

Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen: Neues zur Ätiopathogenese

P. Knoflach

Therapie bei chronisch-entzündlichen Darm- erkrankungen: Immunsuppressiva, Anti-TNFs und Neues

R. O. Koch, H. Tilg

Alte und neue Antikoagulantien und Endoskopie: Was ist erlaubt?

W. Sturm

RUBRIKEN

Aktuelle Bilder

Für Sie gelesen

Kongressbericht

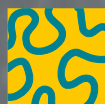
Pharma-News

Österreichische Gesellschaft
für Gastroenterologie und
Hepatologie

www.oeggh.at

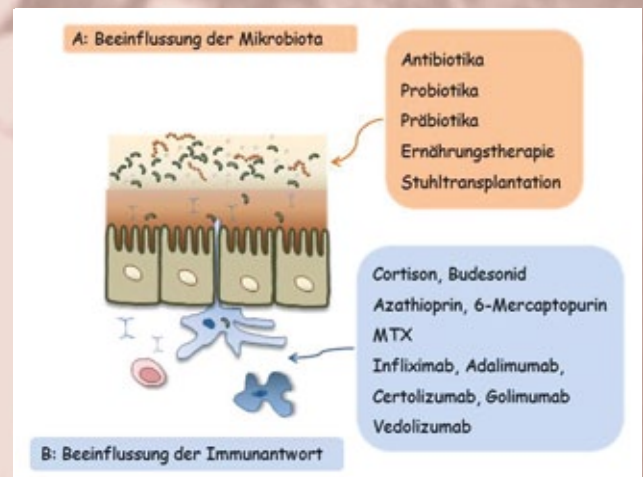
Österreichische Gesellschaft
für Chirurgische Onkologie

www.aco-asso.at



ÖGGH

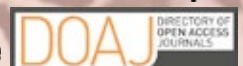
ACO ASSO
Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology



www.kup.at/gastroenterologie

Indexed in EMBASE/Compendex, Geobase
and Scopus

Member of the



DAKLINZA® (Daclatasvir):
Ihr starker Partner für eine effektive Therapie^{1,2}

NEU
ZUGELASSEN



EIN LANG ERWARTETER ERFOLG IN DER HEPATITIS-C-THERAPIE

Heilung* für nahezu alle Patienten – sogar für diejenigen mit hohem therapeutischen Bedarf:
Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung, PI*-Versagen oder Genotyp 3^{1,2}

Der hochwirksame NS5A-Inhibitor DAKLINZA® in Kombination mit Sofosbuvir^{1,2}

- Ausschließlich oral einzunehmen¹
- Interferon- und Ribavirin-frei^{***,1}
- Pangenotypisches Potential^{#,1,2}

Ihr Erfolg mit DAKLINZA®
in Kombination mit Sofosbuvir:

**Heilung* für nahezu alle
Patienten mit Hepatitis C^{1,2}**

**Pangenotypisches
Potential^{#,1,2}**



**Sehr gute
Verträglichkeit^{1,2}**



**Einfache
Anwendung¹**



* Langzeit-Follow-Up-Studien haben gezeigt, dass nach einer SVR₁₂ in über 99% der Fälle auch eine endgültige Aushelung der HCV-Infektion erreicht wird.^{3,4} ** Proteaseinhibitoren (Boceprevir oder Telaprevir); *** ausgenommen bei Genotyp 3 siehe Fachinformation; # Antivirale Aktivität wurde gezeigt bei Genotyp 1–6 in vitro und bei Genotyp 1–4 in vivo

Referenzen: 1. DAKLINZA® Fachinformation, Stand 2014; 2. Sulkowski MS, Gardner DF, Rodriguez-Torres M, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. N Engl J Med. 2014;370:211–221. 3. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. J Hepatol. 2014;60:392–420. 4. Swain MG, Lai MY, Shiffman ML, et al. A sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin. Gastroenterology. 2010;139:1593–1601.

FACHKURZINFORMATION: Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8. der Fachinformation. **I BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS:** Daklinza 30 mg Filmtabletten, Daklinza 60 mg Filmtabletten **Pharmakotherapeutische Gruppe:** ATC-Code: noch nicht zugewiesen **I QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Jede Filmtablette enthält Daclatasvir Dihydrochlorid entsprechend 30 mg bzw. 60 mg Daclatasvir. **I Sonstige Bestandteile(e) mit bekannter Wirkung:** Jede 30-mg-Filmtablette enthält 58 mg Lactose. **I Jede 60-mg-Filmtablette enthält 116 mg Lactose.** Liste der sonstigen Bestandteile: Tablettenkern: Lactose, Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Siliciumdioxid (E551), Magnesiumstearat, Tabletten-Filmüberzug: Hypromellose, Titandioxid (E171),

Macrogol 400, Indigocarmin Aluminiumsalz (E132), Eisen(II,III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172). **I ANWENDUNGSGEBIET:** Daklinza wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) bei Erwachsenen angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation). **I Zur spezifischen Aktivität gegen die verschiedenen HCV-Genotypen, siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation. I GEGENANZEIGEN:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **I Koadministration mit Arzneimitteln, die starke Induktoren für Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) und P-Glycoprotein-Transporter (P-gp) sind, da dies zu einer geringeren Exposition und Wirksamkeitsverlust von Daklinza führen kann. Solche Wirkstoffe sind unter anderem Phenytoin, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenobarbital, Rifampicin, Rifabutin, Rifapentin, systemisch angewendetes Dexamethason und das pflanzliche Mittel Johanniskraut (Hypericum perforatum).**

PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge UB8 3DH **I Vereinigtes Königreich I Kontakt in Österreich:** Bristol-Myers Squibb GesmbH, Wien, Tel: + 43 1 60 14 30 **I VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **I Stand: 09/2014 I Weitere Angaben zu den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

 Bristol-Myers Squibb

 **Daklinza®**
(daclatasvir)

Inhalt

Editorial	5
M. Peck-Radosavljevic	
Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen: Neues zur Ätiopathogenese	7
P. Knoflach	
Therapie bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen: Immunsuppressiva, Anti-TNFs und Neues	11
R. O. Koch, H. Tilg	
Alte und neue Antikoagulantien und Endoskopie: Was ist erlaubt?	17
W. Sturm	
RUBRIKEN	
Aktuelle Bilder:	
MR-Diagnose einer Appendizitis in der 22. SSW	22
W. Schima	
Für Sie gelesen	24
Kongressberichte	
Chronische Obstipation – Eine unterschätzte Diagnose	30
Vedolizumab (Entyvio®): Ein neuer darmselektiver Antikörper	32
Pharma-News	34
Veranstaltungskalender	35

Titelbild: Eine chronisch entzündliche Darmerkrankung kann durch ein gestörtes Zusammenspiel zwischen Mikrobiota und prädisponiertem Immunsystem getriggert werden. Somit ergeben sich mehrere Therapieoptionen. Aus: R. O. Koch, T. Tilg, Therapie bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen: Immunsuppressiva, Anti-TNFs und Neues, Seite 11, Abb. 1.

Lösung von Seite 10: 1. Morbus Crohn; 2. Nein; 3. Nein

Lösung von Seite 15: 1abcd; 2b; 3abd

Lösung von Seite 20: 1b; 2a; 3a

Impressum

Herausgeber/Chefredaktion:

Univ.-Prof. Dr. Markus Peck-Radosavljevic
Klinische Abteilung für Gastroenterologie und
Hepatology, 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, Anzeigen, Vertrieb:

Krause & Pachernegg GmbH,
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
Tel. 02231/61258-0, Fax 02231/6125810
Internet: www.kup.at/gastroenterologie

Lektorat: Krause & Pachernegg GmbH,
Mag. Irene Schinnerl

Layout: Krause & Pachernegg GmbH,
Dr. Th. Haunold, H. Manz

Druck: Ueberreuter Print GmbH
2100 Korneuburg, Industriest. 1

Verlagsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: 4× im Jahr

Abonnement: EUR 36,-/Jahr (im Ausland
zuzüglich Porto- und Versandkosten), Einzel-
heft 10,-

Urheberrecht: Mit der Annahme eines Beitrages zur Veröffentlichung erwirbt der Verlag vom Autor alle Rechte, insbesondere das Recht der weiteren Vervielfältigung zu gewerblichen Zwecken mithilfe fotomechanischer 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 benutzt 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.

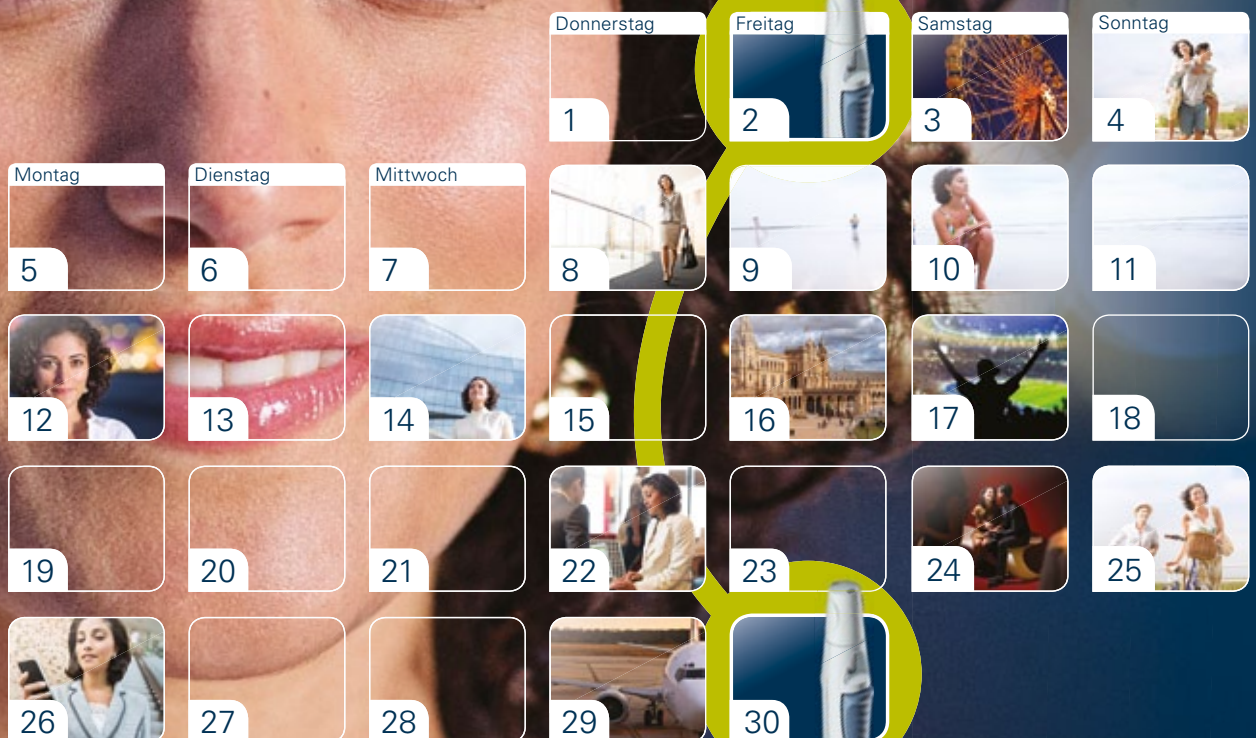
Alle namentlich gekennzeichneten Beiträge spiegeln nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wider. Diese Beiträge fallen somit in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Die Redaktion übernimmt keine Haftung für unaufgefordert eingesandte Manuskripte.

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.

DAUERHAFTE WIRKSTÄRKE^{1-2,a} bei COLITIS ULCEROSA*

Simponi[®]
golimumab

alle
4
Wochen



NEU:
Seit 1. September 2014
auch für
Colitis ulcerosa¹ Patienten

**Der erste und einzige subkutane
TNF-Hemmer mit 4 Wochen
anhaltender Wirksamkeit
in der Erhaltungstherapie^{1,2,b}**

*Bei erwachsenen Patienten mit mäßiger bis schwerer Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Kortikosteroide und 6-Mercaptopurin (6-MP) oder Azathioprin (AZA) unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für solche Therapien haben.¹

^aBasierend auf den Ergebnissen der PURSUIT Erhaltungstherapiestudie.

^bPatienten mit einem Körpergewicht von weniger als 80 kg: Simponi als Initialdosis von 200 mg, gefolgt von 100 mg in Woche 2 und danach 50 mg alle 4 Wochen. Patienten mit einem Körpergewicht von 80 kg oder mehr: Simponi als Initialdosis von 200 mg, gefolgt von 100 mg in Woche 2 und danach 100 mg alle 4 Wochen.¹

Referenzen: 1. EU Summary of Product Characteristics for SIMPONI 01/2014. 2. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al. Subcutaneous Golimumab Maintains Clinical Response in Patients with Moderate-To-Severe Ulcerative Colitis, *Gastroenterology*. 2014;146:96-109.

Vor jeder Verschreibung beachten Sie bitte die vollständige Fachinformation, Kurzfassung siehe Seite 23.



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

© Registered Trademark
© Urheberrechtlich geschützt für Merck Sharp & Dohme Corp.,
ein Unternehmen von Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, U.S.A

Erstellt: Juli 2014
07-16-GAST-1126212-0000

Editorial

Liebe Kolleginnen und Kollegen!

Die dritte Ausgabe des *Journals für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen* des Jahres 2014 beschäftigt sich schwerpunktmäßig mit den chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen.

Einerseits stellt Prof. Knoflach neue Erkenntnisse zur Ätiopathogenese bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen sehr übersichtlich dar. Andererseits zeigen die Kollegen aus Innsbruck in einer schönen Übersicht den Stellenwert von Immunsuppressiva, TNF-Antagonisten und Anti-Integrinen zur Therapie der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen auf.

Darüber hinaus finden Sie eine sehr gute Zusammenstellung über ein immer aktuelles Thema: den Einsatz von Antikoagulantien in der Endoskopie und was erlaubt und was nicht erlaubt sein sollte. Hier kommen durch die kontinuierlichen neuen Entwicklungen im Bereich der neuen oralen Antikoagulantien eine Reihe von Herausforderungen auf uns zu, welche im klinischen Alltag sehr große Bedeutung haben.

Ich verbleibe mit vorzüglicher kollegialer Hochachtung!

Ihr

A. o. Univ.-Prof. Dr. Markus Peck-Radosavljevic



Univ.-Prof. Dr. Markus Peck-Radosavljevic

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

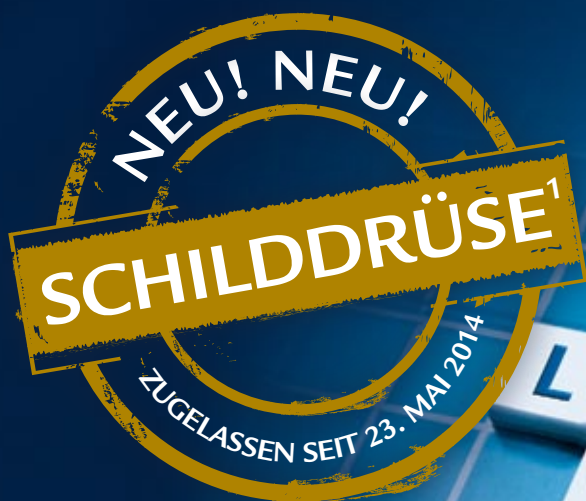
E. Penner, Wien
W. Petritsch, Graz
J. Pfeifer, Graz
J. Pidlich, Baden
H. Resch, Wien
Th. Sautner, Wien
W. Scheithauer, Wien
R. Schiessel, Wien

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



Science For A Better Life

Evidenz. Erfahrung. Effektivität.



Fachkurzinformation siehe Seite 28

L-AT-07.2014.0536

1) Behandlung von Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, differenziertem (papillär/follikulär/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom, welches gegenüber radioaktivem Jod refraktär ist.

 **Nexavar®**
Sorafenib Filmtabletten

Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen: Neues zur Ätiopathogenese

P. Knoflach

Kurzfassung: Dem deutlichen Anstieg der Colitis ulcerosa ist in den vergangenen 60 Jahren der M. Crohn gefolgt und hat in vielen Ländern die Colitis ulcerosa an Häufigkeit überholt. Das ursprünglich in den Hochinzidenz-Gebieten Europa und Nordamerika beschriebene Nord-Süd-Gefälle scheint sich auszugleichen. Ursprüngliche Niedriginzidenz-Kontinente wie Asien und Südamerika zeigen einen raschen Häufigkeitsanstieg chronisch entzündlicher Darmerkrankungen; gleiches gilt für früher kaum betroffene Ethnien wie z. B. Afroamerikaner. Dies spricht für eine bedeutende Rolle von Umweltfaktoren wie die der Ernährung in der Ätiopathogenese, wenn auch die größten wissenschaftlichen Fortschritte bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen auf den Gebieten der Genetik und Immunpathogenese erzielt wurden. Unverändert gilt ein multifaktori-

elles Krankheitsmodell von Colitis ulcerosa und M. Crohn mit genetischen, mikrobiellen, Umwelt- und immunologischen Faktoren.

Schlüsselwörter: Chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Colitis ulcerosa, M. Crohn, Epidemiologie, Genetik, Mikrobiota, multifaktorielles Krankheitsmodell

Abstract: Inflammatory Bowel Diseases: New Etiopathogenetic Aspects. A significant increase of ulcerative colitis during the last 60 years has been duplicated later on by Crohn's disease, with Crohn's disease now being more prevalent in many countries. The formerly well-described North-South-divide in high-incidence areas like Europe and North America has leveled off.

Former low-incidence regions like Asia and South America show a sharp rise in incidence; the same has been observed in former low-incidence ethnicities like African Americans. These observations underline the importance of environmental factors like nutrition for the etiopathogenesis of inflammatory bowel disease; however, the major advances in scientific research have been made in genetics and immunopathogenesis. A multifactorial disease model including genetic, microbial, environmental, and immunological factors is still in use for ulcerative colitis and Crohn's disease. **J Gastroenterol Hepatol Erkr 2014; 12 (3): 7–10.**

Key words: inflammatory bowel diseases, ulcerative colitis, Crohn's disease, epidemiology, genetics, microbiota, multifactorial disease model

■ Einleitung

Der Begriff chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) umfasst 2 Krankheitsbilder, Colitis ulcerosa (CU) und Morbus Crohn (MC), die beide durch ein ähnliches klinisches Bild, Gemeinsamkeiten der Therapie, aber auch eine nach wie vor fehlende Kenntnis der Ätiologie gekennzeichnet sind. Daran und an dem Fehlen einer heilenden Therapie hat sich trotz großer Anstrengungen und auch wesentlicher Fortschritte seit den Erstbeschreibungen der Erkrankungen Ende des 19. bzw. zu Beginn des 20. Jahrhunderts nichts geändert. In solchen Situationen wendet die medizinische Forschung auch Epidemiologie, Genetik und die Suche nach Umweltfaktoren als Auslöser von Erkrankungen unbekannter Ursache als wissenschaftliche Methoden an.

■ Epidemiologie

Eine Vielzahl von Studien hat die Häufigkeit beider Erkrankungen in verschiedenen Gebieten der Welt, deren Veränderungen – praktisch immer eine Steigerung – über die letzten 80 Jahre und das Auftreten der Erkrankungen in verschiedenen Lebensaltern und bei beiden Geschlechtern untersucht [1]. Während in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts die Häufigkeit der CU wesentlich höher und auch stark ansteigend war, kam es von 1950–1980 zu einem starken Ansteigen des MC bei gleichbleibender Häufigkeit der CU; zwischenzeitlich ist auch das Auftreten des MC stabil und beide Erkrankungen scheinen etwa gleich häufig, zumindest in Nordamerika und

Europa. Wir gehen in diesen Ländern und damit auch in Österreich heute von einer Prävalenz von 200–300/100.000 Einwohner, jeweils für CU und MC, aus. Wir rechnen daher für Österreich mit etwa 30.000–50.000 CED-Erkrankten, genaue Zahlen liegen für unser Land allerdings leider nicht vor. Zu rechnen ist mit 5–6 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohnern und Jahr (= Inzidenz), wiederum jeweils für CU und MC, das wären etwa 800–1000 pro Jahr für Österreich [2].

An geographischen Variationen gibt es eine höhere Häufigkeit in Nordamerika und Europa, eine niedrigere z. B. in Asien und Südamerika [3, 4]. Ethnische Unterschiede wie die ursprünglich beschriebene, sehr hohe Inzidenz in jüdischen Ethnien und die niedrigere Inzidenz bei Afroamerikanern und Hispaniern scheinen sich in den vergangenen Jahrzehnten zu verwischen, für mich ein Hinweis für krankheitsauslösende Faktoren in Umwelt oder Ernährung. Interessant scheint auch ein deutlicher Prävalenzunterschied im Sinne eines Nord-Süd-Gefälles in Nordamerika und Europa [5], auch diese Beobachtung hat sich allerdings abgeschwächt [6].

Für beide Erkrankungen findet sich kein wesentlicher Häufigkeitsunterschied zwischen den Geschlechtern. CU und MC können sich in jedem Lebensalter manifestieren – vom frühesten Kindesalter bis in das hohe Alter – allerdings gibt es einen klaren Inzidenzgipfel zwischen dem 15. und 30. Lebensjahr, ein wesentlich geringerer Anstieg lässt sich zwischen dem 50. und 80. Lebensjahr beobachten.

■ Genetische Faktoren

CU und MC sind nicht vererblich, einige Beobachtungen sprechen aber für genetisch festgelegte Risikofaktoren für eine Krankheitsentwicklung: Das Risiko, an einer CED zu erkranken, ist für Verwandte ersten Grades von Menschen mit CU oder MC auf das 3–20-Fache erhöht. Patienten mit

Eingelangt am 23. Februar 2014; angenommen am 6. Mai 2014; Pre-Publishing Online am 23. Mai 2014

Aus der Abteilung Innere Medizin I, Klinikum Wels-Grieskirchen, Wels

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. Peter Knoflach, Abteilung Innere Medizin I, Klinikum Wels-Grieskirchen, A-4600 Wels, Grieskirchnerstraße 42; E-Mail: peter.knoflach@klinikum-weg.at

einer solchen, so genannten positiven Familienanamnese erkranken auch meist etwas früher als ihre betroffenen Verwandten, was meiner Meinung neben einer erblichen Komponente aber durchaus auch auf gemeinsame Lebens- und Ernährungsgewohnheiten zurückgeführt werden könnte. In diesem Zusammenhang ist auch interessant, dass sich in Familien mit vor allem MC meist ähnliche Krankheitsbilder finden, also z. B. Befall des Dünndarms oder Fistelerkrankung. Zu bedenken ist aber, dass > 85 % aller Patienten eine negative Familiengeschichte, also keine betroffenen Angehörigen, aufweisen.

In genetischer Hinsicht noch beeindruckender sind Zwillingsstudien: Bei eineiigen Zwillingen ist die so genannte Konkordanz (= Auftreten bei beiden Geschwistern) etwa 50 %, bei nicht eineiigen nur etwa 5 %; dies gilt vor allem für den MC, wesentlich weniger für die CU. Allein aus diesen Beobachtungen ist anzunehmen, dass bei CU und MC mehrere, wahrscheinlich sogar viele verschiedene Gene eine die Erkrankungen beeinflussende, eventuell auch auslösende Rolle spielen könnten [7]. Derzeit sind > 160 Genassoziationen bei CED beschrieben.

Neben interessanten Tiermodellen, bei denen die Ausschaltung eines einzelnen Gens bereits eine chronische Darmentzündung auslösen kann, gibt es durch große Fortschritte in der genetischen Forschung in den vergangenen Jahren erste Ergebnisse auch bei CED. Als Beispiel sei die Mutation des NOD2-Gens erwähnt: Es konnte gezeigt werden, dass MC-Patienten, die eine Mutation des so genannten NOD2- (auch IBD1 oder CARD15 genannten) Gens aufweisen, praktisch immer einen stenosierenden MC des terminalen Ileums aufweisen [8]. Menschen mit homozygoten, aber auch manchen heterozygoten Mutationen dieses Gens, welches auf dem Chromosom 16 lokalisiert ist, haben gegenüber der Normalbevölkerung ein ca. 30–100-fach erhöhtes Risiko, an MC zu erkranken. Interessanterweise hat das NOD2-Gen etwas mit unserer Reaktion auf bzw. Abwehr von bakteriellen Proteinen zu tun. Anders gesehen weisen aber nur etwa 20 % aller MC-Patienten diese Mutation auf. Eine genetische Testung ist daher derzeit bei Patienten mit CED oder ihren Verwandten in der täglichen Praxis nicht angezeigt.

■ Umweltfaktoren und Immunreaktivität

Wie schon erwähnt spricht einiges bei der Entstehung von CED für die Bedeutung von Umweltfaktoren, z. B. der Ernährung. In der Tat haben sich diese in den vergangenen Jahrzehnten dramatisch geändert, und zwar zeitverzögert in verschiedenen Gebieten der Erde, was wiederum sehr gut zum raschen, aber geographisch unterschiedlichen Anstieg von CED in den letzten 100 Jahren passen könnte. Viele Einzelfaktoren von Zucker bis Zahnpaste und künstlicher Babynahrung sind schon angeschuldigt, untersucht und wieder verworfen worden. Immer wieder untersucht wurden auch Ereignisse der frühesten Kindheit wie das Stillen, dem ein schützender Effekt vor der Entstehung von CED zugeschrieben wurde. Interessanterweise ließ sich in den riesigen prospektiven „Nurses Health Studies“ (NHS) I und II an fast 150.000 Frauen mit > 3 Millionen Personenjahren Nachbeobachtung weder für Stillen noch für Frühgeburt und Geburtsgewicht ein Zusam-

menhang mit dem Risiko für das spätere Auftreten von CU oder MC beobachten [9]. Als umfassende Theorie könnte man die so genannte „Hygienehypothese“ bezeichnen: Sie gilt für das allergische Asthma als weitgehend belegt, allerdings nicht als Krankheitsursache, sondern als wichtiger Ko-Faktor. Die Idee besagt, dass durch die verbesserten hygienischen Bedingungen unser Körper in der (frühen?) Kindheit zu wenig mit Bakterien etc. konfrontiert wird und unser Immunsystem daher nicht die notwendige Toleranz erlernen kann. Das umgewandelte Sprichwort „Die schmutzigsten Kinder sind die gesündesten“ ist jedenfalls in dieser vereinfachten Form für Menschen mit CED nicht bewiesen.

Eine profunde Übersicht über unser derzeitiges Verständnis des Wechselspiels zwischen den immunkompetenten Zellen der Darmschleimhaut und der Auslösung einer intestinalen Entzündung hat die Arbeitsgruppe von Arthur Kaser in Cambridge 2013 veröffentlicht [10]. Neben den durch die Grundlagenforschung [11] und die sensationellen therapeutischen Erfolge der TNF- α -Blocker im Mittelpunkt stehenden T-Zellen sind auch Makrophagen, dendritische Zellen und die nach dem österreichischen Physiologen Joseph Paneth benannten Paneth-Zellen an der intestinalen Abwehr bzw. immunologischen Homöostase unseres Darms beteiligt. Bemerkenswerterweise exprimieren Paneth-Zellen das NOD2-Gen und sind durch ihre Defensin-Produktion wesentlich an der Integrität der Darmschleimhaut bzw. der Abwehr von Bakterien beteiligt [12, 13].

Mikrobiota

Durch die rasanten Fortschritte der Molekularbiologie und -genetik ist die intestinale Mikroflora, heute Mikrobiota genannt, in den Fokus der Forschung nicht nur bei CED geraten. Zu unserer Verblüffung scheint es nicht nur Interaktionen, sondern sogar einen Informationsaustausch zwischen unseren eigenen und den Genen unserer Mikrobiota zu geben [14]. Jedenfalls können kommensale Bakterien in unserem Darm antiinflammatorische Wirkung entfalten, wie für das *Faecalibacterium Prausnitzii* gezeigt wurde [15]. Allerdings scheinen wir noch weit entfernt von therapeutischen Ansätzen mit Probiotika, sieht man von der empirisch im Jahre 1917 entdeckten positiven Wirkung von *Escherichia coli* Nissle ab, die für die CU wissenschaftlich gesichert scheint [16]. Ein prospektiver Versuch mit dem hoffnungsvollen Probiotikum *Saccharomyces boulardii* zur Rezidivprophylaxe beim MC scheiterte leider kläglich [17].

Nikotin

Als gut belegt gilt der Zusammenhang zwischen Rauchen und CED, und zwar in durchaus interessanter Weise: So weisen Raucher ein geringeres Risiko für CU auf und es gibt eine ganze Reihe von Fallberichten in der wissenschaftlichen Literatur, wo kurz nach der medizinisch ja unbedingt empfehlenswerten Beendigung des Rauchens die ersten Symptome einer CU aufgetreten sind, die sich beim Wiederbeginn des Nikotinkonsums wieder gebessert haben. Der Einsatz von Nikotinpflastern zur Behandlung der CU hat sich allerdings als nicht oder zu wenig wirksam erwiesen. Genau umgekehrt ist es beim MC: Raucher haben, insbesondere nach Operation eines MC, einen ungünstigeren Verlauf. Nikotinkarenz allein ist so gut wirksam wie manche Medikamente, um einen neuerli-

chen Schub eines MC zu verhindern, und wird von uns daher unbedingt empfohlen [18, 19].

Ernährung

Obwohl bei CED-Patienten, besonders bei schwerem Verlauf oder nach Operation, Mangelzustände, z. B. an manchen Vitaminen oder auch dem Spurenelement Zink, häufig sind und entsprechend behandelt werden müssen, ist ein klarer Auslöser von CED durch Nahrungsbestandteile oder deren Mangel nicht überzeugend belegt. Die dramatischen Änderungen unserer Lebens- und Ernährungsweise in der so genannten westlichen Welt, weg von natürlichen zu bearbeiteten raffinierten Nahrungsmitteln, Veränderungen des Verhältnisses zwischen den Nahrungsinhaltsstoffen Fett, Eiweiß und Kohlenhydrate, Änderungen der Zubereitung und der Haltbarmachung von Nahrungsmitteln, Einsatz verschiedenster Zusatzstoffe etc., geben ja durchaus zu Spekulationen über die Auslösung oder zumindest Beeinflussung von Krankheiten Anlass, für CED gibt es allerdings keine akzeptierten wissenschaftlichen Beweise.

Antibiotika

Einer der ganz großen Fortschritte der Medizin war die Entdeckung der Antibiotika. Ihr erfolgreicher Einsatz bei einer Vielzahl infektiöser, früher oft tödlicher Erkrankungen wird allerdings heute bezüglich einer eventuell zu großzügigen Verwendung hinterfragt. Rezent wurde mit modernen Methoden der massive und nachhaltige Einfluss einer antibiotischen Therapie auf die intestinale Mikroflora gezeigt [20]. Nach langjährigen Spekulationen liegt eine erste prospektive Studie aus Dänemark zum Einsatz von Antibiotika und deren ungünstigen Einfluss auf das Risiko, eine CED in der Kindheit zu entwickeln, vor [21].

Infektiöse Erreger

Gleiches gilt für verschiedenste infektiöse Erreger, wobei man eigentlich schon seit den Zeiten des Erstbeschreibers des MC, Dr. B. Crohn, auf der Suche nach einem auslösenden Erreger, zumindest des MC, ist; angeschuldigt und untersucht wurden und werden z. B. noch immer (atypische) Mykobakterien. Interessant ist ein gewisser Zusammenhang mit infektiösen Durchfallerkrankungen: So scheint eine vorangegangene infektiöse Gastroenteritis das Risiko, in den nächsten 6 Monaten an einer CED, eher MC als CU, zu erkranken, gering zu erhöhen [22]. Aufgrund gleichartiger Beschwerden bei infektiöser und chronischer Darmentzündung habe ich meine persönlichen Zweifel an diesem möglichen Zusammenhang. Leider scheinen wir von einem Durchbruch auf diesem Gebiet einer möglichen Entstehung von CED durch einen oder mehrere, bisher noch nicht identifizierte Erreger weit entfernt. Dazu passend scheinen auch unsere Erfahrungen mit Antibiotika: Manche Antibiotika helfen in gewissen Situationen von CED, wie z. B. Fisteln oder Abszessen, recht gut, scheinen aber den langfristigen Krankheitsverlauf nicht positiv zu beeinflussen.

Intestinale Permeabilität

Eine große Rolle bei der Entstehung von CED scheint die intestinale Permeabilität zu spielen, die nicht nur bei Patienten, sondern möglicherweise auch bei deren Angehörigen gestört ist. Unklar ist nach wie vor, ob es sich bei der erhöhten inte-

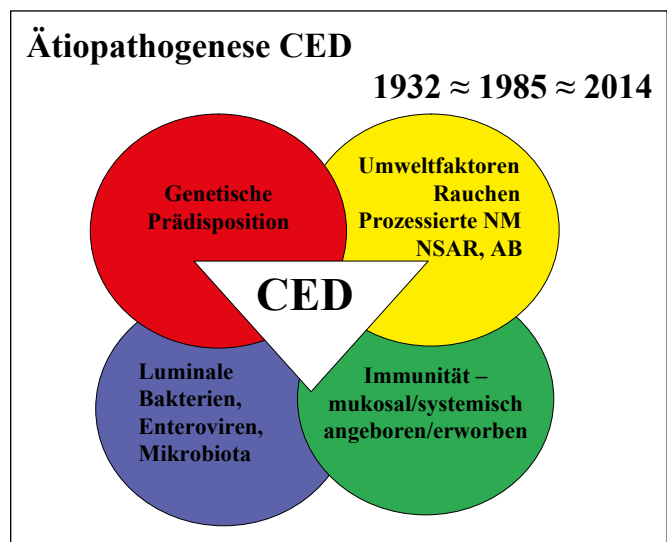


Abbildung 1: Entwicklung der Ätiopathogenese der CED von 1932–2014. NM: Nahrungsmittel; NSAR: nichtsteroidale Antirheumatika; AB: Antibiotika

tinalen Permeabilität um ein primäres und damit krankheitsauslösendes Ereignis oder eine sekundäres Epiphänomen der intestinalen Entzündung handelt [23], die aber zum Beispiel ein sehr gutes Instrument zur Früherkennung eines MC-Schubes darstellt [24].

Appendix

Als interessante Beobachtung von fraglicher Bedeutung und noch nicht klarer Interpretation scheint der Zusammenhang zwischen vorangegangener Appendektomie und der Entwicklung einer CU: Menschen mit Appendektomie – die Operation muss jedoch vor dem 20. Lebensjahr und bei wirklich entzündeter Appendix durchgeführt worden sein – haben ein deutlich erniedrigtes Risiko, eine CU zu entwickeln; das Risiko für MC wird durch die Operation nicht beeinflusst [25]. Zu dieser Beobachtung gibt es allerdings durchaus widersprüchliche Publikationen, eine rezent publizierte Untersuchung aus China konnte diese Beobachtung nicht bestätigen [26]. In diesem Zusammenhang scheint es interessant, dass unser Wurmfortsatz bis in unsere Adoleszenz eine wichtige Rolle in unserem Immunsystem spielt, diese geht dann weitgehend verloren.

Fazit

Interessantes erwarte ich mir von der Grundlagenforschung auf dem Gebiet der Darmflora, von der wir bisher noch sehr wenig gewusst haben, wie wir jetzt erfahren. Durch molekularbiologische Methoden wie Gen-Chips erweitert sich unser Wissen auf diesem Gebiet momentan in raschem Tempo; dabei geht es nicht nur um CED, sondern auch unsere individuelle Darmflora bzw. Ernährung ganz allgemein, den Energiehaushalt des Körpers und unser Immunsystem. Es bleibt daher auch 2014 bei unserem „altbekannten“ Modell der Ätiopathogenese von CED mit genetischen, mikrobiellen, immunologischen und Umweltfaktoren in der Entstehung und im Verlauf von MC und CU (Abb. 1).

Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht. ►

■ Relevanz für die Praxis und Fragen

- Die starke Zunahme chronisch entzündlicher Darmerkrankungen ist in Österreich abgeflacht.
- M. Crohn hat die Colitis ulcerosa an Häufigkeit überholt.
- Die Ätiologie von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen ist nach wie vor ungeklärt.
- Bisher nicht identifizierte Umweltfaktoren dürften eine große Rolle spielen.

1. Für welche chronisch entzündliche Darmerkrankung ist Nikotinkarenz ein wirksames Therapiekonzept?
2. Sind chronisch entzündliche Darmerkrankungen erblich?
3. Sind genetische Tests zur Differenzialdiagnose M. Crohn und Colitis ulcerosa erforderlich?

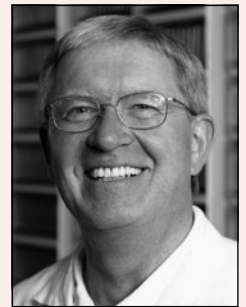
Lösung siehe Impressum

Literatur:

1. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012; 142: 46–54.
2. Petritsch W, Fuchs S, Berghold A, et al. Incidence of inflammatory bowel disease in the province of Styria, Austria, from 1997 to 2007: a population-based study. *J Crohns Colitis* 2013; 7: 58–69.
3. Ng SC, Tang W, Ching JY, et al.; Asia-Pacific Crohn's and Colitis Epidemiologic Study (ACCESS) Study Group. Incidence and phenotype of inflammatory bowel disease based on results from the Asia-specific Crohn's and colitis epidemiology study. *Gastroenterology* 2013; 145: 158–65.
4. Ng SC, Bernstein CN, Vatn MH, et al.; on behalf of the Epidemiology and Natural History Task Force of the International Organization of Inflammatory Bowel Disease (IOIBD). Geographical variability and environmental risk factors in inflammatory bowel disease. *Gut* 2013; 62: 630–49.
5. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut* 1996; 39: 690–7.
6. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, et al. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2011; 140: 1785–94.
7. Kaser A, Zeissig S, Blumberg RS. Inflammatory bowel disease. *Annu Rev Immunol* 2010; 28: 573–621.
8. Hampe J, Grebe J, Nikolaus S, et al. Association of NOD 2 (CARD 15) genotype with clinical course of Crohn's disease: a cohort study. *Lancet* 2002; 359: 1661–5.
9. Khalili H, Ananthakrishnan AN, Higuchi LM, et al. Early life factors and risk of inflammatory bowel disease in adulthood. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 542–7.
10. Cader MZ, Kaser A. Recent advances in inflammatory bowel disease. *Gut* 2013; 62: 1653–64.
11. Müller C, Knoflach P, Zielinski CC. T-cell activation in Crohn's disease: increased levels of soluble interleukin-2 receptor in serum and in supernatants of stimulated PBMC. *Gastroenterology* 1990; 98: 638–46.
12. Wehkamp J, Harder J, Weichenthal M, et al. NOD2 (CARD15) mutations in Crohn's disease are associated with diminished mucosal alpha-defensins expression. *Gut* 2004; 53: 1658–64.
13. Watanabe T, Kitani A, Strober W. NOD2 regulation of Toll-like receptor responses and the pathogenesis of Crohn's disease. *Gut* 2005; 54: 1515–8.
14. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature* 2012; 491: 119–24.
15. Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, et al. Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 16731–6.
16. Kruis W, Frick P, Pokrotnieks J, et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut* 2004; 53: 1617–23.
17. Bourreille A, Cadiot G, Le Dreau G, et al.; FLORABEST Study Group. Saccharomyces boulardii does not prevent relapse of Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 982–7.
18. Cosnes J, Carbonnel F, Beaugerie L, et al. Effects of cigarette smoking on the long-term course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1996; 110: 424–31.
19. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, et al. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 1462–71.
20. Pérez-Cobas AE, Gosalbes MJ, Friedrichs A, et al. Gut microbiota disturbance during antibiotic therapy: a multi-omic approach. *Gut* 2013; 62: 1591–601.
21. Hviid A, Svanström H, Frisch M. Antibiotic use and inflammatory bowel diseases in childhood. *Gut* 2011; 60: 49–54.
22. Garcia Rodriguez LA, Ruigomez A, Panes J. Acute gastroenteritis is followed by an increased risk of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2006; 130: 1588–94.
23. Knoflach P, Park BH, Cunningham R, et al. Serum antibodies to cow's milk proteins in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gastroenterology* 1987; 92: 479–85.
24. Wyatt J, Vogelsang H, Hübl W, et al. Intestinal permeability and the prediction of relapse in Crohn's disease. *Lancet* 1993; 341: 1437–9.
25. Rutgeerts P, D'Haens G, Hiele M, et al. Appendectomy protects against ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1994; 106: 1251–3.
26. Wang YF, Ou-Yang Q, Xia B, et al. Multi-center case-control study of the risk factors for ulcerative colitis in China. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 1827–33.

Prim. Univ.-Prof. Dr. med. Peter Knoflach

Geboren 1951. 1975–1983 an der II. Medizinischen Universitätsklinik, Wien, 1983–1985 Department of Microbiology and Immunology, SUNY at Buffalo, NY, USA. 1982 Facharzt für Innere Medizin, 1985–1990 an der II. Universitätsklinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Wien. Zusatzfacharzt für die Fächer Gastroenterologie und Hepatologie, Rheumatologie, Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen. 1988 Venia legendi für das Fach Innere Medizin. Seit 1991 Primarius der Abteilung für Innere Medizin I des Klinikums Wels-Grieskirchen, 1995 Universitätsprofessor für Innere Medizin.



Therapie bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen: Immunsuppressiva, Anti-TNFs und Neues

R. O. Koch, H. Tilg

Kurzfassung: Die Einführung von Biologika in die Behandlung von entzündlichen Darmerkrankungen hat zu einer wesentlichen Änderung der Behandlungsstrategien geführt. Während sich die Therapie früher vor allem auf die Behandlung eines akuten Schubes konzentrierte und der Verbesserung der Symptomatik diente, steht heute das Verhindern von irreversiblen Schäden der Darmwand und damit eine Verbesserung der Prognose der Erkrankung im Vordergrund. Durch den Einsatz von Immunsuppressiva und Biologika lässt sich häufig eine Mukosaheilung und folglich eine Reduktion von Operationen und Krankenhausaufenthalten erreichen. Dennoch werden Biologika nach wie vor oft eher zurückhaltend eingesetzt. Die häufigsten Gründe hierfür sind die hohen Behandlungskosten und die Unsicherheit über die langfristigen Auswirkungen dieser The-

rapieformen. Die größte Herausforderung heute ist, jene Gruppe von Patienten zu identifizieren, welche von einer frühen und intensivierten Therapie profitiert und deren Krankheitsverlauf sich dadurch positiv beeinflussen lässt.

Schlüsselwörter: Chronisch entzündliche Darmerkrankungen, CED, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Infliximab, Adalimumab, Golimumab, Vedolizumab

Abstract: Treatment of Inflammatory Bowel Disease: Immunosuppressants, Anti-TNF- α -Blockers, and New Strategies. The introduction of biological agents for the treatment of inflammatory bowel disease has led to a transformation in the treatment paradigm. Whereas years ago treatment was initiated mainly to im-

prove acute flares, treatment goals have changed towards preventing damage to the intestinal wall and improving the prognosis of the disease. The use of immunosuppressants and biologicals has achieved mucosal healing in a substantial proportion of patients and has reduced the amount of surgeries and hospitalizations. Nonetheless, biological agents are still being used reluctantly. The most frequent reasons are their high costs and uncertainty about long-term safety. So far, one of the greatest remaining challenges is to identify the group of patients who benefit from early and intensified treatment. **J Gastroenterol Hepatol Erkr 2014; 12 (3): 11–6.**

Key words: inflammatory bowel disease, IBD, Crohn's disease, ulcerative colitis, infliximab, adalimumab, golimumab, vedolizumab

■ Einleitung

In den vergangenen Jahrzehnten hat die Inzidenz und Prävalenz von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) vor allem in den Industrieländern wie Europa und Amerika deutlich zugenommen, während diese in Asien und Afrika bis vor Kurzem eine eher untergeordnete Rolle spielten. In Europa werden etwa 600–800 CED-Patienten pro 100.000 Einwohner hochgerechnet, wobei die Erkrankung bei Männern und Frauen gleich häufig auftritt [1]. Alleine diese so unterschiedliche Prävalenz der Erkrankung in Industrie- und Schwellenländern hebt die Bedeutung des Lebensstils und insbesondere der Ernährung in der Entstehung und Pathogenese der Erkrankung hervor. So spielt die Zusammensetzung der intestinalen Mikrobiota eine essenzielle Rolle. Als zweiter wesentlicher Faktor dieser Erkrankung lassen sich multiple genetische Veränderungen beschreiben, welche hauptsächlich das Immunsystem des Darms betreffen. So kann vermutlich bei Personen mit entsprechender genetischer Disposition über das gestörte Zusammenspiel zwischen dem Immunsystem und den Bakterien des Darms eine CED entstehen [2].

Somit kann die Therapie der CED prinzipiell über 2 Angriffspunkte möglich sein (Abb. 1). Die erste Therapieoption betrifft die Beeinflussung der intestinalen Mikrobiota, die zweite die Suppression des Immunsystems. Die Modifikation der Darmflora kann über eine antibiotische Therapie, über die

Gabe von Prä- und Probiotika oder über eine parenterale oder totale enterale Ernährungstherapie erfolgen. Letztendlich bewirkt auch die Anlage eines Stomas durch das Ableiten des Darminhaltes vor allem eine Veränderung der intestinalen Mikrobiota. So konnte bereits vor vielen Jahren gezeigt werden, dass sich eine entzündete Darmschleimhaut nach Anlage eines vorgeschalteten Stomas erholen kann, jedoch durch neuerlichen Kontakt mit Stuhl und der darin enthaltenen Mikrobiota die Entzündung wieder ausgelöst werden kann [3, 4].

Letztendlich erschienen nun auch einzelne Studien zum Thema Stuhltransplantation, wobei hier die intestinale Mikrobiota des CED-Patienten durch die eines geeigneten Spenders ersetzt wird. Die Stuhltransplantation lässt derzeit noch viele Fragen offen und ist aus diesem Grund für den Einsatz außer-

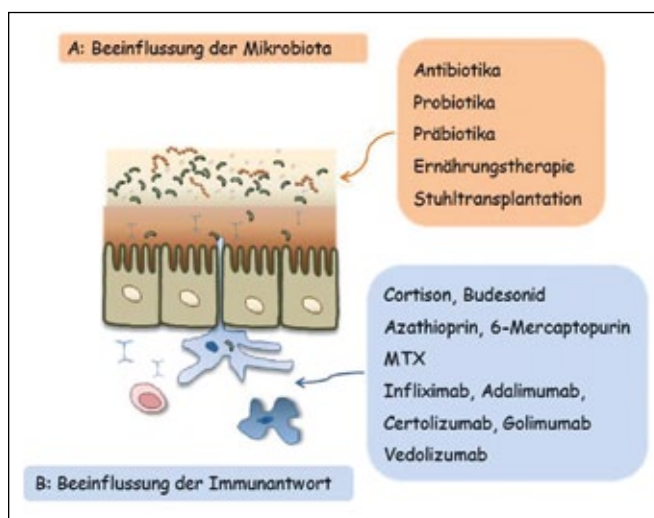


Abbildung 1: Eine chronisch entzündliche Darmerkrankung kann durch ein gestörtes Zusammenspiel zwischen Mikrobiota und prädisponiertem Immunsystem getriggert werden. Somit ergeben sich mehrere Therapieoptionen.

Eingelangt am 28. Jänner 2014; angenommen am 11. Februar 2014; Pre-Publishing Online am 8. Mai 2014

Aus der Universitätsklinik für Innere Medizin I (Gastroenterologie, Endokrinologie und Stoffwechsel), Medizinische Universität Innsbruck

Korrespondenzadresse: Ao. Univ.-Prof. Dr. med. Robert O. Koch, Universitätsklinik für Innere Medizin I (Gastroenterologie, Endokrinologie und Stoffwechsel), A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35; E-Mail: robert.koch@i-med.ac.at

halb von klinischen Studien nicht geeignet [5]. Die derzeit verwendeten Therapieoptionen zur Modifikation der Mikrobiota sind jedoch nicht so effektiv wie die Beeinflussung des Immunsystems. Eine der gängigsten Therapieformen stellt die Kortisontherapie dar. Da CED eine chronische Erkrankung darstellt und Kortison zahlreiche Nebenwirkungen aufweist, sollte diese Therapie nur kurzzeitig verwendet und frühzeitig auf eine immunsuppressive Therapie mit Thiopurinen wie Azathioprin und 6-Mercaptopurin oder auch Methotrexat sowie Anti-TNF-Blockern wie Infliximab oder Adalimumab gewechselt werden [6, 7].

■ Anti-TNF-Blocker

Infliximab

Derzeit stehen uns in Österreich mit Infliximab, Adalimumab und Golimumab 3 Anti-TNF-Blocker zur Verfügung. Infliximab als chimerischer murin-humaner Antikörper war der erste zugelassene Anti-TNF-Blocker in der Therapie des Morbus Crohn sowie auch der Colitis ulcerosa. Infliximab wird als intravenöse Infusion in einer Dosis von 5 mg/kg Körpergewicht (KG) während der Induktion zu Woche 0, 2 und 6 sowie anschließend als Erhaltungstherapie alle 8 Wochen verabreicht. Der Wirkungsmechanismus von Infliximab wird bis heute nicht vollständig verstanden, jedoch scheint Infliximab neben der Neutralisation von zirkulierendem und membrangebundenem TNF- α auch aktivierte T-Zellen und Makrophagen zu lysieren und bei T-Zellen eine Apoptose zu induzieren [8].

Infliximab konnte seine Effektivität in der Induktion und Erhaltung einer klinischen Remission bei Patienten mit luminaler Aktivität sowie fistulierendem Verlauf unter Beweis stellen. ACCENT I und II zeigten die Überlegenheit einer fixen Erhaltungstherapie verglichen mit einer episodischen Antikörpergabe. So konnte in ACCENT I bei 39 % der mit 5 mg/kg KG und 45 % der mit 10 mg/kg KG therapierten Patienten zu Woche 30 eine klinische Remission erreicht werden verglichen mit nur 21 % in der Placebogruppe. Zu Woche 54 konnten deutlich mehr Patienten der Infliximab-Gruppen die Steroidtherapie beenden als in der Placebogruppe [9]. Infliximab induziert ebenfalls eine Mukosaheilung, reduziert die Krankenhausaufenthaltsdauer sowie die Anzahl der Operationen und erhöht die Lebensqualität [10, 11]. Erfreulicherweise stellte Infliximab auch seine Wirkung in der Therapie der therapierefraktären Colitis ulcerosa unter Beweis [12]. Die Studien ACT 1 und 2 zeigten über 54 Wochen die Wirkung von Infliximab in der Induktion und Erhaltung von klinischer Remission, bei der Mukosaheilung und der Reduktion des Steroidbedarfs bei der moderaten bis schweren therapierefraktären Colitis ulcerosa. So zeigten in ACT 1 von 364 Patienten 69 % der mit 5 mg/kg KG und 61 % der mit 10 mg/kg KG Infliximab therapierten Patienten zu Woche 8 ein klinisches Ansprechen verglichen mit 37 % in der Placebogruppe [13].

Adalimumab

Adalimumab ist ein vollhumanisierter Anti-TNF-Antikörper, der nach Induktion mit 160/80 mg in einer Dosis von 40 mg alle 2 Wochen subkutan appliziert werden soll. In der CHARM-Studie erhielten 854 Patienten eine Induktion mit 80/40 mg Adalimumab. Diejenigen Patienten, welche zu Woche 4 einen klinischen Response zeigten, wurden für die Erhaltungstherapie in eine Gruppe mit Adalimumab 40 mg 1× wöchentlich oder 40 mg alle 2 Wochen sowie eine Placebogruppe randomisiert. Eine klinische Remission wurde zu Woche 56 bei 47 % und 40 % verglichen mit 17 % erreicht. Ein kompletter Verschluss der Fistel konnte in den Adalimumab-Gruppen bei 30 %, in der Placebogruppe aber nur bei 13 % ($p < 0,001$) erreicht werden [14]. Auch die Dauer und Anzahl der stationären Aufenthalte konnten unter Adalimumab verringert werden [15]. Adalimumab zeigt auch bei Colitis ulcerosa das Potenzial, Patienten in klinische Remission zu bringen und die Schleimhaut abheilen zu lassen. So konnte in ULTRA 2 mit 494 Patienten mit moderater bis schwerer Colitis ulcerosa mit Adalimumab bei 17,3 % verglichen mit 8,5 % ($p = 0,004$) in der Placebogruppe zu Woche 52 eine Remission erreicht werden [16].

Golimumab

Golimumab, ein weiterer vollhumanisierter Anti-TNF-Antikörper, wurde

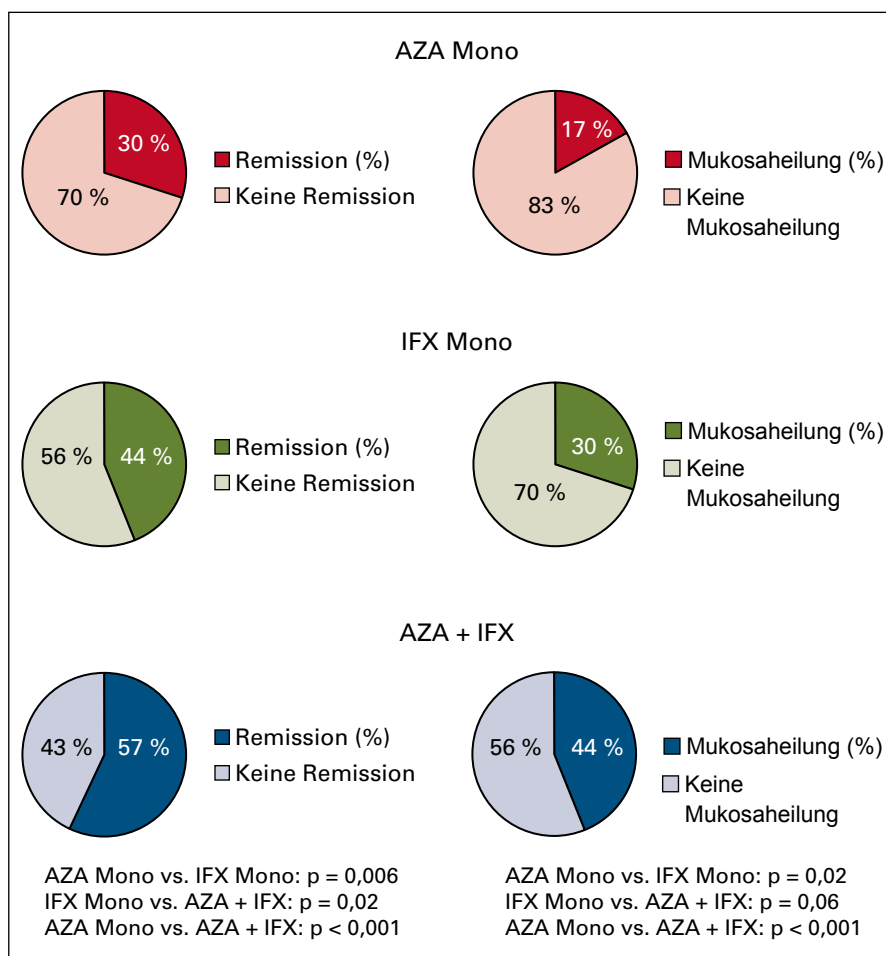


Abbildung 2: Azathioprin- oder Infliximab-Monotherapie sowie die Kombinationstherapie von Azathioprin und Infliximab bei Morbus Crohn: klinische Remission bzw. Mukosaheilung zu Woche 26. Erstellt nach Daten aus [19].

bisher nur bei Colitis ulcerosa getestet. Bei 1064 Patienten mit moderater bis schwerer Colitis ulcerosa konnte in der Dosierung 400/200 mg bei 54,9 %, 200/100 mg bei 51 % verglichen mit 30,3 % bei Placebo zu Woche 6 ein Ansprechen dokumentiert werden [17]. Die Erhaltungstherapie wurde mit 100 mg sowie 50 mg Golimumab alle 4 Wochen durchgeführt. Zu Woche 52 zeigten 49,7 % und 47 % einen klinischen Response verglichen mit 30,3 % bei Placebo [18].

■ Kombinationstherapie

Die Rate der Patienten, welche eine klinische Remission oder sogar Mukosaheilung erreichen, ist bei Kombination von Anti-TNF-Blockern mit Azathioprin (AZA) höher als bei Azathioprin- oder Anti-TNF-Monotherapie. Wie bereits bei der SONIC-Studie im direkten Vergleich von Azathioprin, Infliximab und Azathioprin + Infliximab gezeigt werden konnte, erreichen 30 % der Patienten mit Azathioprin- und 44 % mit Infliximab-Monotherapie, verglichen mit 57 % der Patienten mit Azathioprin + Infliximab-Kombinationstherapie, eine klinische Remission. Eine Mukosaheilung wurde bei 17 %, 30 % und 44 % bei Azathioprin, Infliximab und Azathioprin + Infliximab erreicht [19] (Abb. 2). Diese Daten heben eindeutig den Vorteil einer Kombinationstherapie hervor, jedoch muss kritisch bemerkt werden, dass von 8 mit einer Azathioprin + Infliximab-Kombinationstherapie behandelten Patienten nur ein einziger von der Kombinationstherapie profitierte und bei 4 Patienten eine Infliximab-Monotherapie ausreichend gewesen wäre, sodass sie unnötigerweise dem Nebenwirkungsprofil der Kombinationstherapie ausgesetzt waren. Bei 3 Patienten brachte die Kombinationstherapie bis auf das erhöhte Nebenwirkungsrisiko keinen Erfolg. Die von Joner auf der *United European Gastroenterology Week* 2013 präsentierte Metaanalyse, welche sich mit der Frage beschäftigte, ob bei Beginn einer Anti-TNF-Blocker-Therapie die vorbestehende immunsuppressive Therapie weiterlaufen sollte, zeigte keinen positiven Effekt für die Fortführung dieser Therapie. Insbesondere bei der Kombination mit Adalimumab gibt es keine überzeugenden Daten, welche für eine Fortführung der Thiopurin-Therapie sprechen.

■ Früher Therapiebeginn

Ein weiterer Faktor, welcher den progressiven Krankheitsverlauf positiv beeinflussen könnte, ist der frühe Beginn einer immunsuppressiven Therapie. Zwar konnte Markowitz in seiner 2000 in *Gastroenterology* veröffentlichten Arbeit bei Kindern bei frühem Beginn einer Thiopurin-Therapie eine signifikante Verminderung der Rezidivrate nachweisen [20], die beiden rezent in derselben Zeitschrift veröffentlichten Arbeiten bei Erwachsenen konnten jedoch zumindest bei Patienten mit geringer Krankheitsaktivität keinen signifikanten Vorteil nachweisen [21, 22]. Die Hypothese, dass eine frühzeitige Kombinationstherapie einen Vorteil für Patienten bringt, versuchte D'Haens in seinem *Step-up-* versus *Top-down-*Vergleich zu belegen. Zwar zeigte die Gruppe der Crohn-Patienten, welche in Sinne der *Top-down*-Therapie frühzeitig bereits maximal therapiert wurde, im ersten Jahr einen signifikanten Vorteil in Bezug auf die klinische Remission, nach spätestens 2 Jahren war dieser Vorteil jedoch nicht mehr nachweisbar [23]. Das entscheidende Problem eines frühzeitigen Beginns mit ei-

ner immunsuppressiven Therapie ist die fehlende Möglichkeit, Patienten mit einem benignen Verlauf sicher von denjenigen mit einem ungünstigen Verlauf unterscheiden zu können. So konnte Hendricksen anhand der IBSEN Study Group bei M. Crohn über einen 5-jährigen Zeitraum zeigen, dass etwa 44 % lediglich 1× einen Schub und in weiterer Folge keine wesentlichen Beschwerden mehr hatten [24]. Bei Patienten der IBSEN-Studiengruppe mit Colitis ulcerosa waren es sogar 55 % [25]. Diese Patienten wären vermutlich bei einer frühen, intensivierten immunsuppressiven Behandlung übertherapiert und unnötigerweise mit deren erhöhtem Nebenwirkungsprofil konfrontiert.

Primäres Versagen auf Anti-TNF-Blocker beträgt in klinischen Studien bis zu 40 % und in klinischen Serien etwa 10–20 % [6, 7, 9, 14]. Ein langer Krankheitsverlauf, Rauchen sowie mehrere genetische Mutationen prädisponieren ein primäres Versagen. Ein Wirkungsverlust tritt bei 23–46 % der Patienten mit initialem Ansprechen nach 12 Monaten auf. Nach Ausschluss anderer Ursachen für die Symptomverschlechterung, wie eine Clostridium-difficile- oder Zytomegalievirus- (CMV-) Infektion, kommt die Überlegung zur Therapieintensivierung oder zum Wechsel auf einen anderen Anti-TNF-Blocker. Diese Entscheidung kann aufgrund der klinischen Einschätzung oder mithilfe von Talspiegeln und Antikörperbestimmung erfolgen. In diesem Zusammenhang muss erwähnt werden, dass, wie die Arbeitsgruppe um Rutgeerts gezeigt hat, in 28 % der Fälle die ATI (*antibodies to infliximab*) nur transient und in weiteren Kontrollen nicht mehr nachweisbar waren. Bei Patienten mit transienten ATI war nur in 13 % der Wechsel auf einen anderen Anti-TNF-Blocker notwendig [26]. Prinzipiell ist die Intensivierung des Anti-TNF-Blockers zwar die kostenintensivere Maßnahme, aber dem Wechsel auf einen anderen Anti-TNF-Blocker aufgrund des besseren Ansprechens vorzuziehen. So konnte in der retrospektiven Analyse von Katz durch Dosisintensivierung sowie Intervallverkürzung bei Wirkungsverlust unter der Standard-IFX-Therapie bei 77 % sowie 66 % der Patienten eine klinische Remission erreicht werden [27–29].

■ Integrin-Antikörper

Auf der Suche nach neuen Therapieoptionen präsentierte sich die selektive Blockade der Adhäsionsmoleküle als erfolgversprechender neuer Ansatz in der Therapie der CED. Die Adhäsion der Leukozyten im Gefäßsystem ist ein Prozess, der mehrere Stufen durchläuft. So werden die Immunzellen im Blut zuerst durch die Interaktion mit Selektinen abgebremst. Vom Ort der Entzündung sezernierte Chemokine aktivieren in weiterer Folge Integrin an der Oberfläche der Leukozyten. Durch die Bindung von $\alpha 4 \beta 7$ -Integrin an MadCAM-1 (*mucosal addressin cellular adhesion molecule-1*) entsteht eine enge Bindung der Immunzelle an die Endothelzelle, welche letztendlich die Diapedese der Immunzelle durch die endothelialen Poren erlaubt (Abb. 3). Einer der ersten zugelassenen Antikörper, der diese Interaktion blockierte, war Natalizumab. Die unselektive Hemmung gegen $\alpha 4$ -Integrin erlaubte es diesem Antikörper, auch die Interaktion von $\alpha 4 \beta 1$ -Integrin an VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule-1*) zu hemmen, was seinen Einsatz neben CED auch bei Multipler Sklerose ermöglichte. Natalizumab stellte sich in mehreren klinischen

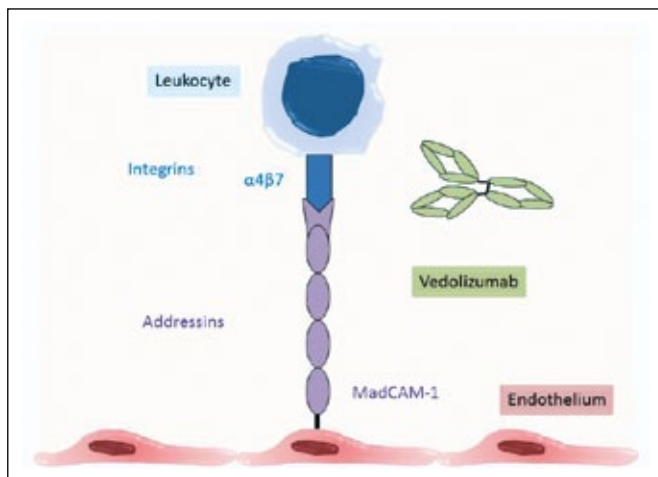


Abbildung 3: Wirkmechanismus von Vedolizumab auf die $\alpha 4\beta 7$ -Integrin-MadCAM-1-Bindung.

Phase-III-Studien wie ENACT und ENCORE unter Beweis [30, 31]. Die Sicherheitsdaten der klinischen Studien präsentierten Natalizumab anfänglich als gut verträgliche Substanz, jedoch zeigten sich schon bald die ersten schweren, teils letal verlaufenden Fälle von progressiver multifokaler Leukenzephalopathie (PML). Aus diesem Grund wurde der Einsatz dieser Substanz streng reglementiert, wobei sie in Europa für CED keine Zulassung erhielt.

Der humanisierte Antikörper Vedolizumab hemmt ausschließlich die darmspezifische Bindung von $\alpha 4\beta 7$ -Integrin an MadCAM-1. Aus diesem Grund scheint dieser Antikörper für die Therapie von CED besonders geeignet zu sein. Die von Feagan rezent im *New England Journal of Medicine* veröffentlichte, randomisierte, doppelblinde placebokontrollierte Phase-III-Studie GEMINI1 [32] beschreibt die Wirkung von Vedolizumab in der Induktion sowie der Erhaltung bei Patienten mit Colitis ulcerosa. Diese Studie beinhaltet 2 Kohorten: Die erste Kohorte umfasste 374 Patienten mit moderatem bis schwerem Schub einer Colitis ulcerosa, definiert durch einen MAYO-Score (0 bis maximal 12 Punkte) von > 6 Punkten. Diese Kohorte erhielt an Tag 1 und 15 jeweils 300 mg Vedolizumab oder Placebo intravenös. Als primärer Endpunkt wurde das klinische Ansprechen (*response*) zu Woche 6 bestimmt. Um für die Erhaltungstudie die geforderte Patienten-

anzahl zu erreichen, wurde eine zweite ähnliche Kohorte hinzugezogen, bei welcher Vedolizumab jedoch unverblindet verabreicht wurde. Die Patienten erhielten im ersten Arm Vedolizumab alle 4 Wochen und im zweiten Arm alle 8 Wochen, im dritten Placebo für 52 Wochen. Der primäre Endpunkt für die Erhaltungstherapie wurde als klinische Remission zu Woche 52 definiert [32].

Die Ansprechrate zu Woche 6 betrug 47,1 % in der Vedolizumab-Gruppe und 25,5 % in der Placebogruppe ($p < 0,001$), wobei eine klinische Remission nur bei 16,9 % und 5,4 % in der Vedolizumab- und Placebogruppe erreicht wurde ($p = 0,001$). Zu Woche 52 waren von den Patienten beider Kohorten, welche zu Woche 6 ein klinisches Ansprechen zeigten und somit Vedolizumab als Erhaltungstherapie erhielten, > 40 % in klinischer Remission. So waren 41,8 % der Patienten mit Vedolizumab in 8-wöchigem Abstand sowie 44,8 % der Patienten mit Vedolizumab in 4-wöchigem Abstand verglichen mit 15,9 % der Patienten mit Placebo in klinischer Remission (Abb. 4a und b).

Die Wirkung von Vedolizumab in der Induktion sowie der Erhaltung bei Patienten mit einem moderaten bis schweren Schub bei M. Crohn (GEMINI2) wurde ebenfalls im *New England Journal of Medicine* publiziert. Der Studienaufbau mit den beiden Kohorten war ähnlich zu GEMINI1. Die Ansprechrate zu Woche 6 betrug 31,4 % in der Vedolizumab-Gruppe und 25,7 % in der Placebogruppe ($p = 0,23$), wobei eine klinische Remission nur bei 14,5 % und 6,8 % in der Vedolizumab- und Placebogruppe erreicht wurde ($p = 0,02$). Zu Woche 52 konnte bei 39,0 % in der Gruppe der Patienten mit Vedolizumab in 8-wöchigem Abstand sowie bei 36,4 % in der Gruppe der Patienten mit Vedolizumab in 4-wöchigem Abstand verglichen mit 21,6 % bei Placebo eine Remission erreicht werden [33].

Das mit Spannung erwartete Profil unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) unterschied sich erfreulicherweise nicht wesentlich von der Placebogruppe. Allerdings ist der Beobachtungszeitraum dieser Studie sicherlich noch zu kurz, um verlässliche Daten über das UAW-Profil treffen zu können. Bemerkenswert ist jedoch, dass bis Februar 2013 ungefähr 3000 Patienten Vedolizumab für median 18,8 Monate erhielten.

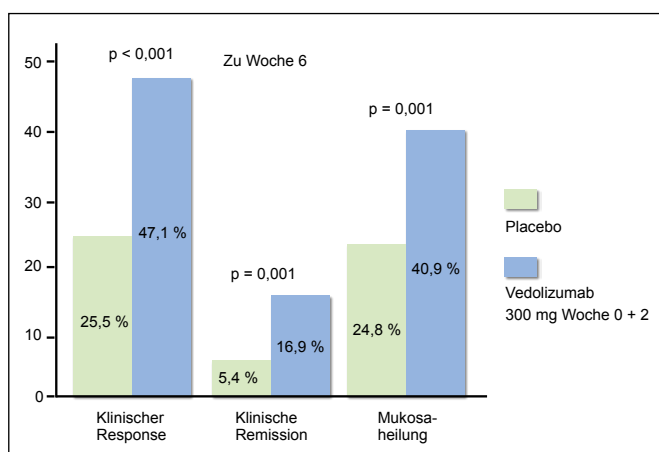


Abbildung 4a: Ergebnis bezogen auf klinisches Ansprechen, klinische Remission und Mukosaheilung zu Woche 6 nach einer Induktionstherapie mit Vedolizumab 300 mg zu Woche 0 und 2 bei Colitis ulcerosa. Erstellt nach Daten aus [32].

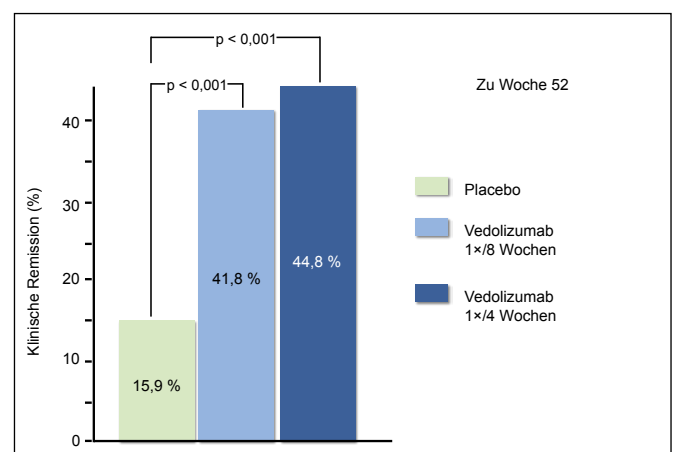


Abbildung 4b: Klinische Remission bei Colitis ulcerosa zu Woche 52 unter Vedolizumab-Erhaltungstherapie. Placebo verglichen mit Vedolizumab alle 8 Wochen verglichen mit Vedolizumab alle 4 Wochen. Erstellt nach Daten aus [32].

ten, von denen bisher bei keinem die Symptome einer PML nachgewiesen werden konnten. In diesem Zusammenhang muss erwähnt werden, dass mit Natalizumab therapierte Patienten für PML eine Inzidenz von 1 Fall pro 500 Patienten bei < 24-monatiger Therapie ohne weitere immunsuppressive Therapie sowie 1 Fall pro 150 Patienten bei > 24-monatiger Therapie mit weiterer immunsuppressiver Therapie zeigten. Somit scheint durch die selektive Blockade der darmspezifischen Bindung von $\alpha 4\beta 7$ -Integrin an MadCAM-1 das neurologische Problem der PML, welches schließlich Natalizumab zumindest in Europa in der Therapie der CED zu Fall brachte, erfolgreich vermeidbar zu sein [32, 33].

■ Zusammenfassung

Zusammenfassend lässt sich vermerken, dass sich mittels einer Kombinationstherapie mit Anti-TNF-Blockern und Thiopurinen wohl bei den meisten Patienten eine klinische Remission sowie eine Mukosaheilung erreichen lassen. Bei vielen Patienten dürfte jedoch eine Monotherapie mit Thiopurinen oder Anti-TNF-Blockern ausreichen. Ein frühzeitiger Beginn mit einer immunsuppressiven Therapie besitzt sicherlich das Potenzial, den Krankheitsverlauf positiv zu beeinflussen. Wir können jedoch bis heute nicht mit Sicherheit zwischen Patienten unterscheiden, die einen komplizierten oder einen benignen Verlauf entwickeln. Bei Wirkungsverlust einer Therapie mit einem Anti-TNF-Blocker alleine sollte in Abhängigkeit von der klinischen Einschätzung einer Dosisintensivierung oder einer Intervallverkürzung gegenüber dem Wechsel auf einen anderen Anti-TNF-Blocker der Vorzug gegeben werden. Ein Umstieg auf eine Kombinationstherapie mit einem Thiopurin ist hier ebenfalls eine Option. Als Entscheidungshilfe könnte die Bestimmung von Talspiegeln von Anti-TNF-Antikörpern hilfreich sein. Vedolizumab scheint aufgrund seines neuen Wirkungsmechanismus unser Armamentarium bei CED zu erweitern.

■ Relevanz für die Praxis und Fragen

Eine Kombinationstherapie mit Anti-TNF und Thiopurinen stellt derzeit eine der potentesten Therapieformen dar, ist jedoch nur bei wenigen Patienten notwendig. Oft reicht eine Monotherapie bereits aus. Bei Adalimumab ist dieser Nutzen einer Kombinationstherapie nicht in diesem Umfang beschrieben wie für Infliximab.

Ein früher Beginn mit einer immunsuppressiven und/oder Biologikatherapie ist wichtig für einen günstigen Krankheitsverlauf, jedoch stehen uns bis heute keine verlässlichen Prognosemarker zur Verfügung, die uns vorab zwischen günstiger und ungünstiger Prognose unterscheiden lassen.

Bei Wirkungsverlust einer Anti-TNF-Therapie können Wirkungsspiegel und ATI bestimmt werden. Eine sich rein an der Symptomatik orientierende Modifikation des Therapieregimes ist jedoch auch zulässig.

1. Welche Aussage zu Vedolizumab trifft zu?

- a) Vedolizumab hemmt unselektiv $\alpha 4$ -Integrin
- b) Vedolizumab hemmt $\alpha 4\beta 1$ -Integrin
- c) Vedolizumab hemmt $\alpha 4\beta 7$ -Integrin
- d) Vedolizumab hemmt Anti-TNF

2. Wie viele Patienten mit M. Crohn zeigen über einen 5-jährigen Zeitraum lediglich 1× einen Schub und haben in weiterer Folge keine wesentlichen Beschwerden mehr?

- a) 22 %
- b) 33 %
- c) 44 %
- d) 55 %

3. Was ist kein vollhumanisierter Anti-TNF-Antikörper?

- a) Infliximab
- b) Adalimumab
- c) Golimumab

Lösung
siehe Impressum

■ Interessenkonflikt

Es besteht keinerlei Interessenkonflikt.

Literatur:

1. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012; 142: 46–54.
2. Hooper LV, Littman DR, Macpherson AJ. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science* 2012; 336: 1268–73.
3. Rutgeerts P, Geboes K, Peeters M, et al. Effect of faecal stream diversion on recurrence of Crohn's disease in the neoterminal ileum. *Lancet* 1991; 338: 771–4.
4. D'Haens GR, Geboes K, Peeters M, et al. Early lesions of recurrent Crohn's disease caused by infusion of intestinal contents in excluded ileum. *Gastroenterology* 1998; 114: 262–7.
5. Kump PK, Gröchenig HP, Lackner S, et al. Alteration of intestinal dysbiosis by fecal microbiota transplantation does not induce remission in patients with chronic active ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 2155–65.
6. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 28–62.
7. Travis SP, Stange EF, Lémann M, et al. European evidence-based consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. *J Crohns Colitis* 2008; 2: 24–62.
8. Mitoma H, Horiuchi T, Hatta N, et al. Infliximab induces potent anti-inflammatory responses by outside-to-inside signals through transmembrane TNF- α . *Gastroenterology* 2005; 128: 376–92.
9. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1541–9.
10. Lichtenstein GR, Bala M, Han C, et al. Infliximab improves quality of life in patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8: 237–43.
11. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 876–85.
12. Kaser A, Mairinger T, Tilg H. Infliximab in severe steroid-refractory ulcerative colitis: a pilot study. *Wien Klin Wochenschr* 2001; 113: 930–3.
13. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2462–76.
14. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007; 132: 52–65.
15. Feagan BG, Sandborn WJ, Lazar A, et al. Adalimumab therapy is associated with reduced risk of hospitalization in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014; 146: 110–8.
16. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2012; 142: 257–65.
17. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014; 146: 85–95.
18. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-se-

vere ulcerative colitis. Gastroenterology 2014; 146: 96–109.

19. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al.; SONIC Study Group. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. N Engl J Med 2010; 362: 1383–95.

20. Markowitz J, Grancher K, Kohn N, et al. A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisone in children with newly diagnosed Crohn's disease. Gastroenterology 2000; 119: 895–902.

21. Panés J, López-Sanromán A, Bermejo F, et al. Early azathioprine therapy is no more effective than placebo for newly diagnosed Crohn's disease. Gastroenterology 2013; 145: 766–74.

22. Cosnes J, Bourrier A, Laharie D, et al. Early administration of azathioprine vs conventional management of Crohn's disease: a randomised controlled trial. Gastroenterology 2013; 145: 758–65.

23. D'Haens G, Baert F, van Assche G, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. Lancet 2008; 371: 660–7.

24. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, et al. Clinical course in Crohn's disease: results of a five-year population-based follow-up study (the IBSEN study). Scand J Gastroenterol 2007; 42: 602–10.

25. Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, et al. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). Scand J Gastroenterol 2009; 44: 431–40.

26. Vande Casteele N, Gils A, Singh S, et al. Antibody response to infliximab and its impact on pharmacokinetics can be transient. Am J Gastroenterol 2013; 108: 962–71.

27. Katz L, Gisbert JP, Manooogian B, et al. Doubling the infliximab dose versus halving the infusion intervals in Crohn's disease patients with loss of response. Inflamm Bowel Dis 2012; 18: 2026–33.

28. Cohen RD, Lewis JR, Turner H, et al. Predictors of adalimumab dose escalation in patients with Crohn's disease at a tertiary referral center. Inflamm Bowel Dis 2012; 18: 10–6.

29. Van Assche G, Vermeire S, Ballet V, et al. Switch to adalimumab in patients with Crohn's disease controlled by maintenance infliximab: prospective randomised SWITCH trial. Gut 2012; 61: 229–34.

30. Targan SR, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Natalizumab for the treatment of active Crohn's disease: results of the ENCORE trial. Gastroenterology 2007; 132: 1672–83.

31. Sandborn WJ, Colombel JF, Enns R, et al. Natalizumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease. Evaluation of Natalizumab as Continuous Therapy (ENACT-2) Trial Group. N Engl J Med 2005; 353: 1912–25.

32. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al.; GEMINI 1 Study Group. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med 2013; 369: 699–710.

33. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. N Engl J Med 2013; 369: 711–21.

Ao. Univ.-Prof. Dr. med. Robert O. Koch

Geboren 1968. Medizinstudium in Innsbruck, Assistenzarzt am Institut für Biochemische Pharmakologie; PostDoc in MSD Research Laboratories in Rahway, New Jersey; Landeskrankenhaus Feldkirch. Seit 1997 als Assistenzarzt, seit 2003 als Oberarzt an der Universitätsklinik für Innere Medizin in Innsbruck tätig. Facharzt für Innere Medizin, Additivfach Gastroenterologie und Hepatologie sowie klinische Pharmakologie. Verantwortungsbereich: CED-Ambulanz, klinische Studien und Endoskopie.



Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 21

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 zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis:** Humira ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis bei Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 2 Jahren, die nur unzureichend auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) angesprochen haben. Humira kann im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat, oder wenn die weitere Behandlung mit Methotrexat nicht sinnvoll ist, als Monotherapie angewendet werden. 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 (ab dem Alter von 6 Jahren), die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie, einschließlich primärer Ernährungstherapie, einem Glukokortikoid und einem Immunsuppressivum, angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist. **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 ab dem Alter von 2 Jahren, die nur unzureichend auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) angesprochen haben. Humira kann im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat, oder wenn die weitere Behandlung mit Methotrexat nicht sinnvoll ist, als Monotherapie angewendet werden. Bei Kleinkindern, die jünger als 2 Jahre sind, wurde Humira nicht untersucht. **Axiale Spondyloarthritis: Ankylosierende Spondylitis (AS):** Humira ist indiziert zur Behandlung der schweren aktiven ankylosierenden Spondylitis bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben. **Axiale Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS:** Humira ist indiziert zur Behandlung der schweren axialen Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS, aber mit objektiven Anzeichen der Entzündung durch erhöhtes CRP und/oder MRT, bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf 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 des mittelschweren bis schweren, aktiven Morbus Crohn bei erwachsenen Patienten, die trotz einer vollständigen und adäquaten Therapie mit einem Glukokortikoid und/oder einem Immunsuppressivum nicht ausreichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist. **Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen:** Humira ist indiziert zur Behandlung des schweren, aktiven Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen (ab dem Alter von 6 Jahren), die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie, einschließlich primärer Ernährungstherapie, einem Glukokortikoid und einem Immunsuppressivum, angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist. **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 gegen eine solche 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, 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:** 09/2013

Alte und neue Antikoagulantien und Endoskopie: Was ist erlaubt?

W. Sturm

Kurzfassung: Da die neuen (direkten) oralen Antikoagulantien (NOAK, DOAK) gegenüber den Vitamin-K-Antagonisten (VKA) wesentliche Vorteile bieten, finden diese Substanzen in der orthopädischen Thromboseprophylaxe, in der Embolieprophylaxe bei Vorhofflimmern und in der Behandlung von venösen Thromboembolien (VTE) zunehmende Verwendung. Grundlegende Unterschiede der pharmakologischen Eigenschaften von VKAs und DOAKs ergeben im Zusammenhang mit endoskopischen Untersuchungen und gastrointestinalen Blutungen wichtige neue Aspekte für die tägliche Praxis. Die vorliegende Übersicht soll das

periprozedurale Management der Antikoagulation im Zusammenhang mit Endoskopie und wichtige Aspekte im gastrointestinalen Blutungsnotfall bei DOAK-Patienten beleuchten.

Schlüsselwörter: Antikoagulation, Endoskopie, Blutung

Abstract: Novel (Direct) Oral Anticoagulants and Endoscopy. Major advantages of novel (direct) oral anticoagulants (NOAC, DOAC) lead to an increasing use of these substances in orthopedic thrombosis prophylaxis, stroke prevention in

atrial fibrillation, and treatment of venous thromboembolism. Substantial pharmacologic differences of the new substances compared to vitamin K antagonists result in relevant new aspects for daily clinical practice in gastrointestinal endoscopy and gastrointestinal bleeding. This paper addresses the periprocedural management of anticoagulation in patients undergoing endoscopy and the management of acute gastrointestinal bleeding in patients receiving DOACs. **J Gastroenterol Hepatol Erkr 2014; 12 (3): 17–21.**

Key words: anticoagulation, endoscopy, bleeding

■ Einleitung

Neue (direkte) orale Antikoagulantien (NOAK, DOAK) wurden in großen Phase-III-Studien bei der orthopädischen Thromboseprophylaxe nach Hüft- und Kniegelenkersatz [1, 2], in der Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern [3–7] und in der Behandlung von venösen Thromboembolien (VTE) [8–15] untersucht. Während in der orthopädischen Prophylaxe die Antikoagulation nur über einen beschränkten Zeitraum von wenigen Wochen durchgeführt wird, wird die Antikoagulation bei Patienten mit Vorhofflimmern und VTE über einen längeren Zeitraum von mindestens 3 Monaten verordnet [16, 17]. Mit Stand Februar 2014 sind in der EU 3 Substanzen (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban) in der Embolieprophylaxe, für Vorhofflimmern und in der orthopädischen Prophylaxe zugelassen, 1 Substanz (Rivaroxaban) ist in der VTE-Behandlung und in der Behandlung des akuten Koronarsyndroms (2 × 2,5 mg in Kombination mit Aspirin und Clopidogrel) zugelassen, weshalb im Rahmen des vorliegenden Beitrags auf die 3 Substanzen Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban eingegangen wird (Tab. 1).

Wesentliche Vorteile wie mindestens gleich gute (teilweise höhere) Wirksamkeit, geringere Rate an schweren Blutungen, insbesondere Hirnblutungen, geringere Medikamenteninteraktionen, fehlende Notwendigkeit von Gerinnungsmonitoring – um nur die wichtigsten zu nennen – haben zur Folge, dass Verschreibungen dieser neuen Substanzen stark zunehmen. Blutungen (inklusive schwere Blutungen) als wichtigste Nebenwirkungen von alten und neuen Antikoagulantien ereignen sich natürlich auch unter einer Therapie mit DOAKs und müssen im Notfall adäquat behandelt werden. Auch das Management von Eingriffen – wie beispielsweise eine Polypektomie im Rahmen einer Endoskopie – erfordert spezifische Kennt-

nisse und Maßnahmen, die sich durch pharmakologische Unterschiede der neuen Substanzen untereinander und im Vergleich zu Vitamin-K-Antagonisten ergeben [16–19].

■ Pharmakologie von DOAKs und VKAs im Vergleich

VKAs hemmen die Vitamin-K-abhängige hepatische Synthese der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X, der Wirkungseintritt und die Normalisierung der plasmatischen Gerinnung nach Absetzen sind bekannterweise langsam (innerhalb von Tagen). Medikamenten- und Nahrungsmittelinteraktionen sind häufig. Im Gegensatz dazu hemmen die neuen Substanzen direkt und ohne Kofaktor Xa (Apixaban, Rivaroxaban, Edoxaban) oder Faktor IIa (Dabigatran), der Wirkungseintritt ist rasch, maximale Wirkspiegel werden etwa nach 1,5–3 Stunden erreicht, auch der Wirkungsabfall und die Normalisierung der Gerinnung nach Absetzen erfolgen rasch und sind abhängig von der Halbwertszeit der Substanz.

Im Vergleich zu VKAs haben DOAKs eine relativ kurze Halbwertszeit von 7–17 h, sie unterscheiden sich allerdings untereinander in der Metabolisierung. Während Dabigatran zu etwa 80 % renal eliminiert wird, werden Rivaroxaban (ca. 35 %) und Apixaban (ca. 27 %) vorwiegend renal eliminiert, die Akkumulation im Fall einer vorliegenden Niereninsuffizienz mit konsekutiver Verlängerung der Halbwertszeit spielt für die neuen Substanzen somit eine wichtige Rolle, insbesondere für Dabigatran [16, 18–21]. Wesentliche pharmakologische Eigenschaften von DOAKs und VKAs sind in Tabelle 2 gegenübergestellt.

■ Effektivität und Sicherheit der neuen Substanzen

DOAKs zeigten in der Indikation Vorhofflimmern eine überlegene Wirksamkeit, der primäre Endpunkt (ischämischer oder hämorrhagischer Schlaganfall bzw. systemische Embolie) wurde durch DOAKs im Vergleich zu VKA teilweise signifikant reduziert (Dabigatran 2 × 150 mg, Rivaroxaban 1 × 20 mg, Apixaban 2 × 5 mg), teilweise wurde Nichtunterlegenheit (Dabigatran

Eingelangt am 20. Februar 2014; angenommen nach Revision am 25. April 2014; Pre-Publishing Online am 23. Mai 2014

Aus der Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Innsbruck

Korrespondenzadresse: Dr. med. Wolfgang Sturm, Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Innsbruck, A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35; E-Mail: wolfgang.sturm@uki.at

Tabelle 1: Zulassungssituation (EU) von Antikoagulantien, Stand Februar 2014. + bedeutet, dass diese Substanz in dieser Indikation zugelassen ist; es ist besonders zu beachten, dass keine neue Substanz beim mechanischen Klappenersatz zugelassen ist.

	Orthopädische VTE-Prophylaxe	Int. VTE-Prophylaxe	VTE-Therapie	ACS	Vorhofflimmern	Klappenersatz
VKA	+	–	+	+	+	+
UFH	+	–	+	+	–	–
NMH	+	+	+	+	+	–
Fondaparinux	+	+	+	+	–	–
Dabigatran	+	–	–	–	+	–
Rivaroxaban	+	–	+	+	+	–
Apixaban	+	–	–	–	+	–

VTE: venöse Thromboembolie; Int.: Internistisch; ACS: akutes Koronarsyndrom; VKA: Vitamin-K-Antagonist; UFH: unfractioniertes Heparin; NMH: niedermolekulares Heparin

Tabelle 2: Wichtige pharmakologische Eigenschaften von direkten oralen Antikoagulantien im Vergleich mit VKA. Mod. nach [19, 20].

Eigenschaft	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	VKA
Dosis	2× tgl., fix	1× tgl., fix	2× tgl., fix	Nach INR
Wirkmechanismus*	IIa	Xa	Xa	II, VII, IX, X
Halbwertszeit (h)	12–17	7–13	8–13	Marcoumar® 160 Sintrom® 8–11**
Zeit bis max. Wirkung (h)	1,5–2	2	3–4	Tage
Gerinnungsmonitoring	Nein	Nein	Nein	INR 2–3
Renale Elimination	80 %	33 %	25 %	Minimal
Bedarf von Bridging	Selten	Selten	Selten	Häufig
Medikamenten- und Nahrungs- mittelinteraktionen	Selten	Selten	Selten	Häufig

* Angriffspunkt im Gerinnungssystem

** Trotz der relativ kurzen Halbwertszeit von Sintrom® normalisiert sich die Gerinnung erst nach Tagen

2 × 110 mg) gezeigt. Als wesentlicher Vorteil ist in dieser Indikation die signifikante Reduktion intrazerebraler Blutungen zu nennen (–30 bis –70 % im Vergleich zu VKAs) [3–5].

Ähnliche Ergebnisse wurden auch in der Indikation VTE erzielt, hier war die neue Substanz jeweils nicht unterlegen im Vergleich zu VKAs. Im Hinblick auf Blutungen, insbesondere intrakranielle Blutungen, ergab sich wiederum ein klarer Vorteil für DOAKs [10, 12–14]. Besonders zu erwähnen ist in diesem Zusammenhang, dass gastrointestinale Blutungen im Vergleich zu VKAs unter Dabigatran und Rivaroxaban häufiger auftraten, nicht jedoch unter Apixaban [3–5, 10, 12–14].

■ Prävention von gastrointestinalen Blutungen bei DOAK-Patienten

Als wesentliche präventive Maßnahme ist in diesem Zusammenhang die Prüfung der Komedikation zu nennen, insbesondere bei gleichzeitiger Verschreibung von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) sollte die präventive Einnahme eines Protonenpumpenhemmers (PPI) empfohlen werden. Eine gleichzeitige Gabe eines Thrombozytenfunktionshemmers sollte nur bei klarer Indikation erfolgen, z. B. bei einem rezenter Myokardinfarkt. In diesem Zusammenhang ist besonders zu erwähnen, dass die European Society of Cardiology (ESC) in ihren *practice guidelines* bei Patienten mit Vorhofflimmern und stabiler KHK ohne rezentes akutes Koronar-

syndrom eine gleichzeitige Gabe eines DOAK plus Aspirin dezidiert nicht empfiehlt; die Verschreibung eines DOAK alleine ohne Aspirin ist für Patienten mit Vorhofflimmern mit stabiler KHK also ausreichend [16, 18]. Darüber hinaus ist als wesentliche Maßnahme die Prüfung von Indikation und Dosierung der Antikoagulation zu nennen, für Risikopatienten, insbesondere für ältere Patienten mit geringem Körpergewicht und eingeschränkter Nierenfunktion, ist die im jeweiligen Beipacktext empfohlene Dosisreduktion zu beachten. Exzessiver Alkoholkonsum und unkontrollierte Hypertonie sind weitere modifizierbare Faktoren, die im Rahmen der Prävention einer antikoagulantienassoziierten Blutung zu beachten sind [16, 18, 19].

■ Periprozedurales Management der Antikoagulation in der Endoskopie bei DOAK-Patienten

Für das periprozedurale Management der Antikoagulation, das sich in erster Linie auf Expertenmeinungen stützt, ist zuerst die Beurteilung des thromboembolischen Risikos von Bedeutung. Patienten mit einer rezenter VTE (< 3 Monate), Vorhofflimmern und einem rezenter Schlaganfall (< 3 Monate) und Patienten mit mechanischen Herzklappen fallen in die Patientengruppe mit einem hohen Embolierisiko. Patienten mit einer mechanischen Herzklappe sollten allerdings nicht mit einem DOAK behandelt werden, für die anderen beiden

Patientengruppen (rezenter kardioembolischer Schlaganfall und rezente VTE) sollte man überlegen, eine elektive Endoskopie auf einen späteren Zeitpunkt zu verschieben. Insbesondere für Patienten mit mittlerem und geringem Thromboembolierisiko gilt jedoch, dass das Embolierisiko pro Tag gering ist ($< 1\%$) und dass man daher den Patienten mit einer kurzen Unterbrechung der Antikoagulation keinem hohen Embolierisiko aussetzt [19, 22]. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit können DOAKs generell bis kurz vor Beginn der Endoskopie eingenommen werden; nach der Endoskopie wird durch den raschen Wirkungseintritt innerhalb von 2–3 h wieder die volle Antikoagulantienwirkung erreicht. Für *Low-risk*-Prozeduren wie Gastroskopie oder Koloskopie $\pm$ Biopsie kann die Antikoagulantientherapie mit DOAKs fortgesetzt werden, die Morgendosis kann ausgelassen werden. Generell sollte jede gastroenterologische Prozedur beim DOAK-Patienten zum Zeitpunkt des zu erwartenden Talspiegels durchgeführt werden, für die 2 $\times$ tägliche Einnahme (Apixaban, Dabigatran) heißt das, dass die Endoskopie > 10 h nach der letzten Medikamenteneinnahme zu planen ist, für die 1 $\times$ tägliche Einnahme (Rivaroxaban) verlängert sich dieser Zeitraum auf > 20 h [19]. Um diesen wichtigen praktischen Aspekt in der täglichen Routine umzusetzen, macht es meines Erachtens Sinn, jede elektive Endoskopie beim DOAK-Patienten in der Früh anzusetzen, auf die Abenddosis am Tag vor und auf die Morgendosis am Tag der Endoskopie zu verzichten und die Antikoagulation erst nach der Endoskopie wieder fortzusetzen.

Für gastroenterologische Prozeduren mit einem höheren Blutungsrisiko (z. B. Polypektomie, PEG-Anlage, endosonographische Pseudozystendrainage, ERCP + Papillotomie, Organpunktion) sollte die Antikoagulation für mindestens 2–3 Halbwertszeiten (ca. 24–48 h) pausiert werden. Bei Patienten mit verzögerter Elimination des Antikoagulantiums verlängert sich diese präinterventionelle Pause der Antikoagulation, bei einem Dabigatran-Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 30–50 ml/Min. sollte die Antikoagulation vor einer gastroenterologischen Intervention beispielsweise für 3–5 Tage pausiert werden. Darüber hinaus ist auf ausreichende orale Hydrierung zu achten, um eine adäquate Elimination des Antikoagulans zu gewährleisten [19].

Eine Überbrückung der Pause der Antikoagulation mit DOAKs durch ein niedermolekulares Heparin in prophylaktischer oder therapeutischer Dosierung (*bridging*) wird für die Endoskopie von den meisten Experten nicht empfohlen [16, 18, 19]. Der optimale Zeitpunkt, die Antikoagulation mit einem DOAK nach einer Endoskopie wieder zu beginnen, hängt ganz wesentlich von der Art der endoskopischen Intervention und dem Thromboembolierisiko des Patienten ab. Für den Wiederbeginn der Antikoagulation nach einer endoskopischen Intervention ist es sehr wichtig zu bedenken, dass die volle Antikoagulantienwirkung bei den DOAKs bereits nach 2–3 h und nicht erst nach Tagen, wie bei einem VKA, eintritt. So kann es z. B. bei einer endoskopischen Schlingenabtragung eines breitbasigen rechtsseitigen Kolonpolypen von 2,5 cm sinnvoll sein, mit der Antikoagulation mit einem DOAK erst nach > 3 Tagen wieder zu beginnen, im Gegensatz dazu erscheint es möglich, die Antikoagulation sofort nach der problemlosen Abtragung eines kleinen Polypen < 5 mm wieder zu starten [19]. In diesem Zusammenhang ist erwähnenswert, dass die periprozedurale Blutungshäufigkeit in der RELY-Studie (Dabigatran vs. Warfarin bei VH-Flimmern) unter Dabigatran nicht höher war, im Rahmen dieser Studie hatten 4591 Patienten mindestens eine Intervention, immerhin 8,6 % davon waren Koloskopien [23].

■ Management der akuten gastrointestinalen Blutung bei DOAK-Patienten

Das endoskopische Management der akuten gastrointestinalen Blutung unterscheidet sich nicht von der VKA-assoziierten gastrointestinalen Blutung, das Vorgehen bei einer DOAK-assoziierten Blutung unterscheidet sich von der VKA-assoziierten gastrointestinalen Blutung in erster Linie durch die unterschiedlichen pharmakologischen Eigenschaften und die daraus folgende Gerinnungstherapie. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit ist der Verlust der Antikoagulantienwirkung rasch und vorhersagbar, weshalb eine *early watch and support strategy* bei einer DOAK-assoziierten Blutung eher möglich ist als bei einer VKA-assoziierten Blutung. Die Notwendigkeit einer akuten pharmakologischen Antagonisierung der Antikoagulation wird von vielen Experten mittlerweile als weniger wichtig erachtet [19]. Jedenfalls ist im Blutungsnotfall eine Gerinnungsanalyse indiziert: PT, Anti-Xa-Spiegel, aPTT und Thrombinzeit (globale unspezifische Tests) sollten analysiert werden. Die aPTT und die Thrombinzeit werden in erster Linie durch Dabigatran beeinflusst, während die PT und Anti-Xa-Spiegel in erster Linie durch Faktor-Xa-Hemmer beeinflusst werden. Ist der unspezifische (auf niedermolekulares Heparin kalibrierte) Xa-Test normal, kann man davon ausgehen, dass keine Wirkung eines Xa-Hemmers vorliegt, ist die aPTT (und die Thrombinzeit) normal, kann man analog davon ausgehen, dass keine Dabigatran-Wirkung vorliegt. Darüber hinaus existieren spezifische Tests, um Wirkspiegelanalysen durchführen zu können. Für Dabigatran kann man den spezifischen Hemoclot-Test, für Rivaroxaban und Apixaban spezifisch kalibrierte Faktor-Xa-Tests anfordern, die von den Labors zunehmend angeboten werden [24].

Im Fall einer akuten gastrointestinalen Blutung muss das Thromboembolierisiko gegen eine weiter andauernde Blutung abgewogen werden, jedenfalls wird von allen Experten eine Entscheidung im Sinne einer *case-by-case basis* empfohlen. Wird ein DOAK pausiert, kann man von einer Normalisierung der Gerinnung in 12–24 h ausgehen. Wiederum muss erwähnt werden, dass im Fall des Wiederbeginnes der Antikoagulation nach einer weniger dramatischen Blutung die Antikoagulantienwirkung nach 2–3 h sehr rasch wieder einsetzt. Anders als bei der akuten intrazerebralen Blutung wird von vielen Experten das Antagonisieren der Antikoagulantienwirkung im Falle einer DOAK-assoziierten gastrointestinalen Blutung meist nicht als notwendig erachtet. Im Falle einer schweren, andauernden gastrointestinalen Blutung werden neben der eventuell notwendigen Substitution von Blutprodukten folgende Optionen beschrieben:

- Bei rezenter Einnahme eines DOAK innerhalb der letzten 1–2 h kann Aktivkohle p.o. gegeben werden, um die intestinale Resorption zu reduzieren.
- Im Falle einer lebensbedrohlichen Blutung sollten Faktorenkonzentrate, z. B. Prothrombin-Komplex-Konzentrate, gegeben werden, die Gabe von rekombinantem Faktor VII wird erst in zweiter Linie empfohlen.

- Im Falle einer gastrointestinalen Dabigatran-assoziierten Blutung bei Patienten mit akutem Nierenversagen sollte ein Dialyseverfahren (Hämodialyse oder Hämodialyse) erwogen werden; in Studien wurde Dabigatran zu etwa $\frac{2}{3}$ durch eine Hämodialyse von etwa 4 Stunden eliminiert. Bei Apixaban und Rivaroxaban erscheint ein Dialyseverfahren aus heutiger Sicht nicht sinnvoll.
- Bei Patienten, die zusätzlich Thrombozytenfunktionshemmer einnehmen, kann die Gabe eines Plättchenkonzentrates erwogen werden. Darüber hinaus ist zu erwähnen, dass ein Antikörper gegen Dabigatran und ein rekombinanter, funktionell inaktiver Faktor Xa in klinischer Erprobung sind [19].

■ Relevanz für die Praxis und Fragen

- Das periprozedurale Gerinnungsmanagement von DOAKs bei endoskopischen Prozeduren wird ganz wesentlich durch pharmakologische Eigenschaften wie Wirkungseintritt, Halbwertszeit und Elimination beeinflusst.
- Eine Bridging-Therapie mit einem niedermolekularen Heparin, wie sie bei VKA-Patienten häufig durchgeführt wurde, ist bei DOAKs im Zusammenhang mit einer Endoskopie meist nicht notwendig.
- Globale Gerinnungstests können hilfreich sein, um eine aktuell vorliegende antithrombotische Wirkung auszuschließen (aPTT und Thrombinzeit bei Dabigatran, Faktor-Xa-Spiegel für niedermolekulares Heparin [NMH] kalibriert bei den Faktor-Xa-Hemmern Rivaroxaban und Apixaban), spezifische Tests (Hemoclot bei Dabigatran und spezifisch kalibrierte Xa-Tests bei Rivaroxaban und Apixaban) sind geeignet für die Wirkspiegelbestimmung.
- Nur bei einer lebensbedrohlichen Blutung sollten Faktorenkonzentrate gegeben werden, um die gerinnungshemmende Wirkung der DOAKs aufzuheben, Dabigatran kann im Blutungsnotfall dialysiert werden.

1. Pharmakologische Eigenschaften sind für das periprozedurale Management der Antikoagulation mit DOAKs bei der Endoskopie wichtig. Ein Patient mit DOAK-Therapie kommt mit einer akuten gastrointestinalen Blutung und einem akuten Nierenversagen. Welche Aussage über die Halbwertszeit der DOAKs trifft zu?

- a) Die Halbwertszeit der DOAKs steht nicht in Zusammenhang mit der Nierenfunktion.
- b) Die Halbwertszeit der DOAKs kann durch eine Einschränkung der Nierenfunktion verlängert werden.
- c) Die Halbwertszeit der DOAKs kann durch eine Einschränkung der Nierenfunktion verkürzt werden.
- d) Die Halbwertszeit der DOAKs beträgt 2–3 Tage und spielt bei einer akuten Blutung keine Rolle.

2. Ein Patient kommt zu einer geplanten Polypektomie, er ist mit einem DOAK antikoaguliert. Welche Empfehlung für die Antikoagulantientherapie ist korrekt?

- a) Die Antikoagulantientherapie mit dem DOAK sollte 24–48 h (= 2–3 Halbwertszeiten) vor der Polypektomie pausiert werden, ein bridging mit einem NMH ist nicht erforderlich.

- b) Die Antikoagulantientherapie mit dem DOAK sollte 24–48 h (= 2–3 Halbwertszeiten) vor der Polypektomie pausiert werden, ein Bridging mit einem NMH ist zu empfehlen.
- c) Die Antikoagulantientherapie mit dem DOAK kann nach der Polypektomie sofort wieder begonnen werden, da die Antikoagulantienwirkung der DOAKs erst nach 2–3 Tagen wieder eintritt.
- d) Die Antikoagulantientherapie mit dem DOAK sollte 7 Tage vor der Polypektomie pausiert werden und 7 Tage nach der Polypektomie wieder begonnen werden, ein Bridging mit einem NMH sollte während der Pause durchgeführt werden.

3. Ein mit einem DOAK antikoagulierter Patient kommt mit einer akuten, oberen gastrointestinalen Blutung. Es ist unbekannt, wann er zuletzt seine Antikoagulantien eingenommen hat. Welche Aussage über die Behandlung der Blutung trifft zu?

- a) Globale Gerinnungsparameter können hilfreich sein, um eine aktuell vorliegende Antikoagulantienwirkung auszuschließen.
- b) Rivaroxaban und Apixaban können dialysiert werden.
- c) Bei akuten gastrointestinalen Blutungen sollten generell Faktorenkonzentrate verabreicht werden.
- d) Dabigatran kann nicht dialysiert werden.

Lösung siehe Impressum

■ Interessenkonflikt

Der Autor weist auf folgende Interessenkonflikte hin: Referententätigkeit für Boehringer-Ingelheim, Bayer, BMS/Pfizer und Daiichi-Sankyo sowie Beratertätigkeit für Boehringer-Ingelheim, Bayer, BMS/Pfizer und Daiichi-Sankyo.

Literatur:

1. Eriksson BI, Quinlan DJ, Eikelboom JW. Novel oral factor Xa and thrombin inhibitors in the management of thromboembolism. *Annu Rev Med* 2011; 62: 41–57.
2. Turpie AG, Lassen MR, Eriksson BI, et al. Rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism after hip or knee arthroplasty. Pooled analysis of four studies. *Thromb Haemost* 2011; 105: 444–53.
3. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–51.
4. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883–91.
5. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981–92.
6. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364: 806–17.
7. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369: 2093–104.
8. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009; 361: 2342–52.
9. Edwards JL. Extended anticoagulation in venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 368: 2329.
10. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369: 799–808.
11. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 368: 699–708.
12. EINSTEIN-PE Investigators, Büller HR, Prins MH, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012; 366: 1287–97.
13. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, et al. RE-COVER II Trial Investigators. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and venous outcome.

gatan or warfarin and pooled analysis. *Circulation* 2014; 129: 764–72.

14. EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363: 2499–510.

15. Hokusai-VTE Investigators, Büller HR, Décousus H, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369: 1406–15.

16. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J* 2013; 34: 2094–106.

17. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al.; American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 (Suppl): e419S–e494S.

18. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013; 15: 625–51.

19. Desai J, Granger CB, Weitz JI, et al. Novel oral anticoagulants in gastroenterology practice. *Gastrointest Endosc* 2013; 78: 227–39.

20. Schulman S. New oral anticoagulant agents – general features and outcomes in subsets of patients. *Thromb Haemost* 2014; 111: 575–82.

21. Schulman S. Advantages and limitations of the new anticoagulants. *J Intern Med* 2014; 275: 1–11.

22. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 (Suppl): e326S–e350S.

23. Healey JS, Eikelboom J, Douketis J, et al. Periprocedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared with warfarin: results from the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) randomized trial. *Circulation* 2012; 126: 343–8.

24. Steiner T, Bohm M, Dichgans M, et al. Recommendations for the emergency management of complications associated with the new direct oral anticoagulants (DOAKs), apixaban, dabigatran and rivaroxaban. *Clin Res Cardiol* 2013; 102: 399–412.

Dr. med. Wolfgang Sturm

1985–1993 Medizinstudium an der Universität Innsbruck, 1993 Dissertation zum Thema „Farbduplexsonographie bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen – ein neues Anwendungsgebiet der Methode?“. 2000 Facharzt für Innere Medizin und lus practandi. Seit 2001 Oberarzt an der Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Innsbruck. 2002 Additivfacharzt für Angiologie. 2002/2003 Universitätslehrgang für Gesundheits- und Krankenhausmanagement. Seit 2013 Geschäftsführender Oberarzt der Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Innsbruck.



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^{1*}
adalimumab

MR-Diagnose einer Appendizitis in der 22. SSW

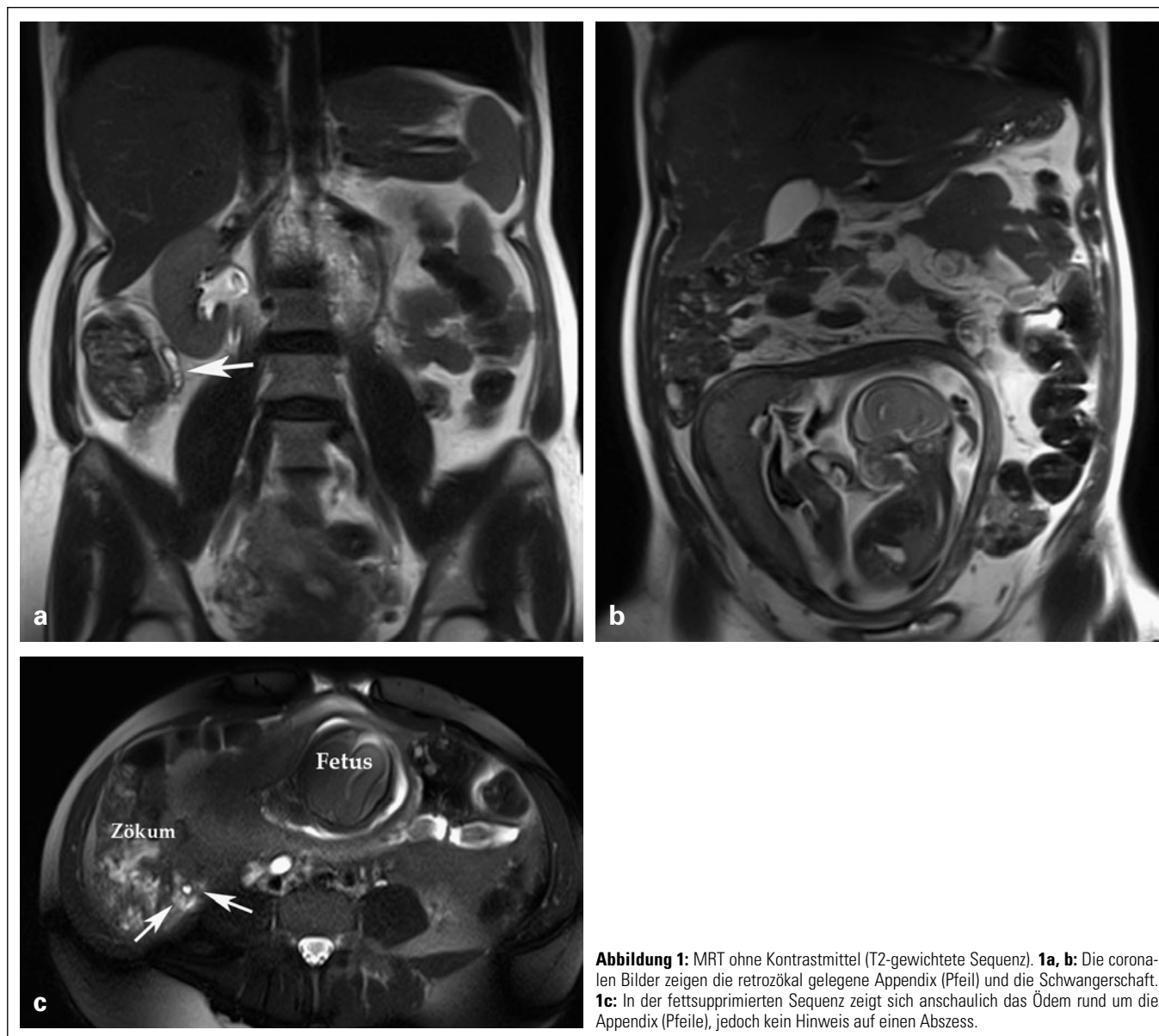
W. Schima¹, E. Eisenhuber-Stadler¹, A. Butz², Ch. Poschacher³

¹Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, KH Göttlicher Heiland, KH der Barmherzigen Schwestern Wien und Sankt-Josef-Krankenhaus, ²Chirurgische Abteilung, KH Göttlicher Heiland, ³Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe, KH Göttlicher Heiland

Eine 33-jährige Schwangere wurde in der 22. SSW mit akut aufgetretenen Schmerzen im Bereich der rechten Flanke und des Unterbauchs, vor allem nach dem Urinieren, stationär aufgenommen. Laborchemisch zeigte sich bei Aufnahme eine geringfügige CRP-Erhöhung (7,0; normal: < 5,0) mit Leukozytose ($18,43 \times 10^9/l$; normal: $4,0\text{--}10,0 \times 10^9/l$). Unter dem Verdacht einer akuten Appendizitis wurde die Patientin zur Sonographie zugewiesen. Sonographisch zeigte sich eine 4 cm große Ovarialzyste rechts, es gelang jedoch nicht, in der Sonographie die Appendix zu visualisieren. Da für eine chirurgische Therapie einer möglichen Appendizitis eine entsprechende bildgebende Diagnose gefordert wurde, wurde die Patientin zu einer MRT zugewiesen, um eine CT als Untersuchung mit ionisierenden Strahlen zu vermeiden.

Die MRT ohne Kontrastmittel zeigte eindeutig eine dilatierte und wandverdickte Appendix, welche retrozökal gelegen war (vermutlich der Grund für die fehlende Sichtbarkeit in der Sonographie). Zusätzlich zeigte sich ein deutliches Ödem des umgebenden Fettgewebes (Abb. 1), jedoch kein Hinweis auf einen Abszess. Zusätzlich zeigte sich im rechten Unterbauch nahe der Appendix die große Ovarialzyste, die jedoch keine Ruptur- oder Einblutungszeichen aufwies.

Unter der mittels MRT gesicherten Diagnose einer akuten Appendizitis wurde die Patientin über einen kleinen Wechselschnitt im rechten Unterbauch appendektomiert. Es zeigte sich eine phlegmonöse Appendizitis ohne Hinweis auf Perforation (Abb. 2); die *Appendix vermiformis* lag retrozökal



hochgeschlagen, neben der etwa 4 cm im Durchmesser haltenden Ovarialzyste, die im Rahmen des Eingriffes reseziert wurde. Histologisch fand sich eine ulzerophlegmonöse Appendizitis.

Neben der Sicherung der Verdachtsdiagnose der Appendizitis lieferte die MRT zusätzlich wertvolle Information über die genaue anatomische Lokalisation der Appendix, die in der Schwangerschaft sehr variieren kann, womit die MRT die chirurgische Schnittführung erleichtert.

Bei der Verdachtsdiagnose Appendizitis ist heutzutage die Sonographie die Methode der ersten Wahl, auch wenn in Meta-Analysen gezeigt werden konnte, dass die Kontrastmittel-verstärkte CT eine bessere Aussagekraft im Nachweis und auch im Ausschluss einer Appendizitis aufweist [1–3]. Es wurde allerdings auch betont, dass die Sonographie vom Sicherheitsaspekt vor allem bei jungen Patienten zu favorisieren ist [3]. Mittlerweile gibt es auch Studien, die den Einsatz der Magnetresonanztomographie (MRT) bei Kindern und Schwangeren mit Appendizitisverdacht sehr positiv bewerten [4, 5].



Abbildung 2: Das OP-Präparat der Appendix zeigt eine max. 8 mm dicke Appendix ohne Zeichen einer Perforation.

Es konnte gezeigt werden, dass durch die Durchführung einer MRT bei Schwangeren mit Appendizitisverdacht die negative Laparotomie rate um bis zu 47 % gesenkt werden kann [5].

Literatur:

1. van Randen A, Bipat S, Zwinderman AH, Ubbink DT, Stoker J, Boermeester MA. Acute appendicitis: meta-analysis of diagnostic performance of CT and graded compression US related to prevalence of disease. *Radiology* 2008; 249: 97–106
2. Terasawa T, Blackmore CC, Bent S, Kohlwes RJ. Systematic review: computed tomography and ultrasonography to detect acute appendicitis in adults and adolescents. *Ann Intern Med* 2004; 141: 537–46
3. Doria AS, Moineddin R, Kellenberger CJ, et al. US or CT for diagnosis of appendicitis in

- children and adults? A meta-analysis. *Radiology* 2006; 241: 83–94.
4. Orth RC, Guillermin RP, Zhang W, Masand P, Bisset GS 3rd. Prospective comparison of MR imaging and US for the diagnosis of pediatric appendicitis. *Radiology* 2014; 272: 233–40.
5. Rapp EJ, Naim F, Kadivar K, Davarpanah A, Cornfeld D. Integrating MR imaging into the clinical workup of pregnant patients suspected of having appendicitis is associated with a lower negative laparotomy rate: single-institution study. *Radiology* 2013; 267: 137–44.

Korrespondenzadresse:

Prim. Univ.-Prof. Dr. 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, Stumpergasse 13
Sankt-Josef-Krankenhaus
A-1130 Wien, Aufhofstraße 189
E-Mail: wolfgang.schima@khgh.at

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 4

Bezeichnung des Arzneimittels: Simponi 50 mg Injektionslösung in vorgefülltem Injektor Simponi 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze Simponi 100 mg Injektionslösung in vorgefülltem Injektor Simponi 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Ein mit 0,5 ml vorgefüllter Injektor enthält 50 mg Golimumab*. Eine 0,5 ml Fertigspritze enthält 50 mg Golimumab*. Jeder mit 1 ml vorgefüllte Injektor enthält 100 mg Golimumab*. Jede 1-ml-Fertigspritze enthält 100 mg Golimumab*. *Humaner monoklonaler IgG1κ-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie aus einer murinen Hybridom-Zelllinie gewonnen wird. **Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:** Jeder vorgefüllte Injektor enthält 20,5 mg Sorbitol pro 100-mg-Dosis. Jede Fertigspritze enthält 20,5 mg Sorbitol pro 50-mg-Dosis. Jeder vorgefüllte Injektor enthält 41 mg Sorbitol pro 100-mg-Dosis. Jede Fertigspritze enthält 41 mg Sorbitol pro 100-mg-Dosis. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Sorbitol (E 420) L-Histidin L-Histidin-Monohydrochlorid-Monohydrat Polysorbat 80 Wasser für Injektionszwecke **Anwendungsgebiete:** *Rheumatoide Arthritis (RA)* Simponi ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) indiziert zur: – Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, wenn das Ansprechen auf eine Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD), einschließlich MTX, unzureichend gewesen ist. – Behandlung der schweren, aktiven und progredienten rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit MTX behandelt worden sind. Es wurde gezeigt, dass Simponi in Kombination mit MTX die in Röntgenaufnahmen bestimmte Progressionsrate von Gelenkschäden verringert und die körperliche Funktionsfähigkeit verbessert. *Psoriasis-Arthritis (PsA)* Simponi ist zur Anwendung als Monotherapie oder in Kombination mit MTX zur Behandlung der aktiven und fortschreitenden Psoriasis-Arthritis bei Erwachsenen indiziert, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD) unzureichend gewesen ist. Simponi verringert nachweislich die Progressionsrate der peripheren Gelenkschäden, bestimmt anhand von Röntgenaufnahmen bei Patienten mit polyartikulären symmetrischen Subtypen der Erkrankung und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit. *Ankylosierende Spondylitis (AS)* Simponi ist angezeigt zur Behandlung der schweren, aktiven Ankylosierenden Spondylitis bei Erwachsenen, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben. *Colitis ulcerosa (CU)* Simponi ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Kortikosteroide und 6-Mercaptopurin (6-MP) oder Azathioprin (AZA), unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für solche Therapien haben. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Aktive Tuberkulose (TB) oder andere schwere Infektionen wie eine Sepsis und opportunistische Infektionen. Mittelschwere oder schwere Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse III/IV). **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit:** *Frauen im gebärfähigen Alter* Frauen im gebärfähigen Alter müssen zuverlässige Empfängnisverhütungsmaßnahmen anwenden und diese nach der letzten Behandlung mit Golimumab über mindestens 6 Monate fortführen. *Schwangerschaft* Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Golimumab bei Schwangeren vor. Aufgrund der TNF-Hemmung könnte durch die Anwendung von Golimumab während der Schwangerschaft die normale Immunantwort des Neugeborenen beeinflusst werden. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf die Schwangerschaft, die embryonale/fetale Entwicklung, die Geburt oder die postnatale Entwicklung schließen. Die Anwendung von Golimumab bei Schwangeren wird nicht empfohlen; Golimumab darf in der Schwangerschaft nur dann verabreicht werden, wenn dies eindeutig medizinisch indiziert ist. Golimumab ist plazentagängig. Nach der Behandlung mit einem TNF-blockierenden monoklonalen Antikörper während der Schwangerschaft wurde der Antikörper noch bis zu 6 Monaten im Serum der Säuglinge nachgewiesen, die von den behandelten Frauen geboren wurden. Somit könnten diese Säuglinge ein erhöhtes Infektionsrisiko haben. Eine Verabreichung von Lebendimpfstoffen an Säuglinge, die in utero Golimumab ausgesetzt waren, ist für 6 Monate nach der letzten während der Schwangerschaft erfolgten Golimumab-Injektion nicht zu empfehlen. *Stillzeit* Es ist nicht bekannt, ob Golimumab in die Muttermilch übergeht oder nach der Aufnahme systemisch resorbiert wird. Es wurde gezeigt, dass Golimumab bei Affen in die Muttermilch übergeht, und da Humanimmunglobuline in die Muttermilch ausgeschieden werden, dürfen Frauen nach der Behandlung mit Golimumab mindestens 6 Monate lang nicht stillen. *Fertilität* Mit Golimumab sind keine Fertilitätsstudien bei Tieren durchgeführt worden. Eine Fertilitätsstudie bei Mäusen, in der ein analoger Antikörper angewendet wurde, der die funktionelle Aktivität des murinen TNFα selektiv hemmt, zeigte keine relevanten Wirkungen bezüglich der Fertilität. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Immunsuppressiva, Tumornekrosefaktor-alpha(TNF-alpha)-Hemmer, ATC-Code: L04AB06 **Inhaber der Zulassung:** Janssen Biologics B.V. Einsteinweg 101 2333 CB Leiden Niederlande **Abgabe:** NR, rezept- und apothekenpflichtig **Stand der Information:** Juni 2014 **Weitere Angaben zu Dosierung und Art der Anwendung, Besondere Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, Nebenwirkungen, Überdosierung, Pharmakologische Eigenschaften und Pharmazeutische Angaben sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

Für Sie gelesen

Zusammengefasst von H. Leitner

■ Daclastavir plus Sofosbuvir for Previously Treated or Untreated Chronic HCV-Infection

Sulkowski MS et al. *N Engl J Med* 2014; 370: 211–21.

Einleitung

Weltweit sind rund 170 Millionen Menschen mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) infiziert. HCV-Infektionen sind die wesentlichsten Ursachen für Zirrhosen und hepatozelluläre Karzinome [1]. Seit 2007 ist die HCV-assoziierte Morbidität und Mortalität im Steigen. In den USA hat sie jene der HIV-Infektionen bereits übertroffen [2, 3]. Das HCV wird in 6 Genotypen unterteilt: Die Genotypen 1, 2 und 3 treten weltweit auf, wobei Subtyp 1a vorwiegend in den USA und Subtyp 1b in Europa, Japan und China zu finden sind.

Die Therapie mit pegyliertem Interferon (pegIFN) plus Ribavirin (RBV) führt bei rund 40 % der Patienten mit HCV-Infektionen vom Genotyp-1 und bei etwa 75 % von Genotyp-2- und -3-Infektionen zu anhaltendem virologischem Response (SVR – sustained virologic response) [4, 5]. Die zusätzliche Verabreichung von Boceprevir oder Telaprevir verbessert zwar das virologische Ansprechen bei Genotyp-1-Infektionen; die zusätzliche Gabe ist allerdings auf Genotyp-1-Infektionen beschränkt und mit einem erheblichen Nebenwirkungspotenzial, komplizierten Dosisregimen sowie der Entwicklung von viralen Resistenzen assoziiert [6–9].

Daclastavir ist der erste HCV-NS5A-Replikationskomplex-Inhibitor und bei Sofosbuvir handelt es sich um einen HCV-Polymerase-Inhibitor. Beide sind stark antiviral wirksam, decken eine breite Palette an Genotypen ab und sind einmal täglich oral einzunehmen [10–12].

In der vorliegenden Studie wurde die Kombination von Daclastavir plus Sofosbuvir, mit und ohne Ribavirin, an bislang unbehandelten Patienten mit Genotyp-1-, -2- oder -3-Infektionen oder an Patienten mit Genotyp-1-Infektionen, die bei vorangegangener Behandlung mit Telaprevir oder Boceprevir kein virologisches Ansprechen gezeigt hatten, untersucht.

Methoden

In diese offene Studie wurden 44 nicht vorbehandelte Patienten mit HCV-Infektionen vom Genotyp-1 und 44 mit HCV-Infektionen vom Genotyp-2 oder -3 randomisiert und erhielten für 24 Wochen Daclastavir einmal täglich 60 mg plus Sofosbuvir einmal täglich 400 mg mit oder ohne zusätzliches RBV. Die Studie wurde ausgeweitet um 123 zusätzliche Patienten mit Genotyp-1-Infektionen mit der Daclastavir-/Sofosbuvir-Kombination mit oder ohne RBV für 12 Wochen (82 nicht vorbehandelte Patienten) oder für 24 Wochen (41 Patienten ohne virologisches Ansprechen auf eine Therapie mit Telaprevir oder Boceprevir in Kombination mit pegIFN plus RBV) zu behandeln. Primärer Endpunkt war der SVR

(HCV-RNA-Spiegel < 25 IU/ml) in Woche 12 nach Ende der Therapie.

Ergebnisse

Insgesamt erhielten in dieser Studie 211 Patienten eine antivirale Therapie. Die Datenauswertung zeigt, dass die Kombination eines NS5A- und eines NS5B-Inhibitors mit einer hohen Heilungsrate bei unterschiedlichsten Patientenkollektiven mit HCV-Infektionen assoziiert ist. Von den Patienten mit Genotyp-1-Infektionen zeigten 98 % der 126 nicht vorbehandelten Patienten und 98 % der 41 Patienten, die auf eine vorangegangene Behandlung mit HCV-Protease-Inhibitoren nicht angesprochen hatten, in Woche 12 nach Therapieende einen SVR. Von den 26 Patienten mit HCV-Infektionen vom Genotyp-2 zeigten insgesamt 92 % und von jenen 18 Patienten mit Genotyp-3-Infektionen 89 % in Woche 12 einen SVR. Hohe SVR-Raten in Woche 12 konnten bei den Patienten mit den HCV-Subtypen 1a und 1b (98 % bzw. 100 %) beobachtet werden. Ebenso zeigten Patienten mit CC- und Non-CC-IL28B-Genotypen (93 % bzw. 98 %) hohe SVR-Raten. Bei Patienten, die zusätzlich RBV erhalten hatten, lag die SVR-Rate bei 94 %, ohne Ribavirin betrug sie 98 %.

Die häufigsten beobachteten Nebenwirkungen waren Fatigue, Kopfschmerzen und Übelkeit.

Konklusion

Die einmal tägliche orale Gabe von Daclastavir plus Sofosbuvir führte bei Patienten mit HCV-Infektionen vom Genotyp-1, -2 und -3, auch wenn ein vorangegangener Therapieversuch mit Telaprevir oder Boceprevir kein virologisches Ansprechen gebracht hatte, zu hohen SVR-Raten.

Die SVR-Raten von Regimen mit und ohne RBV waren in dieser Studie vergleichbar. Dieses Ergebnis zeigt die hohe antivirale Potenz der Daclastavir/Sofosbuvir-Kombination und ist ein Hinweis darauf, dass RBV bei der Anwendung dieses direkt wirksamen antiviralen Regimes nicht mehr erforderlich ist. RBV-freie Therapieregime scheinen daher möglich zu sein und erfordern weitere Evaluation.

Literatur:

1. Perz JF et al. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol* 2006; 45: 529–38.
2. Kanwal F et al. Increasing prevalence of HCC and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* 2011; 140: 1182.e1–1188.e1.
3. Deuffic-Burban S et al. Estimating the future health burden of chronic hepatitis C and human immunodeficiency virus infections in the United States. *Viral Hepat* 2007; 14: 107–15.
4. McHutchinson JG et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2009; 361: 580–93.
5. Hadziyannis SJ et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004; 140: 346–55.
6. Jacobson IM et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 2405–16.
7. Poordad F et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 1195–206.
8. Zeuzem S et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 2417–28.
9. Bronowicki JP et al. Sustained Virologic Response (SVR) in prior Peginterferon/Ribavirin (PR) treatment failures after retreatment

with Boceprevir (Boc)+Pr: the Provide Study Interim Results. *J Hepatol* 2012; 56 (Suppl 2): S6. (abstract).

10. Gao M et al. Chemical genetics strategy identifies an HCV NS5A inhibitor with a potent clinical effect. *Nature* 2010; 465: 96–100.

11. Lam AM et al. Genotype and subtype profiling of PSI-7977 as a nucleotide inhibitor of

hepatitis C virus. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 3359–68.

12. Nettles RE et al. Multiple ascending dose study of BMS-790052, a nonstructural protein 5A replication complex inhibitor, in patients infected with hepatitis C virus genotype 1. *Hepatology* 2011; 54: 1956–65.

Korrespondenzadresse:

Mag. Harald Leitner

A-3004 Riederberg/Weideck

Bachstraße 13

E-Mail: hl@teamword.at

Für Sie gelesen

Zusammengefaßt von Dr. H. Baminger, Wien

■ Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection

Lawitz E et al. *N Engl J Med* 2013; 368: 1878–87.

Einleitung

Etwa 170 Million Menschen haben weltweit eine chronische Hepatitis C-Virus- (HCV-) Infektion und mehr als 350.000 von ihnen sterben jährlich an Lebererkrankungen, die durch HCV hervorgerufen werden [1, 2]. Für zuvor unbehandelte Fälle einer HCV-Genotyp 1-Infektion (in den USA mehr als 70 % der chronischen HCV-Infektionen) besteht die derzeitige Standardbehandlung in einer 12- bis 32wöchigen Gabe eines oralen Proteaseinhibitors (PI) in Kombination mit einer 24- bis 48wöchigen Gabe von Peginterferon-alfa-2a (PegIFN) plus Ribavirin (RBV), wobei die Therapiedauer vom Ansprechen auf die Behandlung und dem Stadium der hepatischen Fibrose bestimmt wird [3–5]. Bei Patienten mit HCV-Genotyp-2 oder -3 sind keine direkt wirkenden antiviralen Wirkstoffe anerkannt und die empfohlene Behandlung erfolgt mit PegIFN + RBV über 24 Wochen [6].

Obwohl in klinischen Studien 60–80 % der zuvor unbehandelten Patienten unter dieser Behandlung einen andauernden Therapieerfolg (sustained virologic response, SVR) erreicht haben [3, 4, 7, 8], bleiben viele Patienten wegen absoluter oder relativer Kontraindikationen oder fehlender Bereitschaft zur Interferonbehandlung unbehandelt. Darüber hinaus hat die PI-Therapie verschiedene Nachteile, wie eine niedrige genetische Barriere bei der Entwicklung von Resistenzen, Sicherheitsprobleme, potentielle Medikamenteninteraktionen oder komplizierte Einnahmeschemata mit einer hohen Medikamentenbelastung [9, 10].

Sofosbuvir (SBV) ist ein Wirkstoff aus der Gruppe der HCV-Polymerase-Inhibitoren mit einer ähnlichen In-vitro-Aktivität bei allen HCV-Genotypen [11]. In Phase-2-Studien zeigte SBV bei einem Regime von 400 mg SBV + PegIFN plus RBV für 12 oder 24 Wochen eine SVR von 87–92 % in zuvor unbehandelten Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion [12, 13] bzw. zeigten alle 40 zuvor unbehandelten HCV-Genotyp-2 oder -3-Patienten eine SVR nach einer 12wöchigen Behandlung mit SBV und RBV (mit oder ohne PegIFN) [14]. Aufgrund des Wirkmechanismus von SBV und der hohen genetischen Barriere gegen Resistenzentwicklung konnte in klini-

schen Studien bislang kein virologischer Breakthrough beobachtet werden.

Zwei Phase-3-Studien (NEUTRINO und FISSION) an zuvor unbehandelten Patienten mit HCV-Infektionen wurden durchgeführt, um die Wirksamkeit und Sicherheit einer 12wöchigen Therapie mit Einnahmeschemata, welche SBV beinhalten, zu untersuchen. In beiden Studien war der primäre Endpunkt SVR 12 Wochen nach dem Ende der Therapie.

Methoden und Resultate

NEUTRINO-Studie

Die NEUTRINO-Studie war eine einarmige Studie mit SBV + PegIFN plus RBV mit 327 Patienten mit einer HCV-Genotyp-1, -4, -5 oder -6-Infektion (Genotyp 1: 89 %; Genotyp 4: 9 %; Genotyp 5 oder 6: 2 %; dies entspricht der HCV-Genotyp-Verteilung in den USA) über 12 Wochen. 17 % der Patienten waren Afroamerikaner, 71 % hatten einen Non-CCIL28B-Genotyp und 17 % eine Zirrhose. 400 mg SBV (Gilead Sciences) wurde 1x täglich oral mit RBV (Ribasphere, Kadmon) (1000 mg < 75 kg, 1200 mg > 75 kg Körpergewicht), 180 µg PegIFN alfa 2a (Pegasys, Roche) wurden subkutan 1x wöchentlich verabreicht. Insgesamt erreichten 295 von 327 Patienten mit einer HCV-Genotyp-1, -4, -5 oder -6-Infektion SVR 12 Wochen nach Behandlungsende und es wurde damit eine SVR-Rate von 90 % (95 % CI: 87–93) beobachtet. Die SVR-Raten waren bei den verschiedenen HCV-Genotypen ähnlich: 89 % bei HCV-Genotyp-1 (92 % bei HCV-Genotyp-1a und 82 % bei HCV-Genotyp-1b) und 96 % (27 von 28) bei HCV-Genotyp-4. Der einzige HCV-Genotyp-5-Patient und alle 6 HCV-Genotyp-6-Patienten erreichten eine SVR. Statistisch wurde der Nachweis erbracht, dass SBV + PegIFN plus RBV gegenüber einer historischen Ansprechrate von 60 % überlegen ist ($p < 0,001$).

FISSION-Studie

In der FISSION-Studie, einer Nichtunterlegenheitsstudie mit 499 Patienten mit HCV-Genotyp-2 oder -3, erhielten die randomisierten Patienten entweder SBV + RBV für 12 Wochen oder PegIFN + RBV für 24 Wochen. Die Dosierung für SBV und RBV war gleich wie in der NEUTRINO-Studie. Die RBV-Dosis bei Patienten in der PegIFN + RBV-Gruppe war 800 mg täglich in zwei Gaben. In der FISSION-Studie lag die SVR-Rate bei beiden Studiengruppen (SB + RBV bzw.

PegIFN + RBV) bei jeweils 67 %. Die Ansprechraten waren in der SBV + RBV-Gruppe (56 % vs. 97 %) ebenso wie in der SBV + PegIFN + RBV-Gruppe (63 % vs. 78 %) bei Patienten mit Genotyp 3-Infektion niedriger als bei jenen mit Genotyp 2-Infektion.

Diskussion

In der FISSION-Studie waren in der SBV + RBV-Gruppe die Ansprechraten niedriger bei Patienten mit Genotyp-3-Infektion als bei solchen mit Genotyp-2-Infektion (56 % vs. 97 %) sowie niedriger bei Patienten mit als bei Patienten ohne Zirrhose (47 % vs. 72 %). Hohe SVR-Raten wurden bei Patienten beobachtet, welche historisch gesehen ein schlechteres Ansprechen zeigen, wie z. B. Afroamerikaner oder jene mit dem nachteiligen IL28BCT/TT-Genotyp.

In der NEUTRINO-Studie war die Ansprechrate von 81 % bei Genotyp-1-Patienten mit Zirrhose niedriger als bei Patienten ohne Zirrhose, dies ist aber trotzdem die höchste Rate bei einer derartigen Population [15].

In der randomisierten Studie treten bei SBV + RBV weniger Nebenwirkungen auf als bei PegIFN + RBV. Grippeähnliche Symptome und neuropsychiatrische Nebenwirkungen waren bei Patienten unter SBV + RBV weniger häufig als bei jenen mit PegIFN + RBV. Obwohl die Anämie-Raten in beiden Armen ähnlich waren, wurden Neutropenie und Thrombozytopenie in der SBV + RBV-Gruppe nicht beobachtet.

Auch zeigte sich bei Patienten mit Genotyp-1, -4, -5 oder -6, welche für 12 Wochen SBV + PegIFN plus RBV bekamen, eine sehr niedrige Therapieabbruchsrates (2 %) im Vergleich zu historischen Raten bei Patienten mit längeren Interferonhaltigen Therapien [7, 16]. In der Zirrhose-Untergruppe wurde die Therapie bei 1 von 54 Patienten abgebrochen. Dies ist für Patienten mit Genotyp-1-Infektion und Zirrhose bedeutsam, welche oft inakzeptable Nebenwirkungen bei 48 Wochen dauernden empfohlenen Therapien von PegIFN + RBV in Kombination mit einem oralen Proteaseinhibitor der ersten Generation haben.

Konklusion

In der einarmigen Studie von SBV in Kombination mit PegIFN plus RBV hatten Patienten mit vorwiegend HCV-Ge-

notyp-1 oder -4-Infektion eine SVR-Rate von 90 % nach 12 Wochen. In einer Nichtunterlegenheitsstudie hatten Patienten mit einer HCV-Genotyp-2 oder -3-Infektion, welche entweder SBV oder PegIFN mit RBV erhalten haben, annähernd identische SVR-Raten von 67 %.

Literatur:

1. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology* 2013; 57: 1333–42.
2. Hepatitis C: fact sheet no. 164. World Health Organization, Geneva, 2012 (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en>).
3. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 2405–16.
4. Poordad F, McCone J Jr, Bacon B et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 1195–206.
5. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB et al. American Association for Study of Liver Diseases. 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.
6. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL et al. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009; 49: 1335–74.
7. Shiffman ML, Suter F, Bacon BR et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 2007; 357: 124–34.
8. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975–82.
9. Assis DN, Lim JK. New pharmacotherapy for hepatitis C. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 92: 294–305.
10. Wyles DL. Beyond telaprevir and boceprevir: resistance and new agents for hepatitis C virus infection. *Top Antivir Med* 2012; 20: 139–45.
11. Lam AM, Murakami E, Espiritu C et al. PSI-7851, a pronucleotide of beta-D-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyluridine monophosphate, is a potent and pan-genotype inhibitor of hepatitis C virus replication. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 3187–96.
12. Kowdley KV, Lawitz E, Crespo I et al. Sofosbuvir with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin for treatment-naïve patients with hepatitis C genotype-1 infection (ATOMIC): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet* 2013; 381: 2100–7.
13. Lawitz E, Lalezari JP, Hassanein T et al. Sofosbuvir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin for non-cirrhotic, treatment-naïve patients with genotypes 1, 2, and 3 hepatitis C infection: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 401–8.
14. Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH et al. Nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C. *N Engl J Med* 2013; 368: 34–44.
15. Bourlière M, Wendt A, Fontaine H et al. How to optimize HCV therapy in genotype 1 patients with cirrhosis. *Liver Int* 2013; 33 (Suppl 1): 46–55.
16. McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2009; 361: 580–93.

Korrespondenzadresse:

Dr. Helmut Baming

Korrekturwerkstatt

A-1230 Wien, Corvinusgasse 4/2/9

E-Mail: office@korrekturwerkstatt.at

Für Sie gelesen

Zusammengefasst von H. Leitner

■ Sofosbuvir and Ribavirin for Hepatitis C in Patients with HIV Coinfection (PHOTON-1)

Sulkowski MS et al. JAMA 2014; 312: 353–61.

■ All-Oral Therapy with Sofosbuvir Plus Ribavirin for the Treatment of HCV Genotype 1, 2, 3 and 4 Infection in Patients Coinfected with HIV (PHOTON-2)

Molina JM et al. IAS 2014, Melbourne, Australien, MOAB-0105LB - Oral Abstract Session.

Einleitung

Weltweit sind bis zu 7 Millionen Menschen sowohl mit HIV (Human Immunodeficiency Virus) als auch mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) infiziert [1]. HIV/HCV-Koinfektionen sind mit einem erhöhten Risiko für Leberfibrose, Leberzirrhose und hepatozelluläre Karzinome sowie einer erhöhten Mortalität assoziiert [2]. Kann die HCV-Infektion geheilt werden, so lassen sich sowohl der klinische Zustand als auch das Überleben von Patienten mit HIV/HCV-Koinfektionen verbessern [3].

Bislang bestand die Therapie von nicht vorbehandelten Patienten mit HIV/HCV-Koinfektionen bei Vorliegen eines HCV-Genotyps-1, -2 oder -3 aus 24 bzw. 48 Wochen dauernder Verabreichung von pegyliertem Interferon (pegIFN) plus Ribavirin mit oder ohne einem HCV-NS3/4A-Serin-Protease-Inhibitor (Telaprevir oder Boceprevir). Mit diesem Regime liessen sich SVR- (Sustained Virologic Response-) Raten zwischen 62 und 74 % erzielen [4, 5]. Die Anwendung dieser Therapien ist allerdings durch das komplexe Dosierungsschema der Proteaseinhibitoren, die schlechte Verträglichkeit und Medikamenteninteraktionen zwischen den antiretroviralen Substanzen und der HCV-Medikation limitiert. Darüber hinaus kann Interferon aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten bei bis zu 70 % der HIV/HCV-koinfizierten Patienten nicht eingesetzt werden [6, 7].

Sofosbuvir ist ein oraler, nukleotidischer Inhibitor der HCV-Polymerase (NS5B), der kürzlich zur Behandlung von HCV-Infektionen aller Genotypen (1 bis 6) zugelassen wurde [10]. Die Wirkung beruht auf der Hemmung der viralen RNA-Polymerase, welche bei der Virusvermehrung eine essentielle Rolle spielt. Sofosbuvir ist ein Prodrug und ein Nukleotid-Analogon, das in den Zellen phosphoryliert und so aktiviert wird. Die Tabletten werden einmal täglich im Rahmen einer Kombinationstherapie eingenommen.

Sofosbuvir weist nur ein geringes Interaktionspotenzial mit den meisten antiretroviralen Substanzen auf [11]. In Phase-

III-Studien konnte nachgewiesen werden, dass die Behandlung mit Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin bei Patienten mit HCV-Monoinfektionen vom Genotyp 2 und 3 und kombiniert mit Ribavirin plus pegIFN bei den HCV-Genotypen 1, 4, 5 und 6 zu hohen SVR-Raten führt [12–15].

In den vorliegenden Studien wurden die SVR-Raten und das Nebenwirkungspotenzial eines Therapieregimes, bestehend aus Sofosbuvir plus Ribavirin für 12 oder 24 Wochen an Patienten mit HIV/HCV-Koinfektion der Genotypen 1, 2 und 3 (PHOTON-1) bzw. der Genotypen 1, 2, 3 und 4 (PHOTON-2) evaluiert.

PHOTON-1

In dieser in den USA durchgeführten, offenen Phase-III-Studie erhielten 114 nicht vorbehandelte Patienten mit dem Genotyp 1 und 41 vorbehandelte Patienten mit Genotyp 2 oder 3 einmal täglich 400 mg Sofosbuvir plus Ribavirin über 24 Wochen. 68 nicht vorbehandelte Patienten mit Genotyp-2- oder -3-Infektionen wurden über 12 Wochen mit diesem Regime behandelt. Alle Patienten hatten seit mindestens acht Wochen keine nachweisbaren HIV-RNA-Spiegel und erhielten fast alle eine antiretrovirale Therapie (ART). Primärer Wirksamkeitsendpunkt war die SVR12, also der Anteil der Patienten, der 12 Wochen nach Therapieende HCV-RNA-Spiegel unter der Nachweisgrenze von 25 IU/ml hatte.

Bei 76 % der Patienten mit Genotyp 1 und 88 % bzw. 92 % der Patienten mit den Genotypen 2 und 3 konnte eine Heilung im Sinne einer SVR12 erreicht werden. Die Ergebnisse waren unabhängig von initialem HCV-RNA-Spiegel, IL28B-Status, Zirrhose-Status, Rasse, Geschlecht und Alter. Stärkster Prädiktor für ein schlechteres Ansprechen war eine vorzeitig abgebrochene Therapie. Die Autoren schließen aus diesen Daten, dass die orale, interferonfreie Kombinationstherapie auch bei HIV/HCV-koinfizierten Patienten mit hohen Heilungsraten assoziiert ist.

PHOTON-2

Im Gegensatz zur PHOTON-1-Studie waren in der in Europa und Australien durchgeführten PHOTON-2 auch Patienten mit Genotyp 4 eingeschlossen. Insgesamt erhielten 274 Patienten, darunter auch 20 % mit kompensierter Zirrhose, Sofosbuvir 400 mg und gewichtsabhängig Ribavirin 1.000–1.200 mg täglich. Genotyp-1-, -3- und -4-infizierte und nicht vorbehandelte sowie Genotyp-2- und -3-infizierte bereits vorbehandelte Patienten wurden 24 Wochen und Genotyp-2-infizierte behandlungsnaive Patienten wurden 12 Wochen mit diesem Regime therapiert. Primärer Wirksamkeitsendpunkt war wieder SVR12; Sicherheitseindpunkte inkludierten neben unerwünschten Ereignissen auch HIV-RNA- und CD4-Zell-Spiegel.

Die Ergebnisse von PHOTON-2 sind mit jenen von PHOTON-1 konkordant. So lagen die SVR-Raten bei den Genotypen 1–4 zwischen 84 und 89 %. In der PHOTON-1-Studie zeigten Pa-

tienten mit Genotyp 1b etwas schlechtere Ansprechraten als Patienten mit GT1a, was auf die geringe Patientenzahl und eine ungleiche Verteilung von Faktoren, die das Therapieansprechen negativ beeinflussen (z. B. schwarze Hautfarbe), zwischen GT1a und GT1b zurückzuführen ist. In Photon-2 hingegen hatten Patienten mit Genotyp-1b-Infektion SVR12-Raten von 91 % und sprachen damit nominal besser an als die Patienten mit GT1a, bei denen die SVR12-Rate bei 84 % lag. 5 der 274 (2 %) Studienteilnehmer brachen die Therapie mit Sofosbuvir aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab. Bei 4 Patienten (1,5 %) war ein HIV-Durchbruch zu beobachten, wobei in sämtlichen Patienten nur vorübergehend eine geringe Virämie nachweisbar war und keine Modifikation der antiretroviralen Therapie erforderte.

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die orale Kombinationstherapie mit Sofosbuvir plus Ribavirin bei Patienten mit HIV/HCV-Koinfektionen vom Genotyp-1, -2, -3 und -4 zu ähnlich hohen Heilungsraten führt wie bei Patienten mit HCV-Monoinfektionen und dass dieses Regime gut verträglich ist.

Literatur:

1. Soriano V et al. Viral hepatitis and HIV co-infection. *Antiviral Res* 2010; 85: 303–15.

2. Weber R et al. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1632–41.

3. Limketkai BN et al. Relationship of liver disease stage and antiviral therapy with liver-related events and death in adults coinfected with HIV/HCV. *JAMA* 2012; 308: 370–8.

4. Sulkowski MS et al. P05411 study investigators. Boceprevir versus placebo with pegylated interferon alfa-2b and ribavirin for treatment of hepatitis C virus genotype 1 in

patients with HIV: a randomised, double-blind, controlled phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 597–605.

5. Sulkowski MS et al. Combination therapy with telaprevir for chronic hepatitis C virus genotype 1 infection in patients with HIV: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2013; 159: 86–96.

6. Hulskotte EGJ et al. Pharmacokinetic interactions between the hepatitis C virus protease inhibitor boceprevir and ritonavir-boosted HIV-1 protease inhibitors atazanavir, darunavir, and lopinavir. *Clin Infect Dis* 2013; 56: 718–26.

7. Sulkowski MS. Current management of hepatitis C virus infection in patients with HIV co-infection. *J Infect Dis* 2013; 207 (suppl 1): S26–S32, 8.

8. Lam AM et al. PSI-7851, a pro-nucleotide of beta-D-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyluridine monophosphate, is a potent and pan-genotype inhibitor of hepatitis C virus replication. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 3187–96.

9. American Association for the Study of Liver Diseases and the Infectious Diseases Society

of America. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. www.hcvguidelines.org (Accessed May 30, 2014).

10. Fachinformation Sovaldi Stand Juni 2014

11. Kirby B et al. No clinically significant pharmacokinetic drug interactions between sofosbuvir (GS-7977) and HIV antiretrovirals Atripla, rilpivirine, darunavir/ritonavir, or raltegravir in healthy volunteers. *Hepatology* 2012; 56 (suppl): 1067A.

12. Lawitz E et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013; 368: 1878–87.

13. Jacobson IM 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.

14. Zeuzem S et al; VALENCE Investigators. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N Engl J Med* 2014; 370: 1993–2001.

15. Osinusi A et al. Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C genotype 1 in patients with unfavorable treatment characteristics: a randomized clinical trial [published correction appears in *JAMA* 2013; 310: 1987]. *JAMA* 2013; 310: 804–11.

Fachkurzinformation siehe Seite 29

Korrespondenzadresse:

Mag. Harald Leitner

A-3004 Riederberg/Weideck

Bachstraße 13

E-Mail: hl@teamword.at

SOV / AT / 14-08 / MI / 1413
Entgeltliche Einschaltung der
Gilead Sciences GmbH

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 36

Nexavar 200 mg – Filmtabletten Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält 200 mg Sorafenib (als Tosilat). **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettenkern: Croscarmellose-Natrium, mikrokristalline Cellulose, Hypromellose, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.). **Tablettenüberzug:** Hypromellose, Macrogol (3350), Titandioxid (E171), Eisen(III)-oxid (E 172). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antineoplastische Mittel, Protein-Kinase-Inhibitoren, ATC-Code: L01XE05. **Anwendungsgebiete:** 1. Behandlung des Leberzellkarzinoms, 2. 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, 3. Behandlung von Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, differenziertem (papillär/follikulär/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom, welches gegenüber radioaktivem Jod refraktär ist. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweise:** Auftreten von Hand-Fuß-Syndrom und Hautausschlag, üblicherweise CTC-Grad 1 und 2, kann symptomatische topische Behandlung, Dosisänderung und/oder vorübergehende oder dauerhafte Unterbrechung der Behandlung erfordern. Blutdruck regelmäßig überprüfen und, falls erforderlich, behandeln (mögliches Auftreten von arterieller Hypertonie, in der Regel leicht bis mäßig, in früher Phase der Behandlung). Bei schwerer oder andauernder Hypertonie oder hypertensiver Krise (trotz eingeleiteter antihypertensiver Therapie) dauerhafte Unterbrechung der Nexavar-Behandlung erwägen. Erhöhtes Blutungsrisiko möglich; falls eine Blutung ärztliche Behandlung erfordert, ggf. Nexavar-Behandlung dauerhaft unterbrechen. Bei Auftreten von kardialen Ischämien und/oder Herzinfarkt vorübergehende oder dauerhafte Unterbrechung der Behandlung erwägen (erhöhte Inzidenz von kardialen Ischämien/Herzinfarkten). Sorafenib ist mit Vorsicht bei Patienten anzuwenden, die eine QTc-Verlängerung haben oder entwickeln könnten. Eine regelmäßige Überwachung (Elektrokardiogramme, Bestimmung der Elektrolyte) ist zu erwägen. Bei Auftreten von gastrointestinaler Perforation (bei weniger als 1 % der Patienten berichtet) Nexavar-Behandlung unterbrechen. Sorafenib-Exposition könnte bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung erhöht sein. Bei gleichzeitiger Einnahme von Warfarin oder Phenprocoumon regelmäßige Änderungen von Prothrombinzeit und INR-Werten sowie das Auftreten von Blutungen überwachen (Berichte von seltenen Blutungsereignissen oder Erhöhungen der INR-Werte bei gleichzeitiger Warfarin-Einnahme). Es wurden keine Untersuchungen zur Wundheilung durchgeführt; vor größeren chirurgischen Eingriffen vorsorglich Behandlung vorübergehend unterbrechen. Fälle von Nierenversagen wurden bei Älteren berichtet (Überwachung der Nierenfunktion erwägen). Für Patienten mit hohem Risiko gem. MSKCC-Prognose-Kategorie (Nierenzellkarzinom) liegt keine Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses vor. Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Anwendung mit Arzneimitteln, die vorwiegend über UGT1A1 (z. B. Irinotecan) oder UGT1A9 metabolisiert bzw. ausgeschieden werden. Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Anwendung mit Docetaxel. Das Risiko reduzierter Sorafenib-Plasmakonzentrationen sollte berücksichtigt werden, bevor eine Behandlung mit Antibiotika begonnen wird. Bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom der Lunge, die mit Sorafenib kombiniert mit Platin-basierten Chemotherapien behandelt wurden, wurde eine höhere Mortalität berichtet. Aufgr. des potenziellen Blutungsrisikos sollte vor der Anwendung von Sorafenib bei Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom (DTC) eine tracheale, bronchiale und ösophageale Infiltration mit einer lokal begrenzten Therapie behandelt werden. Bei der Anwendung von Sorafenib bei Patienten mit DTC wird eine engmaschige Überwachung des Kalziumspiegels im Blut empfohlen. Eine schwere Hypokalzämie sollte korrigiert werden, um Komplikationen wie QT-Verlängerung oder Torsade de pointes zu vermeiden. Bei der Anwendung von Sorafenib bei Patienten mit DTC wird eine engmaschige Überwachung der TSH-Spiegel empfohlen. **Nebenwirkungen:** Sehr häufig: Infektion, Lymphopenie, Appetitlosigkeit, Hypophosphatämie, Blutungen (inkl. Magen-Darm-, Atemwegs-, Hirnblutungen), Hypertonie, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, trockene Haut, Hautausschlag, Alopezie, Hand-Fuß-Hautreaktion (palmar-plantares Erythrodyssäthesie-Syndrom), Erythem, Pruritus, Arthralgie, Fatigue, Schmerzen (inkl. Schmerzen im Mund, im Abdomen, Knochen-, Tumor, Kopfschmerzen), Fieber, Gewichtsabnahme, erhöhte Amylase-/Lipase-Werte. Häufig: Follikulitis, Leukopenie, Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie, Hypothyreose, Hypokalzämie, Hypokaliämie, Hyponatriämie, Depression, periphere sensorische Neuropathie, Dysgeusie, Tinnitus, Herzinsuffizienz, myokardiale Ischämie, Myokardinfarkt, Hitzegefühl, Rhinorrhoe, Dysphonie, Stomatitis (inkl. Mundtrockenheit, Glossodynie), Dyspepsie, Dysphagie, gastroösophagealer Reflux, Keratoakanthom/Plattenepithelkarzinom der Haut, exfoliative Dermatitis, Akne, Hautabschuppung, Hyperkeratose, Myalgie, Muskelspasmen, Nierenversagen, Proteinurie, erektile Dysfunktion, Asthenie, grippeartige Erkrankung, Schleimhautentzündung, vorübergehender Anstieg der Transaminasen. Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreakt. (inkl. Hautreakt., Urtikaria), anaphylaktische Reaktion, Hyperthyreose, Dehydrierung, reversible posteriore Leukoencephalopathie, hypertensive Krise, interstitielle Lungenerkrankungs-ähnliche Ereignisse (Pneumonitis, Strahlen-Pneumonitis, akute Atemnot, usw.), Pankreatitis, Gastritis, gastrointestinale Perforationen, Bilirubinanstieg, Gelbsucht, Cholezystitis, Cholangitis, Ekzem, Erythema multiforme, Gynäkomastie, vorübergehender Anstieg d. alkalischen Phosphatase im Blut, INR anormal, Prothrombinspiegel anormal. Seltene: Angioödem, QT-Verlängerung, Arzneimittel-induzierte Hepatitis, Recall-Strahlendermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, leukozytostatische Vaskulitis, toxische epidermale Nekrolyse, Rhabdomyolyse, Nephritisches Syndrom. **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:** 05/2014.

MOMENTE

WIE DIESER...

**SOVALDI[®]: Der erste
nukleotidische
Polymerase-Inhibitor**
mit starker Wirksamkeit
und hoher Resistenz-
barriere für alle
Genotypen*

* Fachinformation Sovaldi[®]; Stand: Juni 2014

Fachkurzinformation Sovaldi[®] 400 mg Filmtabletten

Pharmakotherapeutische Gruppe: Direkt wirkendes antivirales Mittel. ATC Code: noch nicht zugewiesen. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Filmtablette enthält 400 mg Sofosbuvir. **Sonstige Bestandteile:** *Tablettenkern:* Mannitol (Ph.Eur.) (E421), Mikrokristalline Cellulose (E460i), Croscarmellose Natrium, Hochdisperses Siliciumdioxid (E551), Magnesiumstearat (E470b). *Filmüberzug:* Poly(vinylalkohol) (E1203), Titandioxid (E171), Macrogol 3350 (E1521), Talkum (E553b), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172). **Anwendungsgebiete:** Sovaldi wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen angewendet. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Inhaber der Zulassung:** Gilead Sciences International Ltd., Cambridge, CB21 6GT, Vereinigtes Königreich. **NR, apothekenpflichtig.** Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, sowie Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

▽Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Jeder Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu Sovaldi ist zu melden an Gilead Sciences GesmbH, Fax-Nr.: +43 (0) 1 260 83 99, E-Mail: AustriaSafetyMailbox@gilead.com, und/oder über das nationale Meldesystem an das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Traisengasse 5, 1200 Wien, Österreich, Fax: +43 (0) 50 555 36207, Website: www.basg.gv.at. Stand der Information: Juni 2014

Erstellungsdatum: August 2014

SOV/AT/14-08/MI/1424

Kongressbericht: Chronische Obstipation – Eine unterschätzte Diagnose

H. Leitner

Die chronische Obstipation ist eine Erkrankung, die die Lebensqualität der Betroffenen massiv einschränken kann. Häufig handelt es sich dabei um eine Funktionsstörung, die dauerhaft und konsequent behandelt werden muss. Prucaloprid ist ein Prokinetikum, das derzeit zur Behandlung von Frauen mit chronischer Obstipation, bei denen Laxantien nicht ausreichend wirken, zugelassen ist.

„Die allgemeine Definition von Obstipation ist: zu wenig, zu selten, zu hart, mit Völlegefühl und Gefühl inkompletter Entleerung“, bringt **Univ.-Prof. Dr. Heinz Hammer**, Klin. Abt. für Gastroenterologie und Hepatologie, Univ.-Klinik f. Innere Medizin Graz, die Symptome der chronischen Obstipation auf den Punkt. Seit dem vergangenen Jahr steht auf der Website der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie ein Slide-Kit zum Thema zur Verfügung, wonach eine chronische Obstipation vorliegt, wenn seit mindestens drei Monaten die Stuhlentleerung unbefriedigend ist und mindestens zwei von sechs Leitsymptomen wie etwa starkes Pressen, klumpiger oder harter Stuhl oder subjektives Gefühl der Obstruktion vorliegen [1].

Laut einer aktuellen Untersuchung an 856 Patienten mit chronischer Obstipation sind harter Stuhl, mangelhafte Entleerung und der Drang, pressen zu müssen, bei einer überwiegenden Mehrheit der Patienten die belastendsten Symptome [2]. Diese Arbeit hat aber auch gezeigt, dass die durchschnittliche Zeit seit Beginn der Beschwerden 17 Jahre beträgt. „Wir sprechen bei der Obstipation also von einer Jahrzehnte anhaltenden Funktionsstörung, die natürlich auch über Jahrzehnte therapiert werden muss“, so Hammer.

■ Mythen und Missverständnisse

In Bezug auf Art und Qualität der Behandlung der Obstipation bestehen europaweit große Unterschiede: Während in Frankreich oder den Niederlanden 65 % der Patienten mit chronischer Obstipation von Ärzten betreut werden, suchen etwa in Italien oder Norwegen mehr als zwei Drittel der Patienten Hilfe in den Apotheken oder in der Selbstmedikation [3]. Auch die verwendeten Therapeutika sind länderspezifisch unterschiedlich, wobei die Bandbreite von stimulierenden über osmotische bis hin zu zuckerbasierten Laxantien reicht. Sehr zufrieden mit den Therapieoptionen ist jedoch nur knapp die Hälfte der Patienten. Für Österreich liegen laut Hammer keine diesbezüglichen Daten vor.

Dass die chronische Obstipation eine relevante Erkrankung mit hohem Krankheitswert ist, zeigt die Tatsache, dass sie und andere gastrointestinale Erkrankungen zu jenen wie chronische Schmerzen, Depression oder Diabetes mellitus gehören, die zu den höchsten Produktivitätsverlusten führen [2].

Zur chronischen Obstipation bestehen zahlreiche Mythen und Missverständnisse, mit denen Hammer aufräumen möchte. So betont der Gastroenterologe, dass Autointoxikation durch chronische Obstipation nicht möglich sei, dass ballaststoffarme Ernährung nicht als generelle Ursache der Obstipation, sondern lediglich als Beitrag zur Entstehung angesehen werden kann und dass, wenn keine offensichtliche Dehydratation vorliegt, die Obstipation durch vermehrtes Trinken nicht behandelt werden kann. Nicht zuletzt verbessert körperliche Aktivität bei Jüngeren die Obstipation nicht, sie kann bei Senioren im Rahmen einer umfassenden Rehabilitation allerdings hilfreich sein.

■ Stufentherapie der Obstipation

Bei der chronischen Obstipation muss zwischen der „funktionalen“, primären, und der organisch oder medikamentös bedingten, sekundären Obstipation differenziert werden. „Nur die sekundären Formen bieten uns die Chance, die Obstipation auch kausal zu behandeln“, sagt **PD Dr. Christian Pehl**, Ärztlicher Direktor am KH Vilisburg (D). 2013 publizierten die Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM) und die Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) eine Leitlinie zu Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie der chronischen Obstipation [4]. An der Basis steht dabei eine ausführliche Anamnese und Basisdiagnostik mit rektaler Untersuchung, Sonographie des Abdomens und bei Frauen mit gynäkologischer Untersuchung. „Auch wenn Allgemeinmaßnahmen wie Ernährung, Bewegung und Flüssigkeitszufuhr nur wenig effektiv sind, sollten eventuelle Mängel anamnestisch abgeklärt werden und auf Stufe 1 behoben werden“, so Pehl.

Unterschiedliche globale und anorektale Störungen können einzeln oder in Kombination zu einer Obstipation führen. Pehl weist darauf hin, dass grundsätzlich zwischen Obstipation mit und ohne Entleerungsstörungen zu unterscheiden ist. „Nachdem die Problematik rektal beginnt, sollte auf Stufe 2 bei Entleerungsstörungen auch rektal mit Suppositorien oder Klysmen begonnen werden“, so der Gastroenterologe. Sind diese Maßnahmen nicht erfolgreich, so empfehlen die Leitlinien Spezialdiagnostik wie die Erstellung eines Defäkogramms, die anorektale Manometrie oder die Bestimmung der Kolon-Transitzeit.

„Nach dieser Diagnostik sind wir bei Stufe 3 der Empfehlungen angelangt. Liegt eine strukturelle Problematik vor, so ist auch der Chirurg beizuziehen. Liegt eine funktionelle Störung vor, so ist Biofeedback die effektivste Therapie“, erklärt Pehl.

■ Obstipation ohne Entleerungsstörungen

Liegen keine Entleerungsstörungen vor, so ist laut Pehl eine Laxantien-Therapie immer gerechtfertigt. Auch Pehl weist auf Mythen der Laxantientherapie hin und betont, dass Lang-

zeitanwendung bei chronischer Obstipation möglich ist. „Die Nebenwirkungen der Laxantien führen allerdings dazu, dass etwa die Hälfte der Patienten sagt, dass die Obstipation zwar gebessert ist, Blähungen, Krämpfe oder schlechte Vorhersagbarkeit die Zufriedenheit jedoch einschränken“, berichtet Pehl. In diesem Fall ist der Schritt hin zu Stufe 3, in dem das Prokinetikum Prucaloprid oder Sekretagogia wie Linaclotid oder Lubiproston angesiedelt sind, gerechtfertigt. Führen die Maßnahmen aus Stufe 3 immer noch nicht zum gewünschten Ergebnis, so können Kombinationstherapien aus Stufe 1–3 oder die transanale Irrigation, insbesondere bei Patienten mit Querschnittslähmung, versucht werden. Als *ultima ratio* können operative Verfahren wie die Sakralnervenstimulation und letztlich die Kolektomie in Betracht gezogen werden.

■ Ein neues Prokinetikum bei Transitstörungen

Das Prokinetikum Prucaloprid wird laut der deutschen Leitlinien bei Obstipation ohne Entleerungsstörungen in Stufe 3 empfohlen. Es handelt sich bei Prucaloprid um einen hoch selektiven 5-HT₄-Rezeptor-Agonisten, der die intramuralen Nervenfasern stimuliert. Dadurch wird über vermehrte Freisetzung von Acetylcholin der peristaltische Reflex getriggert, was in weiterer Folge zu einer Beschleunigung der Kolon-Transitzeit führt.

Prucaloprid ist seit 2012 in Österreich unter dem Handelsnamen Resolor in den Dosierungen 1 mg und 2 mg erhältlich und befindet sich zurzeit in der „no Box“. Die Zulassung in Europa beschränkt sich auf weibliche Patienten mit chronischer Obstipation, wenn herkömmliche Abführmittel keine ausreichende Besserung verschaffen.

Die Zulassung von Prucaloprid erfolgte auf Basis von drei Studien, die alle dasselbe Design aufwiesen [5–7]. Die Patienten erhielten dabei über 12 Wochen Prucaloprid 2 oder 4 mg oder Placebo. Primärer Endpunkt war der Anteil der Anwender mit durchschnittlich wenigstens drei spontanen vollständigen Defäkationen pro Woche. In diese Studien waren knapp 2.000 Patienten, von denen 88 % weiblich waren, eingeschlossen.

Es zeigte sich, dass signifikant mehr Probanden unter Prucaloprid den Endpunkt erreichten als unter Placebo (24 % vs. 11 %; $p < 0,001$), wobei kein wesentlicher Unterschied zwischen Prucaloprid 2 mg und 4 mg bestand. „In die Studie waren nur 200 Männer eingeschlossen. Aufgrund dieser geringen Zahl konnte bei ihnen keine Signifikanz erreicht werden“, berichtet **Univ.-Doz. Dr. Christine Kapral**, 4. Interne Abt., KH d. Elisabethinen, Linz.

■ Kardiale Sicherheit

Da 5-HT-Rezeptoren, von denen 7 Familien bekannt sind, sowohl im Magen-Darmtrakt als auch im Herz-Kreislaufsystem vorhanden sind, wird bei 5-HT-Rezeptor-Agonisten besonders auf die kardiale Sicherheit geachtet. Aufgrund der hohen Selektivität von Prucaloprid für den 5-HT₄-Rezeptor wurden bei des-

sen Anwendung jedoch keine kardiovaskulären Sicherheitsbedenken berichtet [8]. Prucaloprid führt zu keiner Verlängerung der QT-Zeit, hemmt die Kalium-Kanäle nicht signifikant und weist damit auch kein proarrhythmogenes Potenzial auf [9].

■ Langzeitanwendung von Prucaloprid

Da es sich bei der chronischen Obstipation um eine meist seit vielen Jahren bestehende Erkrankung handelt, kommt der Langzeitbehandlung eine besondere Bedeutung zu. Camilleri et al. publizierten 2010 die Follow-up-Daten (ohne Kontrollgruppe) der Patienten aus den Zulassungsstudien [10]. Dabei konnte gezeigt werden, dass die Wirkung von Prucaloprid über einen Zeitraum von zwei Jahren erhalten bleibt. Bei nur 5 % der Patienten kam es aufgrund von Kopfschmerzen oder abdominalen Beschwerden zu Therapieabbrüchen.

Dass Prucaloprid auch bei älteren Patienten (≥ 65 Jahren) eine Verbesserung der Obstipationsproblematik bieten kann, konnte in einer placebokontrollierten Studie gezeigt werden [11]. Auch wenn der primäre Endpunkt (Anteil der Patienten mit mindestens 3 spontanen, vollständigen Stuhlentleerungen) nicht erreicht wurde, konnte eine signifikante Zunahme der spontanen, vollständigen Stuhlentleerungen gegenüber Placebo gezeigt werden. „Ich bin für viele meiner Patienten sehr froh, dass mit Prucaloprid ein potentes, nebenwirkungsarmes Prokinetikum verfügbar ist“, schließt Kapral.

Quelle: Chronische Obstipation – Neue Stufentherapie für eine unterschätzte Diagnose. Satellitensymposium im Rahmen der 47. Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie mit freundlicher Unterstützung von Sanova, 13.06.2014, Villach

Literatur:

- Miehls W et al. Chronische Obstipation im Erwachsenen-Alter. <http://www.oeggh.at>
- Neri L et al. Constipation severity is associated with productivity losses and healthcare utilization in patients with chronic constipation. *United Eur Gastroenterol J* 2014; 2: 138–47.
- Emmanuel A et al. Factors affecting satisfaction with treatment in European women with chronic constipation: An internet survey. *United Eur Gastroenterol J* 2013; 1: 375–84.
- Andresen V et al. S2k guideline for chronic constipation: definition, pathophysiology, diagnosis and therapy. *Z Gastroenterol* 2013; 51: 651–72.
- Camilleri M et al. A placebo-controlled trial of prucalopride for severe chronic constipation. *N Engl J Med* 2008; 358: 2344–54.
- Quigley EM et al. Clinical trial: the efficacy, impact on quality of life, and safety and tolerability of prucalopride in severe chronic constipation—a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 315–28.
- Tack C et al. Prucalopride (Resolor) in the treatment of severe chronic constipation in patients dissatisfied with laxatives. *Gut* 2009; 58: 357–65.
- Tack J et al. Systematic review: cardiovascular safety profile of 5-HT₄ agonists developed for gastrointestinal disorders. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 745–67.
- Mendzelevski B et al. Assessment of the cardiac safety of prucalopride in healthy volunteers: a randomized, double-blind, placebo- and positive-controlled thorough QT study. *Br J Clin Pharmacol* 2012; 73: 203–9.
- Camilleri M et al. Clinical trial: the efficacy of open-label prucalopride treatment in patients with chronic constipation – follow-up of patients from the pivotal studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 1113–23.
- Müller-Lissner S et al. A double-blind, placebo-controlled study of prucalopride in elderly patients with chronic constipation. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22: 991–8, e255.

Korrespondenzadresse:

Mag. Harald Leitner

A-3004 Riederberg/Weideck, Bachstraße 13

E-Mail: hl@teamword.at

Vedolizumab (Entyvio®): Ein neuer darmselektiver Antikörper

Morbus Crohn (MC) und Colitis ulcerosa (CU) sind die beiden häufigsten Formen chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen (CED), von denen in Österreich ca. 40.000 Patienten betroffen sind. Mit Vedolizumab, einem humanisierten monoklonalen Antikörper gegen $\alpha 4\beta 7$ -($\alpha 4\beta 7$ -) Integrin, steht seit Juli 2014 erstmals ein darmselektives Biologikum zur Behandlung von CED zur Verfügung.

Bei Entzündungen des Intestinums spielen Memory-T-Zellen eine zentrale Rolle. An deren Oberfläche befindet sich das $\alpha 4\beta 7$ -Integrin, ein Adhäsionsmolekül, das an MAdCAM-1, welches vor allem am Endothel des Verdauungstraktes exprimiert wird, bindet. „Mit Vedolizumab, einem Antikörper gegen $\alpha 4\beta 7$, haben wir nun eine Therapie, die potenziell spezifisch auf den Verdauungstrakt ausgerichtet ist“, sagt **Univ.-Prof. Dr. Herbert Tilg**, Universitätsklinik für Innere Medizin I, Innsbruck, im Rahmen der 47. Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie*. So gelang in einer rezent publizierten Arbeit auch der Nachweis, dass Vedolizumab selektiv im Darm wirkt und die systemische Immunität nicht beeinflusst [1].

■ 47,1 % Therapieansprechen bei CU

Wirksamkeit und Sicherheit von Vedolizumab wurden im GEMINI-Studienprogramm evaluiert. GEMINI I [2] war Colitis ulcerosa-Patienten, GEMINI II [3] und GEMINI III [4] Patienten mit Morbus Crohn gewidmet. Darüber hinaus ist GEMINI LTS [5], in der die Langzeitsicherheit von Vedolizumab geprüft wird, noch im Laufen.

Primäre Endpunkte in den GEMINI-Studien waren klinisches Ansprechen nach Induktionstherapie (6 Wochen) sowie klini-

sche Remission in der Erhaltungstherapie nach 52 Wochen. „Mittlerweile wurden fast 3000 Patienten mit Vedolizumab behandelt“, berichtet Tilg.

In GEMINI I zeigten unter Vedolizumab 47,1 % der Patienten mit CU nach der Induktionsphase von sechs Wochen ein klinisches Ansprechen, während es im Placebo-Arm nur 25,5 % waren ($p < 0,001$) (Abb. 1). 16,9 % der Patienten in der Vedolizumab-Gruppe waren zu diesem Zeitpunkt in Remission und bei 40,9 % konnte eine Mukosaheilung festgestellt werden. Die Patienten mit klinischem Ansprechen auf Vedolizumab setzten die Therapie während der Erhaltungsphase fort. Nach 52 Wochen erzielten 56,6 % der Patienten, die Vedolizumab alle 8 Wochen erhalten hatten, ein dauerhaftes Therapieansprechen, die Rate an Mukosaheilung lag bei knapp > 50 %. Auch Patienten, die bereits mit einem TNF-Blocker vorbehandelt waren, zeigten mit > 37 % eine Remission nach 52 Wochen. „Dies ist als Folge des völlig anderen Wirkmechanismus von Vedolizumab zu interpretieren“, kommentiert Tilg dieses Resultat.

In Bezug auf die Sicherheit hat GEMINI I keine Häufung von Infektionen oder Malignomen unter Vedolizumab im Vergleich zu Placebo gezeigt.

■ MC- und Langzeitdaten

In GEMINI II und GEMINI III wurden Patienten mit MC eingeschlossen, wobei der Großteil der Patienten in GEMINI III bereits ein Versagen einer Anti-TNF-Therapie aufwies.

Nach der Induktionsphase war in GEMINI II in Bezug auf die klinische Remission mit 14,5 % vs. 6,8 % ein signifikanter Vorteil in der Vedolizumab- gegenüber der Placebo-Gruppe zu beobachten ($p = 0,02$). Hinsichtlich des CDAI-100-Ansprechens war der Vorteil für Vedolizumab jedoch nicht signifikant (31,4 % vs. 25,7 %; $p = 0,2$). Allerdings stieg der Therapieerfolg während der Erhaltungsphase kontinuierlich an, sodass 39 % der Patienten zur Woche 52 in klinischer Remission waren (vs. 21,6 % unter Placebo) und 43,5 % der Patienten ein CDAI-100-Ansprechen aufwiesen (vs. 30,1 % unter Placebo).

In GEMINI III konnte in Woche 6 hinsichtlich klinischer Remission zwar noch kein signifikanter Vorteil in der Vedolizumab-Gruppe beobachtet wer-

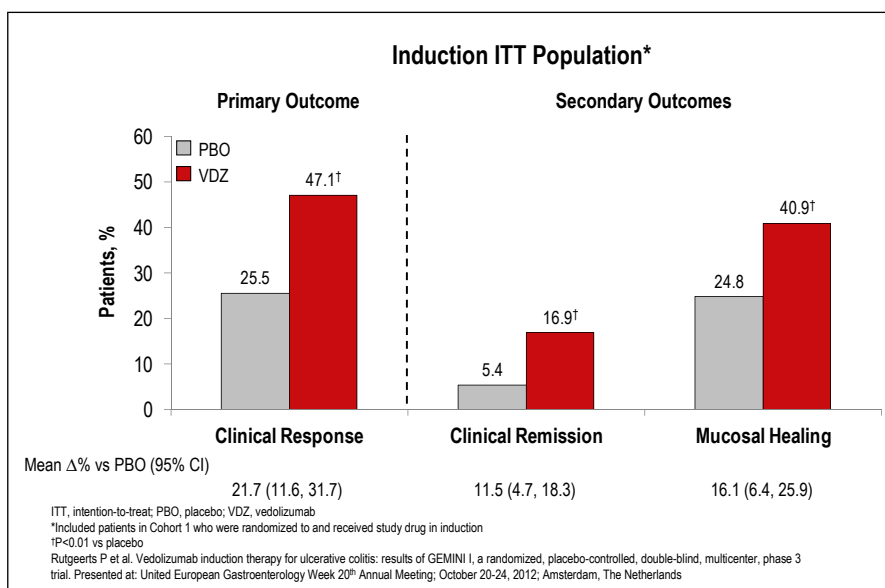


Abbildung 1: Gemini I – Vedolizumab bei Patienten mit Colitis ulcerosa. Induktionsphase: Behandlungsergebnisse nach sechs Wochen. © Takeda Pharma Ges. m. b. H.

*Quelle: „Alarm im Darm“, Satellitenvortrag im Rahmen der 47. Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie, mit Unterstützung von Takeda, 14. 6. 2014, Villach

den, die Auswertung der Daten in Woche 10 zeigte mit 26,6 % der Vedolizumab-Patienten in Remission allerdings einen signifikanten Vorteil im Vergleich zu Placebo (12,1 %; $p = 0,012$). Tilg: „Es scheint zwischen Woche 6 und 10 eine echte Zunahme im Therapieansprechen zu geben, auch nach Versagen einer Anti-TNF-Therapie.“

Erste Interims-Analysen der GEMINI-LTS-Studie geben laut Tilg keine Hinweise auf schwerwiegende Nebenwirkungen. Auch wurde im gesamten GEMINI-Programm mit mittlerweile knapp 3000 Patienten und einer durchschnittlichen Expositionszeit von 18,8 Monaten kein einziger Fall einer PML (progressive multifokale Leukenzephalopathie) beobachtet.

Fazit

Vedolizumab stellt eine neue wirksame Therapie bei Colitis ulcerosa und Morbus Crohn dar. Die Wirksamkeit und Sicherheit konnte in einem umfangreichen Studienprogramm belegt werden. Es zeigte sich eine potente Wirkung sowohl bei Anti-TNF-naiven Patienten als auch bei Anti-TNF-Nonrespon-

den. Vedolizumab weist ein günstiges Verträglichkeitsprofil auf, das in den klinischen Prüfungen bestätigt wurde.

Literatur:

- Wyant T, et al. Vedolizumab affects antibody responses to immunisation selectively in the gastrointestinal tract: randomised controlled trial results. *Gut* 2014; [Epub ahead of print].
- Feagan BG, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2013; 369: 699–710.
- Sandborn WJ, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2013; 369: 711–21.
- Sands BE, et al. Effects of Vedolizumab Induction Therapy for Patients With Crohn's Disease in Whom Tumor Necrosis Factor Antagonist Treatment Had Failed. *Gastroenterology* 2014; [Epub ahead of print].
- ClinicalTrials.gov: NCT00790933.

Autor: H. Leitner

Korrespondenzadresse:

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Astrid Strohmeyer, Brand Manager
A-1120 Wien, Technologiestraße 5
Tel.: 01/5244064-306
E-Mail: astrid.strohmeyer@takeda.com

ENTP06142
Entgeltliche Einschaltung

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. *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. 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 in Kombination mit anderen Arzneimitteln für die Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Patienten mit kompensierter Lebererkrankung indiziert (siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“, 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ und 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften“). Zur spezifischen Aktivität gegen die verschiedenen Genotypen des Hepatitis-C-Virus (HCV, siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“ und 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften“). 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 dekompensierte 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. **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.**

April 2014

MSD: Chronisch entzündliche Darmerkrankungen stärker ins Bewusstsein rücken

Seit 1. September 2014 kann Simponi (Golimumab) auch für PatientInnen mit mäßiger bis schwerer Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Kortikosteroide und 6-Mercaptopurin (6-MP) oder Azathioprin (AZA) unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für solche Therapien haben, eingesetzt und erstattet werden. Simponi ist der erste und einzige subkutane TNF-Hemmer mit vier Wochen anhaltender Wirksamkeit in der Erhaltungstherapie^{1), 2), 3)}.

Neben der Bereitstellung von Therapieangeboten wie Simponi stehen für MSD die Information der Bevölkerung über chronisch entzündliche Darmerkrankungen sowie mehr Verständnis für die Erkrankung und ihre Betroffenen im Vordergrund. PatientInnen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen stehen neben den alltäglichen Herausforderungen, die ihre Erkrankung mit sich bringt, häufig auch vor der Situation, lange auf die richtige Diagnose und adäquate Therapie warten zu müssen. Dabei ist es für die Lebensqualität der PatientInnen von entscheidender Bedeutung, möglichst rasch durch eine Fachärztin oder einen Facharzt behandelt zu werden und dabei auf die entsprechende Erfahrung im Umgang mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen vertrauen zu können.



folia / © Lars Zahner

Als forschendes Pharmaunternehmen sind wir davon überzeugt, dass profundes Wissen über CED bei PatientInnen, Angehörigen der Gesundheitsberufe, Krankenkassen und GesundheitspolitikerInnen die Voraussetzung für eine bestmögliche Behandlung darstellt. Wir nutzen daher Gelegenheiten wie den Welttag der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen am 19. Mai, um breitestmöglich über CED zu informieren.

MSD weltweit für die Gesundheit

MSD ist ein führendes globales Gesundheitsunternehmen und eine Unternehmensgruppe der weltweit agierenden Merck & Co., Inc. mit Hauptsitz in Whitehouse Station, New Jersey, USA. Über unsere Medikamente, Impfstoffe, biologischen Therapeutika sowie Pflege- und Tiergesundheitsprodukte arbeiten wir eng mit unseren KundInnen zusammen. In 140 Ländern bieten wir breit angelegte Lösungen für das Gesundheitswesen an. Wir setzen uns durch umfangreiche Initiativen, Programme und Partnerschaften gezielt dafür ein, den Zugang zur Gesundheitsversorgung zu verbessern. In Österreich ist MSD seit 1971 präsent.

Wissenschaftliche Arbeit, Innovation und Service

Bei MSD sind wir der Meinung: Wissenschaftliche Arbeit und Innovation garantieren den größtmöglichen Nutzen für die Menschen, die Hilfe durch unsere Arzneimittel brauchen – auch in Österreich, wo wir mit zahlreichen klinischen Studien vertreten sind. Erst kürzlich hat die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) den Zulassungsantrag

für Pembrolizumab (MK-3475), einen in der klinischen Entwicklung befindlichen Anti-PD-1-Antikörper von MSD, zur Behandlung des fortgeschrittenen malignen Melanoms angenommen. Die Einreichung weiterer Zulassungsanträge in anderen Ländern ist bis Ende des Jahres geplant.

MSD setzt aber auch stark auf innovative Dienstleistungen im Gesundheitsbereich. So wurde unser Informationsangebot für Angehörige der Gesundheitsberufe sowie Gesundheits-JournalistInnen, das auf www.univadis.at online zur Verfügung steht, in diesem Frühjahr maßgeblich überarbeitet. Univadis kann von UserInnen an ihren eigenen Bedürfnissen orientiert personalisiert werden und steht für UserInnen kostenfrei zur Verfügung. Neben dem Austria Codex bietet www.univadis.at auch ausgewählte Informationen aus weltweit führenden medizinischen Publikationen. „Seit der erstmaligen Veröffentlichung des MSD-Manuals vor über 100 Jahren sind wir bei MSD der medizinischen und wissenschaftlichen Fortbildung von Ärztinnen und Ärzten, Angehörigen anderer Gesundheitsberufe, aber auch Gesundheits-Journalistinnen und -Journalisten verpflichtet. Uns geht es darum, höchste Qualität und modernste Weiterbildungs-Ressourcen zur Verfügung zu stellen“, so Mag. Gabriele Grom, Geschäftsführerin von MSD in Österreich.

Innovation auf politischer Ebene beweisen wir auch durch unseren Beitrag zum Rahmen-Pharmavertrag, der bis Ende 2015 gültig ist und die Leistungsfähigkeit der österreichischen Krankenkassen sichert. Die pharmazeutischen Unternehmen leisten im Rahmen dessen einen freiwilligen Beitrag von 82 Millionen Euro.

Weitere Information:

Mag. Michael Eipeldauer
MSD

Euro Plaza, Gebäude G, 5. Stock
A-1120 Wien, Am Europlatz 2
Tel. 01/260 44-253

Fax 01/260 44-33253

E-mail: michael.eipeldauer@merck.com
www.msd.at

¹⁾ EU Summary of Product Characteristics for SIMPONI 01/2014

²⁾ Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al. Subcutaneous Golimumab Maintains Clinical Response in Patients with Moderate-To-Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2014; 146: 96–109.

³⁾ PatientInnen mit einem Körpergewicht von weniger als 80 kg: Simponi als Initialdosis von 200 mg, gefolgt von 100 mg in Woche 2 und danach 50 mg alle 4 Wochen. PatientInnen mit einem Körpergewicht von 80 kg oder mehr: Simponi als Initialdosis von 200 mg, gefolgt von 100 mg in Woche 2 und danach 100 mg alle 4 Wochen.

■ Veranstaltungen der AG Endoskopie der ÖGGH



7. EASIE-Barrett Kompakt, Innsbruck, 26.–27. September 2014

Kursleitung: Univ.-Prof. Dr. Herbert Tilg, Univ. Prof. Dr. Robert Koch, Universitätsklinik für Innere Medizin I

Kursort: Medizinische Universität Innsbruck / Medizinzentrum Anichstraße (MZA), Seminarräume 1–3, Hörsaalzone 1. UG, Anichstraße 35, 6020 Innsbruck

Inhalte / Themen: „Hands-on“-Training zur Erlernung sämtlicher Techniken die zur Therapie einer Barrettdysplasie / eines Barrettfürhkarzinoms notwendig sind. Erlernen der Radiofrequenztherapie mittels HALO °360 und HALO °90 sowie Mukosktomie, Behandlung der Komplikationen mittels Metallclip, APC, OTSC etc.

Teilnehmerzahl: limitiert (Anmeldung erforderlich). Kursdauer: 1 ½ Tage

Kursgebühr: Arzt/Ärztin allein: € 400,–, Arzt/Ärztin im Team mit 1 Assistenz: € 450,– (davon Arzt € 400,–, 1 Assistenz € 50,–)

Anmeldung: online über ÖGGH Homepage (www.oeggh.at) / Veranstaltungen

direkter Link: <http://www.azmedinfo.co.at/argeendoskopie>

Information: AZ-MedInfo, Andrea Etz, Mag. Sandra Semlitsch; e-mail: azmedinfo@media.co.at, Tel: 01/531 16-70

8. Endoskopiekurs für Anfänger, Wien, 3.–4. Oktober 2014

Kursleitung: Prim. Univ.-Prof. Dr. Christian Madl, OA Dr. Eva Brownstone

Kursort: KA Rudolfsstiftung, Juchgasse 25, 1030 Wien (Eingang: Boerhaavegasse 8A)

Teilnehmerzahl: max. 24 (Anmeldung erforderlich)

Kursdauer: 2 Tage, Kursgebühr: € 410,–

Anmeldung: online über ÖGGH Homepage (www.oeggh.at) / Veranstaltungen

direkter Link: <http://www.azmedinfo.co.at/argeendoskopie>

Information: AZ-MedInfo, Andrea Etz, Mag. Sandra Semlitsch; e-mail: azmedinfo@media.co.at, Tel. 01/531 16-70

9. EASIE-ERCP-Kurs, Graz, 10.–11. Oktober 2014

Kursleitung: Univ. Prof. Dr. Florian Schreiber

Kursort: Med. Klinik Graz

Inhalte / Themen: „Hands-on“-Training zum Erlernen der diagnostischen / interventionellen ERCP Teilnehmerzahl: limitiert (Anmeldung erforderlich)

Kursdauer: 1 ½ Tage

Kursgebühr: Arzt/Ärztin allein: € 400,–, Arzt/Ärztin im Team mit 1 Assistenz: € 450,– (davon Arzt € 400,–, 1 Assistenz € 50,–)

Anmeldung: online über ÖGGH Homepage (www.oeggh.at) / Veranstaltungen

direkter Link: <http://www.azmedinfo.co.at/argeendoskopie>

Information/Anmeldung: AZ-MedInfo, Andrea Etz, Mag. Sandra Semlitsch, e-mail: azmedinfo@media.co.at, Tel. 01/531 16-70

10. Polypektomie- und Mukosktomiekurs, Innsbruck, 24.–25. Oktober 2014

Kursleitung: Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Vogel, Ass.-Prof. Dr. Hubert Schwaighofer

Kursort: Universitätsklinik für Gastroenterologie & Hepatologie Innsbruck

Inhalte / Themen: „Hands-on“-Training zum Erlernen der verschiedenen Techniken der endoskopischen Polypektomie und Mukosaresektion

Teilnehmerzahl: limitiert (Anmeldung erforderlich)

Kursdauer: Tageskurs, welcher Freitag und Samstag angeboten wird

Kursgebühr: Arzt/Ärztin allein: € 300,–, Arzt/Ärztin im Team mit 1 Assistenz: € 400,– (davon Arzt € 300,–, 1 Assistenz € 100,–)

Anmeldung/ Information: Petra Unterweger, Tel. 0664-5333397; Email: info@gastroenterologie-tirol.com

11. Postgraduierantenkurs, Wien, 28.–29. November 2014

Kursleitung: OA Dr. Eva Brownstone, Prim. Dr. Michael Häfner, Univ.-Prof. Dr. Andreas Püspök

Anmeldung: online ab Mai 2014 über ÖGGH Homepage möglich

Information: AZ-MedInfo, Andrea Etz, Mag. Sandra Semlitsch; e-mail: azmedinfo@media.co.at, Tel. 01/531 16-70

12. Sedoanalgesie-Kurs, Wien, 13. Dezember 2014

Kursleitung: Prim. Univ.-Prof. Dr. Christian Madl, OA Dr. Eva Brownstone

Kursort: KA Rudolfsstiftung, Juchgasse 25, 1030 Wien (Eingang: Boerhaavegasse 8A)

Teilnehmerzahl: max. 40 (Anmeldung erforderlich)

Kursdauer: ½ Tag, Kursgebühr: Arzt € 230,– / Assistenz € 110,–

Anmeldung: online über ÖGGH Homepage (www.oeggh.at) / Veranstaltungen

direkter Link: <http://www.azmedinfo.co.at/argeendoskopie>

Information: AZ-MedInfo, Andrea Etz, Mag. Sandra Semlitsch; e-mail: azmedinfo@media.co.at, Tel. 01/531 16-70

BEI CHRONISCHER HEPATITIS

DAS FUNDAMENT IHRES THERAPIEERFOLGES



PEGASYS[®]

peginterferon alfa-2a (40KD)

WHAT IT TAKES TO SUCCEED