1978 forderte 52.000 symptomatische Patienten und 1700 Tote [25]. Daten der großen Ausbrüche mit tausenden von Fällen in Indien [26], China [27], Somalia [28] und Uganda [29] zeigen, dass die Infektion hauptsächlich über fäkal kontaminiertes Wasser übertragen wird. Diese Epidemien betreffen hauptsächlich junge Erwachsene (höchste Häufigkeit unter den 15–35-Jährigen), wobei in den meisten Epidemien Männer doppelt so häufig symptomatisch werden wie Frauen [27]. Kleine Kinder sind von den meisten Epidemien nicht betroffen, ganz im Gegensatz zur Hepatitis A, wo die meisten Infektionen in der ersten Lebensdekade auftreten [25].

Wenn Kinder betroffen sind, zeigen sie allerdings eine disproportional hohe Sterblichkeit (bis zu 13 %) [29]. Generell liegt die Mortalität bei den HEV-Epidemien bei 0,2–4 % [16]. Fatal ist die akute Hepatitis-E-Infektion bei schwangeren Frauen: Zum einen ist die Inzidenz der Erkrankung um bis zu 8× höher als bei nichtschwangeren Frauen und Männern, des Weiteren kommt es bis zu 13× häufiger als bei den Kontrollen zu einem fulminanten Leberversagen. Die Inzidenz des fulminanten Leberversagens ist am höchsten im dritten Trimester und tritt bei bis zu 44 % der betroffenen Schwangeren auf [30]. Akutes Leberversagen bei schwangeren Frauen wird im Vergleich zu nichtschwangeren Frauen und Männern häufiger durch Hepatitis E ausgelöst, wobei die Mortalität dann unabhängig von

Geschlecht und Schwangerschaft bei 51–54 % liegt [31]. Die überwiegende Anzahl der von HEV-infizierten Müttern geborenen Säuglinge wird vertikal infiziert (78 %) mit einer hohen neonatalen Mortalität. Die überlebenden Säuglinge scheinen das Virus dann jedoch spontan zu eliminieren [32].

Dem direkten Übertragungsweg des Virus von infizierten Personen auf Kontaktpersonen wurde bislang eine untergeordnete Rolle zugewiesen, wobei sich die Daten mehrten, dass dies sowohl bei großen Epidemien als auch bei sporadischen Erkrankungen eine Rolle spielt [33–35].

HEV in Industrienationen und Deutschland

Bis vor Kurzem wurde die Hepatitis-E-Virusinfektion für eine klassische reiseassoziierte Erkrankung gehalten. Seit 2001 ist die HEV-Infektion in Deutschland meldepflichtig [36]. Seither stieg die Anzahl der übermittelten HEV-Fälle kontinuierlich an. Im Jahr 2011 wurden dem Robert-Koch-Institut (RKI) insgesamt 232 Hepatitis-E-Erkrankungen übermittelt (im Vergleich dazu waren es 2001 34 Personen) [37]. Beim Vergleich der autochthonen (also im Inland erworbenen) und importierten Fälle ist erkennbar, dass der Anstieg der Meldezahlen in den vergangenen Jahren nur die autochthonen HEV-Fälle betrifft. So entfielen im Jahr 2011 78 % der Nennungen des Infektionslandes auf Deutschland (im Vergleich zum Vorjahr: 73 %). Eine vom RKI im Jahre 2007 durchgeführte Fall-Kontroll-Studie an 76 Hepatitis-E-Infizierten identifizierte den Verzehr von sowohl Innereien als auch Wildschweinfleisch als Risikofaktoren für den Erwerb einer autochthonen Hepatitis E [38]. Ein hoher Anteil von Personen mit im Ausland erworbener HEV-Infektion hatte auf der Reise in eher bescheidenen Unterkünften übernachtet (67 %) und während des Aufenthalts Risikoprodukte für gastroenterale Erkrankungen konsumiert (71 % Salat, 38 % Eiswürfel, 29 % Leitungswasser). 14 der 15 autochthonen Fälle waren mit dem Genotyp 3 infiziert, 8 von 9 der importierten Fälle waren mit dem Genotyp 1 infiziert, davon war die überwiegende Anzahl der Fälle aus Indien importiert. Die untersuchten HEV-Isolate wiesen große Sequenzähnlichkeit zu HEV-Isolaten auf, die bei Schweinen in den Niederlanden nachgewiesen worden waren.

Der HEV-Genotyp 3 wurde in Deutschland bereits in Seren und in Leberproben von Wildschweinen nachgewiesen (5,3 % der Proben positiv für HEV) [39]. In einer Studie an spanischen Schweinefarmen hatten 83 % der Betriebe HEV-IgM-positive Schweine, auf einer Schweinefarm schieden 17 % der Tiere das Virus aus [40]. In den Niederlanden wurde das Virus in 6,5 % von kommerziell erhältlichen Schweinelebern nachgewiesen und das Isolat konnte dosisabhängig wiederum Schweine infizieren [41]. In allen 3 Studien war ausschließlich der HEV-Genotyp 3 nachgewiesen worden. In einer einzigen europäischen Studie wurde der Genotyp 4 in Schweinen nachgewiesen [42]. Die Zusammenschau oben genannter Daten mit der Tatsache, dass der bei Menschen detektierte Genotyp 3 hohe genetische Ähnlichkeit hat mit dem Isolat, das in Schweinen und Wildschweinen nachgewiesen wurde, sowie der Tatsache, dass Schweine-HEV Primaten infizieren kann und umgekehrt [43], legt den Verdacht nahe, dass diese Tiere ein relevantes Reservoir für das Hepatitis-E-Virus darstellen und dass die in Europa auftretende autochthone Hepatitis-E-Virusinfektion als Zoonose besteht. Eine einfache Methode, die durch Essen über-

tragene Virusinfektion zu vermeiden, besteht im Erhitzen von Fleisch auf > 70 °C [44] oder in der Vermeidung des Verzehrs von rohem Fleisch.

Weiterhin ist der parenterale Übertragungsweg für HEV bekannt. Anti-HEV-Antikörper wurden bei Patienten, welche häufig Bluttransfusionen erhielten, signifikant häufiger detektiert als bei Kontrollen [45]. Aus Frankreich und England wurden transfusionsassoziierte HEV-Infektionen berichtet [46, 47]. In Deutschland wurden ca. 1:4525 Plasmaspenden HEV-RNA-positiv getestet, in internationalen Untersuchungen wurden 10 % der Plasmapools HEV-RNA-positiv getestet [48, 49].

■ Klinik

Akute Hepatitis E in westlichen Industrienationen

Die akute, durch die Genotypen 3 und 4 ausgelöste HEV-Infektion in westlichen Ländern ist typischerweise eine 4–6 Wochen andauernde selbstlimitierende Erkrankung. Typischerweise sind ältere Männer betroffen. Die klassischen Symptome sind die einer akuten, ikterisch verlaufenden Hepatitis mit spezifischen Symptomen wie Ikterus, Pruritus und abdominalen Schmerzen sowie unspezifischen Symptomen wie Müdigkeit, Übelkeit und Erbrechen [50, 51]. Die Mehrzahl der Fälle verläuft wahrscheinlich jedoch subklinisch [52] oder wird z. B. als medikamenteninduzierte Hepatitis fehlgedeutet [53]. Der Nachweis von Anti-HEV-IgG stellt einen Marker für eine stattgehabte Hepatitis-E-Infektion dar. Die Seroprävalenzrate von Anti-HEV-IgG liegt in Europa zwischen 2 % (Niederlande und Deutschland [54, 55]) und 13 % (England [56]), in Südfrankreich als Hochendemiegebiet erreicht sie sogar 52 % [57]. Diese hohen Prävalenzzahlen stehen im Kontrast zu den relativ niedrigen Inzidenzraten aus Frankreich und anderen westlichen Ländern, was untermauert, dass die meisten Infektionen subklinisch verlaufen. Risikofaktoren für eine Seropositivität sind auch hier höheres Alter und männliches Geschlecht sowie Arbeit mit Patienten oder Tieren [54].

Weitere Evidenz über die Diversität der HEV-Infektion gibt unter anderem eine Beobachtungsstudie an einer Kohorte mit 103 infizierten Kosovo-Albanern [58]. Hierbei wurden auch 27 symptomfreie Kontaktpersonen aus Haushalt und Schule untersucht. Vier der asymptomatischen Kontaktpersonen hatten einen Nachweis von HEV-RNA in Serum und Stuhl ohne Entwicklung von Anti-HEV-Antikörpern. Zusammen mit dem Nachweis der bereits beschriebenen prolongierten HEV-Ausscheidung ergibt sich damit eine potenzielle Rolle asymptomatischer HEV-Träger als humanes Reservoir.

Bei Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung kann die Hepatitis E über ein akut-auf-chronisches oder subakutes Leberversagen in hohem Prozentsatz tödlich verlaufen. Eine Studie aus Indien mit HEV-Genotyp 1 berichtet von einer 70%igen 12-Monats-Mortalität bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung und akuter HEV-Infektion [59]. Aus Frankreich und England stammen Daten zur schwer verlaufenden autochthonen Hepatitis-E-Virusinfektion (Genotyp 3). Sechs von 7 Patienten mit fulminantem Leberversagen durch HEV in einem Fallbericht aus Südfrankreich hatten eine zugrunde liegende

Lebererkrankung, 5 davon starben [60]. Die akute HEV-Infektion als Ursache für die Dekompensation einer vorbestehenden Leberzirrhose wurde außerdem für 3 Patienten aus England berichtet, 2 davon starben an akut-auf-chronischem Leberversagen [61].

Chronische Hepatitis E

Bis vor Kurzem ging man davon aus, dass die Hepatitis-E-Virusinfektion immer selbstlimitierend verläuft. 2008 wurde zum ersten Mal von 8 Nieren- und Lebertransplantierten Patienten mit chronischer HEV-Infektion berichtet [17]. Risikofaktoren für die Infektion mit HEV sind dabei der Genuss von Schweine- oder Wildfleisch, weiterhin wurden wenige Übertragungen durch Bluttransfusionen oder (in einem Fall) über eine HEV-infizierte Transplantatleber berichtet [62, 63]. Aktuell sind Fälle von chronischer Hepatitis E bei Nieren-, Leber-, Pankreas-, Herz- und Lungentransplantierten bekannt. 65 % der mit HEV infizierten Organtransplantierten entwickeln eine chronische Hepatitis mit einem raschen Progress zu Leberfibrose und -zirrhose (in 16 % der Fälle mit chronischer Hepatitis) [64].

■ Diagnose

Die diagnostische Abklärung auf eine Hepatitis-E-Infektion sollte beim klinischen Vorliegen einer unklaren Hepatitis erfolgen. Die Diagnosestellung erfolgt entweder direkt über den Nachweis der HEV-RNA im Serum oder Stuhl oder indirekt über den Nachweis der Anti-HEV-Antikörper.

Generell ist die Anti-HEV-Immunantwort zum Zeitpunkt des Symptombeginns nachweisbar. Anti-HEV-IgM erscheint serologisch in der frühen Krankheitsphase und zeigt das Vorliegen einer akuten Hepatitis-E-Virusinfektion an. Es hält für 4–5 Monate an und ist in 80–100 % der Fälle vorhanden [15]. Anti-HEV-IgG erscheint serologisch kurz nach der IgM-Antwort und stellt einen Marker für eine durchgemachte HEV-Infektion dar. Es ist für 1–4 Jahre nachweisbar [65, 66]. In einer Studie mit 45 Patienten konnte sogar noch nach 14 Jahren in 47 % der Patienten Anti-HEV-IgG nachgewiesen werden [67]. Eine protektive Anti-HEV-IgG-Konzentration wurde bislang noch nicht definiert.

Der Nachweis von HEV-RNA in Serum und Faeces stellt, vor allem bei immunsupprimierten Patienten, eine wichtige Methode für Diagnostik und Verlaufskontrolle dar, da bei diesen Patienten Anti-HEV-Antikörper fehlen können. Wie bereits erwähnt, sollte hierbei jedoch beachtet werden, dass die Virämie und fäkale Ausscheidung ca. 1–2 Wochen vor dem Transaminasenanstieg und damit der klinischen Manifestation beginnen und dann nur für ca. 2–4 Wochen anhalten (im Stuhl länger als im Serum nachweisbar). Stellen sich Patienten also in einem späten Stadium ihrer Erkrankung vor, schließt ein negativer HEV-RNA-Nachweis das Vorliegen einer HEV-Infektion nicht aus [16].

■ Therapie

Die unkomplizierte Hepatitis E verläuft normalerweise selbstlimitierend und benötigt daher keine spezifische antivirale Therapie.

Von der erfolgreichen Behandlung von Fällen schwer verlaufender autochthoner Hepatitis E bei Patienten mit und ohne chronische Lebererkrankungen durch Ribavirin wurde berichtet [68, 69].

Bei organtransplantierten Patienten besteht die Therapie zunächst in der Reduktion der immunsuppressiven Therapie. Hierbei konnten Ausheilungsraten von bis zu 32 % erzielt werden [64]. Die antivirale Aktivität von Ribavirin konnte auch bei dieser Patientengruppe gezeigt werden [70, 71]. Einige Autoren schlagen aufgrund dieser Daten für immunsupprimierte Patienten mit chronischer Hepatitis E ein 3-monatiges Behandlungsschema mittels Ribavirin-Monotherapie vor, falls die Reduktion der Immunsuppressiva nach 3 Monaten nicht zur Ausheilung der Infektion führt [23, 72].

■ Prävention

In Entwicklungsländern besteht die Prävention in der Sicherung der Versorgung mit sauberem Trinkwasser und Verbesserung der sanitären Hygiene. Da in westlichen Ländern eine zoonotische Übertragung wahrscheinlich ist, sollte vor allem bei bestehender Immunsuppression auf die ausreichende Erhitzung von Fleischprodukten geachtet werden.

In Hinblick auf eine Hepatitis-E-Impfung wurden bereits 2 Kandidatenvakzine getestet. Die Phase-III-Studie eines Vakzins (HEV 239) an > 56.000 Probanden führte nach 3 Injektionen zu einer 100%igen Protektion (95%-CI: 72,1–100) [4] und wurde vor Kurzem in China zugelassen [73].

■ Relevanz für die Praxis und Fragen

Die Hepatitis-E-Virusinfektion tritt in den westlichen Ländern zunehmend auf, was vor allem auf einen Anstieg autochthoner Infektionen zurückzuführen ist. Hier scheint die zoonotische Übertragung eine Rolle zu spielen. Schwere und chronische Verläufe wurden bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen und bei Organtransplantierten beobachtet.

1. Der Nachweis von Anti-HEV-IgG wird als Seroprävalenz bezeichnet und gilt als Hinweis für eine durchgemachte HEV-Infektion. Ein Risikofaktor für Seropositivität in Europa ist:

- a) Junges Alter
- b) Weibliches Geschlecht
- c) Arbeit mit Tieren
- d) Kontakt zu Kleinkindern
- e) Durchgemachte Schwangerschaft

2. Ein Risikofaktor für die chronische HEV-Infektion bei Organtransplantierten ist:

- a) der Genuss von Wildfleisch
- b) der Genuss von Geflügelfleisch
- c) der Genuss von Fisch
- d) der Genuss von Gemüse
- e) der Genuss von Salat

3. Der zeitlich längste Nachweis von HEV-RNA gelingt in der/dem

- Urin
- Serum
- Speichel
- Faeces
- Galle

Lösung:
siehe Impressum

■ Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

- Tam AW, Smith MM, Guerra ME, et al. Hepatitis E virus (HEV): molecular cloning and sequencing of the full-length viral genome. *Virology* 1991; 185: 120–31.
- Chandra V, Taneja S, Kalia M, et al. Molecular biology and pathogenesis of hepatitis E virus. *J Biosci* 2008; 33: 451–64.
- Shrestha MP, Scott RM, Joshi DM, et al. Safety and efficacy of a recombinant hepatitis E vaccine. *N Engl J Med* 2007; 356: 895–903.
- Zhu FC, Zhang J, Zhang XF, et al. Efficacy and safety of a recombinant hepatitis E vaccine in healthy adults: a large-scale, randomised, double-blind placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2010; 376: 895–902.
- Ahmad I, Holla RP, Jameel S. Molecular virology of hepatitis E virus. *Virus Res* 2011; 161: 47–58.
- Chauhan A, Jameel S, Dilawari JB, et al. Hepatitis E virus transmission to a volunteer. *Lancet* 1993; 341: 149–50.
- Balayan MS, Andjaparidze AG, Savinskaya SS, et al. Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the faecal-oral route. *Intervirology* 1983; 20: 23–31.
- Aggarwal R, Kini D, Sofat S, et al. Duration of viraemia and faecal viral excretion in acute hepatitis E. *Lancet* 2000; 356: 1081–2.
- Nanda SK, Ansari IH, Acharya SK, et al. Protracted viraemia during acute sporadic hepatitis E virus infection. *Gastroenterology* 1995; 108: 225–30.
- Clayton ET, Myint KS, Snitbhan R, et al. Viraemia, faecal shedding, and IgM and IgG responses in patients with hepatitis E. *J Infect Dis* 1995; 172: 927–33.
- Arankalle VA, Ticehurst J, Sreenivasan MA, et al. Aetiological association of a virus-like particle with enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. *Lancet* 1988; 1: 550–4.
- Bradley DW, Krawczynski K, Cook EH Jr, et al. Enterically transmitted non-A, non-B hepatitis: serial passage of disease in cynomolgus macaques and tamarins and recovery of disease-associated 27- to 34-nm viruslike particles. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 6277–81.
- Krawczynski K, Bradley DW. Enterically transmitted non-A, non-B hepatitis: identification of virus-associated antigen in experimentally infected cynomolgus macaques. *J Infect Dis* 1989; 159: 1042–9.
- Li X, Kamili S, Krawczynski K. Quantitative detection of hepatitis E virus RNA and dynamics of viral replication in experimental infection. *J Viral Hep* 2006; 13: 835–9.
- Krawczynski K, Meng XJ, Rybczynska J. Pathogenetic elements of hepatitis E and animal models of HEV infection. *Virus Res* 2011; 161: 78–83.
- Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F, et al. Hepatitis E. *Lancet* 2012; 379: 2477–88.
- Kamar N, Selves J, Mansuy JM, et al. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 2008; 358: 811–7.
- Soe S, Uchida T, Suzuki K, et al. Enterically transmitted non-A, non-B hepatitis in cynomolgus monkeys: morphology and probable mechanism of hepatocellular necrosis. *Liver* 1989; 9: 135–45.
- Teo CG. Fatal outbreaks of jaundice in pregnancy and the epidemic history of hepatitis E. *Epidemiol Infect* 2012; 140: 767–87.
- Navaneethan U, Al Mohajer M, Shata MT. Hepatitis E and pregnancy: understanding the pathogenesis. *Liver Int* 2008; 28: 1190–9.
- Purdy MA, Khudyakov YE. The molecular epidemiology of hepatitis E virus infection. *Virus Res* 2011; 161: 31–9.
- Okamoto H. Genetic variability and evolution of hepatitis E virus. *Virus Res* 2007; 127: 216–28.
- Wedemeyer H, Pischke S, Manns MP. Pathogenesis and treatment of hepatitis E virus infection. *Gastroenterology* 2012; 142: 1388.e1–1397.e1.
- Goens SD, Perdue ML. Hepatitis E viruses in humans and animals. *Anim Health Res Rev* 2004; 5: 145–56.
- Khuroo MS. Discovery of hepatitis E: the epidemic non-A, non-B hepatitis 30 years down the memory lane. *Virus Res* 2011; 161: 3–14.
- Naik SR, Aggarwal R, Salunke PN, et al. A large waterborne viral hepatitis E epidemic in Kanpur, India. *Bull World Health Organ* 1992; 70: 597–604.
- Zhuang H, Cao XY, Liu CB, et al. Epidemiology of hepatitis E in China. *Gastroenterol Jpn* 1991; 26 (Suppl 3): 135–8.
- Bile K, Isse A, Mohamud O, et al. Contrasting roles of rivers and wells as sources of drinking water on attack and fatality rates in a hepatitis E epidemic in Somalia. *Am J Trop Med Hyg* 1994; 51: 466–74.
- Teshale EH, Howard CM, Grytdal SP, et al. Hepatitis E epidemic, Uganda. *Emerg Infect Dis* 2010; 16: 126–9.
- Khuroo MS, Teli MR, Skidmore S, et al. Incidence and severity of viral hepatitis in pregnancy. *Am J Med* 1981; 70: 252–5.
- Bhatia V, Singhal A, Panda SK, et al. A 20-year single-center experience with acute liver failure during pregnancy: is the prognosis really worse? *Hepatology* 2008; 48: 1577–85.
- Khuroo MS, Kamili S. Clinical course and duration of viraemia in vertically transmitted hepatitis E virus (HEV) infection in babies born to HEV-infected mothers. *J Viral Hepat* 2009; 16: 519–23.
- Teshale EH, Grytdal SP, Howard C, et al. Evidence of person-to-person transmission of hepatitis E virus during a large outbreak in Northern Uganda. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 1006–10.
- Howard CM, Handzel T, Hill VR, et al. Novel risk factors associated with hepatitis E virus infection in a large outbreak in northern Uganda: results from a case-control study and environmental analysis. *Am J Trop Med Hyg* 2010; 83: 1170–3.
- Khuroo MS, Dar MY. Hepatitis E: evidence for person-to-person transmission and inability of low dose immune serum globulin from an Indian source to prevent it. *Indian J Gastroenterol* 1992; 11: 113–6.
- Bundesministerium für Justiz. Meldepflichtige Nachweise von Krankheitserregern. http://www.gesetze-im-internet.de/ifsg/_7.html [gesehen 16.11.2012].
- Robert-Koch-Institut. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch für 2011. Berlin, 2012.
- Wichmann O, Schimanski S, Koch J, et al. Phylogenetic and case-control study on hepatitis E virus infection in Germany. *J Infect Dis* 2008; 198: 1732–41.
- Kaci S, Nockler K, Johne R. Detection of hepatitis E virus in archived German wild boar serum samples. *Vet Microbiol* 2008; 128: 380–5.
- Seminati C, Mateu E, Peralta B, et al. Distribution of hepatitis E virus infection and its prevalence in pigs on commercial farms in Spain. *Vet J* 2008; 175: 130–2.
- Bouwknegt M, Lodder-Verschoor F, van der Poel WH, et al. Hepatitis E virus RNA in commercial porcine livers in The Netherlands. *J Food Prot* 2007; 70: 2889–95.
- Hakze-van der Honing RW, van Coillie E, Antonis AF, et al. First isolation of hepatitis E virus genotype 4 in Europe through swine surveillance in the Netherlands and Belgium. *PLoS One* 2011; 6: e22673.
- Worm HC, van der Poel WH, Brandstatter G. Hepatitis E: an overview. *Microbes Infect* 2002; 4: 657–66.
- Emerson SU, Arankalle VA, Purcell RH. Thermal stability of hepatitis E virus. *J Infect Dis* 2005; 192: 930–3.
- Khuroo MS, Kamili S, Yattoo GN. Hepatitis E virus infection may be transmitted through blood transfusions in an endemic area. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 778–84.
- Boxall E, Herborn A, Kochethu G, et al. Transfusion-transmitted hepatitis E in a 'nonhyperendemic' country. *Transfus Med* 2006; 16: 79–83.
- Colson P, Coze C, Gallian P, et al. Transfusion-associated hepatitis E, France. *Emerg Infect Dis* 2007; 13: 648–9.
- Baylis SA, Gärtner T, Nick S, et al. Occurrence of hepatitis E virus RNA in plasma donations from Sweden, Germany and the United States. *Vox Sang* 2012; 103: 89–90.
- Baylis SA, Koc O, Nick S, et al. Widespread distribution of hepatitis E virus in plasma fractionation pools. *Vox Sang* 2012; 102: 182–3.
- Dalton HR, Stableforth W, Thuraiarajah P, et al. Autochthonous hepatitis E in South-west England: natural history, complications and seasonal variation, and hepatitis E virus IgG seroprevalence in blood donors, the elderly and patients with chronic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20: 784–90.
- Borgen K, Herremans T, Duizer E, et al. Non-travel related Hepatitis E virus genotype 3 infections in the Netherlands; a case series 2004 – 2006. *BMC Infect Dis* 2008; 8: 61.
- Said B, Ijaz S, Kafatos G, et al. Hepatitis E Incident Investigation Team. Hepatitis E outbreak on cruise ship. *Emerg Infect Dis* 2009; 15: 1738–44.
- Dalton HR, Fellows HJ, Stableforth W, et al. The role of hepatitis E virus testing in drug-induced liver injury. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 1429–35.
- Verhoef L, Koopmans M, Duizer E, et al. Seroprevalence of hepatitis E antibodies and risk profile of HEV seropositivity in The Netherlands, 2006–2007. *Epidemiol Infect* 2012; 140: 1838–47.
- Pischke S, Heim A, Bremer B, et al. Hepatitis E: an emerging infectious disease in Germany? *Z Gastroenterol* 2011; 49: 1255–7.
- Ijaz S, Vyse AJ, Morgan D, et al. Indigenous hepatitis E virus infection in England: more common than it seems. *J Clin Virol* 2009; 44: 272–6.
- Mansuy JM, Bendall R, Legrand-Abravanel F, et al. Hepatitis E virus antibodies in blood donors, France. *Emerg Infect Dis* 2011; 17: 2309–12.
- Nicand E, Grandadam M, Teyssou R, et al. Viraemia and faecal shedding of HEV in symptom-free carriers. *Lancet* 2001; 357: 68–9.
- Kumar Acharya S, Kumar Sharma P, Singh R, et al. Hepatitis E virus (HEV) infection in patients with cirrhosis is associated with rapid decompensation and death. *J Hepatol* 2007; 46: 387–94.
- Péron JM, Bureau C, Poirson H, et al. Fulminant liver failure from acute autochthonous hepatitis E in France: description of seven patients with acute hepatitis E and encephalopathy. *J Viral Hepat* 2007; 14: 298–303.
- Dalton HR, Hazeldine S, Banks M, et al. Locally acquired hepatitis E in chronic liver disease. *Lancet* 2007; 369: 1260.
- Legrand-Abravanel F, Kamar N, Sandres-Saune K, et al. Characteristics of autochthonous hepatitis E virus infection in solid-organ transplant recipients in France. *J Infect Dis* 2010; 202: 835–44.
- Schlosser B, Stein A, Neuhaus R, et al. Liver transplant from a donor with occult HEV infection induced chronic hepatitis and cirrhosis in the recipient. *J Hepatol* 2012; 56: 500–2.
- Kamar N, Garrouste C, Haagsma EB, et al. Factors associated with chronic hepatitis in patients with hepatitis E virus infection who have received solid organ transplants. *Gastroenterology* 2011; 140: 1481–9.
- Favorov MO, Fields HA, Purdy MA, et al. Serologic identification of hepatitis E virus infections in epidemic and endemic settings. *J Med Virol* 1992; 36: 246–50.

66. Dawson GJ, Mushahwar IK, Chau KH, et al. Detection of long-lasting antibody to hepatitis E virus in a US traveller to Pakistan. *Lancet* 1992; 340: 426–7.
67. Khuroo MS, Kamili S, Dar MY, et al. Hepatitis E and long-term antibody status. *Lancet* 1993; 341: 1355.
68. Péron JM, Dalton H, Izopet J, et al. Acute autochthonous hepatitis E in western patients with underlying chronic liver disease: a role for ribavirin? *J Hepatol* 2011; 54: 1323–4.
69. Gerolami R, Borentain P, Raissouni F, et al. Treatment of severe acute hepatitis E by ribavirin. *J Clin Virol* 2011; 52: 60–2.
70. Kamar N, Rostaing L, Abravanel F, et al. Ribavirin therapy inhibits viral replication on patients with chronic hepatitis E virus infection. *Gastroenterology* 2010; 139: 1612–8.
71. Mallet V, Nicand E, Sultanik P, et al. Brief communication: case reports of ribavirin treatment for chronic hepatitis E. *Ann Intern Med* 2010; 153: 85–9.
72. Kamar N, Legrand-Abravanel F, Izopet J, et al. Hepatitis E virus: what transplant physicians should know. *Am J Transplant* 2012; 12: 2281–7.
73. Proffitt A. First HEV vaccine approved. *Nature Biotechnol* 2012; 30: 300.

Dr. med. Katja Roos

Geboren 1981. 2001–2008 Studium der Humanmedizin an der Universität Heidelberg, Universität Autònoma de Barcelona und Keele University, Newcastle-under-Lyme. 2006–2008 Promotion am Institut für Humangenetik, Universität Heidelberg, und Structural Genomics Consortium, Oxford. Seit 2008 Ärztin in Weiterbildung in der Abteilung IV, Gastroenterologie, Infektionskrankheiten, Vergiftungen der Medizinischen Klinik des Universitätsklinikums Heidelberg.

**Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 11:**

BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: Humira 40 mg Injektionslösung in Fertigspritze, Humira 40 mg Injektionslösung im vorgefüllten Pen (Injektor, vorgefüllt/FertigPEN), Humira 40 mg/0,8 ml Injektionslösung zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen. **ZUSAMMENSETZUNG:** Jede Einzeldosis-Fertigspritze mit 0,8 ml enthält 40 mg Adalimumab. Jede Einzeldosis mit 0,8 ml des vorgefüllten Pens enthält 40 mg Adalimumab. Jede Einzeldosis-Durchstechflasche mit 0,8 ml enthält 40 mg Adalimumab. Adalimumab ist ein rekombinanter humaner monoklonaler Antikörper, der in Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters exprimiert wird. **ANWENDUNGSGEBIETE:** Humira 40 mg/0,8 ml Injektionslösung in Fertigspritze, Humira 40 mg Injektionslösung im vorgefüllten Pen (Injektor, vorgefüllt/FertigPEN). **Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis:** Humira ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis bei Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 17 Jahren, die nur unzureichend auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) angesprochen haben. Humira kann im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat oder, wenn die weitere Behandlung mit Methotrexat nicht sinnvoll ist, als Monotherapie angewendet werden. Bei Kleinkindern, die jünger als 2 Jahre sind, wurde Humira nicht untersucht. **Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen:** Humira ist indiziert zur Behandlung des schweren, aktiven Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen (6–17 Jahre alt), die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie, einschließlich primärer Ernährungstherapie, einem Glukokortikoid und einem Immunsuppressivum, angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist. Humira 40 mg Injektionslösung in Fertigspritze, Humira 40 mg Injektionslösung im vorgefüllten Pen (Injektor, vorgefüllt/FertigPEN). **Rheumatoide Arthritis:** Humira ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur Behandlung der mäßigen bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die nur unzureichend auf krankheitsmodifizierende Antirheumatika einschließlich Methotrexat angesprochen haben. Behandlung der schweren, aktiven und progressiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit Methotrexat behandelt worden sind. Humira kann im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat, oder wenn die weitere Behandlung mit Methotrexat nicht sinnvoll ist, als Monotherapie angewendet werden. Humira reduziert in Kombination mit Methotrexat das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Gelenkschädigungen und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit. **Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis:** Humira ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis bei Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 17 Jahren, die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie, einschließlich primärer Ernährungstherapie, einem Glukokortikoid und einem Immunsuppressivum, angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist. **Axiale Spondylarthritis:** Ankylosierende Spondylitis (AS): Humira ist indiziert zur Behandlung der schweren aktiven ankylosierenden Spondylitis bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben. **Axiale Spondylarthritis ohne Röntgennachweis einer AS:** Humira ist indiziert zur Behandlung der schweren axialen Spondylarthritis ohne Röntgennachweis einer AS, aber mit objektiven Anzeichen der Entzündung durch erhöhtes CRP und/oder MRT, bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf nichtsteroidale Antirheumatika angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber diesen vorliegt. **Psoriasis Arthritis:** Humira ist indiziert zur Behandlung der aktiven und progressiven Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica) bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf eine vorherige Basistherapie angesprochen haben. Humira reduziert das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Schädigungen der peripheren Gelenke bei Patienten mit polyartikulären symmetrischen Subtypen der Erkrankung und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit. **Psoriasis:** Humira ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA, nicht angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie vorliegt. **Morbus Crohn:** Humira ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren, aktiven Morbus Crohn bei erwachsenen Patienten, die trotz einer vollständigen und adäquaten Therapie mit einem Glukokortikoid und/oder einem Immunsuppressivum nicht ausreichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist. **Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen:** Humira ist indiziert zur Behandlung des schweren, aktiven Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen (6–17 Jahre alt), die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie, einschließlich primärer Ernährungstherapie, einem Glukokortikoid und einem Immunsuppressivum, angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist. **Colitis ulcerosa:** Humira ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf die konventionelle Therapie, einschließlich Glukokortikoide und 6-Mercaptopurin (6-MP) oder Azathioprin (AZA), unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist. **GEGENANZEIGEN:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Aktive Tuberkulose oder andere schwere Infektionen wie Sepsis und opportunistische Infektionen, mäßige bis schwere Herzinsuffizienz (NYHA Klasse III/IV). **SONSTIGE BESTANDTEILE:** Mannitol (Ph. Eur.), Citronensäure-Monohydrat, Natriumcitrat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke. **NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS:** AbbVie Ltd, Maidenhead, SL6 4XE, Vereinigtes Königreich. **VERTRETUNG DES ZULASSUNGSINHABERS IN ÖSTERREICH:** AbbVie GmbH, 1230 Wien. **VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT:** NR, apothekenpflichtig. **PHARMAKOTHERAPEUTISCHE GRUPPE:** Selektive Immunsuppressiva. ATC-Code: L04AB04. Informationen zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

STAND DER INFORMATION: 02/2013

Mukozele der Appendix

W. Schima¹, R. Eller¹, V. Grablowitz²

¹Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, KH Göttlicher Heiland, KH der Barmherzigen Schwestern Wien und Sankt-Josef-Krankenhaus; ²Chirurgische Abteilung, KH Göttlicher Heiland



Ein 72-jähriger Patient wurde zur Remobilisation nach Hüft-TEP und im postoperativen Verlauf durchgeführter TUR/P bei benigner Prostatahyperplasie zugewiesen. Wegen Mikrohämaturie und Verdacht auf Blasenentleerungsstörung wurde eine Sonographie durchgeführt. Diese zeigte keinerlei Auffälligkeit an den Nieren und ableitenden Harnwegen, jedoch eine tubuläre, zystoid imponierende Raumforderung von 14 × 5 cm Durchmesser im rechten Unterbauch (Abb. 1). Der Patient wurde daraufhin zu einer kontrastmittelverstärkten Multidetektor-CT (MDCT) zugewiesen. Diese zeigte eine dickwandige (zum Teil verkalkte) zystisch-tubuläre Raumforderung im rechten Unterbauch, die vom Zökalpol bis in das kleine Becken reichte (Abb. 2). Das terminale Ileum war unauffällig, eine normale Appendix war nicht abgrenzbar. Es zeigte sich auch eine Impression des Blasendachs, was möglicherweise die Ursache der Blasenentleerungsstörung war.

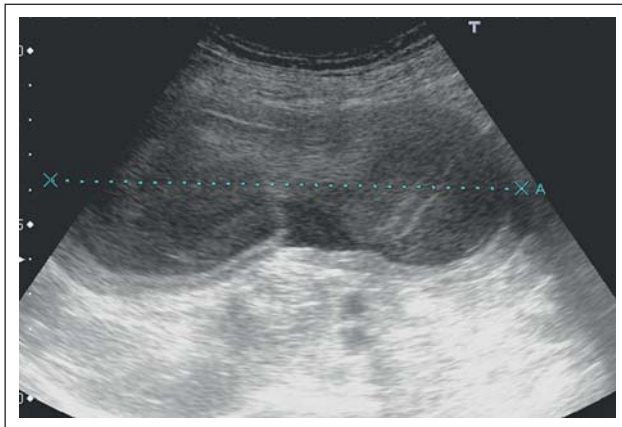


Abbildung 1: Die Sonographie zeigt eine große, tubuläre zystoide Raumforderung im rechten Unterbauch. Die Raumforderung ist dickwandig, der Inhalt ist nicht echofrei, wie bei seröser Flüssigkeit einer simplen Zyste zu erwarten wäre.



Abbildung 2a: Die MDCT (axiales Bild) zeigt die dickwandige zystische, zum Teil verkalkte Raumforderung im rechten Unterbauch (Pfeil).

Es wurde daher unter der Verdachtsdiagnose einer Mukozele die Appendix laparotomiert, wobei die Mukozele mit einer Zökum-Teilwandresektion entfernt werden konnte (Abb. 3). Das Peritoneum und die lokalen Lymphknoten waren intraoperativ unauffällig. Die histologische Aufarbeitung des OP-Präparates zeigte einen muzinösen zystischen Tumor der Appendix ohne Hinweis auf Malignität.

Eine Mukozele der Appendix kann verschiedene Ursachen haben: (1) Durch Obstruktion des Lumens an der Appendixbasis bei Fäkolithen, Adhäsionen, Endometriose oder Karzinoid kann es zur Ausbildung einer Retentionszyste kommen; (2) durch eine muzinöses Zystadenom oder (3) ein muzinöses Zystadenokarzinom mit entsprechender Muzinproduktion kann es zur Ausweitung der Appendix kommen. Eine gefürchtete Komplikation der Mukozele stellt die Ruptur mit Verschleppung schleimbildender Zellen in die freie Bauchhöhle dar, was zur Entwicklung eines Pseudomyxoma peritonei führt. Wichtig ist daher, dass es auch während der Operation nicht zu einer akzidentellen Eröffnung der Mukozele kommt, um eine Tumorzellverschleppung zu verhindern. Der postoperative Verlauf unseres Patienten war komplikationslos, er war bei einer postoperativen Kontrolle symptomfrei.



Abbildung 2b: Die 3D-Rekonstruktion der MDCT (curved planar reconstruction) in parakoronaler Ebene zeigt anschaulich die gesamte Ausdehnung der tubulären Raumforderung (Pfeile) sowie die Beziehung zum Zökalpol (Stern). Es lässt sich lediglich der liquide (muzinreiche) Inhalt nachweisen, nicht jedoch ein solider Tumor bzw. eine Infiltration in Nachbarorgane. Es findet sich auch kein Hinweis auf eine Ruptur mit Tumorzellverschleppung in die freie Bauchhöhle im Sinne eines Pseudomyxoma peritonei.

Am unteren Bildrand finden sich Artefakte aufgrund einer implantierten Hüftprothese rechts.



Abbildung 3: Das Operationspräparat nach erfolgreicher Mobilisierung.

Korrespondenzadresse:

Prim. Univ.-Prof. Dr. med. Wolfgang Schima, MSc
 Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
 KH Göttlicher Heiland
 A-1170 Wien, Dornbacher Straße 20–28
 KH der Barmherzigen Schwestern Wien
 A-1060 Wien, Stumpfergasse 13
 Sankt-Josef-Krankenhaus
 A-1130 Wien, Auhofstraße 189
 E-Mail: wolfgang.schima@khgh.at

Die entsprechenden Filme finden Sie unter www.kup.at/kup/pdf/11482.pdf
 oder mittels Eingabe von 11482 in ein Suchfeld auf www.kup.at

Unser neuer Service: die Filme sind auch im Online-PDF



<http://www.kup.at/download/gastroenterologie.html>
Benutzername: gastroenterologie – Passwort: gastroenterologie

direkt zum Download verfügbar.

Lösung von S. 10: 1bce; 2c; 3acd

Lösung von S. 15: 1b; 2d; 3a; 4c

Lösung von S. 21/22: 1c; 2a; 3d

Impressum

Herausgeber:

Univ.-Prof. Dr. Markus Peck-Radosavljevic
 Klinische Abteilung für Gastroenterologie
 und Hepatologie, Medizinische Universität
 Wien A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
 Tel. 01/40400-4740, Fax 01/40400-4735
 E-Mail: markus.peck@meduniwien.ac.at

Medieninhaber, Verleger, Produktion, Anzeigen, Vertrieb:

Krause & Pachernegg GmbH
 Verlag für Medizin und Wirtschaft
 A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
 Tel. 02231/61258-0, Fax DW 10.
 Internet: www.kup.at/gastroenterologie

Lektorat: Krause & Pachernegg GmbH
 Mag. Irene Schinnerl.

Layout: Creativstudio Fohler
 2380 Perchtoldsdorf.

Druck: Ueberreuter Print GmbH.
 2100 Korneuburg, Industriestr. 1.

Verlagspostamt: A-3002 Purkersdorf
 P. b. b. 03Z035263M

Erscheinungsort: 3003 Gablitz.

Erscheinungsweise: 4× im Jahr.

Abonnement: bei 4 Ausgaben im Jahr
 Euro 36,- inkl. Porto + MwSt.

Urheberrecht: Mit der Annahme eines Beitrages zur Veröffentlichung erwirbt der Verlag vom Autor alle Rechte, insbesondere das Recht der weiteren Vervielfältigung zu gewerblichen Zwecken mit Hilfe photomechanischer oder anderer Verfahren. Die Zeitschrift sowie alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen schriftlichen Zustimmung des Verlages. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen. Auch die Rechte der Wiedergabe durch Vortrag, Funk- und Fernsehsendungen, in Magnettonverfahren oder auf ähnlichem Wege bleiben vorbehalten.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benützt werden dürfen.

Für Angaben über Dosierungshinweise und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Alle namentlich gekennzeichneten Beiträge spiegeln nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wider. Diese Beiträge fallen somit in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Die Redaktion übernimmt keine Haftung für unaufgefordert eingesandte Manuskripte.

Geschlechterbezeichnung: Zur leichteren Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.

Leserbrief

Im *Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen* 2012; 10 (4): 19–24 wurde ein Beitrag zu „Gastrointestinale Stromatumoren: Aktuelle medikamentöse Strategien“ von PD Dr. A. Reichardt und Dr. P. Reichardt publiziert. Darin wurde die aktuelle Therapie dargestellt. Zu diesem Beitrag möchten wir die folgenden dritten und vierten pharmakologischen Therapiestufen ergänzen.

Im genannten Beitrag wurde angeführt: „Für Patienten, die nach Behandlung mit Imatinib und Sunitinib einen Progress erleiden, steht keine etablierte Drittlinientherapie zur Verfügung. Sie sollten in erfahrenen Zentren im Rahmen experimenteller Therapiekonzepte behandelt werden.“

Zurzeit existiert aber eine klinisch relevante mehrfache Drittlinientherapie. Erstens steht Sorafenib zur Verfügung als Drittlinientherapie nach Imatinib- und Sunitinib-Gabe beim klinischen Progress [1, 2]. Zweitens kann man gastrointestinale Stromatumoren (GIST) mit Regorafenib erfolgreich behandeln. In der Literatur gibt es dafür multizentrische Phase-II- und placebokontrollierte Phase-III-Studien [3, 4].

Zum Thema GIST-Dritt- und Viertlinientherapie finden sich Therapieoptionen in den NCCN-Guidelines [5]. Bei jeder Progression muss man auch der Frage nachgehen, ob eine chirurgische Rezidentfernung möglich ist. Sonst kann man eine der folgenden Systemtherapien anwenden:

- Regorafenib
- Sorafenib
- Nilotinib
- Dasatinib
- Klinische Studien

Des Weiteren „best supportive care“ je nach Allgemeinzustand des Patienten.

Wir behandeln unsere Patienten mit Progress nach der Imatinib- und Sunitinib-Therapie zuerst mit Sorafenib 400 mg 2 × täglich (wie HCC) bis Progression. Bei wiederholter Progression geben wir unseren Patienten, die in gutem Allgemeinzustand sind, Regorafenib 160 mg pro Tag bis zur weiteren Progression.

Literatur:

1. Park SH, Ryu MH, Ryoo BY, et al. Sorafenib in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors who failed two or more prior tyrosine kinase inhibitors: a phase II study of Korean gastrointestinal stromal tumors study group. *Invest New Drugs* 2012; 30: 2377–83.
2. Montemurro M, Gelderblom H, Bitz U, et al. Sorafenib as third- or fourth-line treatment of advanced gastrointestinal stromal tumour and pretreatment including both imatinib and sunitinib, and nilotinib: A retrospective analysis. *Eur J Cancer* 2013; 49: 1027–31.
3. George S, Wang Q, Heinrich MC, et al. Efficacy and safety of regorafenib in patients with metastatic and/or unresectable GI stromal tumor after failure of imatinib and sunitinib: a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2401–7.
4. Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet* 2013; 381: 295–302.
5. NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Gastrointestinal stromal tumors (GIST). v.3. 2012. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp

Prof. Dr. Mustafa Altınbaş, Dr. Ebru Sari, Dr. Dilşen Çolak, Dr. Inanç Imamoglu
E-Mail: draltinbas@mynet.com
Onkologische Abteilung,
Diskapi Yildirim Beyazıt EA Hospital, Ankara, Türkei

Für Sie gelesen

Zusammengefasst von Dr. H. Baminger

■ Patients with HCV and F1 and F2 Fibrosis Stage: Treat Now or Wait?

Shiffman ML, Benhamou Y. *Liver Int* 2013; 33 (Suppl 1): 105–10.

Der gegenwärtige Therapiestandard („standard of care“ [SOC]) bei der Behandlung von chronischer Hepatitis-C-Virusinfektion (cHCV) Genotyp 1 ist die Kombination eines HCV-Proteaseinhibitors (Boceprevir oder Telaprevir), Peginterferon (PEG-IFN) und Ribavirin (RBV) [1]. Beide Dreifachtherapiekombinationen sind signifikant effektiver bei der Erreichung einer anhaltenden Virussuppression („sustained virologic response“ [SVR]) als der frühere SOC mit PEG-IFN/RBV [2, 3]. Eine Verbesserung des SVR mit der Dreifachtherapie ist beinahe bei allen Patientenpopulationen (unbehandelte oder PEG-IFN/RBV-Versagen) und Subpopulationen (Rasse, Ethnie, Fibrosegrad, Viruslast oder IL28B-Status) zu beobachten.

Die Haupteinschränkungen der Boceprevir- oder Telaprevir-Dreifachbehandlung sind die mit der Behandlung verbundenen unerwünschten Ereignisse („adverse events“ [AE]). Diese sind häufiger und schwerwiegender als bei der PEG-IFN/RBV-Zweifachtherapie [2, 3]. Das signifikanteste AE ist Anämie, welche bei 35–40 % der Patienten auftritt. Ungefähr die Hälfte der Telaprevir-Patienten entwickelt auch einen Hautausschlag bzw. 25 % entwickeln gastrointestinale Symptome. Boceprevir kann auch Dysgeusie verursachen. Diese AEs führen zu etwas höheren Drop-out-Raten und erschweren das Management der HCV-Behandlung.

Die Behandlung von cHCV Genotyp 1 entwickelt sich schnell [4]. Die nächste Generation der Proteaseinhibitoren, Simeprevir und Faldaprevir, wird auch mit PEG-IFN/RBV verwendet. Obwohl beide den gegenwärtigen Proteaseinhibitoren ähnliche SVR-Raten haben, haben beide Substanzen vorteilhaftere AE-Profile und eine geringere Tabletteneinnahme. Eine interferonfreie Therapie mit Sofosbuvir ist in Sicht für Patienten mit Genotyp 2 und 3, für Patienten mit Genotyp 1 aber noch Jahre entfernt. Diese Entwicklungen veranlassen Gesundheitsdienstleister dazu, zu hinterfragen, ob man cHCV-Behandlungen mit den derzeit verfügbaren Therapien fortführen oder warten soll, bis die nächste Generation an Medikamenten verfügbar ist.

Ergebnisse mit den aktuellen Therapien: Das Argument, jetzt zu behandeln

Bei der cHCV-Behandlung ist die Kombination von Boceprevir oder Telaprevir mit PEG-IFN/RBV hocheffektiv bei ähnlichen SVR-Raten [2, 3].

Unbehandelte Patienten erreichen SVR-Raten von 70–75 % [2]. Patienten mit IL28B-Genotyp CC sprechen auf Interferon sehr gut an und erreichen SVR-Raten von 80–90 %, solche mit Genotyp TT sind gegenüber Interferon relativ unempfindlich und haben daher SVR-Raten zwischen 50 und 66 % [5]. Reduzierte SVR-Raten finden sich auch bei Afroamerikanern, Patienten mit hoher Viruslast und solchen mit fortgeschrittener

Fibrose oder Zirrhose [2]. Der negative Impact dieser Faktoren ist unter der Dreifachtherapie aber wesentlich geringer als unter der Zweifachtherapie.

Ungefähr 60 % der SOC-behandelten Patienten erreichen eine „extended rapid virologic response“ (RVR), definiert als nicht messbare HCV-RNA nach 4 Wochen Therapie. Bleibt es dabei, kann die Therapie auf 24 Wochen verkürzt werden [1]. Die SVR-Raten erreichen bei diesen Patienten 90–95 %.

Bei Patienten ohne RVR ist eine verzögerte virologische Response, bei der die HCV-RNA noch vor der 24. Therapiewoche nicht mehr messbar ist, mit SVR-Raten von 64–75 % verbunden [2]. Eine verzögerte virologische Response zeigt sich bei 15–20 % der Patienten.

Der Erfolg bei einer neuerlichen Behandlung bei Patienten, welche unter PEG-IFN/RBV keine SVR erreichten, ist ebenfalls von der Interferon-Response abhängig. Patienten mit vorhergehendem Relapse haben ihre positive Interferon-Response ohnehin schon bewiesen. Diese Patienten haben SVR-Raten von 75–88 % bei einer Dreifachtherapie mit Boceprevir oder Telaprevir. Patienten mit einer früheren teilweisen Response haben SVR-Raten von 50–60 % und Patienten, welche auf Interferon nicht ansprechen oder früher keine Response zeigten, erreichen SVR-Raten von nur 33 % bei einer Dreifachtherapie [3].

Ein Schlüssel zum Erreichen von SVR bei der Dreifachtherapie ist das aggressive Management der AEs. Das ist bei Anämie besonders wichtig, welche bei beinahe der Hälfte der Patienten auftritt [2]. Der beste Weg im Umgang mit Anämie ist die Reduktion der RBV-Dosis, da dies keinen signifikanten Einfluss auf die SVR-Rate sowohl bei der Dreifachtherapie als auch der Zweifachtherapie hat, solange die Therapie nicht unterbrochen oder vorzeitig abgebrochen wird [6]. Eine Dosisreduktion von RBV und/oder IFN erleichtert die Behandlung der AEs signifikant und hilft den Patienten bei der Therapiebeendigung.

Aufgrund der Effektivität der gegenwärtigen Medikation gibt es wenige Nachteile bei der Behandlung mit dem aktuellen SOC. Das gilt besonders für Patienten, welche günstige Response-Merkmale haben und bei denen SVR-Raten von > 75 % erwartet werden. Dies umfasst Patienten mit IL28B-Genotyp CC, Patienten mit einem früheren Rückfall oder einer teilweisen virologischen Response auf PEG-IFN/RBV und Patienten mit einer geringen Viruslast. Es ist extrem unwahrscheinlich, dass künftige Therapien in diesen Subpopulationen zu höheren SVR-Raten führen werden.

Künftige Proteaseinhibitoren: Das Argument, um zu warten

Simeprevir und Faldaprevir beenden derzeit Phase-III-Studien. Wie Boceprevir oder Telaprevir werden sie mit PEG-IFN/RBV kombiniert. In Phase-II-Studien zeigten sich bei Simeprevir und Faldaprevir ähnliche Ergebnisse wie beim gegenwärtigen SOC.

Die beiden Proteaseinhibitoren werden ebenfalls unter dem gegenwärtig verwendeten responseabhängigen Therapieparadigma eingesetzt.

Die Vorteile der neuen Proteaseinhibitoren sind die reduzierte Tabletteneinnahme (Dosierung 1× täglich) und ein besseres AE-Profil. Keiner der beiden Proteaseinhibitoren führt im Vergleich zu PEG-IFN/RBV zu einem gesteigerten Auftreten von Anämie.

Die Zulassung zur Behandlung wird für beide Ende 2013/Anfang 2014 erwartet. Die reduzierte Tabletteneinnahme und das bessere AE-Profil sind die Gründe, mit einer Therapie zu warten.

Zukünftige Polymeraseinhibitoren: Das Argument, um zu warten

Sofosbuvir ist der einzige Nukleotid-Analog-Hemmer, welcher eine Phase-III-Studie erreichte. RVR wurde bei 95 % der Patienten erzielt und SVR in 90 %. Sofosbuvir wird 1× täglich verabreicht. Die AEs waren ähnlich jenen mit PEG-IFN/RBV. Behandlungen werden ab Mitte 2014 möglich sein.

Die Begründung für ein Zuwarten mit der Therapie liegt in einer höheren SVR-Rate, welche erreichbar scheint.

Interferonfreie Therapie: Das Argument, noch länger zu warten

Die Entwicklung von verschiedenen Klassen von antiviralen Medikamenten gegen HCV hat zu Behandlungen mit mehreren Medikamenten geführt. Phase-II-Studien wurden bereits mit verschiedenen Kombinationen durchgeführt. Das Marketing dieser Behandlungen wird von den erreichten SVR-Raten abhängen und davon, ob begleitende Studien bei Patienten mit einer vorangegangenen PEG-IFN/RBV-Behandlung für eine Zulassung notwendig sind. All dies wird vermutlich noch einige Jahre dauern und daher ist das Warten nicht für alle Patienten mit HCV angebracht.

Genotypen 2 und 3

Die derzeit verfügbaren Proteaseinhibitoren haben im Wesentlichen keine antivirale Wirkung gegen HCV Genotyp 3 und einen minimalen Effekt bei HCV Genotyp 2 [7]. Der gegenwärtige SOC für diese Patienten ist weiterhin PEG-IFN/RBV.

Der Grund, eine Therapie bei Patienten mit Genotyp 2 und 3 hinauszuzögern, ist die Vermeidung der Verwendung von PEG-IFN/RBV.

Tabelle 1: Faktoren, die zur Entscheidung herangezogen werden sollten, ob eine Behandlung jetzt oder später erfolgen soll

	Sofortige Behandlung	Behandlung später
Ethnizität	Nichtafroamerikaner	Afroamerikaner
Viruslast	Gering	Hoch
IL28B-Genotyp	CC	TT
Fibrosegrad	F0–F2	F3, F4
Vorbehandlungen	Behandlungsnaiv; vorhergehender Relapse; teilweises Ansprechen	Kein Ansprechen
Interferon		Relative Kontraindikation oder frühere Intoleranz

Genotyp 4

Genotyp 4 ist der verbreitetste HCV-Genotyp in Ägypten und vielen Ländern des Mittleren Ostens [8]. SVR-Raten bei diesen Patienten sind bei PEG-IFN/RBV etwas höher als bei Genotyp 1. Aufgrund der mangelnden Effektivität von gegenwärtigen und Proteaseinhibitoren der nächsten Generation sollten cHCV-Patienten mit Genotyp 4 besser jetzt behandelt werden, als die Therapie zu verschieben.

Der Einfluss des Krankheitsgrades

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass die meisten cHCV-Patienten eine progressive Fibrose und eventuell eine Zirrhose entwickeln [9]. Die Fibrose-Progression verläuft nichtlinear und scheint schneller vor sich zu gehen bei Patienten, die bei der HCV-Infektion älter waren, einen hohen Alkoholkonsum haben und eine HIV-Koinfektion aufweisen. Patienten mit einer fortgeschrittenen Fibrose und Zirrhose tragen das Risiko einer hepatozellulären Dekompensation und der Entwicklung eines Leberkarzinoms [10]. Bei Patienten mit Fibrosen Stadium 3 und 4 werden die meisten Kliniker zu einer Behandlung tendieren, da hier das Risiko von Dekompensation und Karzinom besteht. Bei Patienten mit leichter Fibrose herrscht oft die Meinung vor, auf eine bessere oder weniger toxische Therapie warten zu können. Die Ironie dabei ist aber, dass die HCV-Behandlung bei Patienten mit milder Fibrose erfolgreicher ist als bei einer fortgeschrittenen. Zukünftige HCV-Behandlungen sind bei Patienten mit fortgeschrittener Fibrose oder Zirrhose möglicherweise ebenso wenig erfolgreich. Der Behandlungsausschluss von Patienten mit milder Fibrose reduziert die SVR-Rate in der behandelten Population, steigert die Kosten je SVR und – am wichtigsten – steigert das Risiko, dass ein Patient, welcher jetzt „geheilt“ werden könnte, in Zukunft SVR nicht mehr erreichen wird.

Konklusion

Die Faktoren, welche zur Entscheidung verwendet werden sollten, ob eine Behandlung jetzt oder später erfolgen soll, sind Tabelle 1 zu entnehmen.

Es gibt wenige Gründe, eine Behandlung bei Patienten zu verschieben, welche eine günstige Response bei Anwendung von SOC erreichen können. Eine SVR jetzt ist ein Punkt weniger, über welchen sich Patienten in Zukunft sorgen müssen. Im Gegensatz dazu kann bei Patienten mit geringen Erfolgsaussichten bei der Anwendung von SOC ein aufmerksames Warten eine Option sein. Wie lange diese Patienten allerdings noch auf eine „perfekte“ Therapie warten müssen, ist derzeit nicht absehbar.

Literatur:

1. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, et al. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011; 54: 1433–44.
2. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 1195–206.
3. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 2417–28.
4. Asselah T, Marcellin P. Direct acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis C: one pill a day for tomorrow. *Liver Int* 2012; 32 (Suppl 1): 88–102.
5. Estrabaud E, Vidaud M, Marcellin P, et al. Genomics and HCV infection: progression of fibrosis and treatment response. *J Hepatol* 2012; 57: 1110–25.
6. Shiffman ML, Salvatore J, Hubbard S, et al. Treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 with peginterferon, ribavirin, and epoetin alpha. *Hepatology* 2007; 46: 371–9.

7. Foster GR, Hézode C, Bronowicki JP, et al. Telaprevir alone or with peginterferon and ribavirin reduces HCV RNA in patients with chronic genotype 2 but not genotype 3 infections. *Gastroenterology* 2011; 141: 881–9.
8. Nguyen MH, Keeffe EB. Chronic hepatitis C: genotypes 4 to 9. *Clin Liver Dis* 2005; 9: 411–26.
9. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet* 1997; 349: 825–32.
10. Di Bisceglie AM, Shiffman ML, Everson GT, et al. Prolonged therapy of advanced chronic hepatitis C with low-dose peginterferon. *N Engl J Med* 2008; 359: 2429–41.

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 4. Umschlagseite:

Pegasys® 90 bzw. 135 bzw. 180 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze. Pegasys® 135 bzw. 180 Mikrogramm Injektionslösung in einem Fertigpen. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Fertigspritze/jeder Fertigpen mit 0,5 ml Lösung enthält 90 bzw. 135 bzw. 180 Mikrogramm Peginterferon alfa-2a*. Die Stärke bezieht sich auf die Menge des Interferon alfa-2a Anteils von Peginterferon alfa-2a ohne Berücksichtigung der Pegylierung. Die Wirksamkeit dieses Arzneimittels sollte nicht mit der Wirksamkeit anderer pegylierter oder nicht pegylierter Proteine derselben therapeutischen Klasse verglichen werden. Für weitere Informationen siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitt 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften“. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Benzylalkohol (10 mg/1 ml). **Anwendungsgebiete:** Chronische Hepatitis B: Pegasys ist indiziert zur Behandlung der Hepatitis-B-Envelope-Antigen (HBeAg)-positiven und HBeAg-negativen chronischen Hepatitis B (CHB) bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung, mit Nachweis viraler Replikation, erhöhten GPT-Werten und histologisch verifizierter Leberentzündung und/oder -fibrose (siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitte 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ und 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften“). Chronische Hepatitis C: Erwachsene Patienten: Pegasys ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer Hepatitis C (CHC), deren Serum Hepatitis-C-Virus-Ribonukleinsäure (HCV-RNA)-positiv ist. Dies schließt Patienten mit kompensierter Zirrhose und/oder mit einer klinisch stabilen HIV-Begleitinfektion ein (siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“). Pegasys wird bei Patienten mit chronischer Hepatitis C am besten in Kombination mit Ribavirin angewendet. Die Kombination von Pegasys und Ribavirin ist indiziert bei unvorbehandelten Patienten und bei erwachsenen Patienten, bei denen eine vorhergehende Therapie mit Interferon alfa (pegyliert oder nicht pegyliert) alleine oder in der Kombinationstherapie mit Ribavirin versagt hat. Die Monotherapie ist hauptsächlich bei einer Intoleranz oder Kontraindikationen gegen Ribavirin indiziert. Pädiatrische Patienten ab 5 Jahren: Pegasys ist in Kombination mit Ribavirin zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 5 Jahren mit bisher noch nicht behandelter chronischer Hepatitis C, die Serum-HCV-RNA-positiv sind, indiziert. Bei der Entscheidung, die Behandlung im Kindesalter zu beginnen, ist es wichtig zu beachten, dass die Kombinationstherapie zu Wachstumsverzögerungen führen kann. Die Reversibilität einer Wachstumshemmung ist ungewiss. Die Entscheidung für oder gegen eine Behandlung sollte von Fall zu Fall getroffen werden (siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“). **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, alfa-Interferone oder einen der sonstigen Bestandteile. – Hepatitis als Autoimmunerkrankung. – Schwere Dysfunktion der Leber oder dekomensierte Leberzirrhose. – Schwere vorbestehende Herzerkrankung in der Anamnese, einschließlich instabiler oder unkontrollierter Herzerkrankung in den vergangenen sechs Monaten (siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“). – HIV-HCV-Patienten mit Zirrhose und einem Child-Pugh-Wert ≥ 6 , es sei denn, dies beruht ausschließlich auf einer indirekten Hyperbilirubinämie, die durch Arzneimittel wie Atazanavir und Indinavir verursacht wurde. – Kombination mit Telbivudin (siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“). – Neugeborene und Kleinkinder bis zu 3 Jahren, da das Arzneimittel Benzylalkohol enthält (siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ zu Benzylalkohol). – Pädiatrische Patienten mit gegenwärtigen schwerwiegenden psychiatrischen Erkrankungen oder solchen in der Vorgeschichte, insbesondere schwerer Depression, Selbstmordgedanken oder Suizidversuchen. Wenn Pegasys in Kombination mit Ribavirin angewendet werden soll, beachten Sie bezüglich der Kontraindikationen zu Ribavirin auch die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) von Ribavirin. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Natriumchlorid, Polysorbat 80, Benzylalkohol, Natriumacetat, Essigsäure, Wasser für Injektionszwecke. **Inhaber der Zulassung:** Roche Registration Limited, 6 Falcon Way, Shire Park, Welwyn Garden City, AL7 1TW, Vereinigtes Königreich. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Immunstimulanzien, Interferon, ATC-Code: L03AB11. **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen sowie Informationen zu Schwangerschaft und Stillzeit und zu Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** März 2013

*Der arzneilich wirksame Bestandteil, Peginterferon alfa-2a, ist ein kovalentes Konjugat des Proteins Interferon alfa-2a, das mittels rekombinanter DNA-Technologie in *Escherichia coli* mit bis-[Monomethoxy-Polyethylenglykol] hergestellt wird.

Für Sie gelesen

Zusammengefasst von Dr. H. Baminger

■ Sorafenib in Elderly Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Case Series

Montella L, et al. *Oncology* 2013; 84: 265–72.

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist ein weltweit bedeutendes Problem mit jährlich ca. 500.000–1.000.000 neuen Fällen. Das HCC ist das fünfthäufigste Karzinom und die dritthäufigste Todesursache bei Karzinomen [Globocan 2008]. Leberzirrhose ist der verbreitetste Risikofaktor bei HCC. Die HCC-Pathogenese kann als Modell der Krankheitsprogression von der chronischen Entzündung bis hin zum Karzinom gesehen werden [1]. Hinsichtlich des zeitlichen Auftretens kann unter anderem das fortschreitende Alter als Risikofaktor von HCC bezeichnet werden [2]. In den USA wird ein HCC durchschnittlich in einem Alter von 65 Jahren diagnostiziert. Eine Untersuchung altersspezifischer Inzidenzraten zeigte einen deutlichen Anstieg der Inzidenzraten bei 50–59-Jährigen und 75–84-Jährigen [3]. Höhere HCC-Raten bei Älteren können teilweise mit dem Screening und einem verbesserten Management von chronischen Lebererkrankungen in Zusammenhang stehen [4].

Ältere Patienten mit HCC haben eine schlechtere Prognose als jüngere, was eine Folge von Unterbehandlung sein könnte [5]. Bei den meisten älteren Patienten mit HCC kann aufgrund einer fortgeschrittenen Zirrhose, schlechter Leberfunktion, lokaler oder extrahepatischer Tumorverbreitung oder des Vorhandenseins diverser medizinischer Ursachen keine Resektion durchgeführt werden. Weiters sind bei Älteren viele der Behandlungen bei nichtoperablem HCC, wie transarterielle Chemoembolisation oder Radiofrequenzablation, von mehr unerwünschten Ereignissen begleitet als bei Jüngeren, allerdings gibt es dazu kaum Forschungsergebnisse [6]. Vor diesem Hintergrund ist die Behandlung von Älteren eine medizinische Herausforderung. Das Management älterer Patienten mit fortgeschrittenem HCC wird von vielen Faktoren (z. B. Komorbiditäten, geriatrische Syndrome, Polypharmazie) beeinflusst, was oft zu Reduktionen bei der Lebenserwartung und der Toleranz von medizinischen Interventionen führt. Vor dem Hintergrund einer fehlenden Heilung ist eine akzeptable Lebensqualität ein bedeutendes Ziel.

Der Multikinasehemmer Sorafenib war das erste zugelassene Medikament für Patienten mit nichtoperablem HCC. Es verfügt sowohl bei alleiniger Anwendung als auch bei gleichzeitiger Verabreichung mit anderen Medikamenten nach wie vor über ein gutes Sicherheitsprofil und eine ermutigende Antitumor-Wirkung [7].

Material und Methoden

In dieser Studie wurden 60 Patienten (47 Männer und 13 Frauen) > 70 Jahre (Range: 70–90 Jahre; Median: 76 Jahre) retrospektiv untersucht. Die Sorafenib-Startdosis während des Follow-up betrug 400 mg (2× 200 mg/d), welche nach 2 Wochen, beim Fehlen von unerwünschten Ereignissen oder Änderungen des

Child-Pugh-Status, auf 600 mg erhöht wurde. Wurde diese gut vertragen, wurde sie nach 15 Tagen auf die volle Dosis von 800 mg erhöht. Aktivität, unerwünschte Ereignisse und Lebensqualität wurden evaluiert.

Ergebnisse

Eine Stabilisierung der Erkrankung war bei 76,6 % (46/60 Patienten) zu beobachten. Ein komplettes und 1 teilweises Ansprechen wurden in dieser Serie erzielt. Die Krankheitskontrollrate (komplettes und teilweises Ansprechen plus Stabilisierung der Erkrankung) betrug 80 %. Die mediane Zeit bis zur Progression betrug 7,0 Monate (95%-CI: 5,2–8,7 Monate) und das mediane Überleben lag bei 10,0 Monaten (95%-CI: 5,0–14,9 Monate). Die vollständige Dosierung von Sorafenib wurde bei 11 von 60 Patienten (18,3 %) erreicht. Die Evaluierung der Lebensqualität zeigte keine signifikante Änderung während der Studie.

Diskussion

Das Management von fortgeschrittenem HCC bleibt herausfordernd [8]. Durch Sorafenib wurde das Überleben um etwa 3 Monate verbessert [9]. Sorafenib hat im Zusammenspiel mit anderen Medikamenten bei soliden fortgeschrittenen Tumoren ein gutes Sicherheitsprofil und ermutigende antitumorale Effekte gezeigt [10].

In jüngerer Vergangenheit wurden Studien zur Sicherheit und Effizienz von Sorafenib bei älteren Patienten veröffentlicht [11, 12]. Die Überlebensvorteile und die behandlungsabhängigen unerwünschten Effekte waren dabei bei älteren und jüngeren Patienten mit fortgeschrittenem HCC vergleichbar. Die Autoren schlugen allerdings ein aufmerksames Monitoring der Älteren vor, da diese anfälliger sind, Neutropenien, Unwohlsein und Mukositis zu entwickeln.

In der vorliegenden Serie wurde eine hohe Rate bei der Krankheitskontrolle erreicht (80 %). Das mediane Überleben lag bei 10,0 Monaten und war damit relativ hoch im Vergleich zu anderen Studien mit ca. 5 Monaten [12, 13] und ist vergleichbar mit jenem der Zulassungsstudie SHARP (10,7 Monate) [9].

Auch bei älteren Patienten erscheint Sorafenib bei erhaltener Lebensqualität aktiv und sicher zu sein. Die reduzierte Dosierung führte sogar zu einer besseren Akzeptanz der Behandlung und einer besseren Krankheitskontrolle mit weniger Nebenwirkungen.

Literatur:

1. Castello G, Scala S, Palmieri G, et al. HCV-related hepatocellular carcinoma: From chronic inflammation to cancer. *Clin Immunol* 2010; 134: 237–50.
2. N'Kontchou G, Paries J, Htar MT, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with alcoholic or viral C cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1062–8.
3. Altekruse SF, McGlynn KA, Reichman ME. Hepatocellular carcinoma incidence, mortality, and survival trends in the United States from 1975 to 2005. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1485–91.
4. Kozyreva ON, Chi D, Clark JW, et al. A multicenter retrospective study on clinical characteristics, treatment patterns, and outcome in elderly patients with hepato-

cellular carcinoma. *Oncologist* 2011; 16: 310–8.

5. Pignata S, Gallo C, Daniele B, et al. Characteristics at presentation and outcome of hepatocellular carcinoma (HCC) in the elderly. A study of the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP). *Crit Rev Oncol Hematol* 2006; 59: 243–9.

6. Hutchins LF, Unger JM, Crowley JJ, et al. Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials. *N Engl J Med* 1999; 341: 2061–7.

7. Montella L, Addeo R, Caraglia M, et al. Latest developments in targeted therapy

for hepatocellular carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2010; 10: 1635–46.

8. Zanolchi M, Ponzetto M, Francisetti F, et al. The dependence medical index (DMI): validation and comparison with the activity daily living and the instrumental activity daily living. *Minerva Med* 2004; 95: 143–51.

9. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378–90.

10. Takimoto CH, Awada A. Safety and anti-tumor activity of sorafenib (nexavar)

in combination with other anti-cancer agents: a review of clinical trials. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008; 61: 535–48.

11. Bukowski RM, Stadler WM, McDermott DF, et al. Safety and efficacy of sorafenib in elderly patients treated in the North American advanced renal cell carcinoma sorafenib expanded access program. *Oncology* 2010; 78: 340–7.

12. Wong H, Tang YF, Yao TJ, et al. The outcomes and safety of single-agent sorafenib in the treatment of elderly patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC). *Oncologist* 2011; 16: 1721–8.

13. Caraglia M, Tassone P, Marra M, et al. Targeting Raf-kinase: molecular rationales and translational issues. *Ann Oncol* 2006; 17 (Suppl 7): vii124–vii127.

Fachkurzinformation untenstehend.

1308.0156.L.SM.Nexavar

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 4:

Nexavar 200 mg-Filtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Filtablette enthält 200 mg Sorafenib (als Tosilat). **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettkern: Croscarmellose-Natrium, mikrokristalline Cellulose, Hypromellose, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.). Tablettüberzug: Hypromellose, Macrogol (3350), Titandioxid (E171), Eisen(III)-oxid (E 172). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antineoplastische Mittel, Protein-Kinase-Inhibitoren, ATC-Code: L01XE05. **Anwendungsgebiete:** Leberzellkarzinom: Nexavar ist angezeigt zur Behandlung des Leberzellkarzinoms. Nierenzellkarzinom: Nexavar ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, bei denen eine vorherige Interferon-alpha- oder Interleukin-2-basierte Therapie versagt hat oder die für solch eine Therapie nicht geeignet sind. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Inhaber der Zulassung:** Bayer Pharma AG, 13342 Berlin, Deutschland. **Verschreibungs-/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Weitere Angaben zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Stand der Information:** 02/2013.

Kongressbericht: Hepatitis B: Alte Erkrankung, neue Patienten

N. Hasenöhr

Weltweit ist die Hepatitis B immer noch die häufigste Ursache für Leberzirrhosen und Leberzellkarzinome, wie **Univ.-Prof. Dr. Ivo Graziadei** von der Universitätsklinik für Innere Medizin II – Gastroenterologie und Hepatologie, Medizinische Universität Innsbruck, einleitend* bemerkte.

■ Ist die Zirrhose heilbar?

„Die Frage der Heilbarkeit einer Leberzirrhose aufgrund einer Hepatitis B ist sicherlich ein kontroversielles Thema“, leitete **Univ.-Prof. Dr. Harald Hofer**, Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, seinen Vortrag ein.

Der natürliche Verlauf der Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV) kann mit einer akuten Hepatitis B beginnen, die im Erwachsenenalter jedoch in ca. 95 % der Fälle spontan wieder ausheilt. Selten – bei ca. 1 % der Patienten – geht die akute Hepatitis B in eine fulminante Hepatitis B mit akutem Lebersversagen (und vitaler Indikation für eine Lebertransplantation) über. Etwa 5 % der im Erwachsenenalter infizierten Patienten entwickeln eine chronische Hepatitis B, die nach jahrelangem Bestehen zu einer Leberzirrhose führen und Komplikationen wie portale Hypertension oder ein hepatozelluläres Karzinom nach sich ziehen kann.

Laut gültigen Empfehlungen der ÖGGH ist bei Patienten mit chronischer HBV-Infektion und Leberzirrhose jede nachweisbare HBV-Replikation (HBV-DNA) eine Therapieindikation [1]. „Als Therapeutika kommen in dieser Indikation vor allem das Nukleosidanalogen Entecavir sowie das Nukleotidanalogen Tenofovir infrage, während Interferon- α hier nicht erste Wahl ist“, fuhr Hofer fort. Dies entspricht auch den 2012 publizierten Empfehlungen der EASL („European Association for the Study of the Liver“), wobei auch hier die Therapieindikation bei Zirrhose unabhängig von der Höhe des HBV-DNA-Werts ist [2].

Ziel der antiviralen Therapie ist eine potente und langfristige Virussuppression [3, 4]. Die genetische Resistenzbarriere der verwendeten Substanz sollte daher hoch sein [5] und natürlich sollte das verwendete Therapeutikum auch ein günstiges Sicherheitsprofil aufweisen [6].

„Die Daten zeigen klar, dass die neueren Substanzen wie Telbivudin, Entecavir oder Tenofovir sowohl bei HBeAg-positiven als auch bei HBeAg-negativen Patienten ein höheres Therapiepotenzial haben als ältere Substanzen wie Lamivudin oder Adefovir“, ergänzte der Hepatologe [2].

Für Tenofovir gibt es mittlerweile Langzeitdaten über 6 Jahre, die zeigen, dass die Substanz auch über diesen Zeitraum sicher und wirksam ist [7]. 50 % der Patienten zeigten einen Verlust des HBeAg, 11 % einen Verlust des HBsAg.

Auch aufgrund ihrer hohen Resistenzbarriere (Entecavir 1,2 % Resistenz nach 5 Jahren; Tenofovir 0 % Resistenz nach 6 Jahren) sind Entecavir und Tenofovir Substanzen der ersten Wahl für die Therapie und älteren Substanzen wie Lamivudin und Adefovir deutlich überlegen [2].

„Neben der kontinuierlichen Virussuppression ist die Verbesserung der Leberfibrose ein weiteres langfristiges Ziel der antiviralen Therapie der Hepatitis B. Diesbezüglich sind seit Kurzem Langzeitdaten über die Entwicklung der Fibrose unter antiviraler Therapie verfügbar und sehr ermutigend“, so Hofer.

Dass Tenofovir nach 5 Jahren Therapie zu einer Regression von Fibrose und auch Zirrhose führen kann, wurde eindrucksvoll dargestellt [8]. Ähnliche Daten gibt es auch für Entecavir [3].

„In der VIRGIL-ETV-Studie mit Entecavir haben wir gesehen, dass das virologische Ansprechen unabhängig vom Stadium der Lebererkrankung ist und dass ein Ansprechen mit einer verzögerten Krankheitsprogression einhergeht“, so Hofer abschließend [9]. „Selbst bei dekompensierter Leberzirrhose kann eine entsprechende Therapie zu klinischer Stabilisierung führen.“

■ Klassifikation und Therapieindikation

„Die Entscheidung, eine Hepatitis B zu therapieren oder nicht zu therapieren, kann schwierig sein, weil wir gelernt haben, dass nicht jede chronische HBV-Infektion auch eine chronische Hepatitis B ist“, erläuterte **Univ.-Prof. Dr. Heinz Zoller**, Universitätsklinik für Innere Medizin II – Gastroenterologie und Hepatologie, Medizinische Universität Innsbruck. „Es gibt Patienten mit normalen Leber- und Entzündungswerten, die man als HBsAg-Träger bezeichnet.“ Hingegen bedarf es für die Diagnose einer chronischen Hepatitis B neben dem Nachweis des HBsAg und der HBV-DNA auch noch des Nachweises einer Leberschädigung.

Es gibt auch Patienten, bei denen nur das Anti-HBc positiv ist, also ein Z.n. abgelaufener Hepatitis B besteht, bei der die Anti-HBs-Antikörper wieder verschwunden sind. „Wir werden oft gefragt, ob man solche Patienten impfen soll“, erklärte Zoller. „In der Regel ist das nicht nötig, außer der Patient hat eine so genannte okkulte HBV-Infektion, bei der es durch Mutationen im HBsAg zu falsch-negativen Befunden kommt.“

Bezeichnenderweise klassifizieren die österreichischen [1] und deutschen Leitlinien [10] die Hepatitis B anders als die europäischen [2] und diese wieder anders als die US-Guidelines [11]. „Die amerikanischen Leitlinien sind sehr pragmatisch und kennen nur 3 Kategorien, nämlich chronische Hepatitis B, inaktiven HBsAg-Carrier-Status und ausgeheilte Hepatitis B“,

* Quelle: „Hepatitis B, Alte Erkrankung – Neue Patienten“. Satellitensymposium von Gilead Sciences im Rahmen der 46. Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie (ÖGGH), 13. Juni 2013, Graz.

berichtete Zoller. „Aber die Wirklichkeit ist eben doch etwas komplizierter.“

Anhand einer Stichprobe von 100 Patienten aus dem Innsbrucker HBV-Register aus dem Jahr 2012 lässt sich die Situation in Österreich schlaglichtartig beleuchten. Die größte Gruppe stellen hier mit 59 % die niedrigvirämischen HBV-Träger dar. Das sind jene Patienten mit einer HBV-DNA < 2000 IU/ml, bei denen keine Zirrhose besteht. „Diese Patienten behandeln wir nicht, aber falls bei einem solchen Patienten eine fortgeschrittene Lebererkrankung oder eine Zirrhose bestünde, würden wir ihn natürlich sehr wohl behandeln“, führte der Hepatologe aus. 16 % sind hochvirämische HBV-Träger, 12 % haben eine chronische Hepatitis B. „Diese beiden Gruppen sind schwer zu unterscheiden, das geht nur durch den Nachweis erhöhter Transaminasen oder durch eine Leberbiopsie“, so Zoller. „Weitere 10 % haben eine Hepatitis-B-Zirrhose, 2 % eine Hepatitis-Delta und 1 % eine akute Hepatitis B.“

Die Dynamik einer chronischen Hepatitis-B-Infektion wird durch fluktuierend und intermittierend normale Transaminasen illustriert. Für die Diagnose eines hoch- oder niedrigvirämischen Hepatitis-B-Virusträgers werden daher über ein Jahr persistierend normale Transaminasen gefordert.

In einer indischen Studie fanden sich unter 1487 zufällig diagnostizierten HBV-Infektionen nach einem Jahr unter den HBeAg-negativen Patienten nur 8,4 % und unter den HBeAg-positiven Patienten nur 5,3 % mit persistierend normaler ALT (ein Kriterium der Definition des inaktiven Carrier-Status bei einem ALT-Grenzwert von 40 IU/l), also sehr viel weniger als in den Innsbrucker Daten [12]. „Und es ist doch sehr überraschend, zu sehen, dass von diesen Patienten 25 % eine Fibrose Grad 2 hatten“, kommentierte Zoller. Auch andere Daten zeigen, dass eine normale ALT bei HBV-Infektion eine fortgeschrittene Fibrose/Zirrhose nicht ausschließt [13].

„Der HBsAg-Trägerstatus bedarf also einer kritischen Diagnosestellung und einer entsprechenden Nachsorge, da auch bei diesen Patienten die Mortalität und das Risiko für das Auftreten von Zirrhose und hepatozellulärem Karzinom erhöht sind. Die Therapieindikation muss regelmäßig überprüft werden. Falls behandelt wird, sollten wegen ihrer überragenden Sicherheit und Wirksamkeit Tenofovir oder Entecavir bevorzugt verwendet werden“, schloss Zoller.

■ Hepatitis B bei Schwangeren

„Bei Schwangerschaft und HBV-Infektion sind mehrere Szenarien zu unterscheiden“, erklärte **Univ.-Prof. Dr. Rudolf Stauber**, Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz.

Ist eine Schwangerschaft (SS) geplant und liegt eine leichte niedrigvirämische Erkrankung vor, so sollte die SS vor der antiviralen Therapie unter Monitoring von HBV-DNA und ALT erfolgen. Bei mittelschwerer Erkrankung ohne Zirrhose ist es besser, eine zeitlich begrenzte Therapie mit Interferon vor der SS durchzuführen, wobei auf Kontrazeption zu achten ist. Liegt eine schwere Erkrankung vor, so muss vor, während und nach der SS behandelt werden. „Dabei sollte ein Nukleotidanalogon mit

hoher Resistenzbarriere, wie Tenofovir, gewählt werden“, forderte Stauber.

Tritt unter laufender antiviraler Therapie eine ungeplante SS ein, so sollte zumindest bei signifikanter Fibrose wegen der Flare-Gefahr die Behandlung weitergeführt werden. „Es ist festzuhalten, dass keine antivirale Substanz für die Schwangerschaft zugelassen ist, man sollte aber auf eine Substanz der FDA-Risikoklasse B wechseln, das wären Tenofovir oder Telbivudin“, sagte Stauber.

Um die vertikale Transmission bei HBV-positiver Mutter zu verhindern, sollte eine Standardprophylaxe mit aktiver und passiver Immunisierung beim Neugeborenen innerhalb von 12 Stunden *post partum* erfolgen. Bei niedriger Virämie genügt in der SS ein HBV-DNA-Monitoring. Bei höherer Virämie sollte ein Klasse-B-Virostatikum ab der 28. SSW verabreicht werden. Eine Metaanalyse zeigte, dass dieses Vorgehen die vertikale Transmission effektiver verhindert als die Gabe von Placebo oder Hepatitis-B-Immunglobulin [14]. Was das Stillen angeht, so raten die Leitlinien unter Therapie davon ab, jedoch ist z. B. die Tenofovir-Konzentration und die Bioverfügbarkeit in der Muttermilch äußerst gering (0,03 % der empfohlenen kindlichen Dosis).

Literatur:

1. Peck-Radosavljevic M, Deutsch J, Ferenci P, et al. [4. Austrian consensus-statement for diagnosis and therapy of hepatitis B 2009]. Wien Klin Wochenschr 2010; 122: 280–302.
2. EASL: Clinical practice guidelines – Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol 2012; 57: 167–85.
3. Chang TT, Liaw YF, Wu SS, et al. Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. Hepatology 2010; 52: 886–93.
4. Lampertico P, Soffredini R, Invernizzi F, et al. Maintained viral suppression and excellent safety profile of entecavir monotherapy in 418 nuc-naïve patients with chronic hepatitis B: a 4-year field practice, multicenter study. J Hepatol 2012; 56 (Suppl 2): S206–S207.
5. Gish R, Jia JD, Locarnini S, et al. Selection of chronic hepatitis B therapy with high barrier to resistance. Lancet Infect Dis 2012; 12: 341–53.
6. Manns MP, Akarca US, Chang TT, et al. Long-term safety and tolerability of entecavir in patients with chronic hepatitis B in the rollover study ETV-901. Expert Opin Drug Saf 2012; 11: 361–8.
7. Marcellin P, Buti M, Gane EJ, et al. Six years of treatment with tenofovir DF for chronic hepatitis B virus infection is safe and well tolerated and associated with sustained virological, biochemical and serological responses with no detectable resistance. Hepatology 2012; 56 (Suppl 1): 374A–375A.
8. Marcellin P, Gane E, Buti M, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. Lancet 2013; 381: 468–75.
9. Zoutendijk R, Reijnders G, Zoulim F, et al. Virological response to entecavir is associated with a lower probability of disease progression: results from 377 chronic hepatitis B patients. Hepatology 2011; 54 (Suppl 1): 481A–482A.
10. Cornberg M, Protzer U, Petersen J, et al.; AWMF [Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis B virus infection – the German guideline]. Z Gastroenterol 2011; 49: 871–930.
11. Lok AS, McMahon BJ; Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Chronic hepatitis B: update of recommendations. Hepatology 2004; 39: 857–61.
12. Kumar M, Sarin SK, Hissar S, et al. Virologic and histologic features of chronic hepatitis B virus-infected asymptomatic patients with persistently normal ALT. Gastroenterology 2008; 134: 1376–84.
13. Seto WK, Lai CL, Ip PP, et al. A large population histology study showing the lack of association between ALT elevation and significant fibrosis in chronic hepatitis B. PLoS One 2012; 7: e32622.
14. Han L, Zhang HW, Xie JX, et al. A meta-analysis of lamivudine for interruption of mother-to-child transmission of hepatitis B virus. World J Gastroenterol 2011; 17: 4321–33.

Korrespondenzadresse:

Dr. Norbert Hasenöhl

A-3434 Katzelsdorf am Wienerwald, Gerichtsgasse 36

E-Mail: info@medizinjournalist.at

Mit freundlicher Unterstützung von Gilead Sciences GesmbH

Aktuelles zur Therapie der Hepatitis C

N. Hasenöhr

Ein ÖGGH-Symposium* befasste sich mit aktuellen Aspekten der Virushepatitis, wobei damit vor allem die Hepatitis C gemeint war.

■ Proteaseinhibitoren bei Hepatitis C

„Die beiden derzeit auf dem Markt befindlichen Proteaseinhibitoren, kurz PI, Boceprevir und Telaprevir wurden 2011 in Österreich zugelassen“, sagte **OA Dr. Michael Strasser**, Hepatologische Ambulanz, Universitätsklinik für Innere Medizin I, mit Gastroenterologie-Hepatology, Nephrologie, Stoffwechsel und Diabetologie, Universitätsklinikum der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität. „Seither ist eine Dreierkombination aus einem PI, Peginterferon und Ribavirin, kurz PEG-IFN/RIBA, als Standardtherapie bei Hepatitis C anzusehen. Mit dieser Therapie lassen sich gegenüber der dualen Therapie sowohl bei therapienaiven als auch bei bereits vorbehandelten Patienten erheblich höhere Raten an „Sustained Virological Response“, kurz SVR, erzielen“, so der Hepatologe.

Die Funktionsweise der PI besteht in der Hemmung eines Enzyms, der NS3/4a-Protease, das daran beteiligt ist, eine lange, zuvor exprimierte Kette von Virusproteinen in funktionsfähige Einzelproteine zu spalten [1–3].

Neben diesen beiden PI der ersten Generation sind weitere NS3/4A-PI (mit der Endsilbe „-previr“) in klinischer Prüfung, weiters auch NS5B-Polymeraseinhibitoren („-buvir“) und NS5A-Inhibitoren („-asvir“).

Unterschiede zwischen Boceprevir und Telaprevir können Tabelle 1 entnommen werden.

„Die sehr rasche Entwicklung in der Therapie der Hepatitis C wirft die Frage auf, welche Patienten man gleich behandeln und bei welchen Patienten man auf neue Therapien warten soll“, so Strasser. Argumente für eine sofortige Therapie sind u. a. die höheren SVR-Raten bei früher Behandlung, die Nichtvorhersagbarkeit der Progression bei Komorbiditäten und die Tatsache, dass die Viruseradikation die einzige Möglichkeit ist, eine Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern. Gegen eine sofortige Therapie spricht die Vereinfachung der Therapie durch zukünftige, einfachere und interferonfreie Regimes, die auch für Risikopopulationen geeignet sein könnten.

Tabelle 2 zeigt einen Vorschlag, bei welchen Patienten eher gleich therapiert und bei welchen Patienten zugewartet werden sollte.

* Quelle: Symposium „Therapie der Virushepatitis: Bin ich wirklich auf dem Laufenden?“ im Rahmen der 46. Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie (ÖGGH), 14. Juni 2013, Graz

■ PEG-IFN/RIBA: Bei wem, wie lange und wann?

„Die Frage, wer 2013 mit einer dualen Therapie behandelt werden sollte, ist relativ leicht zu beantworten: Sie ist immer noch Standard für die Genotypen 2–6“, erläuterte **Univ.-Prof. Dr. Harald Hofer**, Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien. Rezente Daten aus Wien zeigen, dass vor allem Patienten mit fortgeschrittener Fibrose (F3/4) von einer erfolgreichen Therapie profitieren [6].

Die Therapiedauer hängt in erster Linie vom HCV-Genotyp sowie vom initialen Ansprechen ab, wobei hier eine „rapid virological response“ (RVR, HCV-RNA-negativ zu Woche 4), eine „early virological response“ (EVR; negativ zu Woche 12) und eine „delayed virological response“ (DVR; negativ zu Woche 24) unterschieden werden.

Tabelle 1: Vergleich Telaprevir und Boceprevir. Aus [4].

Parameter	Telaprevir	Boceprevir
Lead-in mit SOC	Nein	Ja: 4 Wochen
Peginterferon- α	2a; 2b	2b (2a)
Dosis	3x 750 mg/d (mit Fett) Gesamt mit RBV: 12 Tabletten/d	3x 800 mg/d Gesamt mit RBV: 18 Tabletten/d
„Futility rule“	HCV-RNA > 1000 IU/ml (Woche 4)	HCV-RNA > 100 IU/ml (Woche 12)
Dauer der PI-Triple-Therapie	8–12 Wochen + 12–40 Wochen SOC	24–44 Wochen + 28–48 Wochen SOC
Kriterium für Therapieverkürzung	Nicht nachweisbare HCV-RNA bis Woche 12 der Triple-Therapie	Nicht nachweisbare HCV-RNA Woche 8–24
Therapieverkürzung möglich bei	58 % (24 Wochen)	44 % (28 Wochen)
SVR	69–75 %	63–66 %
Häufige Nebenwirkungen	Ausschlag, Juckreiz, Anämie, Nausea	Anämie, Dysgeusie

SOC: standard of care; RBV: Ribavirin; PI: Proteaseinhibitoren; SVR: sustained virological response

Tabelle 2: Behandeln – Zuwarten – Unklar. Mod. nach [5].

Behandeln	Warten auf neue Therapien	Unklar
GT 1: F3 oder F4, therapienaiv oder Relapse auf Vortherapie	GT 1: F0–F2 (Nullresponder)	F3 oder F4: partielle oder Nullresponder
GT 2–6: F3 oder F4, therapienaiv	GT 2/3: Relapser oder Nonresponder	GT 1: F0–F2, therapienaiv oder Relapser
Extrahepatische Manifestationen der HCV-Infektion	Schlechte Compliance/schlechte Verträglichkeit einer PEG-IFN/RIBA-Therapie Relative Kontraindikationen für PEG-IFN/RIBA-Therapie	GT 2–6: F0–F2, therapienaiv

GT: Genotyp; F: Fibrosegrad

„Eine Therapieverkürzung bei Patienten mit HCV-GT 2 und 3 von 24 auf 16 Wochen ist bei guten Prädiktoren (niedrige Viruslast, keine Zirrhose) und gutem Ansprechen auf die antivirale Therapie möglich, dies betrifft vor allem Patienten mit GT 2“, fuhr Hofer fort. „Dann muss man allerdings eine gleichzeitige Reduktion der Ribavirin-Dosis vermeiden“, warnte der Experte.

Zusätzlich ist der IL28B-Status zu beachten, der für den Erfolg der dualen Therapie eine wesentliche Rolle spielt. So konnte für Patienten mit GT 1 oder 4 gezeigt werden, dass eine Therapieverlängerung auf 72 Wochen nur bei Patienten von Nutzen ist, die zumindest ein IL28B-T-Allel aufweisen [7].

„Um die Frage zu beantworten, wann man behandeln – oder anders gesagt – ob man gleich behandeln oder auf neue Therapien warten soll, ist es wichtig, die Daten der bevorstehenden neuen Substanzen zu kennen“, fuhr Hofer fort. Für den GT 4 werden in naher Zukunft vor allem 3 neue Substanzen geeignet sein, nämlich Sofosbuvir, Faldaprevir und Simeprevir (alle in Phase III). „Diese Daten sind recht ermutigend“, so Hofer [8]. Dies gilt auch für den GT 2 und 3 [9, 10].

„Einige Faktoren wie der Zeitpunkt der Zulassung der neuen Substanzen, ihr Preis, mögliche Restriktionen sowie die Tatsache, dass z. B. eine Tripletherapie mit neuen Substanzen weiterhin PEG-IFN/RIBA enthält, sind jedoch zu bedenken“, so Hofer abschließend.

■ Nebenwirkungen: verhindern, erkennen, behandeln

„Bei allem gut gemeintem Aufschieben von Behandlungen müssen wir uns doch davor hüten, Patienten so lange nicht zu therapieren, bis sie eine Zirrhose haben, denn dann sind sie wirklich schlecht behandelbar“, warnte **Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Vogel**, Universitätsklinik für Innere Medizin II – Gastroenterologie und Hepatologie, Medizinische Universität Innsbruck.

Unter den heutigen Standardtherapien für Hepatitis C – PEG-IFN/RIBA und PI – treten 3 Gruppen von unerwünschten Wirkungen häufig auf, nämlich neurovegetative, hämatologische und Haut-Nebenwirkungen.

Typische neurovegetative Nebenwirkungen wie Malaise, Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Depression, emotionale Labilität, Fieber, Myalgie, Gewichtsverlust etc. treten vor allem unter PEG-IFN/RIBA auf und lassen sich mit einem Bündel von Maßnahmen einigermaßen behandeln. Diese Maßnahmen reichen von aktivem Lebensstil und Koffeinkonsum über NSAR bis hin zu SSRI und Psychotherapie. Typisch für Boceprevir ist das Auftreten einer Dysgeusie, deren Pathogenese nicht wirklich geklärt ist.

Dermatologische Nebenwirkungen sind typisch für PI, aber auch unter PEG-IFN/RIBA treten in 30 % der Fälle dermatologische Nebenwirkungen auf.

„Hämatologische Nebenwirkungen wie Anämie, Neutropenie oder Thrombopenie sind von der klassischen dualen Therapie mit PEG-IFN/RIBA hinlänglich bekannt und treten unter Tripletherapie nochmals deutlich häufiger auf“, so Vogel. „Die gute

Nachricht ist, dass wir bei der Tripletherapie leichter die Dosis von Ribavirin, das ja hauptsächlich für die Anämie verantwortlich ist, reduzieren können.“

„Wenn keine portale Hypertension besteht, wenn die Thrombozyten nicht < 100.000 und das Albumin nicht < 35 g/dl liegt, dann sollte eine Hepatitis C auch behandelt werden“, forderte Vogel abschließend.

■ Intestinale Permeabilität und Neutrophilenfunktion bei Leberzirrhose

Die Leberzirrhose ist die zehnthäufigste Todesursache in den westlichen Ländern, die Patienten sterben hauptsächlich an Komplikationen wie z. B. Sepsis, wobei die 1-Jahres-Mortalität zwischen 10 und 82 % liegt [11–13].

„Zirrhotiker haben ein 6-fach erhöhtes Risiko, an einer Bakteriämie zu versterben, Infektionen bei Zirrhotikern führen in ca. 40 % zu einer Sepsis, das Sepsisrisiko ist bei diesen Patienten 3× so hoch wie normalerweise, und die Letalität der Sepsis beträgt hier 90 %“, erläuterte **Ass.-Prof. PD Dr. Vanessa Stadlbauer-Köllner**, Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz [14–17]. „Es erhebt sich daher die Frage, ob ein Immundefekt bei Zirrhotikern vorliegt.“

Neutrophile Granulozyten sind im peripheren Blut von Zirrhotikern bereits geprimed, haben einen hohen „resting burst“ und eine schlechte Phagozytosefunktion [18–20]. Diese Phänomene korrelieren mit dem Schweregrad der Erkrankung, der Mortalität und der Infektionsinzidenz [21].

„Wir fanden durch eigene Untersuchungen, dass bei Leberzirrhose die Darmpermeabilität erhöht ist und dadurch bakterielle Produkte vermehrt über den Darm in die Zirkulation kommen. Dies geht mit einer Störung der Funktion der neutrophilen Granulozyten einher. Die Hypothese, dass ein Multispezies-Probiotikum die Funktion der neutrophilen Granulozyten bei Patienten mit alkoholischer Zirrhose verbessert und die Infektionsinzidenz reduziert, wird gerade in einer randomisierten doppelblinden Studie evaluiert“, so Stadlbauer-Köllner.

Das Symposium wurde von MSD, Janssen und Roche unterstützt; die Programmgestaltung erfolgte jedoch ausschließlich durch die ÖGGH ohne Einflussnahme der Sponsoren. Die Vortragenden erhielten auch kein Honorar von den Sponsoren.

Literatur:

1. Lin K, Kwong AD, Lin C. Combination of a hepatitis C virus NS3-NS4A protease inhibitor and alpha interferon synergistically inhibits viral RNA replication and facilitates viral RNA clearance in replicon cells. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 4784–92.
2. Wyss DF, Arasappan A, Senior MM, et al. Non-peptidic small-molecule inhibitors of the single-chain hepatitis C virus NS3 protease/NS4A cofactor complex discovered by structure-based NMR screening. *J Med Chem* 2004; 47: 2486–98.
3. Kwong AD, Cowherd S, Mueller P, et al.: Beyond interferon and ribavirin: Antiviral therapies for hepatitis C virus. *Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies* 2006; 3: 211–20.
4. Ferenci P, Hofer H. Update Hepatitis-C-Therapie: Altbewährtes und neue Therapieansätze. *J Gastroenterol Hepatol Erkr* 2011; 9: 40–3.
5. Feld JJ. 2013. How will new HCV therapies overcome the challenges of current regimens? http://www.clinicaloptions.com/Hepatitis/Treatment%20Updates/HCV%20Treat%20or%20Wait/HCV_Treat_or_Wait_Slides.aspx [gesehen 14.07.2013].
6. Rutter K, Stättermayer AF, Ferenci P, et al. Successful HCV eradication due to an-

tiviral therapy is associated with improved long term outcome of patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2013; 58 (Suppl 1): S369.

7. Scherzer TM, Stättermayer AF, Strasser M, et al. Impact of IL28B on treatment outcome in hepatitis C virus G1/4 patients receiving response-guided therapy with peginterferon alpha-2a (40KD)/ribavirin. *Hepatology* 2011; 54: 1518–26.

8. Lawitz E, Wyles D, Davis M, et al. Sofosbuvir + peginterferon + ribavirin for 12 weeks achieves 90% SVR12 in genotype 1, 4, 5, or 6 HCV infected patients: the NEUTRINO study. *J Hepatol* 2013; 58 (Suppl 1): S567.

9. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013; 368: 1878–87.

10. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, et al.; POSITRON Study; FUSION Study. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3

in patients without treatment options. *N Engl J Med* 2013; 368: 1867–77.

11. Leon DA, McCambridge J. Liver cirrhosis mortality rates in Britain, 1950 to 2002. *Lancet* 2006; 367: 645.

12. Leon DA, McCambridge J. Liver cirrhosis mortality rates in Britain from 1950 to 2002: an analysis of routine data. *Lancet* 2006; 367: 52–6.

13. Mansour A, Watson W, Shayani V, et al. Abdominal operations in patients with cirrhosis: still a major surgical challenge. *Surgery* 1997; 122: 730–5.

14. Linderth G, Jepsen P, Schönheyder HC, et al. Short-term prognosis of community-acquired bacteremia in patients with liver cirrhosis or alcoholism: A population-based cohort study. *Alcohol Clin Exp Res* 2006; 30: 636–41.

15. Arabi Y, Ahmed QA, Haddad S, et al. Outcome predictors of cirrhosis patients admitted to the intensive care unit. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 333–9.

16. Mackle IJ, Swann DG, Cook B. One year outcome of intensive care patients with decompensated alcoholic liver disease. *Br J Anaesth* 2006; 97: 496–8.

17. Foreman MG, Mannino DM, Moss M. Cirrhosis as a risk factor for sepsis and death: analysis of the National Hospital Discharge Survey. *Chest* 2003; 124: 1016–20.

18. Taïeb J, Mathurin P, Elbim C, et al. Blood neutrophil functions and cytokine release in severe alcoholic hepatitis: effect of corticosteroids. *J Hepatol* 2000; 32: 579–86.

19. Stanley AJ, MacGregor IR, Dillon JF, et al. Neutrophil activation in chronic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 135–8.

20. Rajkovic IA, Yousif-Kadaru AG, Wyke RJ, et al. Polymorphonuclear leucocyte locomotion and aggregation in patients with alcoholic liver disease. *Clin Exp Immunol* 1984; 58: 654–62.

21. Mookerjee RP, Stadlbauer V, Lidder S, et al. Neutrophil dysfunction in alcoholic hepatitis superimposed on cirrhosis is reversible and predicts the outcome. *Hepatology* 2007; 46: 831–40.

Korrespondenzadresse:

Dr. Norbert Hasenöhl

A-3434 Katzelsdorf am Wienerwald

Gerichtsgasse 36

E-Mail: info@medizinjournalist.at

Pharma-News

Humira® von AbbVie jetzt latexfrei und mit dünnerer Nadel

Technische Innovationen verbessern Anwenderfreundlichkeit von Humira®

Ab sofort ist der TNF- α -Blocker Humira® (Adalimumab) des Pharmaunternehmens AbbVie in latexfreier Ausführung und mit dünnerer Nadel erhältlich.

Eine latexfreie Ausführung verbessert die Verträglichkeit der Anwendung bei Patienten mit einer Latexallergie. Durch Latex hervorgerufene allergische Reaktionen können unmittelbar zu Symptomen wie einem leichten Juckreiz, Hautrötungen bis hin zu schweren anaphylaktischen Schockzuständen führen [1]. Patienten mit einer Latexunverträglichkeit können nun Humira® nutzen, ohne Bedenken haben zu müssen, allergische Reaktionen zu erleiden.

Weiters haben sowohl die Fertigspritze als auch der Pen eine neue 29-Gauge-Hohnadel, die bei gleichbleibendem In-

nendurchmesser um 16 % dünner ist. Dadurch soll eine angenehmere Injektion für den Patienten bei gleicher Durchflussrate ermöglicht werden, ohne die Dosierung, Formulierung oder Anwendung zu beeinflussen.

Auch das Aussehen des Pens hat sich ein klein wenig verändert: Der neue Pen unterscheidet sich von dem alten durch seitliche Clips, die die rote Verschlusskappe sichern. Ein versehentliches Auslösen wird durch diese neue Konstruktion erschwert. Die Formulierung von Humira® selbst ändert sich nicht, auch die Pharmazentralnummern bleiben gleich.

„Mit diesen Verbesserungen wollen wir die Anwendung von Humira® für Patienten mit chronisch-entzündlichen Erkrankungen so angenehm wie möglich ma-

chen. Humira® kann nun ohne Bedenken von Patienten mit Latexunverträglichkeit genutzt werden und die dünnere Nadel soll dem Patienten die Injektion erleichtern“, sagt Dr. Astrid Dworan-Timler, Medical Director AbbVie Österreich.

Literatur:

1. Taylor JS, Erkek E. Latex allergy: diagnosis and management. *Dermatol Ther* 2004; 17: 289–301.

Weitere Informationen:

AbbVie GmbH
Mag. (FH) Birgit Weber
A-1230 Wien
Perfektastraße 84 A
Tel.: 01/20589-388
E-Mail: birgit.weber@abbvie.com

Fachkurzinformation siehe Seite 23.



ATHUG130358-190713

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 2. Umschlagseite:

Pantoloc® 20 mg-Filtabletten: Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: Eine magensaftresistente Tablette enthält 20 mg Pantoprazol (als Natrium Sesquihydrat). **Sonstige Bestandteile:** Natriumcarbonat (wasserfrei), Mannitol (E421), Crospovidon, Povidon K90, Calciumstearat, Hypro-mellose, Povidon K25, Titandioxid (E171), Propylenglycol, Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1), Polysorbat 80, Natriumdodecylsulfat, Triethyl-citrat, Schellack, rotes, schwarzes und gelbes Eisenoxid (E172), konzentrierte Ammoniak-Lösung. **Anwendungsgebiete:** Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren: Symptomatische Behandlung der gastro-ösophagealen Refluxkrankheit. Langzeitbehandlung und Rezidivprophylaxe bei Refluxösophagitis. **Erwachsene:** Prävention der durch nicht-selektive, nicht steroidale Antirheumatika (NSARs) induzierten gastroduodenalen Ulzera bei Risikopatienten, die einer kontinuierlichen Behandlung mit diesen Arzneimitteln bedürfen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, substituierte Benzimidazole oder einen der sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Protonenpumpenhemmer. ATC-Code: A02BC02. **Inhaber der Zulassung:** Takeda Pharma Ges.m.b.H., 1120 Wien. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Informationen zu Besonde- ren Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** [0712]
1) Yacyszyn BR and Thomson ABR. Digestion 2002; 66: 67–78. 2) Holtmann G et al. Gut 2006; 55 (Suppl V) A271. 3) Gillesen A et al. J Clin Gastroenterol 2004; 38: 332–340. 4) Scholten T et al. Aliment Pharmacol Ther 2003; 18: 587–594. 5) Bardhan KD et al. Aliment Pharmacol Ther 2007; 25: 1461–1469. 6) Glatzel D et al. Digestion 2006; 74: 145–154. 7) Goh KL et al. Eur J Gastro & Hep 2007; 19: 205–211.

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 6:

Bezeichnung des Arzneimittels: INCIVO® 375 mg Filtabletten. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Filtablette enthält 375 mg Telaprevir und 2,3 mg Natrium. **Liste der sonstigen Bestandteile:** (Tablettenkern) Hypromelloseacetatsuccinat, Calciumhydrogenphosphat (wasserfrei), mikrokristalline Cellulose, hochdisperses Siliciumdioxid, Natriumdodecylsulfat, Croscarmellose-Natrium, Natriumstearyl-fumarat, (Tablettenfilm) Poly(vinylalkohol), Macrogol, Talkum, Titandioxid (E171), Eisen(III)-oxid (E172). **Anwendungsgebiete:** INCIVO® ist in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin zur Behandlung der chronischen Hepatitis C vom Genotyp 1 bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung (einschließ- lich Zirrhose) indiziert: die nicht vorbehandelt sind; die entweder mit Interferon alfa (pegyliert oder nicht-pegyliert) allein oder in Kombination mit Ribavirin vorbehandelt wurden, einschließlich Patienten, die einen Rückfall (Relaps) erlitten haben, Patienten mit partiellem Ansprechen oder Patienten mit fehlendem Ansprechen (Null-Responder). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Die gleichzeitige Anwendung von Wirkstoffen, deren Ausscheidung erheblich CYP3A-abhängig ist, und bei denen erhöhte Plasmakonzentrationen mit schweren und/oder lebensbedrohlichen Ereignissen assoziiert sind. Zu diesen Wirkstoffen gehören unter anderem: Alfuzosin, Amiodaron, Bepridil, Chinidin, Astemizol, Terfenadin, Cisaprid, Pimozid, Ergotamin-derivate (Dihydroergotamin, Ergometrin, Ergotamin, Methylethylergometrin), Lovastatin, Sim- vastatin, Atorvastatin, Sildenafil oder Tadalafil (nur bei Anwendung zur Behandlung der pulmonal-arteriellen Hypertonie) sowie oral verabreichtes Mid- azolam oder Triazolam. Die gleichzeitige Anwendung mit Klasse-Ia oder -III-Antiarrhythmika, außer intravenös verabreichtem Lidocain. Die gleichzeitige Anwendung von INCIVO® mit Wirkstoffen, die CYP3A stark induzieren, z. B. Rifampicin, Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), Carbamazepin, Pheny- toin sowie Phenobarbital und daher zu einer verringerten Exposition und einem Verlust der Wirkung von INCIVO® führen können. Da INCIVO® in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin angewendet werden muss, wird bezüglich der Liste deren Gegenanzeigen auf die Fachinformationen von Peginterferon alfa und Ribavirin verwiesen. **Inhaber der Zulassung:** Janssen Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgien. **Vertrieb für Österreich:** Janssen-Cilag Pharma GmbH, Vorgartenstraße 206B, A-1020 Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **ATC-Code:** J05AE11. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. (107442)

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 17:

Bezeichnung des Arzneimittels: Victrelis 200 mg Hartkapseln. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Hartkapsel enthält 200 mg Boceprevir. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Kapsel enthält 56 mg Lactosemonohydrat. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Kapsel- inhalt: Natriumlaurylsulfat, mikrokristalline Zellulose, Lactose-Monohydrat, Croscarmellose-Natrium, vorverkleisterte Stärke, Magnesiumstearat. Kap- selhülle: Gelatine, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-hydroxid-oxid (E 172), Eisen(III)-oxid (E172). **Rote Aufdruckfarbe:** Schellack, Eisen(III)-oxid (E172). **Anwendungsgebiete:** Victrelis ist indiziert zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC)-Infektion vom Genotyp 1 in Kombination mit Peginterfe- ron alfa und Ribavirin bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung, die nicht vorbehandelt sind oder die nicht auf eine vorange- gangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben. **Gegenanzeigen:** Victrelis in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin ist kontraindiziert bei: – Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. – Patienten mit Autoimmunhepatitis. – gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, deren Clearance in hohem Maße von CYP3A4/5 abhängt und bei denen erhöhte Plasmakonzentrationen mit schwerwiegenden und/oder lebensbedrohlichen Ereignissen assoziiert sind, beispielsweise bei oraler An- wendung von Midazolam und Triazolam, Bepridil, Pimozid, Lumefantrin, Halofantrin, Tyrosin-Kinase-Inhibitoren, Simvastatin, Lovastatin und Ergot- derivaten (Dihydroergotamin, Ergonovin, Ergotamin, Methylethylgonovin). – Schwangerschaft. Weiterführende Informationen siehe „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ „(Fachinformation) von Ribavirin bzw. Peginterferon alfa. **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit:** **Schwanger- schaft:** Victrelis in Kombination mit Ribavirin und Peginterferon alfa ist bei schwangeren Frauen kontraindiziert. Es wurden keine Auswirkungen auf die fetale Entwicklung bei Ratten und Kaninchen beobachtet. Es liegen keine Daten zur Anwendung von Victrelis bei schwangeren Frauen vor. Mit besonde- rer Sorgfalt ist aufgrund der kombinierten Anwendung mit Peginterferon alfa und Ribavirin darauf zu achten, dass eine Schwangerschaft bei weiblichen Patienten oder Frauen von männlichen Patienten vermieden wird. Daher müssen Frauen im gebärfähigen Alter wirksame Methoden zur Empfängnisver- hütung während der Behandlung sowie bis zu 4 Monate nach Beendigung der Therapie anwenden. Männliche Patienten oder deren Partnerinnen müssen eine wirksame Empfängnisverhütung während der Behandlung sowie bis zu 7 Monate nach Beendigung der Therapie anwenden. Weiterführen- de Informationen siehe „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ (Fachinformation) von Ribavirin bzw. Peginterferon alfa. **Stillzeit:** Bocepre- vir/Metaboliten gehen bei der Ratte in die Milch über. Es ist nicht bekannt, ob Boceprevir in die menschliche Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das Neugeborene/den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss die Entscheidung getroffen werden, das Stillen zu unterbrechen oder die Behandlung mit Victrelis zu unterbrechen oder auf sie zu verzichten. Dabei sind sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen. **Fertilität:** Es sind keine Daten zu den Auswirkungen von Victrelis auf die Fertilität beim Menschen verfügbar. Auswirkungen auf Fertilität und Sertoli-Zellen wurden bei Ratten, nicht jedoch bei Mäusen und Affen beobachtet. Klinische Daten (Samenanalysen und Inhibin B-Spiegel -[ein Glykoprotein, das durch Sertoli-Zellen produziert und als Surrogat-Marker für die Hodenfunktion verwendet wird]) ergaben keinen Hinweis auf eine veränderte Hodenfunktion. Die vorliegenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten an Ratten zeigten, dass Boceprevir/ Metaboliten Auswirkungen auf die Fertilität zeigten, die jedoch bei Weibchen reversibel waren. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung, Proteasehemmer, ATC-Code: J05AE12. **Inhaber der Zulassung:** Merck Sharp & Dohme Ltd. Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Vereinigtes Königreich. **Stand der Information:** Juli 2013. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu Dosierung und Art der Anwendung, Besondere Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, Nebenwir- kungen, Überdosierung, pharmakologische Eigenschaften und pharmazeutische Angaben sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Hinweise für Autoren – Richtlinien für die Abfassung von Manuskripten

1. Allgemeines

Das JOURNAL FÜR GASTROENTEROLOGISCHE UND HEPATOLOGISCHE ERKRANKUNGEN veröffentlicht Originalarbeiten, Übersichten, Fallberichte, Kurzberichte sowie Kommentare aus allen interdisziplinären Bereichen, die Erkrankungen des Verdauungstraktes betreffen. Experimentelle Untersuchungen sollten einen direkten klinischen Bezug aufweisen. Die Manuskripte werden zur Begutachtung auf eine mögliche Publikation unter dem Einverständnis angenommen, dass diese außer in Form eines Abstracts oder Vortrags bislang noch nicht publiziert oder zur Veröffentlichung bei einer anderen Zeitschrift eingereicht wurden und dass die Publikation von allen Autoren genehmigt wurde. Neben der Publikation im Journal werden alle Beiträge in der Artikel-datenbank auf der Homepage des Verlages veröffentlicht. Mit der Annahme der Publikation geht das Urheberrecht automatisch an den Verlag über. Alle wissenschaftlichen Beiträge unterliegen einem Begutachtungsprozess durch das Editorial Board oder durch externe Begutachter.

2. Aufbau des Manuskripts

Das Manuskript sollte folgende Teile beinhalten:

- Titel der Arbeit (ohne Abkürzungen) + Kurztitel
- Vornamen und Namen aller Autoren
- **Englisches Summary** und **englischer Titel** (max. 25 Manuskriptzeilen)
- Angabe einiger **deutscher Schlüsselwörter** und **englischer Key words**.
- Deutsche **Zusammenfassung** (max. 25 Manuskriptzeilen)
- **Einleitung:** Beschreibung von Hintergrund und Zweck der Studie. Abkürzungen müssen bei ihrem ersten Erscheinen im Text erklärt werden.
- **Patienten und Methoden:** Präzise Beschreibung der untersuchten Patientengruppen, der vorgenommenen Untersuchungsmethoden, der Geräte und Materialien sowie der verwendeten statistischen Verfahren. Medikamente werden mit internationalen Freinamen („generic names“) erwähnt.
- **Ergebnisse:** Enthält die beobachteten, durch statistische Methoden gesicherten Ergebnisse, ohne diese jedoch zu diskutieren. Numerische Daten, die in Tabellen oder Abbildungen angeführt werden, sollten im Text nicht wiederholt werden.
- **Diskussion:** Hier sollten die Ergebnisse zusammengefasst, mit bisherigem Wissen verglichen sowie mögliche Schlussfolgerungen gezogen werden.
- **Relevanz für die Praxis:** Hier sollen in 3–5 Stichpunkten oder Kernsätzen die praxisrelevanten Aussagen des Beitrags zusammengefasst werden sowie 1–3 Fragen zum Verständnis des Texts gestellt werden. Online ist die Praxisrelevanz neben Volltext und Summary über einen direkten Link abrufbar!

- **Fragen zum Text:** Im Anschluss an den Artikel sollen 3–5 praxisrelevante Fragen formuliert werden, deren Lösung durch das Studium des Texts gegeben ist. Fragen und Antworten sind online über einen direkten Link abrufbar.
- **Literatur:** Die Literaturstellen sind nach der Reihenfolge ihres Erscheinens im Text zu ordnen und fortlaufend (mit arabischen Ziffern) zu nummerieren. Im Text werden die Nummern des Literaturverzeichnisses in eckigen Klammern [] angeführt. Das Literaturverzeichnis soll nur im Text angeführte Arbeiten enthalten und max. 30, bei Übersichten max. 90 Stellen beinhalten. Die Titel der Zeitschriften müssen entsprechend dem Index Medicus abgekürzt sein und das Literaturverzeichnis sollte folgende Form haben (in Anlehnung an: Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Br Med J 1982; 284: 1766–70):

Zeitschriften:

1. Ferenci P. Hepatitis B und Schwangerschaft. J Gastroenterol Hepatol Erkr 2009; 7 (4): 26–9.

Bücher:

2. Atteneder M. Duplexsonographie der peripheren Venen. In: Katzenschlager B, Atteneder M, Hirschl M, Ugurluoglu A (Hrsg). Duplexsonographie der Gefäße. 3. Aufl. Verlag Krause & Pacherneegg, Gablitz, 2007; 59–76.

- **Geschlechterbezeichnung:** Zur leichten Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.
- **Interessenkonflikt:** Bitte geben Sie evtl. bestehende Interessenkonflikte, die sich auf die Gegenwart und die letzten 3 zurückliegenden Jahre beziehen, an.
Beispiele:
Interessenkonflikt: Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.
Interessenkonflikt: Der korrespondierende Autor weist auf folgende Beziehungen hin: Prof. Dr. Mustermann ist als Referent für die Firma XY tätig / erhält ein Beraterhonorar von der Firma XY.
- **Rechtschreibung:** Deutsche Rechtschreibung, nach Duden und Pschyrembel.
- **Autorenvorstellung mit Bild:** Ein kurzer beruflicher Werdegang mit Korrespondenzadresse und ein Passbild des federführenden Autors sollen mit dem Manuskript eingereicht werden.

3. Abbildungen, Tabellen, Filmsequenzen

Bitte verzichten Sie auf Abbildungen, die bereits in anderen Medien publiziert wurden. Wenn dies nicht möglich ist, so fragen wir gerne für Sie wegen einer **Nachdruckgenehmigung** an; diese kann **kostenpflichtig** sein!

- Tabellen und Abbildungen: Werden auf gesonderten Blättern, fortlaufend nummeriert, dazu gesondert die entsprechenden Legenden eingereicht. Alle verwendeten Abkürzungen und Symbole müssen in den Legenden erklärt sein. Bei Übersendung von Abbildungen per E-Mail müssen diese mind. 300 dpi Auflösung aufweisen und in eigenen Dateien als *.jpg, *.tif oder *.eps abgespeichert sein.
- Abbildungen mit Filmsequenzen: Bei Übersendung von Filmsequenzen per E-Mail oder auf CD-ROM sollen diese als *.avi abgespeichert sein, das Standbild zur jeweiligen Sequenz als *.jpg, *.tif oder *.eps. Wichtige Stellen sollten ggf. mit Hinweisfeilen gekennzeichnet sein.

4. Einsendung von Manuskripten

Das Manuskript sollte auf DIN A4-Standardpapier mit Laserdrucker ausgedruckt werden, mit beidseitig breitem Rand, 1½-zeilig. Die Einreichung des Manuskripts erfolgt in einfacher Ausfertigung an den Verlag; zusätzlich ist eine Einreichung per E-Mail erforderlich. Auch bei Einreichung per E-Mail bitte unbedingt ein Manuskript per Post zusenden, da durch die Übertragung Fehler entstehen können!

5. Korrekturfahren

Der federführende Autor erhält nach der Annahme des Manuskripts zur Publikation eine Druckfahne zur Korrektur zugesandt. Die Fahnenkorrekturen sind auf die durch den Satz entstandenen Fehler zu beschränken und in einem angemessenen Zeitraum (2 Wochen) an den Verlag zu retournieren.

6. Autorenexemplare

Der federführende Autor erhält 10 komplette Belegexemplare.

**Krause & Pachernegg GmbH,
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
Tel. +43(0)2231/61 258-0
Fax +43(0)2231/61 258-10**

**Homepage:
www.kup.at/gastroenterologie**

BEI CHRONISCHER HEPATITIS

DAS FUNDAMENT IHRES THERAPIEERFOLGES



PEG-INST/05.11

Fachkurzinformation siehe Seite 29



PEGASYS®

peginterferon alfa-2a (40KD)

WHAT IT TAKES TO SUCCEED

