

Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

Therapie bei CED: Aminosalizylate, Steroide und Probiotika

W. Eigner, G. Novacek

Chirurgische Therapie kolorektaler Lebermetastasen

N. C. Nüssler, et al.

Therapie der chronischen Hepatitis C: Der Beginn einer neuen Ära

A. F. Stättermayer, et al.

RUBRIKEN

Buchbesprechung

Aktuelle Bilder

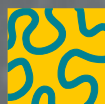
Für Sie gelesen

Arzt und Recht

Pharma-News

Österreichische Gesellschaft
für Gastroenterologie und
Hepatologie

www.oeggh.at



ÖGGH

Österreichische Gesellschaft
für Chirurgische Onkologie

www.aco-asso.at

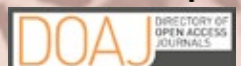
acoasso
Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology



www.kup.at/gastroenterologie

Indexed in EMBASE/Compendex, Geobase
and Scopus

Member of the



BEI CHRONISCHER HEPATITIS

DAS **FUNDAMENT** IHRES **THERAPIEERFOLGES**



PEGASYS®

peginterferon alfa-2a (40KD)

WHAT IT TAKES TO SUCCEED

Inhalt

Editorial	5
M. Peck-Radosavljevic	
Therapie bei CED: Aminosälyzylate, Steroide und Probiotika	6
W. Eigner, G. Novacek	
Chirurgische Therapie kolorektaler Lebermetastasen	12
N. C. Nüssler, K. Beaumont, T. Klier, M. Schenck	
Therapie der chronischen Hepatitis C: Der Beginn einer neuen Ära	18
A. F. Stättermayer, P. Ferenci, H. Hofer	
RUBRIKEN	
Buchbesprechung	
Recht für Gesundheitsberufe. Mit allen wichtigen Berufsgesetzen	24
M. Ploier	
Aktuelle Bilder	
Erstmanifestation eines perforierten Dünndarm-GIST als Peritonitis	26
W. Schima, E. Eisenhuber-Stadler, M. Heyduk, S. Machat, P. Wimberger, V. Grablowitz	
	
Für Sie gelesen	28
Arzt und Recht	
Umfasst die Aufklärungspflicht des Arztes auch die Aufklärung darüber, welche Auswirkungen sich für den Alltag des Patienten ergeben, wenn sich Komplikationen bei einer Operation verwirklichen?	30
M. Krumpeschmid, M. Ploier	
Pharma-News	33
Impressum	36

Titelbild: Die koronale 3D-Rekonstruktion der MDCT zeigt anschaulich, dass der Tumor offenbar von einer Dünndarmschlinge ausgeht (Pfeil). Im rechten Unterbauch angrenzend an den Tumor findet sich die große Abszess-suspekte Retention (Pfeilspitzen). Aus: W. Schima, et al. Aktuelle Bilder: Erstmanifestation eines perforierten Dünndarm-GIST als Peritonitis, S. 26, Abb. 2b.

Wir danken den Gutachtern 2014!

M. Bodingbauer, F. Kiefer, P. Knoflach, K. Lackner, A. Maieron, G. Novacek,
G. Oberhuber, J. Palkovits, M. Pinter, P. Starlinger, W. Tillinger, J. Zacherl

MOMENTE

WIE DIESER...

SOVALDI[®]
seit 1.11.2014
RE1
(dunkelgelbe Box)

**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: Oktober 2014

SOV/AT/14-10/MI/1551

Editorial

Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen!

In der vierten Ausgabe des *Journals für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen* beschäftigen wir uns mit einem Dauerbrenner der Therapie von chronisch-entzündlichen Darm-erkrankungen: der Frage Aminosalizylate vs. Steroide, zusammengestellt und ergänzt um den Ein-satz von Probiotika von den Kollegen **Aigner** und **Novacek**.

Der Einsatz von multimodalen Therapiekonzepten bei Lebermetastasen von kolorektalen Karzi-nomen ist auch für die Gastroenterologie ein wichtiges Thema und wird übersichtlich und aktu-ell im Beitrag von **Nüssler et al.** dargestellt. Der Einsatz dieser Methoden erlaubt wesentlich mehr Patienten ein deutlich längeres Überleben, als noch vor einigen Jahren vorstellbar, und diese Kon-zepte sollten wann immer sinnvoll diskutiert und angewandt werden.

Stättermayer et al. stellen in einem weiteren Beitrag die bahnbrechenden Neuerungen in der The-rapie der chronischen Hepatitis C dar, welche aus einer chronischen Viruserkrankung eine nahezu in allen Fällen heilbare Erkrankung machen. Darüber hinaus wird die Ausgabe durch einen spektaku-lären Fall eines perforierten GIST sowie die wichtigen Daten zur Evaluierung von Patienten vor dem Einsatz einer TACE bei hepatozellulären Karzinomen ergänzt.

Ich wünsche Ihnen eine interessante Lektüre und verbleibe mit herzlichen Grüßen!

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

Therapie bei CED: Aminosalizylate, Steroide und Probiotika

W. Eigner, G. Novacek

Kurzfassung: Morbus Crohn (MC) und Colitis ulcerosa (CU) sind die Hauptformen der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED). Trotz neuer Therapieansätze in den vergangenen 15 Jahren spielen sowohl Glukokortikosteroide als auch 5-Aminosalizylat- (5-ASA-) Präparate weiterhin eine große Rolle in der Behandlung von CED. Beide Wirkstoffgruppen können bei CED entweder topisch oder systemisch appliziert werden. Bei den Steroiden stehen systemisch wirksame Formen und das topisch wirksame Budesonid zur Verfügung. Welches Präparat und in welcher Applikation eingesetzt wird, entscheidet sich durch die Art der Erkrankung, den Befall und die Krankheitsaktivität. Das Probiotikum *E. coli*

Nissle ist eine Alternative zu 5-ASA-Präparaten für die Erhaltung der Remission bei der mild verlaufenden CU.

Schlüsselwörter: Chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Aminosalizylate, Glukokortikosteroide, Probiotika

Abstract: Treatment of Inflammatory Bowel Disease: Aminosalicilic Acid, Steroids, and Probiotics. Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC) are the main forms of inflammatory bowel disease (IBD). Several new therapeutic mechanisms have been developed for both diseases over the past 15 years. Still, steroids as

well as 5-aminosalicylic acid (5-ASA) play a major role in the treatment of IBD. Both therapeutic agents can be administered either topically or systemically. Steroids are available as systemically active and as topically active forms (budesonide), respectively. Treatment depends on location and disease activity. The probiotic *E. coli* Nissle is an alternative therapeutic option to 5-ASA agents for maintenance of remission in UC. **J Gastroenterol Hepatol Erkr 2014; 12 (4): 6–10.**

Key words: inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, 5-aminosalicylic acids, glucocorticosteroids, probiotics

■ Einleitung

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) sind eine Gruppe von chronischen, oft relapsierend verlaufenden Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes, die hauptsächlich Morbus Crohn (MC) und Colitis ulcerosa (CU) umfassen. Die höchste jährliche Inzidenz für MC beträgt in Europa 13 (pro 100.000), in Asien und dem mittleren Osten 5 und in Nordamerika 20 [1]. Die höchste jährliche Inzidenz für CU beträgt in Europa 24, in Asien und dem mittleren Osten 6 und in Nordamerika 19 [1]. Eine rezent publizierte epidemiologische Studie aus Österreich ergab für die Steiermark eine Inzidenz von 6,7 für MC und von 4,8 für die CU [2]. CED beginnen meist im Jugend- oder jungen Erwachsenenalter und können durch funktionelle Einbußen des Gastrointestinaltraktes, Komplikationen und extraintestinale Manifestationen zu einer körperlichen Behinderung führen. Ethnische und familiäre Häufungen suggerieren eine genetische Prädisposition, die nach heutigen Erkenntnissen für etwa 10 % der Entstehungen der Erkrankung verantwortlich sein dürfte [3]. 163 Genloci, die entweder mit MC, CU oder beiden assoziiert sind, sind aktuell beschrieben [3]. Die erwähnte, große geographische Variation in der Häufigkeit und die weltweite Zunahme von CED, die mit westlichen Lebensgewohnheiten vergesellschaftet ist, legt jedoch nahe, dass Umweltfaktoren eine wesentliche Rolle spielen [4]. CED scheinen eine komplexe multifaktorielle Ätiologie zu haben, die zu heterogenen klinischen Phänotypen führt. Die CU ist durch eine kontinuierliche Entzündung der Mukosa und Submukosa gekennzeichnet, die typischerweise im

Rektum beginnt und in unterschiedlichem Ausmaß nach proximal reicht, jedoch auf das Kolon beschränkt bleibt. Je nach Ausdehnung unterscheidet man zwischen Proktitis, linksseitiger Kolitis (reicht maximal bis zur linken Flexur) und extensiver Kolitis [5, 6]. MC kann alle Abschnitte des Gastrointestinaltraktes betreffen, ist jedoch meist im terminalen Ileum, aber auch im Kolon lokalisiert. Die Entzündung ist typischerweise diskontinuierlich und transmural. Das ist auch die Basis für die Entstehung von Komplikationen im Sinne von Fisteln und Strikturen, die wiederum die häufigsten Operationsindikationen bei MC darstellen [7, 8].

Die medikamentöse Therapie von CED umfasst zahlreiche Medikamente, die von Aminosalizylaten bis hin zu Biologika reichen. Die Wahl der Therapie hängt hauptsächlich von der entzündlichen Aktivität und der Lokalisation der Erkrankung ab. Im vorliegenden Beitrag soll vom Einsatz der Aminosalizylate, Steroide und Probiotika die Rede sein. Der Einsatz von Immunsuppressiva und Biologika zur Remissionsinduktion und Erhaltung ist nicht Gegenstand dieses Artikels.

■ 5-Aminosalizylate (5-ASA)

5-Aminosalicylsäure (5-ASA, Mesalazin) ist eine topisch aktive Substanz. In der Schleimhaut wird sie durch die mukosale N-Acetyltransferase acetyliert und auf diese Art in den inaktiven Metaboliten N-Ac-5-ASA umgewandelt [9]. Die klinische Effektivität von 5-ASA korreliert daher mit der lokalen Konzentration in der Darmschleimhaut. Auf diese Art führen rektale 5-ASA-Verabreichungen zu höheren Schleimhautkonzentrationen im Rektum und distalen Kolon als dies durch orale Verabreichungen für diese Darmabschnitte möglich ist. Diese topischen 5-ASA-Therapien stehen als Suppositorien, Rektalschaum oder Klysmen zur Verfügung [9]. Suppositorien sind am leichtesten zu verabreichen, erreichen jedoch nur das Rektum. Für diesen Abschnitt sind sie aber am wirksamsten. Einläufe reichen weiter nach proximal und können im Idealfall bis zur linken Kolonflexur gelangen. Oft ist

Eingelangt am 28. Jänner 2014; angenommen nach Revision am 28. März 2014; Pre-Publishing Online am 30. April 2014

Aus der Klinischen Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Ao. Univ.-Prof. Dr. med. Gottfried Novacek, Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: gottfried.novacek@meduniwien.ac.at

eine Kombination einer oralen mit einer topischen Therapie am wirksamsten und somit wirksamer als eine der beiden Verabreichungsformen alleine.

5-ASA ist die Therapie der Wahl der mild bis mäßig aktiven CU [6]. Systematische Reviews und Metaanalysen zeigen, dass eine orale 5-ASA-Therapie effektiv für die Behandlung der aktiven CU ist [10–13]. Ein systematischer Review ergab für 5-ASA ein relatives Risiko im Vergleich zu Placebo, keine Remission zu erlangen, von 0,79 (95%-CI: 0,73–0,85; number needed to treat [NNT] = 6) [10]. Dabei ist eine Dosis von ≥ 2 g/Tag wirksamer als < 2 g/Tag zur Erzielung einer Remission (RR: 0,91; 95%-CI: 0,85–0,98) [10]. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass die Verabreichung der gesamten Tagesdosis auf einmal mindestens so wirksam ist wie das Aufteilen auf mehrere Einzeldosen [14–17]. 5-ASA ist in der Erzielung der Remission so wirksam wie Sulfasalazin, jedoch besser verträglich [11, 18]. Rektal verabreichte 5-ASA kann bei distaler CU wirksamer sein als die orale Therapie [19]. Der Therapieeffekt lässt sich aber durch eine Kombination von rektaler und oraler Therapie weiter steigern [20]. Diese Steigerung der Effektivität durch die Kombinationstherapie ist auch für die extensive, mild bis mäßig aktive Colitis ulcerosa beschrieben. Die Kombination von 4 g/d oraler 5-ASA mit 1 g/d rektaler 5-ASA war wirksamer als die orale 5-ASA-Gabe mit Placebo kombiniert [21]. Signifikant mehr Patienten erreichten unter der Kombinationstherapie nach 8 Wochen ein klinisches Ansprechen (86 % vs. 68 %) bzw. eine klinische Remission (64 % vs. 43 %).

5-ASA ist auch die Therapie der Wahl zur Erhaltung einer Remission bei Patienten, die auf 5-ASA oder Kortison angesprochen haben [22–24]. Bei distalem Befall kann diese durch rektale Applikationen erfolgen. Bei ausgedehnterem Befall wird eine orale Verabreichung zur Anwendung kommen. Bei extensiver Kolitis kann jedoch eine Kombination von oraler mit rektaler 5-ASA erforderlich sein. Limitierend könnte die mangelnde Toleranz der rektalen Therapie über einen längeren Zeitraum sein. Zu empfehlen ist eine rektale Applikation 2–3×/Woche.

Bei MC ist die Effektivität von 5-ASA nur gering ausgeprägt. So konnte in einer Metaanalyse von 3 placebokontrollierten Studien mit 4 g 5-ASA bei aktivem MC zwar eine signifikante Reduktion des Crohn Disease Activity Index (CDAI; -63 vs. -45 ; $p = 0,04$) gezeigt werden [25], die klinische Bedeutung dieses Effektes ist aber zu diskutieren. In einer randomisierten 8-wöchigen Studie an Patienten mit mild bis mäßig aktivem MC waren 9 mg Budesonid zwar numerisch, aber nicht signifikant effektiver in der Remissionsinduktion als 4,5 g 5-ASA (69,5 % vs. 62,1 %; $p = 0,001$ für Nichtinferiorität) [26]. Insgesamt könnten also höhere Dosen von 5-ASA bei milden Verläufen eine gewisse Wirkung haben.

■ Kortikosteroide

Kortikosteroide werden vor allem im Rahmen der Remissionsinduktion bei CED eingesetzt. Abhängig von der Lokalisation und der Aktivität der Grunderkrankung werden Kortikosteroide entweder topisch oder systemisch appliziert. Aufgrund der hohen Nebenwirkungsrate von Kortikosteroiden sollte jedoch unbedingt von einer Dauertherapie Abstand

genommen und die kumulative Dosis auf ein Minimum beschränkt werden. Schwerwiegende Nebenwirkungen unter einer Kortison-Dauertherapie können bereits nach 3 Monaten auftreten. Dazu zählen Osteoporose und Osteonekrosen, das Entstehen von Katarakten und das vermehrte Auftreten von Infektionen aufgrund des supprimierten Immunsystems [8]. Ein großer Vorteil von topisch wirksamen Steroiden wie Budesonid ist der sehr hohe First-pass-Metabolismus von 90 % und die dadurch geringeren systemischen Nebenwirkungen bei guter topischer Wirkung [27–29].

Bei MC spielen sowohl die topisch als auch die systemisch wirksamen Kortikosteroide eine Rolle. Bei milder Aktivität von ileozökalem MC zeigte sich Budesonid 9 mg/d gegenüber Placebo (RR: 1,96; 95%-CI: 1,19–3,23) und meist gegenüber Mesalazin (RR: 1,63; 95%-CI: 1,23–2,16) überlegen und stellt hier die Therapie der Wahl dar. Budesonid sollte, so wie systemisch wirksame Kortikosteroide, über 2–3 Monate stufenweise reduziert werden [30]. Der Vorteil gegenüber konventionellen Kortikosteroiden ist das geringere Vorkommen von steroidassoziierten Nebenwirkungen. Jedoch konnte für Budesonid eine signifikante Unterlegenheit im Vergleich zu konventionellen Steroiden in der Remissionsinduktion gezeigt werden [31]. Bei hoher Aktivität oder Befall des linksseitigen Kolons oder des oberen Gastrointestinaltraktes sind systemisch wirksame Kortikosteroide die Therapie der Wahl [8]. Die Wirksamkeit der Glukokortikoide wurde bereits vor ca. 30 Jahren in 2 großen Studien gezeigt. In der National Co-operative Crohn's Disease Study (NCCDS) von 1979 wurden 162 Patienten randomisiert. Bei 60 % der Patienten unter 0,5–0,75 mg/kg Körpergewicht (KG) Prednisolon täglich und einem Tapering über 17 Wochen konnte eine Remission erreicht werden. Im Vergleich dazu kamen nur 30 % der Patienten unter Placebo in Remission (NNT = 3) [32]. In der vergleichbaren European Co-operative Crohn's Disease Study (ECCDS) von 1984 wurden 452 Crohn-Patienten randomisiert. 83 % der Patienten unter 6-Methylprednisolon 1 mg/kg KG erreichten eine Remission im Gegensatz zu 38 % Patienten unter Placebo (NNT = 2) [33].

Bei CU ist der Einsatz von Kortikosteroiden bei schweren Verläufen oder bei einem unzureichenden Ansprechen auf 5-ASA notwendig [6, 34]. Zum Einsatz kommen systemisch wirksame Kortikosteroide mit einer – wie bei MC – empfohlenen Initialdosis von 1 mg/kg KG Prednisolon und einer stufenweisen Reduktion über etwa 2–3 Monate. Im Fall einer schweren CU sind eine stationäre Aufnahme und die Gabe von Kortikosteroiden i.v. erforderlich. Zur Vermeidung einer therapieassoziierten Osteopenie/Osteoporose sollten parallel Kalzium und Vitamin D verabreicht werden. Da Budesonid vor allem im distalen Ileum und rechten Kolon freigesetzt wird, kann durch diesen Therapieansatz das linke Kolon bei CU-Patienten nicht beeinflusst werden. Um die Wirkung von oralen Therapeutika bis in distale Abschnitte des Kolons zu verlängern, wurde eine Technologie mit dem Namen Multi-Matrix-System (MMX) entwickelt, um eine prolongierte Freisetzung zu gewährleisten. Dieses System beruht auf einer säureresistenten Hülle, die den Wirkstoff umgibt. Erst ab einem pH > 7 , üblicherweise ab dem terminalen Ileum, wird der Wirkstoff freigesetzt. Dadurch erfolgt eine kontinuierliche Abgabe des Wirkmediums entlang der Kolonpassage. Eine erste Studie bei CU-Patienten

wurde bereits 2005 durchgeführt; für orales 5-ASA in Kombination mit dem MMX-System konnten vergleichbar gute Remissionsraten wie für 5-ASA-Klysmen gezeigt werden [35]. Diese Idee wurde auch für Budesonid übernommen und in 2 placebokontrollierten Studien konnte eine bessere Wirksamkeit von Budesonid MMX 9 mg im Vergleich zu Placebo bei milder bis moderater CU gezeigt werden [36, 37].

■ Probiotika

Das intestinale Mikrobiom enthält 10^{14} Bakterien, mehr als der menschliche Körper an Zellen hat. In jedem Menschen sind 500–2000 verschiedene Arten an intestinalen Bakterien nachweisbar. Es gibt gute Evidenz, dass dem intestinalen Mikrobiom eine große Bedeutung bei CED zukommt [38]. Beschrieben sind eine geringere Diversität und eine andere Zusammensetzung des Mikrobioms im Sinne einer Dysbiose. So ist bei CED eine Reduktion von z. B. *Faecalibacterium prausnitzii* und eine vermehrte Zahl von *Enterobacteriaceae* beschrieben. Ob diese Veränderungen die Ursache für die entzündlichen Veränderungen oder deren Folge sind, ist unklar. Es wird angenommen, dass CED durch einen Verlust der Toleranz gegenüber kommensalen Bakterien bei genetisch prädisponierten Personen entsteht. Eine Veränderung der Zusammensetzung des Mikrobioms ist eine der Grundlagen für den Einsatz von Probiotika in der Therapie bei CED. Probiotika sind definiert als lebende Mikroorganismen, welche bei Zufuhr in ausreichenden Mengen eine positive Wirkung auf die Gesundheit haben [39].

Drei große, randomisierte kontrollierte Studien verglichen *E. coli* Nissle 1917 mit 5-ASA (1200–1500 mg) zur Remissionserhaltung bei CU und fanden ähnliche Rezidivraten nach 12 Wochen bis 12 Monaten [40–42]. Das gepoolte relative Risiko (RR) war 1,08 (95%-CI: 0,86–1,37), was bedeutet, dass *E. coli* Nissle 5-ASA nicht unterlegen war, ein Rezidiv zu verhindern [38].

Die Studien zum Einsatz von Probiotika bei aktiver CU sind aufgrund von Unterschieden in der Art und der Anzahl der eingesetzten Bakterienstämme heterogen und machen es schwierig, die Wirksamkeit der Probiotika abzuschätzen [38]. Zwei randomisierte placebokontrollierte Studien untersuchten die Wirksamkeit von Bifido-fermentierter Milch (*Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium bifidum* und *Lactobacillus acidophilus*) zur Remissionsinduktion [43, 44]. Das gepoolte RR für beide Studien betrug 2,70 (95%-CI: 0,47–15,33) und ergab somit keinen signifikanten Effekt von Bifido-fermentierter Milch auf die Remissionsinduktion [38]. VSL#3 besteht aus 4 Bakterienstämmen von *Lactobacillus*, aus 3 von *Bifidobacterium* und aus einem *Streptococcus*stamm. Drei randomisierte kontrollierte Studien ergaben in einer gepoolten Analyse einen signifikanten Benefit für das Erreichen einer Remission mit einem RR 1,69 (95%-CI: 1,17–2,43) [38, 45–47].

Eine gute Evidenz existiert für VSL#3 für die Erhaltung einer Remission bei Patienten mit einer Pouchitis nach Anlage einer ileoanal Pouchanastomose bei CU. Pouchitis ist die häufigste Komplikation nach einer Pouch-Operation. Sie hat eine kumulative postoperative Häufigkeit nach 1, 5 und 10 Jahren von 15 %, 36 % und 46 % [48]. Eine Metaanalyse von 3 randomi-

sierten placebokontrollierten Studien ergab einen signifikanten Effekt von VSL#3 auf die Remissionserhaltung (RR: 0,17; 95%-CI: 0,09–0,33) [38, 49–51].

Bislang existiert keine ausreichende Evidenz für den Einsatz von Probiotika bei MC. Auf eine detailliertere Darstellung der Studiendaten wird daher verzichtet.

■ Therapieempfehlungen für die CU

Von der European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) wurden dazu folgende Therapieempfehlungen in Statements gefasst [6], die auszugsweise wiedergegeben werden.

Proktitis (ECCO-Statement 5A)

Ein Gramm Mesalazin-Suppositorien 1× täglich ist die bevorzugte initiale Therapie der milden bis mäßig aktiven Proktitis (Evidence Level [EL] 1b, Recommendation Grade [RG] A). Mesalazin-Einläufe sind eine Alternative (EL 1b, RG B). Suppositorien könnten die Wirksubstanz effektiver an die Rektumschleimhaut abgeben und werden besser toleriert als Einläufe (EL 3, RG C). Die Kombination von topischem Mesalazin mit oralem Mesalazin oder topischen Steroiden ist effektiver als eine Therapieform alleine und sollte als Therapieeskalation erwogen werden (EL 1b, RG B). Orales Mesalazin ist weniger effektiv (EL 1b, RG B). Bei einem ungenügenden Ansprechen auf eine 5-ASA-Monotherapie ist es sinnvoll, eine Dosisescalation mit einem topischen Steroid durchzuführen.

Linksseitige Colitis ulcerosa (ECCO-Statement 5B)

Eine linksseitige, mild bis mäßig aktive Colitis ulcerosa sollte initial mit Aminosalizylat-Einläufen 1 g/Tag behandelt werden (EL 1b, RG B) kombiniert mit oralem Mesalazin > 2 g/Tag (EL 1a, RG A). Eine topische Therapie mit Steroiden oder oralem Mesalazin alleine (EL 1a, RG A) sowie eine Monotherapie mit oralem Mesalazin (EL 1a, RG A) ist weniger effektiv als eine Kombination einer oralen mit einer topischen 5-ASA-Therapie. Topisches Mesalazin ist effektiver als topische Steroide (EL 1a, RG A). Eine Therapie mit Kortikosteroiden ist bei sehr hoher Krankheitsaktivität oder als Zweitlinientherapie bei unzureichendem Ansprechen auf 5-ASA indiziert.

Extensive Colitis ulcerosa (ECCO-Statement 5C)

Eine extensive, mild bis mäßig aktive Colitis ulcerosa sollte initial mit oraler 5-ASA > 2 g/Tag (EL 1a, RG A) kombiniert mit topischem Mesalazin – falls toleriert – behandelt werden, um die Remissionsrate zu erhöhen (EL 1b, RG A). Eine Therapie mit Kortikosteroiden ist bei sehr hoher Krankheitsaktivität oder als Zweitlinientherapie bei unzureichendem Ansprechen auf 5-ASA indiziert.

Remissionserhaltung (ECCO-Statement 6D)

Orale 5-ASA ist die Erhaltungstherapie der Wahl bei Patienten, die auf 5-ASA oder Steroide (oral oder rektal) angesprochen haben (EL 1a, RG A). Rektale 5-ASA ist die Erhaltungstherapie der Wahl bei Proktitis und eine Alternative bei linksseitiger Colitis (EL 1b, RG A). Eine Kombination von oraler und rektaler 5-ASA kann als Zweitlinienerhaltungstherapie eingesetzt werden (EL 1b, RG B).

Kombination aus oraler mit topischer 5-ASA-Therapie (ECCO-Statement 6E)

Die effektive Mindestdosis von oralem 5-ASA ist 1,2 g/Tag (EL 1a, RG A). Für die rektale Therapie beträgt sie 3 g/Woche aufgeteilt auf Einzeldosen, um suffizient eine Remission aufrechtzuerhalten. Die Dosis kann entsprechend der Effektivität individuell gestaltet werden und in einigen Fällen sind höhere Dosen und/oder eine topische 5-ASA-Therapie erforderlich (EL 5, RG D).

Probiotika (ECCO-Statement 6G)

E. coli Nissle ist eine effektive Alternative zu 5-ASA in der Remissionserhaltung (EL 1b, RG A).

■ Therapieempfehlungen für Morbus Crohn

Es wurden Vorschläge für den Einsatz von sowohl topisch als auch systemisch wirkenden Kortikosteroiden von der ECCO veröffentlicht [8]. Entscheidend ist hier vor allem die Lokalisation des Befalles des Darms im Rahmen des Morbus Crohn.

Ileozökaler BefallMilde Aktivität (ECCO-Statement 5A)

Budesonid 9 mg täglich *per os* ist die bevorzugte Therapie (EL 2a, RG B). Der Benefit von Mesalazin ist limitiert (EL 1a, RG B).

Moderate Aktivität (ECCO-Statement 5B)

Die Therapie der Wahl ist Budesonid 9 mg täglich *per os* (EL 1a, RG A). Auch die systemische Gabe von Kortikosteroiden ist möglich (EL 1a, RG A).

Hohe Aktivität (ECCO-Statement 5C)

Die initiale Therapie sollte die Gabe von systemisch wirksamen Glukokortikoiden sein, entweder *per os* oder intravenös (EL 1a, RG A).

Kolonischer Befall (ECCO-Statement 5D)

Der frühzeitige Einsatz von systemischen Steroiden ist gerechtfertigt, da die topisch wirksame Therapie besonders bei Befall von distalen Kolonabschnitten keine Rolle spielt (EL 1b, RG A). Lediglich bei sehr proximalem Befall des Kolons kann Budesonid verwendet werden.

Extensiver Befall (ECCO-Statement 5E)

Bei einem Befall von sowohl Dünn- als auch Dickdarm (> 100 cm) sind systemische Kortikosteroide die Therapie der Wahl. Zusätzlich sollte ein frühes Einsetzen von konkomitanten Immunmodulatoren überlegt werden (EL 5, RG D).

Befall des oberen Gastrointestinaltrakts (ECCO-Statement 5G)

Bei Befall von Ösophagus und/oder Magen kann neben einer Therapie mit Protonenpumpenhemmern eine Gabe von systemischen Glukokortikoiden notwendig sein (EL 5, RG D). Eine weitere Kombination mit Thiopurinen oder Methotrexat ist möglich (EL 4, RG D).

■ Relevanz für Praxis und Fragen

- Bei mildem bis moderatem ileozökalem Morbus Crohn ist Budesonid 9 mg die bevorzugte Therapie zur Remissionsinduktion. Die Wirksamkeit von 5-Aminosalizylsäure (5-ASA) ist limitiert. Bei schwerem Verlauf ist eine systemische Glukokortikoid-Therapie indiziert.
- Bei kolonischem Morbus Crohn (MC) und MC des oberen Gastrointestinaltraktes wird eine systemische Glukokortikoid-Therapie zur Remissionsinduktion bevorzugt.
- Die Therapie der Wahl einer mild bis mäßig aktiven Colitis ulcerosa (CU) ist 5-ASA. Je nach Ausdehnung entweder als topische oder orale Applikation oder als Kombination beider. Bei unzureichendem Ansprechen auf 5-ASA sollte mit systemischen Kortikosteroiden behandelt werden.
- 5-ASA ist die Therapie der Wahl zur Remissionserhaltung bei Ansprechen auf 5-ASA bzw. Kortison.
- *E. coli* Nissle ist eine effektive Alternative zu 5-ASA in der Remissionserhaltung der CU.
- Keine Form der Kortison-Therapie ist zur Remissionserhaltung und somit zur Dauertherapie geeignet!

1. Welche Aussage zur Behandlung von MC trifft zu?

- a) Die initiale Behandlung eines milden ileozökalen MC sollte mit Budesonid 9 mg täglich erfolgen.
- b) Ein schwerer MC-Schub wird primär mit 5-ASA anbehandelt.
- c) Kortikosteroide sollen zur Remissionserhaltung bei MC eingesetzt werden.
- d) Budesonid *per os* zeigt eine gute Wirkung im distalen Kolon.

2. Wie sollte eine mild bis mäßig aktive linksseitige CU am besten medikamentös ersttherapiert werden?

- a) Budesonid 9 mg
- b) Aprednisolon 1 mg/kg KG
- c) 5-ASA-Klysma + 5-ASA oral
- d) Budesonid Rektalschaum

3. Welche Aussage zu Probiotika ist falsch?

- a) VSL#3 ist eine etablierte Therapie der Remissionserhaltung bei Pouchitis.
- b) *E. coli* Nissle kann für die Remissionserhaltung bei CU verwendet werden.
- c) *E. coli* Nissle ist geeignet für die Remissionsinduktion bei extensiver CU.
- d) Probiotika haben derzeit keine Evidenz in der Therapie des MC.

Lösung siehe Impressum

■ Interessenkonflikt

WE: kein Interessenkonflikt.

GN: Honorare von Abbott/Abbvie und MSD für Beratertätigkeit und Vorträge; Honorare von Merck für Vortragstätigkeit.

Literatur:

- 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.e42–54.e42.
- 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.
- 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.
- Thia KT, Loftus EV, Sandborn WJ, et al. An update on the epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 3167–82.
- Dignass A, Eliakim R, Magro F, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 2012; 6: 965–90.
- Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohns Colitis* 2012; 6: 991–1030.
- Van Assche G, Dignass A, Panes J, et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 7–27.
- 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.
- Gross V. Topical therapy. *Dig Dis* 2012; 30 (Suppl 3): 92–9.
- Ford AC, Achkar JP, Khan KJ, et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 601–16.
- Feagan BG, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (10): CD000543.
- Bebb JR, Scott BB. How effective are the usual treatments for ulcerative colitis? *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 143–9.
- Kane SV, Bjorkman DJ. The efficacy of oral 5-ASAs in the treatment of active ulcerative colitis: a systematic review. *Rev Gastroenterol Disord* 2003; 3: 210–8.
- Kamm MA, Sandborn WJ, Gassull M, et al. Once-daily, high-concentration MMX mesalamine in active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007; 132: 66–75.
- Kruis W, Kiudelis G, Rác I, et al. Once daily versus three times daily mesalazine granules in active ulcerative colitis: a double-blind, double-dummy, randomised, non-inferiority trial. *Gut* 2009; 58: 233–40.
- Leifeld L, Pfützer R, Morgenstern J, et al. Mesalazine granules are superior to Eudragit-L-coated mesalazine tablets for induction of remission in distal ulcerative colitis – a pooled analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 1115–22.
- Lichtenstein GR, Kamm MA, Sandborn WJ, et al. MMX mesalazine for the induction of remission of mild-to-moderately active ulcerative colitis: efficacy and tolerability in specific patient subpopulations. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 1094–102.
- Nikfar S, Rahimi R, Rezaie A, et al. A meta-analysis of the efficacy of sulfasalazine in comparison with 5-aminosalicylates in the induction of improvement and maintenance of remission in patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 1157–70.
- Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, et al. Rectal 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (1): CD004115.
- Safdi M, DeMicco M, Sninsky C, et al. A double-blind comparison of oral versus rectal mesalamine versus combination therapy in the treatment of distal ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1867–71.
- Marteau P, Probert CS, Lindgren S, et al. Combined oral and enema treatment with Pentasa (mesalazine) is superior to oral therapy alone in patients with extensive mild/moderate active ulcerative colitis: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Gut* 2005; 54: 960–5.
- Feagan BG, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (10): CD000544.
- Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, et al. Rectal 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (11): CD004118.
- Ford AC, Khan KJ, Sandborn WJ, et al. Efficacy of topical 5-aminosalicylates in preventing relapse of quiescent ulcerative colitis: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 513–9.
- Hanauer SB, Strömberg U. Oral pentasa in the treatment of active Crohn's disease: A meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 379–88.
- Tromm A, Bunganič I, Tomsová E, et al. Budesonide 9 mg is at least as effective as mesalamine 4.5 g in patients with mildly to moderately active Crohn's disease. *Gastroenterology* 2011; 140: 425.e421–434.e421.
- Dahlstrom K, Edsbacker S, Kallen A. Rectal pharmacokinetics of budesonide. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 49: 293–8.
- Edsbacker S, Larsson P, Wollmer P. Gut delivery of budesonide, a locally active corticosteroid, from plain and controlled-release capsules. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 1357–62.
- Edsbacker S, Bengtsson B, Larsson P, et al. A pharmacoscintigraphic evaluation of oral budesonide given as controlled-release (Entocort) capsules. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 525–36.
- Greenberg GR, Feagan BG, Martin F, et al. Oral budesonide for active Crohn's disease. Canadian Inflammatory Bowel Disease Study Group. *N Engl J Med* 1994; 331: 836–41.
- Rutgeerts P, Löfberg R, Malchow H, et al. A comparison of budesonide with prednisone for active Crohn's disease. *N Engl J Med* 1994; 331: 842–5.
- Summers RW, Switz DM, Sessions JT, et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology* 1979; 77: 847–69.
- Malchow H, Ewe K, Brandes JW, et al. European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology* 1984; 86: 249–66.
- Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; preliminary report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1954; 2: 375–8.
- Prantera C, Viscido A, Biancone L, et al. A new oral delivery system for 5-ASA: preliminary clinical findings for MMX. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 421–7.
- Sandborn WJ, Travis S, Moro L, et al. Once-daily budesonide MMX® extended-release tablets induce remission in patients with mild to moderate ulcerative colitis: results from the CORE I study. *Gastroenterology* 2012; 143: 1218.e2–1226.e2.
- Travis SP, Danese S, Kupcinskas L, et al. Once-daily budesonide MMX in active, mild-to-moderate ulcerative colitis: results from the randomised CORE II study. *Gut* 2014; 63: 433–41.
- Jonkers D, Penders J, Masclee A, et al. Probiotics in the management of inflammatory bowel disease: a systematic review of intervention studies in adult patients. *Drugs* 2012; 72: 803–23.
- Food and Agriculture Organization of the United Nations WHO. Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. Report of a joint FAO/WHO expert consultation on evaluation of health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. 2001. http://www.who.int/foodsafety/publications/fs_management/en/probiotics.pdf [gesehen 27.03.2014].
- Kruis W, Schütz E, Frick P, et al. Double-blind comparison of an oral Escherichia coli preparation and mesalazine in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 853–8.
- Rembacken BJ, Snelling AM, Hawkey PM, et al. Non-pathogenic Escherichia coli versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomised trial. *Lancet* 1999; 354: 635–9.
- 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.
- Ishikawa H, Akedo I, Umesaki Y, et al. Randomized controlled trial of the effect of bifidobacteria-fermented milk on ulcerative colitis. *J Am Coll Nutr* 2003; 22: 56–63.
- Kato K, Mizuno S, Umesaki Y, et al. Randomized placebo-controlled trial assessing the effect of bifidobacteria-fermented milk on active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1133–41.
- Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM, et al. Low-dose balsalazide plus a high-potency probiotic preparation is more effective than balsalazide alone or mesalazine in the treatment of acute mild-to-moderate ulcerative colitis. *Med Sci Monit* 2004; 10: P1126–P1131.
- Sood A, Midha V, Makharia GK, et al. The probiotic preparation, VSL#3 induces remission in patients with mild-to-moderately active ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 1202–9.
- Tursi A, Brandimarte G, Papa A, et al. Treatment of relapsing mild-to-moderate ulcerative colitis with the probiotic VSL#3 as adjunctive to a standard pharmaceutical treatment: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2218–27.
- Penna C, Dozois R, Tremaine W, et al. Pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis occurs with increased frequency in patients with associated primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1996; 38: 234–9.
- Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, et al. Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000; 119: 305–9.
- Gionchetti P, Rizzello F, Helwig U, et al. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2003; 124: 1202–9.
- Mimura T, Rizzello F, Helwig U, et al. Once daily high dose probiotic therapy (VSL#3) for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis. *Gut* 2004; 53: 108–14.

**Dr. med. Wolfgang Eigner**

2007–2013 Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Universität Wien. 2013 Ablegung der mündlichen kommissionellen Prüfung zum Thema „Bone microarchitecture in high-risk patients with Crohn's disease“. Seit 2013 Assistenzarzt an der Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien. Wissenschaftliche Tätigkeiten in der Arbeitsgruppe für chronisch entzündliche Darmerkrankungen.

Ao. Univ.-Prof. Dr. Gottfried Novacek

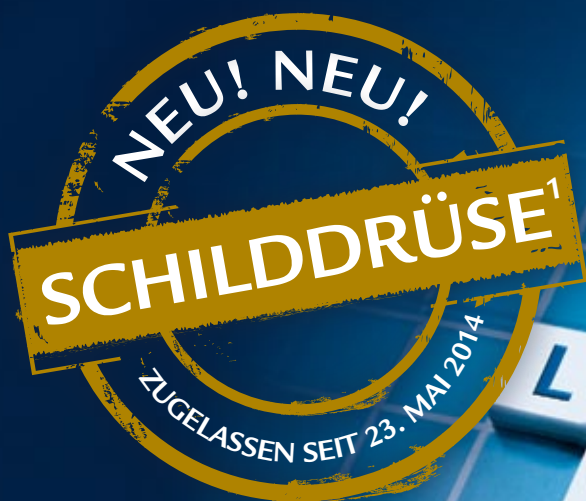
1987 Promotion zum Dr. med. univ. an der Universität Wien, 1994 Facharzt für Innere Medizin, 1997 Facharzt für Gastroenterologie und Hepatologie, 1999 Habilitation. Seit 1987 an der Klinischen Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien. Seit 2007 nationaler Repräsentant für Österreich bei der European Crohn's and Colitis Organisation. Seit 2011 Leiter der Arbeitsgruppe für chronisch entzündliche Darmerkrankungen der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie.





Science For A Better Life

Evidenz. Erfahrung. Effektivität.



Fachkurzinformation siehe Seite 36

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

Chirurgische Therapie kolorektaler Lebermetastasen

N. C. Nüssler, K. Beaumont, T. Klier, M. Schenck

Kurzfassung: Nur die komplette Entfernung aller Metastasen kann bei Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen zu einer langfristigen Lebensverlängerung und bei bis zu 20 % der Behandelten sogar zur Heilung führen. Multimodale Therapiekonzepte und der Einsatz radikaler Resektionsverfahren, die ausführlich erläutert werden, erlauben inzwischen einen derartigen kurativen Therapieansatz auch bei ausgedehnter oder bilobärer Metastasierung. Eine Hürde bleibt allerdings die Einschätzung der Resektabilität, die ausgewiesener Expertise in der hepatobiliären Chirurgie bedarf. Um möglichst vielen Patienten mit kolorektalem Karzinom eine Chance auf langfristiges Überleben auch im metastasierten Sta-

dium zu ermöglichen, ist die enge interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Gastroenterologen, Onkologen und Chirurgen zwingend.

Schlüsselwörter: Kolorektales Karzinom, Lebermetastasen, Leberresektion

Abstract: Surgical Therapy of Colorectal Liver Metastases. Complete resection of all metastases is the only chance for cure for patients with colorectal liver metastases. Therefore, liver resection has become the treatment of choice in these patients. Advances in neoadjuvant therapy and hepatobiliary surgery have rendered more

patients eligible for resection, and even bilateral or recurrent metastases are no longer considered a contraindication for surgical therapy. However, the determination of technical and functional resectability of liver metastases remains challenging and requires longstanding expertise in the area of hepatobiliary surgery. In order to provide optimal results for patients with metastasized colorectal cancer, a multidisciplinary effort is required, including surgery, chemotherapy and interventional radiology. **J Gastroenterol Hepatol Erkr 12 (4): 12–6.**

Key words: colorectal cancer, liver metastases, liver resection

■ Einleitung

Mehr als die Hälfte aller Patienten mit kolorektalem Karzinom entwickelt im Laufe der Erkrankung Lebermetastasen. Allein in Deutschland entspricht dies rund 30.000 Patienten jährlich [1]. Eine komplette Entfernung der Metastasen führt zu einer Verlängerung des Überlebens und bei etwa 20 % der Operierten sogar zur Heilung. Daher ist die Resektion der Metastasen zur Therapie der Wahl geworden.

In der aktuellen S3-Leitlinie zur Behandlung des kolorektalen Karzinoms wird dementsprechend bei resektablen Lebermetastasen die operative Entfernung empfohlen [2]. Diese so klar und eindeutig erscheinende Empfehlung setzt allerdings eine der schwierigsten Entscheidungen in der Therapie von Lebermetastasen voraus: die Einschätzung der Resektabilität. Galten vor Jahren lediglich einzelne oder auf einen Leberlappen beschränkte Metastasen als resektabel, so haben der Einsatz multimodaler Therapiekonzepte und die Fortschritte der hepatobiliären Chirurgie inzwischen erfolgreiche Resektionen auch bei bilobären oder multiplen Metastasen möglich gemacht. Damit ließe sich der Anteil jener Patienten, denen der kurative Ansatz der Operation angeboten werden kann, von derzeit 15–20 % auf 30–40 % steigern [3–6].

Die dafür notwendigen intensivierten perioperativen Therapiemaßnahmen sowie die neu entwickelten chirurgischen Techniken werden nachfolgend beschrieben.

■ Resektabilität von Lebermetastasen

Die Einschätzung der Resektabilität von Lebermetastasen ist von elementarer Bedeutung für die Prognose der Patienten, denn hier werden die Weichen für eine kurative oder palliativ-

ve Therapie gestellt (Abb.1). Lange Zeit galten multiple Lebermetastasen, ein Befall beider Leberlappen oder auch extrahepatisches Tumorwachstum, z. B. resektable Lungenmetastasen, als Hinweis auf ein chirurgisch nicht mehr therapierbares, fortgeschrittenes Stadium der Erkrankung. Inzwischen ist jedoch klar geworden, dass auch in diesen Situationen nach vollständiger Resektion (R0-Resektion) aller Tumormanifestationen noch 5-Jahres-Überlebensraten von 30 % erreicht werden können [5–8]. Diese Patienten können damit durchaus als kurativ therapierbar eingeschätzt werden.

Vergleichbare Fortschritte gelten auch für Rezidivmetastasen: Eine erneute Leberresektion bei Rezidiv-Lebermetastasen ist sowohl bezüglich der perioperativen Morbidität und Letalität als auch in Hinsicht auf 5-Jahres-Überlebensraten von 20–49 % dem hepatischen Primäreingriff vergleichbar [9].

Technische und funktionelle Resektabilität

Die Resektabilität von Lebermetastasen richtet sich daher heute nur noch danach, ob die vollständige Entfernung des Tumorgewebes (sog. technische Resektabilität) bei gleichzeitigem Erhalt eines funktionell ausreichenden Restlebertumens möglich ist. Ausreichend bedeutet hierbei, dass die Restleber in der Lage sein muss, postoperativ zu regenerieren und zu hypertrophieren, um damit dauerhaft das Lebervolumen wiederzuerlangen, das für den individuellen Patienten notwendig ist (sog. funktionelle Resektabilität).

Während die technische Resektabilität vom Erfahrenen mittels CT und/oder MRT präoperativ sehr verlässlich eingeschätzt werden kann, stellt die Beurteilung der funktionellen Resektabilität, also die Bestimmung der notwendigen Größe des Restlebertumens, den schwierigsten Schritt dar. Das unbedingt zu erhaltende Restlebertumens ist nicht bei allen Patienten gleich groß, sondern abhängig von Art und Ausmaß der Leberresektion sowie von evtl. vorangegangener Schädigung der Leber, z. B. durch Chemotherapie oder Alkoholabusus [10].

In Mitteleuropa muss bei den meisten Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen von einer gewissen Vorschädigung der Leber ausgegangen werden. Das Ausmaß der Schädigung und die damit verbundene Reduktion der Regenerationsfähig-

Eingelangt am 12. Mai 2014; angenommen nach Revision am 16. Juni 2014

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeralchirurgie und endokrine Chirurgie, Klinikum Neuperlach, Städtisches Klinikum München, Deutschland

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Natascha C. Nüssler, Klinik für Allgemein-, Viszeralchirurgie und endokrine Chirurgie, Klinikum Neuperlach, Städtisches Klinikum München GmbH, D-81737 München, Oskar-Maria-Graf-Ring 51; E-Mail: natascha.nuessler@klinikum-muenchen.de

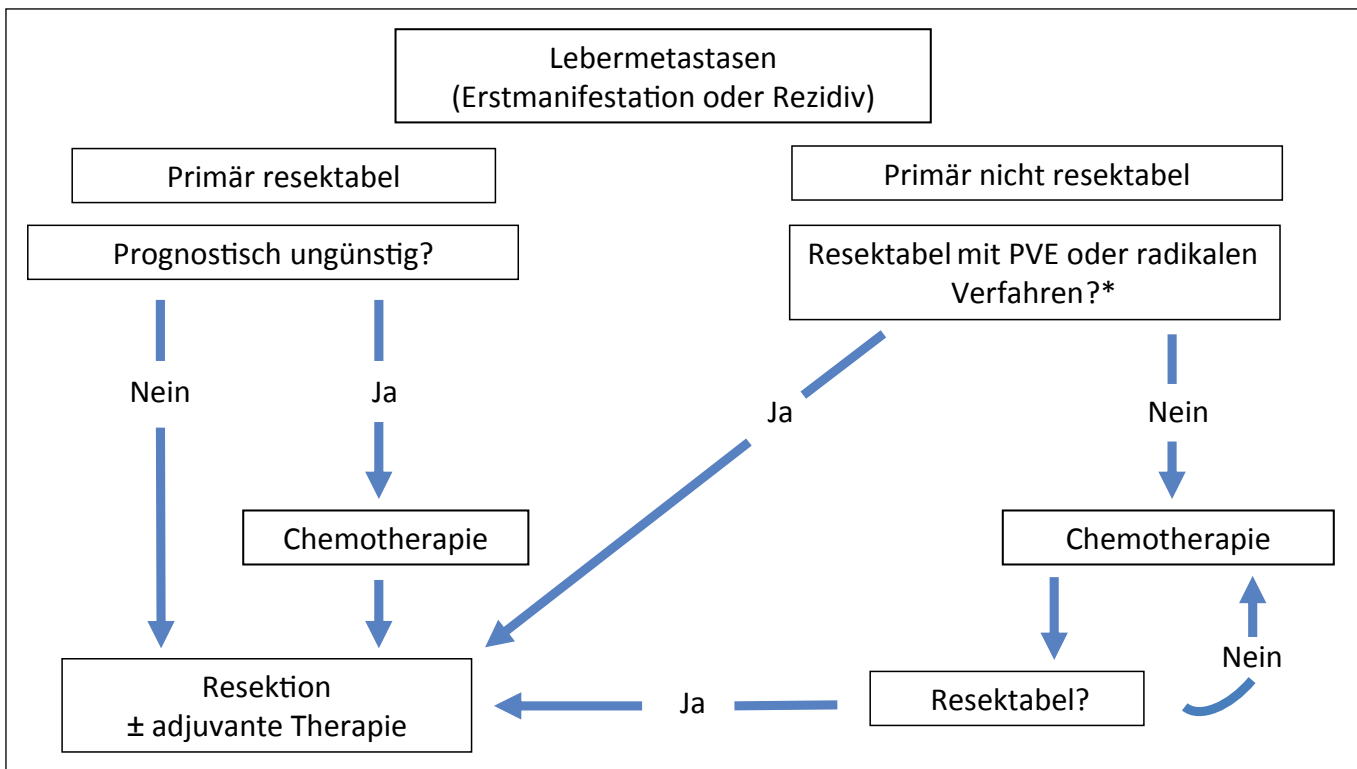


Abbildung 1: Differenzierte Therapie kolorektaler Lebermetastasen. Nachdruck aus [Natascha C. Nüssler, Thomas Klier: Strategien zur Steigerung der Resektabilität von kolorektalen Lebermetastasen. Journal Onkologie 2010; 7: 360-4.] mit Genehmigung von RS Media. * PVE: portalvenöse Embolisierung; radikale Verfahren: erweiterte Resektion, zweizeitige Resektion, ALPPS

keit der Leber abzuschätzen, ist äußerst schwierig, denn bislang gibt es keine dynamischen Untersuchungsverfahren, die eine verlässliche Aussage über die Regenerationskapazität der Restleber erlauben.

Bei lebergesunden Patienten kann grundsätzlich eine postoperative Regeneration des Organs bereits dann erwartet werden, wenn allein $\frac{1}{4}$ des ursprünglichen Lebervolumens erhalten bleibt. Ist die Leber indessen vorgeschädigt, sind bis zu 40 % des verbleibenden Organvolumens notwendig, um eine postoperative Leberinsuffizienz zu vermeiden. Bei Patienten mit Leberzirrhose kann eine Resektion nur noch im Stadium Child A durchgeführt werden, denn dabei müssen sogar > 60 % der Leber erhalten bleiben, damit sie regenerierbar bleibt [10].

Um auch bei eingeschränkter funktioneller Resektabilität größere Leberresektionen durchführen zu können, ist eine Vorbehandlung notwendig. Sie hat das Ziel, das Volumen der Restleber zu vergrößern und damit die Erholungsfähigkeit der Leber zu verbessern. Die hierfür zur Verfügung stehenden Möglichkeiten werden im nachfolgenden Abschnitt erläutert.

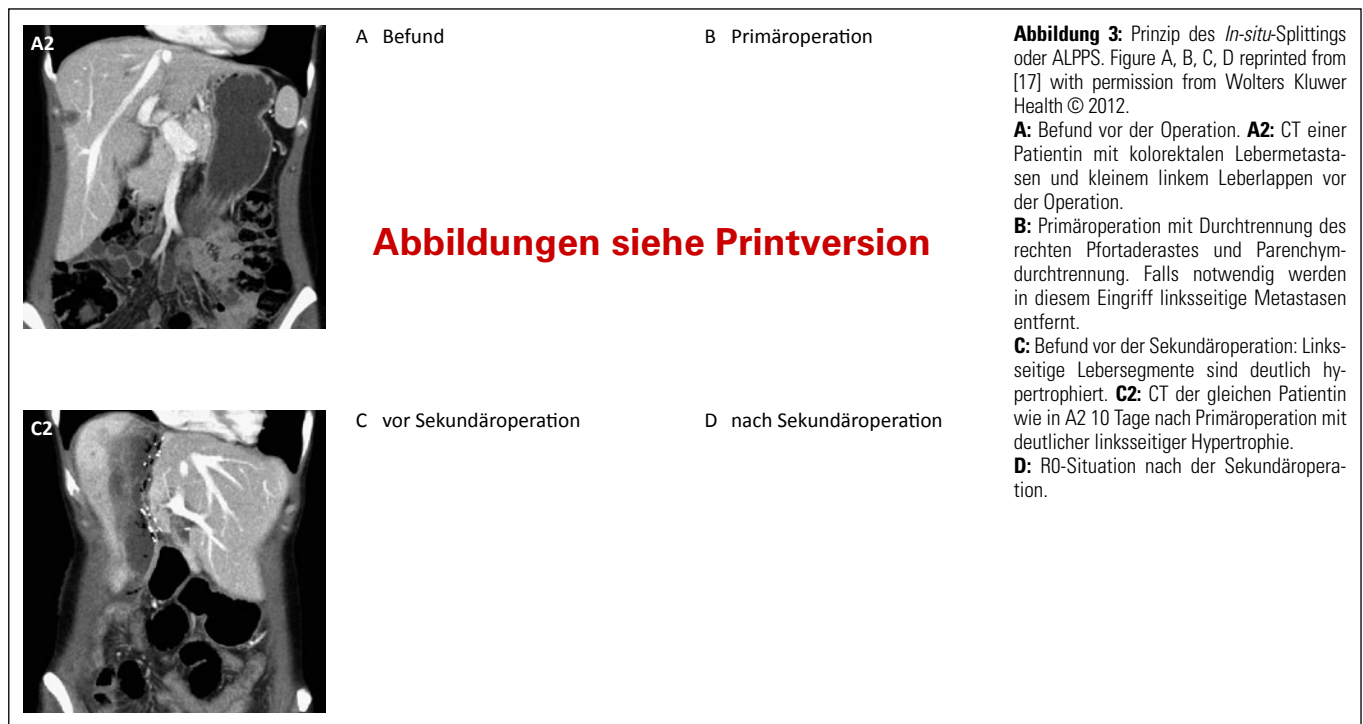
Eine andere Möglichkeit ist die mehrzeitige Resektion, bei der die Metastasen in mehreren Eingriffen schrittweise entfernt werden. Bei diesem Vorgehen ist eine Erholung der Restleber auch bei geringer Regenerationskapazität möglich, weil bei jeder Operation nur wenig Lebergewebe entfernt wird. Bei ausgedehnter Metastasierung und fraglicher technischer Resektabilität kann außerdem eine neoadjuvante Chemotherapie zur Verkleinerung der Metastasen eingesetzt werden, um ein Stadium der lokalen Resektabilität zu erreichen [3–5]. Dazu sollte entsprechend der S3-Leitlinie primär die effektivste jeweils verfügbare Kombinationstherapie angewandt werden.

Hinsichtlich der Dauer der präoperativen Therapie herrscht Einigkeit, dass ein Zeitraum von 2–4 Monaten möglichst nicht überschritten werden soll. Das Therapieziel ist die Resektabilität, nicht aber das Erreichen einer bildgebenden kompletten Remission [2]. Nicht zu unterschätzen ist dabei die mit der Chemotherapie assoziierte Hepatotoxizität, die bei der Einschätzung der funktionellen Resektabilität mitbedacht werden muss [11].

Die Entscheidung über das optimale Vorgehen im Einzelfall bedarf daher einer ausgewiesenen Expertise im Bereich der hepatobiliären Chirurgie. Dementsprechend wird in der S3-Leitlinie zur Behandlung des kolorektalen Karzinoms gefordert, dass die Resektabilität von Metastasen durch einen in der Metastasenchirurgie erfahrenen Chirurgen beurteilt wird (Abb. 1). Leider wird in der Realität jedoch nur ein kleiner Teil der Patienten mit Lebermetastasen einem hepatobiliären Chirurgen oder einem interdisziplinären Tumorboard vorgestellt. Ohne Einbindung eines hepatobiliären Chirurgen in die Therapieentscheidung können vor allem ausgedehnte und/oder bilobäre Lebermetastasen irrtümlich für nicht resektabel gehalten werden. Dem Patienten würde in solchem Fall eine kurative Therapieoption vorenthalten [12].

■ Vergrößerung des Restlebervolumens

Je weniger Lebergewebe nach einer Resektion verbleibt, desto größer ist das Risiko einer postoperativen Leberinsuffizienz. Unterschreitet das Volumen der Restleber eine kritische Größe, bleibt die Hypertrophie und damit die Regeneration gänzlich aus. Die Gründe dafür liegen vermutlich sowohl in der relativen Hyperperfusion als auch in der unzureichenden Produktion hepatotropher Substanzen durch die Zellen der Rest-



leber [13]. Dagegen kann eine präoperative Vergrößerung der Restleber durch die damit verbundene Erhöhung der funktionellen Kapazität das Risiko einer postoperativen Leberinsuffizienz vermindern.

Erreichen lässt sich eine präoperative Vergrößerung der Restleber durch selektiven Verschluss des kontralateralen Pfortaderastes. Der Verschluss der Pfortader führt zur Atrophie der dazugehörigen Lebersegmente und zur kompensatorischen Hypertrophie der restlichen Lebersegmente [14]. Bereits 1990 hatte der japanische Chirurg Makuuchi erkannt, dass dieses Verfahren zur präoperativen Vergrößerung der voraussichtlich verbleibenden Restleber eingesetzt werden kann [15].

Inzwischen gehört das Verfahren zum Standardvorgehen zur Risikominderung vor erweiterten Leberresektionen [10, 16]. Der Verschluss der Pfortader erforderte ursprünglich eine offene chirurgische Pfortaderligatur, inzwischen wird die Pfortader meist perkutan interventionell embolisiert (Abb. 2 unter <http://www.journalonko.de/aktuellview.php?id=2111>, siehe Abb. 2). Die offene chirurgische Pfortaderligatur ist fast nur noch den zweizeitigen Leberresektionen vorbehalten. Die Hypertrophie des kontralateralen Leberlappens nach Pfortaderembolisation ist innerhalb von 3–4 Wochen nach portalvenöser Embolisation weitgehend abgeschlossen, sodass anschließend die Leberresektion erfolgen kann (Abb. 2 unter <http://www.journalonko.de/aktuellview.php?id=2111>, siehe Abb. 2) [10].

■ Zweizeitige Leberresektionen

Zweizeitige Leberresektionen verteilen den zu erwartenden Parenchymverlust auf 2 aufeinanderfolgende Operationen und ermöglichen so die Regeneration der Restleber zwischen den Eingriffen. Zusätzlich wird mittels Pfortaderligatur während der ersten Operation eine Hypertrophie der verbleibenden Restleber induziert. Dazu werden während der ersten Operation alle Metastasen des linken Leberlappens mit möglichst

geringem Parenchymverlust entfernt und zusätzlich der rechte Pfortaderast ligiert. Nachdem der linke, nun metastasenfremde Leberlappen hypertrophiert ist, kann nach einem Intervall von ca. 3–4 Wochen die rechtsseitige Leberteilektomie erfolgen (Abb. 2 unter <http://www.journalonko.de/aktuellview.php?id=2111>, siehe Abb. 2) [10, 16].

Diese Vorgehensweise wird vor allem bei bilateralen Lebermetastasen eingesetzt, deren Entfernung einen sehr großen Parenchymverlust bedeuten würde. So wird bei ausgewählten Patienten trotz ausgedehnter Metastasierung eine komplette Entfernung der Metastasen möglich.

ISS oder ALPPS

Eine neue Variante der zweizeitigen Resektion ist das 2012 erstmals beschriebene ISS (*In-situ-Splitting*) bzw. ALPPS (Associating Liver Partition with Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy) [17]. Bei dieser Technik wird im ersten Operationsschritt eine offene, rechtsseitige Pfortaderligatur durchgeführt. Zusätzlich wird das Parenchym entlang der geplanten Resektionslinie zwischen rechtem und linkem Leberlappen komplett durchtrennt. Dies verstärkt den Effekt der Pfortaderligatur, da jegliche portale Perfusion des rechten Leberlappens unterbunden ist. Beide Leberlappen bleiben danach *in situ*. Nach dem ersten Eingriff kommt es zu einer außerordentlich raschen Hypertrophie des linken Leberlappens. Bereits nach 7–10 Tagen, also erheblich früher als bei der klassischen zweizeitigen Leberresektion, kann dann der zweite Operationsschritt erfolgen, in dem der rechte, partiell devaskularisierte Leberlappen entfernt wird (Abb. 3).

ALPPS ermöglicht ausgedehnte Resektionen auch bei kleiner Restleber. Besonders attraktiv ist das Verfahren bei Patienten, bei denen intraoperativ das Resektionsausmaß ungeplant erweitert werden muss. Hier kann ALPPS helfen, das Risiko einer postoperativen Leberinsuffizienz zu vermindern [17, 18].

Ob ALPPS einen onkologischen Benefit für den Patienten im Vergleich zur klassischen zweizeitigen Leberresektion hat, ist aufgrund der fehlenden Langzeitergebnisse bislang noch unklar. Auch ist der Mechanismus der raschen Volumenzunahme des linken Leberlappens nicht vollständig verstanden. Und während die ersten Erfahrungsberichte über eine deutlich erhöhte Komplikations- und Letalitätsrate nach ALPPS berichtet haben, so scheint dies der Lernkurve dieser sehr komplexen Prozedur geschuldet. Denn die inzwischen erhobenen Daten der ersten 200 Patienten des internationalen ALPPS-Registers zeigen, dass die Komplikations- und Letalitätsraten nach ALPPS denen nach anderen komplexen Leberresektionen vergleichbar sind.

■ Lokal ablative Verfahren

Lokal ablative Verfahren wie die Radiofrequenzablation (RFA) oder die Mikrowellenablation (MWA) zerstören Tumorgewebe durch Induktion einer Koagulationsnekrose. Dazu wird eine Sonde unter Ultraschallkontrolle in der Metastase platziert und das Tumorgewebe über hochfrequenten Wechselstrom bzw. hochfrequente Mikrowellen erhitzt. Die Platzierung der Sonde kann sowohl perkutan interventionell als auch intraoperativ durch direkte Punktion der Leber erfolgen. Damit ist der Einsatz der lokal ablativen Verfahren sowohl als alleinige Therapie als auch intraoperativ in Kombination mit einer Leberresektion möglich [19–22]. Limitierender Faktor ist die Größe der Metastasen. So können bislang nur Metastasen mit einem max. Durchmesser von 6 cm sicher ablatiert werden. Mit steigendem Durchmesser der Metastasen steigen die lokalen Rezidivraten deutlich an [21].

Als alleinige Therapie bietet sich die Ablation bei Patienten mit sehr hohem Operationsrisiko und jenen mit zentral lokalisierten Metastasen an. Kandidaten für interventionelles Vorgehen sind sowohl Patienten mit Rezidivmetastasen nach erweiterten Leberresektionen als auch Patienten mit deutlich eingeschränkter Leberfunktion. Besonders attraktiv ist der intraoperative Einsatz der RFA oder MWA in Kombination mit einer Leberresektion, da durch die Kombination beider Verfahren das Ausmaß der Resektion verringert werden kann. Die Ablation bietet sich außerdem als alleinige Therapie an, wenn sich Lebermetastasen intraoperativ überraschend als nicht resektabel erweisen [19–21].

■ Relevanz für die Praxis und Fragen

Eine Chance auf langfristiges Überleben besteht für Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen nur durch die komplette Entfernung der Metastasen. Daher gilt die chirurgische Resektion der Metastasen inzwischen als Therapie der Wahl. Durch den Einsatz multimodaler Therapiekonzepte und die Entwicklung neuer radikaler Resektionsverfahren können inzwischen auch Patienten mit ausgedehnter Metastasierung erfolgreich operiert werden (Abb. 1). Die Einbindung hepatobiliärer Chirurgen in die Therapieentscheidung ist unabdingbar, um möglichst vielen Patienten eine kurative Therapieoption zu ermöglichen.

1. Welche 5-Jahres-Überlebensraten können nach vollständiger Entfernung (R0-Resektion) kolorektaler Lebermetastasen erreicht werden?

- a) 10 %
- b) 30 %
- c) 60 %
- d) 90 %

2. Die funktionelle Resektabilität von Lebermetastasen ist

- a) mit CT und/oder MRT gut abzuschätzen.
- b) leichter einzuschätzen als die technische Resektabilität.
- c) bei Patienten mit Leberzirrhose deutlich eingeschränkt.
- d) unabhängig von der Größe des Restlebertumors.

3. Wie kann das Restlebertumor präoperativ vergrößert werden?

- a) Gar nicht
- b) Durch Chemotherapie
- c) Durch fettreiche Nahrung
- d) Durch Pfortaderembolisation oder Pfortaderligatur

4. Wie lange sollte bei primär nicht resektablen Lebermetastasen eine neoadjuvante Chemotherapie durchgeführt werden?

- a) Möglichst kurz, bis zum Erreichen der Resektabilität
- b) 4–6 Monate
- c) 6–9 Monate
- d) Bis zum kompletten Verschwinden der Metastasen

5. Zweizeitige Leberresektionen

- a) können nur bei bilateralen Metastasen durchgeführt werden.
- b) können die Entfernung von Metastasen auch bei eingeschränkter Leberfunktion ermöglichen.
- c) benötigen einen Abstand von mehreren Wochen zwischen den Eingriffen.
- d) können das Risiko einer postoperativen Leberinsuffizienz nicht verringern.

Lösung siehe Impressum

■ Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. Schauer RJ, Löhe F, Jauch KW. Ergebnisse nach Resektion kolorektaler Lebermetastasen. *Viszeralchirurgie* 2004; 39: 98–103.
2. Leitlinienprogramm Onkologie (Dt. Krebsgesellschaft, Dt. Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 1.0, AWMF Registrierungsnummer: 021-007OL. <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien/7.0.html>
3. Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ, et al. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3677–82.
4. Tanaka K, Adam R, Shimada H, et al. Role of chemotherapy in the treatment of multiple colorectal metastases to the liver. *Br J Surg* 2003; 90: 963–9.
5. Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ, et al. Patients with initially unresectable colorectal liver metastases: Is there a possibility of cure? *J Clin Oncol* 2009; 27: 1829–35.
6. Reissfelder C, Rahbari NN, Bejarano LU, et al. Comparison of various surgical approaches for extensive bilateral colorectal liver metas-

tases. Langenbecks Arch Surg 2014; 399: 481–91.

7. Elias D, Sideris L, Pocard M, et al. Results of R0 resection for colorectal liver metastases associated with extrahepatic disease. Ann Surg Oncol 2004; 11: 274–80.

8. Figueras J, Torras J, Valls C, et al. Surgical resection of colorectal liver metastases in patients with expanded indications: a single-center experience with 501 patients. Dis Colon Rectum 2007; 50: 478–88.

9. Petrowsky H, Gonen M, Jarnagin W, et al. Second liver resections are safe and effective treatment for recurrent hepatic metastases from colorectal cancer: a bi-institutional analysis. Ann Surg 2002; 235: 863–71.

10. Clavien PA, Petrowsky H, DeOliveira ML, et al. Medical Progress: Strategies for safer liver surgery and partial liver transplantation. N Engl J Med 2007; 356: 1545–59.

11. Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. J Clin Oncol 2006; 24: 2065–72.

12. Ksienik D, Woods R, Speers C, et al. Patterns of referral and resection among patients with liver-only metastatic colorectal cancer (MCR). Ann Surg Oncol 2010; 12: 3085–93.

13. Efimova EA, Glanemann M, Nussler AK, et al. Changes in serum levels of growth factors in healthy individuals after living related liver donation. Transplant Proc 2005; 37: 1074–5.

14. Rous P, Larimore LD. Relation of the portal blood to liver maintenance. J Exp Med 1920; 31: 609–32.

15. Makuuchi M, Thai BL, Takayasu K, et al. Preoperative portal embolization to increase the safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: a preliminary report. Surgery 1990; 107: 521–7.

16. Wicherts DA, des Haas RJ, Andreani P, et al. Impact of portal vein embolization on long-term survival of patients with primarily unresectable colorectal liver metastases. Br J Surg 2010; 97: 240–50.

17. Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H, et al. Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended resection in small-for-size settings. Ann Surg 2012; 255: 405–14.

18. Schadde E, Ardiles V, Robles-Campos R, et al. Early survival and safety of ALPPS: First report of the international ALPPS Registry. Ann Surg 2014 [in press].

19. Ding J, Jing X, Liu J, et al. Comparison of two different thermal techniques for the

treatment of hepatocellular carcinoma. Eur J Radiol 2013; 82: 1379–84.

20. Stang A, Fischbach R, Teichmann W, et al. A systematic review on the clinical benefit and role of radiofrequency ablation as treatment of colorectal liver metastases. Eur J Cancer 2009; 45: 1748–56.

21. Mulier A, Ni Y, Jamart J, et al. Local recurrence after hepatic radiofrequency coagulation.

Multivariate meta-analysis and review of contributing factors. Ann Surg 2005; 242: 158–71.

22. Abdalla ER, Vauthey JN, Ellis ML, et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver. Ann Surg 2004; 239: 818–25.

Prof. Dr. med. Natascha C. Nüssler

Geboren 1965. Medizinstudium an der Freien Universität Berlin. Weiterbildung zur Fachärztin für Chirurgie, Viszeralchirurgie und Gefäßchirurgie in der Charité, Berlin. 1993–1995 Forschungsaufenthalt an der University of Pittsburgh, USA. 2001–2007 Oberärztin der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Charité, Berlin. Seit 2007 Chefärztin der Klinik für Allgemein-, Viszeralchirurgie und endokrine Chirurgie des Klinikums Neuperlach, Städtisches Klinikum München GmbH. Verheiratet, drei Kinder.



Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 27 und zum Beitrag auf Seite 35

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** Juvenile idiopathische Arthritis: **Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis:** Humira ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis bei Patienten 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 Patienten, die jünger als 2 Jahre sind, wurde Humira nicht untersucht. **Enthesitis-assoziierte Arthritis:** Humira ist zur Behandlung der aktiven Enthesitis-assoziierten Arthritis bei Patienten indiziert, die 6 Jahre und älter sind und die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben. **Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen:** Humira ist indiziert zur Behandlung des schweren 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. **Juvenile idiopathische Arthritis: Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis:** Humira ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis bei Patienten 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 Patienten, die jünger als 2 Jahre sind, wurde Humira nicht untersucht. **Enthesitis-assoziierte Arthritis:** Humira ist zur Behandlung der aktiven Enthesitis-assoziierten Arthritis bei Patienten indiziert, die 6 Jahre und älter sind und die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben. **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 nicht-steroidale 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:** 09/2014

DAS HEPATITIS C VIRUS: MEISTER DER TARNUNG.¹



In der Hepatitis C Therapie verfolgt AbbVie einen patienten-zentrierten Ansatz, um die Lebensqualität von Betroffenen heute und in Zukunft zu verbessern.

Haben Sie Fragen zu Hepatitis C?

Unser Medical Manager, Frau Dr. Marlies Neuhold,
beantwortet Ihnen gerne Ihre Fragen.
Mail: marlies.neuhold@abbvie.com

abbvie

Therapie der chronischen Hepatitis C: Der Beginn einer neuen Ära

A. F. Stättermayer, P. Ferenci, H. Hofer

Kurzfassung: Im letzten Jahrzehnt stellte die Kombination aus pegyliertem Interferon- α (PegIFN- α) und Ribavirin (RBV) die Standardtherapie bei Patienten mit chronischer Hepatitis C dar. Mit der Zulassung der Protease-Inhibitoren Telaprevir und Boceprevir stehen seit 2011 erstmals direkt antiviral wirksame Substanzen („direct-acting antiviral agents“ [DAA]) für die Therapie des HCV-Genotyps 1 zur Verfügung. Zwar konnte hiermit der Therapieerfolg deutlich erhöht werden, gleichzeitig führte die neue Triple-Therapie allerdings auch zu vermehrten Nebenwirkungen und höheren Therapiekosten. Zusätzliche Probleme wie Virusresistenz, Medikamenteninteraktionen und eine hohe Anzahl an täglich einzunehmenden Tabletten erschweren die antivirale Therapie mit Protease-Inhibitoren der ersten Generation. Insbesondere Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung, welche den dringendsten Bedarf für eine antivirale Therapie aufweisen, haben ein hohes Risiko, schwere Nebenwirkungen unter der Triple-Therapie zu entwickeln.

Die Entwicklungen in der Therapie der Hepatitis C sind rasant. So stehen gegenwärtig mit der Zulassung von Sofosbuvir (Sovaldi®, NS5B-Inhibitor), Simeprevir (Olysio®, Protease-Inhibitor) und Daclatasvir (Daklinza®, NS5A-Inhibitor) in Österreich 3 weitere direkt antiviral wirkende Substanzen zur Verfügung, welche in der Kombination bei Genotyp 1 (GT1) und Genotyp 4 (GT4) somit erstmalig eine Interferon-freie Therapie erlauben.

Für die HCV-Genotypen 2 und 3 (GT2, GT3) ist die Interferon-freie Therapie in Form von Sofosbuvir/Ribavirin ebenfalls bereits Realität. Eine Reihe zusätzlicher Substanzen wird in Kürze folgen. Eine Vielzahl von klinischen Studien erbrachte diesbezüglich vielversprechende Ergebnisse. Diese zusätzlichen wirksamen, nebenwirkungsarmen, hocheffektiven und kürzeren Therapien für alle Patienten mit chronischer HCV-Infektion werden in absehbarer Zeit zur Verfügung stehen.

Schlüsselwörter: Chronische Hepatitis C, Direct-acting Antiviral Agents, Sofosbuvir, Simeprevir, Daclatasvir, Sustained Virologic Response

Abstract: Treatment of Chronic Hepatitis C: The Dawn of a New Era. The combination of pegylated interferon- α (PegIFN- α) and ribavirin (RBV) used to be the standard-of-care treatment for patients with chronic hepatitis C in the last decade. With the approval of the first-generation protease inhibitors telaprevir and boceprevir in 2011, the first direct-acting antiviral agents (DAA) were available for the treatment of hepatitis C virus genotype 1 infection. This new protease inhibitor (PI)-based triple regimen increased treatment success, but higher rates of side effects were encountered. Furthermore, emergence of viral resistance, drug-drug interactions and a high pill burden complicated antiviral therapy in the era

of first-generation protease inhibitors. Especially patients with advanced liver disease, who have a high need for antiviral treatment, have a high risk of treatment failure and severe side effects.

Clinical development of new antivirals is emerging fast. Sofosbuvir (Sovaldi®, polymerase inhibitor with pangenotypic activity), simeprevir (Olysio®, protease inhibitor), and daclatasvir (Daklinza®, NS5A-Inhibitor) have been approved recently, and in combination their use enables for the first time interferon-free treatment in HCV genotype 1 and 4 infection. In genotype 2 and 3 infection, interferon-free treatment with the combination of sofosbuvir/ribavirin has also been approved in 2014. A considerable number of additional different DAAs are going to be available in the near future. This will further improve response rates and change the landscape of antiviral therapy of chronic hepatitis C. Besides the available substances, additional DAAs have shown promising results in phase 2 and 3 clinical trials and have the potential to further increase cure rates and simplify treatment regimen for patients with chronic hepatitis C. These highly efficient, good tolerable, and short treatment regimens for HCV will be available soon. **J Gastroenterol Hepatol Erkr 2014; 12 (4): 18–23.**

Key words: chronic hepatitis C, direct-acting antiviral agents, sofosbuvir, simeprevir, daclatasvir, sustained virologic response

■ Einleitung

Die antivirale Therapie mit pegyliertem Interferon- α (PegIFN- α) und Ribavirin (RBV) stellte im letzten Jahrzehnt die Standardtherapie bei Patienten mit chronischer Hepatitis C dar. In Abhängigkeit vom viralen Genotyp konnte damit eine Ausheilung der Virusinfektion („sustained virologic response“ [SVR]) bei 45–50 % (bei Genotyp 1 und 4) und bis zu 80 % (bei Genotyp 2 und 3) der Patienten erzielt werden [1]. Im Jahr 2011 erfolgte die Zulassung der ersten beiden „direct-acting antiviral agents“ (DAA) – der Protease-Inhibitoren (NS3/4A-Inhibitoren) Boceprevir (Victrelis®) und Telaprevir (Incivo®) – zur Therapie der chronischen Hepatitis C mit Genotyp 1. Zusammen mit PegIFN- α und RBV (so genannte Triple-Therapie) konnten die SVR-Raten in den klinischen Phase-III-Studien bei therapienaiven Patienten auf ca. 70 % (25–30 % über der Kontrollgruppe mit dualer Therapie) gesteigert werden [2, 3]. Allerdings sind die SVR-Raten

bei Patienten mit Leberzirrhose sowie Nullrespondern auf die Vortherapie weiterhin unbefriedigend. Zudem gehen die Interferon-basierten Triple-Therapien insbesondere bei Patienten mit Leberzirrhose mit einem starken Nebenwirkungsprofil (Anämie, Sepsis, schwere dermatologische Nebenwirkungen etc.) und somit häufig einem vorzeitigen Therapieabbruch einher [4, 5].

Seit Kurzem stehen mit Sofosbuvir (Sovaldi®), einem nukleosidischen Polymerase-Inhibitor (NS5B-Inhibitor), Daclatasvir (Daklinza®), einem NS5A-Inhibitor, und Simeprevir (Olysio®), einem „second wave“-Protease-Inhibitor, weitere und potentere DAAs zur Therapie der chronischen Hepatitis C zur Verfügung. Es besteht in der Kombination dieser Substanzen somit für Patienten mit HCV-Genotyp-1- und -4-Infektion erstmalig die Möglichkeit einer wirkungsvollen Interferon-freien Therapie [6, 7]. Für Patienten mit HCV-Genotyp 2 und 3 gibt es mit der Kombination von Sofosbuvir und Ribavirin ebenfalls bereits die Möglichkeit einer Interferon-freien Therapie. Daclatasvir besitzt ebenfalls Wirksamkeit bei HCV-Genotyp-3-Infektion.

Neben den „second wave“-Protease-Inhibitoren (NS3/4A-Inhibitoren) ist eine Reihe an (nicht-) nukleosidischen NS5B-Inhibitoren sowie NS5A-Inhibitoren in klinischer Erprobung. Interferon-freie Kombinationstherapien aus mehreren DAAs

Eingelangt am 24. Juni 2014; angenommen nach Revision am 8. September 2014
Aus der Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Österreich

Korrespondenzadresse: Ao. Univ. Prof. Dr. Harald Hofer, Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währingergürtel 18–20;
E-Mail: harald.hofer@meduniwien.ac.at

sind gegenwärtig im Zentrum des Interesses, da diese für Patienten mit Interferon-Intoleranz, Therapieversager auf vorherige Behandlungen bzw. Patienten mit fortgeschrittener (de-kompensierter) Leberzirrhose hoffnungsvolle Therapieoptionen darstellen.

■ Interferon-basierte Triple-Therapien

Triple-Therapien mit Protease-Inhibitoren (NS3/4A-Inhibitoren)

Protease-Inhibitoren (PI) zeigen prinzipiell eine starke antivirale Wirksamkeit. Die neuen so genannten „second-wave“-Protease-Inhibitoren Simeprevir, Faldaprevir, Asunaprevir, Vaniprevir, Danoprevir und ABT-450/r (Paritaprevir) weisen im Vergleich zu den älteren Substanzen Boceprevir und Telaprevir zudem auch ein deutlich besseres Nebenwirkungsprofil sowie einfachere Dosierungsschemata auf. Allerdings haben auch diese Substanzen keine oder nur geringe Wirksamkeit bei GT3 und wie die älteren PI nur eine niedrige Resistenzbarriere (v. a. bei GT1a) [8]. Mit Neceprevir (ACH-2684) und Grazoprevir (MK-5172) befinden sich allerdings bereits pangenotypische Protease-Inhibitoren der zweiten Generation in klinischer Entwicklung, die über höhere Potenz, ein breiteres Wirkspektrum und ein besseres Resistenzprofil verfügen [9].

Simeprevir (SMV)

Simeprevir ist ein „second-wave“-NS3/4A-Protease-Inhibitor. In der Triple-Therapie in Kombination mit PegINF- α /RBV erfolgt die Einnahme 1× täglich mit 150 mg über 12 Wochen. 2 Phase-III-Studien (QUEST-1 [10] und QUEST-2 [11]) bei therapienaiven Patienten mit HCV-Genotyp 1 zeigten ähnli-

che Resultate. Ein SVR₁₂ wurde bei 81 % (QUEST-2) und bei 80 % (QUEST-1) der mit SMV behandelten Patienten erzielt, in der Placebo-Gruppe nur bei 51 % bzw. 50 %.

Bei 86 % bzw. 91 % der SMV-Gruppen konnte die Therapie-dauer auf 24 Wochen verkürzt werden (falls die HCV-RNA < 25 IU/ml zur Woche 4 und negativ zur Woche 12 war). Die Patienten der Placebo-Gruppe wurden alle über 48 Wochen therapiert. In der QUEST-2-Studie (europäische Patienten) waren die SVR₁₂-Raten bei Patienten mit GT1a und 1b vergleichbar (80 % bzw. 82 %), in der QUEST-1-Studie (US-amerikanische Patienten) waren sie bei GT1a- (71 %) niedriger als bei GT1b-Patienten (90 %). Insbesondere GT1a-Patienten mit der Resistenzmutante Q80K zeichneten sich durch einen geringeren Therapieerfolg aus: So war die SVR₁₂-Rate bei Patienten mit Q80K-Polymorphismus nur unwesentlich höher als bei Patienten der Placebo-Gruppe (58 % vs. 55 %). Der Unterschied im Ansprechen in Bezug auf die unterschiedlichen IL28B-Genotypen war bei Patienten, die SMV erhielten, deutlich kleiner (CC: 96 %, TC: 80 %, TT: 58 %) als bei Patienten in der Placebo-Gruppe (CC: 81 %, TC: 41 %, TT: 19 %). Patienten mit fortgeschrittener Leberfibrose (METAVIR: F3 und F4) hatten niedrigere SVR₁₂-Raten als Patienten mit milder Fibrose (66 % vs. 85 %).

In der ATTAIN-Studie wurde SMV mit Telaprevir verglichen und konnte den wesentlichen Vorteil von SMV mit besserer Verträglichkeit, geringeren RBV-induzierten Anämieraten und dem Fehlen der Hautprobleme, wie sie in der Therapie mit Telaprevir auftraten, bestätigen [12]. Die häufigste Nebenwirkung unter SMV war eine milde, transiente Hyperbilirubinämie.

Tabelle 1: Übersicht der zugelassenen und in klinischer Prüfung befindlichen DAAs

Inhibitor-Klasse	Inhibitor	Resistenz-Barriere	Wirksamkeit	Studien-Phase
NS3/4A-Protease-Inhibitoren („first generation“)	Telaprevir	Niedrig/mittel (v. a. GT1a)	Hoch bei GT1 Mittel bei GT2 und GT4 Keine bei GT 3	Zugelassen
	Boceprevir			Zugelassen
	Simeprevir			Zugelassen
	Faldaprevir			Phase 3*
	Asunaprevir			Phase 3
	Vaniprevir			Phase 3
	Paritaprevir			Phase 3**
	Danoprevir			Phase 3
NS3/4A-Protease-Inhibitoren („second generation“)	Grazoprevir	Mittel	Sehr hoch (auch bei GT3)	Phase 2
	Neceprevir			Phase 2
NS5A-Inhibitoren	Daclatasvir	Niedrig	Hoch (pangenotypisch?)	Zugelassen
	Ledipasvir			Phase 3**
	Ombitasvir			Phase 3**
	IDX-719			Phase 2
	MK-8742			Phase 2
Nukleosidische NS5B-Inhibitoren	Sofosbuvir	Mittel/hoch	Hoch (pangenotypisch)	Zugelassen
	Mericitabine			Phase 2*
	VX-135			Phase 2
	IDX-184			Phase 2
Nicht-nukleosidische NS5B-Inhibitoren	Dasabuvir	Niedrig	Mittel/hoch	Phase 3**
	Deleobuvir			Phase 3*
	Lomibuvir			Phase 2
	GS-9669			Phase 2
	BMS-791325			Phase 2

* Entwicklung eingestellt

** Zulassungsantrag gestellt

Im Rahmen der PROMISE-Studie (Phase III) wurde bei Relapsen auf PegINF- α /RBV in der SMV-Gruppe eine deutlich höhere SVR-Rate (79,2 % [n = 106/260]) als in der Placebo-Gruppe (36,1 % [n = 48/133]) [13] erreicht. Insgesamt erreichten 77,2 % (n = 200/259) der mit SMV therapierten Patienten einen „rapid virological response“ (RVR) und bei 92,7 % (n = 241/260) konnte die Gesamttherapiedauer auf 24 Wochen verkürzt werden. Von diesen hatten schließlich 83,0 % (n = 200/241) einen SVR₁₂. Patienten mit GT1a und der Q80K-Mutation zu Therapiebeginn erzielten signifikant niedrigere SVR₁₂-Raten als Patienten mit GT1a ohne Q80K-Mutation (46,7 % [n = 14/30] vs. 78,5 % [n = 62/79]).

Eine antivirale Wirksamkeit von SMV konnte auch bei den HCV-Genotypen 2, 4, 5 und 6 gezeigt werden, allerdings nicht bei HCV-Genotyp 3 [14]. In einer weiteren Phase-III-Studie (RESTORE [15]) für insgesamt 107 GT4-infizierte Patienten (therapienaiv, Relapser, Partial- und Nullresponder) erzielten 65,4 % (n = 70/107) der Patienten einen SVR₁₂. In der Gruppe der naiven Patienten sowie der Relapser hatten immerhin 82,9 % (n = 29/35) bzw. 86,4 % (n = 19/22) einen SVR₁₂. Selbst bei vormaligen Partial- und Nullrespondern konnten noch 60,0 % (n = 6/10) bzw. 40,0 % (n = 16/40) einen SVR₁₂ erreichen.

Faldaprevir (FDV)

Faldaprevir ist ein weiterer „second-wave“-Protease-Inhibitor. In der STARTVerso1-Studie [16] wurden bei Patienten der Verrum-Gruppen höhere SVR₁₂-Raten (80 % [240 mg] bzw. 79 % [120 mg]) als bei Patienten in der Placebo-Gruppe (52 %) erzielt. Auch bei therapieerfahrenen Patienten konnte der Therapieerfolg durch zusätzliche Gabe von FDV deutlich gesteigert werden.

In die STARTVerso3-Studie [17] wurden insgesamt 678 therapieerfahrene Patienten mit GT1 eingeschlossen. Bei Relapsen lag die SVR₁₂-Rate sowohl bei Patienten mit 12-wöchiger als auch mit 24-wöchiger FDV-Gabe bei 70 %. Bei Partialrespondern war die SVR₁₂-Rate mit 58 % (12 Wochen FDV) bzw. 47 % (24 Wochen FDV) und bei Nullrespondern mit 33 % deutlich niedriger. Die Weiterentwicklung von FDV wurde allerdings wegen der enttäuschenden Daten mit einer Interferon-freien Kombination [18] eingestellt.

Triple-Therapien mit NS5A-Inhibitoren

NS5A-Inhibitoren zeichnen sich durch eine hohe antivirale Wirksamkeit und eine pangenotypische Aktivität aus. Die wichtige Rolle des NS5A-Proteins im Rahmen der viralen Replikation („viral assembly“) machen NS5A-Inhibitoren zu einem vielversprechenden Bestandteil für zukünftige Therapie-regime (insbesondere in Kombination mit weiteren DAAs in Interferon-freien Therapieformen). Dennoch ist der exakte Mechanismus der antiviralen Hemmung der NS5A-Inhibitoren derzeit noch nicht genau bekannt.

Der erste NS5A-Inhibitor, der in Europa bereits zugelassen ist, ist Daclatasvir (DCV, Daklinza®). In der COMMAND-1-Studie – einer Phase-IIb-Studie – erzielten 100 % aller therapienaiven GT4- und 64 % aller GT1- (GT1a: 58 %, GT1b: 87 %) infizierten Patienten, die eine Kombination aus DCV 60 mg 1× täglich mit PegINF- α /RBV erhielten, einen SVR₁₂

[19]. Das Nebenwirkungsprofil war vergleichbar mit der Placebo-Gruppe.

Für therapienaive Patienten mit GT2 oder -3 fanden sich in einer weiteren Phase-II-Studie in der Kombination von DCV mit PegINF- α /RBV über 12 oder 16 Wochen höhere SVR-Raten sowohl bei GT2 (83 % vs. 63 %) als auch bei GT3 (69 % bzw. 67 % vs. 59 %) im Vergleich zur Placebo-Gruppe, die insgesamt 24 Wochen Therapie erhielt [20]. Allerdings war der Anteil an Patienten mit Leberzirrhose sehr gering.

Triple-Therapien mit Polymerase-Inhibitoren (NS5B-Inhibitoren)

Innerhalb der NS5B-Inhibitoren unterscheidet man 2 Typen:

- Nukleosidische NS5B-Inhibitoren (z. B. Sofosbuvir)
- Nicht-nukleosidische NS5B-Inhibitoren (z. B. Deleobuvir, Dasabuvir)

Letztere haben ihre Bindungsstelle außerhalb des aktiven Zentrums der Polymerase, was zu einer Konformationsänderung und somit einem Funktionsverlust des Proteins führt.

Von den Polymerase-Inhibitoren wurde nur Sofosbuvir in der Triple-Therapie mit PegINF- α /RBV untersucht. In die NEUTRINO-Studie (Phase III) wurden insgesamt 327 therapienaive Patienten mit HCV-GT1, -4, -5 oder -6 eingeschlossen [21]. Alle erhielten Sofosbuvir in einer Dosis von 400 mg täglich in Kombination mit PegINF- α /RBV über 12 Wochen. Insgesamt hatten 90 % der Patienten (n = 295) einen SVR₁₂ aufzuweisen. Auch Patienten mit GT4 zeigten mit 98 % SVR₁₂ ein sehr gutes Ansprechen, obwohl der Anteil an GT4-Patienten gering war (n = 28). Ebenso fand sich auch kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die SVR₁₂-Raten bei Patienten mit GT1a oder 1b. Patienten mit Zirrhose hatten zwar ein schlechteres Therapieansprechen als Nicht-Zirrhotiker, dieses war jedoch mit 80 % (im Vergleich zu 92 %) immer noch sehr gut. Ähnliches gilt für Patienten mit dem IL28B-non-CC-Genotyp: 87 % vs. 98 %.

■ Interferon-freie Therapien

Interferon-freie Therapie bei HCV-Genotyp 1

Sofosbuvir/Ledipasvir

Mit der Kombinationstherapie Sofosbuvir und dem NS5A-Inhibitor Ledipasvir (LDV) ist eine Interferon-freie Kombination zur Zulassung eingereicht. Beide Substanzen werden als gemeinsame Formulierung als eine Tablette 1× täglich eingenommen. In der ION-1-Studie [22] wurden insgesamt 865 therapienaive Patienten mit GT1 mit SOF/LDV $\pm$ RBV über 12 oder 24 Wochen behandelt. Etwa 16 % (n = 136) der in die Studie eingeschlossenen Patienten hatte eine Leberzirrhose. Im 12-wöchigen Therapiearm hatten 99 % (n = 211/214) der Patienten ohne RBV und 97 % (n = 211/217) der Patienten mit RBV einen SVR₁₂. Eine Therapieverlängerung auf 24 Wochen ergab keinen weiteren Vorteil. Die Daten hinsichtlich SVR₁₂ zu den 24-wöchigen Behandlungsarmen waren mit 98 % (n = 212/217; ohne RBV) bzw. 99 % (n = 215/217; mit RBV) ident.

In einer zweiten Phase-III-Studie (ION-2 [23]) wurden insgesamt 440 vorbehandelte (z. T. nach Therapie mit DAAs) HCV-GT1-Patienten behandelt, davon 20 % (n = 88) mit Leberzir-

rhose. Auch hier gab es zwei 12-wöchige ($\pm$ RBV) und einen 24-wöchigen Therapiearm (mit RBV). Die SVR₁₂-Raten lagen in allen 3 Therapiearmen deutlich über 90 %. Auch für Therapieversager auf Triple-Therapie mit Protease-Inhibitoren der ersten Generation konnten ausgezeichnete SVR-Raten gezeigt werden (100 %, n = 51/51).

Die ION-3-Studie [24] schließlich verglich zwei 8-wöchige Therapiearme mit SOF/LDV ($\pm$ RBV) mit einem 12-wöchigen Therapiearm (SOF/LDV ohne RBV) bei 647 therapie-naiven GT1-Patienten ohne Leberzirrhose. In allen 3 Studienarmen lag die SVR₁₂-Rate deutlich über 90 %. Der RBV-freie Studienarm über 8 Wochen war den beiden anderen Armen hinsichtlich Response nicht unterlegen.

Tabelle 2: Übersicht verschiedener Phase-III-Studien mit Interferon-freien Therapieregimen bei HCV-GT1-Patienten

Studie	N	Patienten	Zirrhose	DAA's	RBV	Dauer	SVR ₁₂
ION-1	865	GT1 (naiv)	15 %	SOF/LDV	–	12	98,6
					+	12	97,2
					–	24	97,7
					+	24	99,1
ION-2	440	GT1 (vorbehandelt)	20 %	SOF/LDV	–	12	93,6
					+	12	96,4
					–	24	99,1
					+	24	99,1
ION-3	647	GT1 (naiv)	0 %	SOF/LDV	–	8	94,0
					+	8	93,1
					–	12	95,4
PEARL-II	179	GT1b (vorbehandelt)	0 %	PTV/r OTV/DSB	– +	12 12	100 96,6
PEARL-III	419	GT1b (naiv)	0 %	PTV/r OTV/DSB	– +	12 12	99,0 99,5
PEARL-IV	305	GT1a (naiv)	0 %	PTV/r OTV/DSB	– +	12 12	90,2 97,0
TURQUOISE-II	380	GT1 (naiv/ vorbehandelt)	100 %	PTV/r OTV/DSB	+	12	91,8
					+	24	95,9

RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; LDV: Ledipasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; OTV: Ombitasvir; DSB: Dasabuvir

Paritaprevir/r/Ombitasvir/Dasabuvir

Eine Reihe an klinischen Phase-III-Studien mit einer Kombinationstherapie – bestehend aus dem Protease-Inhibitor Paritaprevir (150 mg, „geboostert“ mit niedrig dosiertem [100 mg/d] Ritonavir), dem ko-formulierten NS5A-Inhibitor Ombitasvir (25 mg) und dem nicht-nukleosidischen Polymerase-Inhibitor Dasabuvir (250 mg, 2× täglich) – über 12 Wochen erbrachte vielversprechende Ergebnisse bei Patienten mit GT1. Bei therapie-naiven, nicht-zirrhosen Patienten mit GT1b (PEARL-III-Studie [25]) lag die SVR₁₂-Rate sowohl mit als auch ohne RBV bei über 99 %. Auch bei mit GT1a infizierten Patienten (PEARL-IV-Studie [26]) wurden sowohl mit RBV (97,0 %) als auch ohne RBV (90,2 %) hohe Erfolgsraten erzielt.

Bei therapieerfahrenen Patienten mit GT1b (PEARL-II-Studie) lag die SVR₁₂-Rate im RBV-Arm bei 96,6 %; im Therapiearm ohne RBV erzielten alle inkludierten Patienten einen SVR₁₂ [26].

Im Rahmen der TURQUOISE-II-Studie [27] wurden ausschließlich Patienten mit Zirrhose behandelt. Die GT1-Patienten mit Zirrhose erhielten eine Kombinationstherapie mit Paritaprevir/r, Ombitasvir und Dasabuvir mit RBV über 12 oder 24 Wochen. Im 12-wöchigen Therapiearm erzielten 91,8 % (n = 191/208) der behandelten Patienten einen SVR₁₂. Die SVR₁₂-Rate war bei Patienten mit einer Therapie über 24 Wochen mit 95,9 % (n = 165/172) höher.

Sofosbuvir/Simeprevir

Mit Simeprevir und Sofosbuvir stehen 2 bereits zugelassene DAAs in Interferon-freier Kombination zur Verfügung, für welche bei HCV-GT1 sowohl in der Erst- als auch in der Retherapie nach Therapieversagen eine sehr gute Wirksamkeit

gezeigt werden konnte. In der COSMOS-Studie – einer Phase-IIa-Studie – wurden insgesamt 162 Patienten mit HCV-GT1 in 2 Kohorten behandelt [6, 7]. Kohorte 1 bestand aus insgesamt 80 Nullrespondern mit milder Leberfibrose (METAVIR: F0-2). Die Patienten erhielten Sofosbuvir und Simeprevir 1× täglich mit oder ohne RBV über 12 bzw. 24 Wochen. Die SVR₁₂-Raten lagen in allen 4 Therapiearmen bei > 90 %. Ein Vorteil für die zusätzliche Gabe von RBV bzw. eine Therapieverlängerung auf 24 Wochen konnte nicht gefunden werden. Insgesamt hatten nur 4 Patienten einen Relapse; alle hatten GT1a und waren positiv in Bezug auf die Q80K-Mutante. In Kohorte 2 wurden insgesamt 82 Patienten (therapie-naiv und Nullresponder) mit fortgeschrittener Leberfibrose (METAVIR: F3-4) eingeschlossen. Die Gesamt-SVR₁₂-Rate war mit 94,3 % mit jener der Patienten mit milder Fibrose vergleichbar. Wie schon in Kohorte 1 hatten weder Therapiedauer noch RBV einen Einfluss auf das Therapieansprechen. Die SVR₁₂-Raten von Patienten mit GT1a und Q80K-Mutante waren in Kohorte 2 vergleichbar mit jenen der Patienten ohne Q80K-Mutante oder mit GT1b.

Sofosbuvir/Daclatasvir

Ebenfalls ausgezeichnete Daten wurden kürzlich in einer Studie mit DCV in Kombination mit SOF bei Therapieversagen nach Triple-Therapie mit Boceprevir oder Telaprevir publiziert [28]. Im Rahmen dieser Studie (Phase IIa) wurden 41 nicht-zirrhose Patienten mit SOF und DCV mit oder ohne RBV über 24 Wochen behandelt. Die überwiegende Mehrheit hatte GT1a und bei 48 % der Patienten war vor Therapiebeginn eine Resistenz-Mutante gegenüber Protease-Inhibitoren nachweisbar. Insgesamt hatten 95 % der Patienten in der RBV-Gruppe und alle Patienten ohne RBV einen SVR₁₂. Vergleichbar hohe SVR₁₂-Raten (95 %) fanden sich bei weiteren

126 therapie-naiven Patienten mit GT1 ohne Zirrhose mit unterschiedlichem Therapieregime (12 oder 24 Wochen, mit/ohne RBV, lead-in mit SOF).

Interferon-freie Therapie bei HCV-Genotyp 2 und 3

Im Rahmen der FISSION-Studie [14] wurden insgesamt 499 therapie-naive Patienten mit GT2 oder -3 behandelt. Die Patienten erhielten entweder SOF 400 mg täglich in Kombination mit RBV über 12 Wochen oder PegINF- α /RBV über 24 Wochen. Die SVR₁₂-Raten waren gleich hoch bei Patienten der SOF-Gruppe und der Kontrollgruppe (jeweils 67 %) und das Studienziel („non inferiority“) wurde erreicht. Der Therapieerfolg unterschied sich jedoch bei GT2- und GT3-Patienten beträchtlich. Patienten mit GT2 zeigten sehr gute Ergebnisse (SVR₁₂ 97 % vs. 78 %) sowohl bei zirrhotischen als auch bei nicht-zirrhotischen Patienten. Demgegenüber steht eine SVR₁₂-Rate von 56 % bei GT3-Patienten in der SOF-Gruppe gegenüber 63 % in der Kontrollgruppe. Vor allem bei Patienten mit GT3 und Vorhandensein einer Zirrhose zeigten sich schlechte Ergebnisse in der 12-wöchigen Interferon-freien Therapie.

In der POSITRON-Studie (Phase III) [29] wurden insgesamt 278 Patienten mit GT2 oder -3 eingeschlossen. 207 erhielten eine Kombinationstherapie mit SOF und RBV über 12 Wochen. Die Patienten hatten eine Kontraindikation, Intoleranz oder fehlende Zustimmung hinsichtlich eines Interferon-basierten Therapieregimes. Die SVR₁₂-Rate lag insgesamt bei 78 %, Patienten mit GT2 hatten eine SVR₁₂-Rate von 93 %, während diese bei GT3-Patienten mit 61 % deutlich niedriger war. 81 % der Patienten ohne Zirrhose (GT2: 92 %, GT3: 68 %) und 61 % der Patienten mit Zirrhose (GT2: 94 %, GT3: 21 %) hatten einen SVR₁₂ vorzuweisen. Auch hier zeigen sich somit bei GT3-Patienten mit Zirrhose eingeschränkte SVR-Raten bei einer Therapiedauer von 12 Wochen.

In der FUSION-Studie [17] wurden insgesamt 201 therapie-erfahrene GT2- und GT3-Patienten (Relapser und Nullresponder) mit SOF/RBV über 12 oder 16 Wochen behandelt. Über 30 % der behandelten Patienten wiesen eine Leberzirrhose auf. 50 % der Patienten mit 12-wöchiger und 73 % der Patienten mit 16-wöchiger Therapie hatten einen SVR₁₂. Auch in der FUSION-Studie hatten sowohl Zirrhose als auch GT3 einen negativen Einfluss auf das Therapieansprechen. Eine Verlängerung der Therapie auf 16 Wochen konnte die SVR-Rate sowohl bei Patienten mit GT3 und Zirrhose als auch bei GT2-Patienten verbessern.

In der VALENCE-Studie [30] wurden insgesamt 73 GT2-über 12 Wochen und 261 GT3-Patienten (jeweils therapie-naiv und -erfahren) über 24 Wochen mit SOF/RBV behandelt. Die Gesamt-SVR₁₂-Rate betrug bei GT2 93 % und bei GT3 84 %. In der Subgruppe der vorbehandelten GT3-Patienten mit Zirrhose lag die SVR₁₂-Rate allerdings bei 60 % (n = 27/45), bei therapie-erfahrenen GT2-Zirrhotikern lag sie immerhin bei 88 %. Eine diesbezügliche Auswertung der Phase-III-Studien hinsichtlich prädiktiver Faktoren ergab, dass männliches Geschlecht, Körpergewicht > 75 kg, hohe Viruslast (> 800.000 IU/ml), erfolglose Vortherapie, IL28B-non-CC-Genotyp und das Vorhandensein einer Leberzirrhose

seinen ungünstigen Effekt auf den Erfolg einer Therapie mit SOF/RBV haben [31].

In allen 4 Phase-III-Studien zeigte sich ein ausgezeichnetes Ansprechen während der Therapie und bei keinem der Patienten konnte eine NS5B-relevante Virusmutante festgestellt werden. Die Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit der Interferon-freien Therapie mit SOF/RBV waren ausgezeichnet.

Einschränkend muss allerdings erwähnt werden, dass bei Patienten mit GT3 und Zirrhose die Wirksamkeit der Therapie nicht hinreichend zufriedenstellend ist. Möglicherweise würden diese Patientengruppen von einer Therapieverlängerung und/oder einer zusätzlichen Gabe eines NS5A-Inhibitors profitieren. Diesbezüglich zeigte eine Studie mit SOF und DCV mit/ohne RBV über 24 Wochen bei GT2- und GT3-infizierten Patienten hohe Response-Raten (SVR₂₄: 93 %). Allerdings war die Patientenzahl (n = 44) insgesamt eher niedrig und nur 6 Patienten hatten bereits eine Leberzirrhose [28].

■ Zusammenfassung

Die Ergebnisse der zahlreichen Studien weisen allesamt auf eine deutliche Verbesserung des Therapieerfolges sowie der Verträglichkeit der antiviralen Therapie bei chronischer Hepatitis C hin. Auch die erhoffte nebenwirkungsarme, hoch-effektive Interferon-freie Therapie scheint in greifbare Nähe gerückt zu sein. Dies eröffnet Therapieoptionen mit hoher Erfolgsaussicht selbst für Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose oder für Patienten nach Lebertransplantation [32].

Bei allem gebotenen Optimismus bleiben natürlich einige Fragen zu klären. Zum einen betrifft dies sicherlich die Entwicklung von Resistenzen (hierbei insbesondere bei GT1a) gegenüber den neuen DAAs. In diesem Zusammenhang stellt sich auch die Frage nach der optimalen Therapiedauer sowie der zusätzlichen Gabe von RBV. Weiters haben die bisherigen Studien gezeigt, dass gerade bei Patienten mit GT3 mit den in naher Zukunft verfügbaren Substanzen noch nicht optimale Therapieerfolge erzielt werden können. Ein weiterer wichtiger Punkt ist die Wirksamkeit bei Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung und dem dringendsten Bedarf einer antiviralen Therapie, die in den Studienergebnissen nur eingeschränkt abgebildet ist. Letzten Endes stellt sich auch noch die Frage nach der Finanzierbarkeit der neuen Therapien. Es bleibt zu hoffen, dass diese auch in Zukunft einer breiten Patientengruppe zur Verfügung stehen werden.

■ Interessenkonflikt

A. F. Stättermayer ist Mitglied des Gilead Speakers Bureau.

H. Hofer ist Mitglied des Gilead Speakers Bureau und ist Advisor von Gilead, AbbVie, BMS und Janssen Österreich.

P. Ferenci ist Mitglied des Global Advisory Boards und des Speakers Bureau von Roche. Er ist weiters Advisor von Boehringer-Ingelheim, Janssen, AbbVie, Idenix, Achilleon, Gilead und MSD und erhält einen Research Grant von Roche Austria.

■ Relevanz für die Praxis und Fragen

- Mit der Zulassung von Sofosbuvir, Simeprevir und Daclatasvir stehen seit diesem Jahr 3 neue und wirkungsvolle Therapieoptionen für die Behandlung der chronischen Hepatitis C zur Verfügung. Zahlreiche weitere DAAs werden in Kürze folgen.
- Die Kombination der neuen DAAs ermöglicht erstmals auch eine erfolgversprechende Interferon-freie Therapie insbesondere für Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose oder Kontraindikationen gegenüber Interferon.
- Mit den neuen Therapien kann die Therapiedauer verkürzt und der Therapieerfolg deutlich erhöht werden.

1. Bei welchem Genotyp zeigt Simeprevir keine antivirale Wirksamkeit?

- Genotyp 1a
- Genotyp 1b
- Genotyp 3
- Genotyp 4

2. Welche Prädiktoren haben einen ungünstigen Effekt auf den Therapieerfolg bei Sofosbuvir-basierten Therapieregimen?

- Männliches Geschlecht
- Hohe Viruslast (> 800.000 IU/ml)
- IL28B-non-CC-Genotyp
- Leberzirrhose

3. Welche Eigenschaften treffen nicht auf Daclatasvir zu?

- Hohe Resistenzbarriere
- Pangenotypische Wirksamkeit
- Starke antivirale Effektivität
- Niedriges Nebenwirkungspotenzial

Lösung siehe Impressum

Literatur:

- EASL Clinical Practice Guidelines. Management of hepatitis C virus infection. J Hepatol 2011; 55: 245–64.
- 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.
- Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2011; 364: 1207–17.
- Rutter K, Ferlitsch A, Maieron A, et al. Safety of triple therapy with telaprevir or boceprevir in hepatitis C patients with advanced liver disease-predictive factors for sepsis. J Hepatol 2013; 58: 30.
- Hezode C, Fontaine H, Dorival C, et al. Triple therapy in treatment-experienced patients with HCV-cirrhosis in multicentre cohort of the French early access program (ANRS CO20-CUPIC)-NCT01514890. J Hepatol 2013; 59: 434–41.

- Sulkowski M, Jacobson IM, Ghalib R, et al. Once daily simeprevir (TMC435) plus sofosbuvir (GS-7977) with or without ribavirin in HCV genotype 1 prior nullresponders with METAVIR F0-2: COSMOS study subgroup analysis. International Liver Congress 2014, London, Abstract 7.
- Lawitz E, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, et al. Simeprevir plus sofosbuvir with/without ribavirin in HCV genotype 1 prior null-responder/treatment-naïve patients (COSMOS study): primary endpoint (SVR12) results in patients with METAVIR F3-4 (cohort 2). International Liver Congress 2014, London, Abstract 165.
- Vermehren J, Sarrazin C. The role of resistance in HCV treatment. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2012; 26: 487–503.
- Clark VC, Peter JA, Nelson DR. New therapeutic strategies in HCV: second-generation protease inhibitors. Liver Int 2013; 33: 80–4.
- Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, et al. Simeprevir (TMC435) with peginterferon/ri-

bin for treatment of chronic HCV genotype 1 infection in treatment-naïve patients: results from QUEST-1, a phase III trial. International Liver Congress 2013, Amsterdam, Abstract 1425.

- Manns M, Marcellin P, Poordad FP, et al. Simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for treatment of chronic HCV genotype-1 infection in treatment-naïve patients: results from QUEST-2, a phase III trial. International Liver Congress 2013, Amsterdam, Abstract 1413.

- Reddy KR, Zeuzem S, Zoulim F, et al. A Phase III randomised, double-blind study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of simeprevir vs. telaprevir in combination with pegylated interferon and ribavirin in chronic hepatitis C virus genotype 1 treatment-experienced patients: the ATTAIN study. Abstract presented at APASL 2014.

- Forns X, Lawitz E, Zeuzem S, et al. Simeprevir and peginterferon and ribavirin leads to high rates of SVR in patients with HCV genotype 1 who relapsed after previous therapy: a phase 3 trial. Gastroenterology 2014; 146: 1669–79.

- Moreno C, Berg T, Tanwadee T, et al. Antiviral activity of TMC435 monotherapy in patients infected with HCV genotypes 2–6: TMC435-C202, a phase IIa, open-label study. J Hepatol 2012; 56: 1247–53.

- Moreno C, Hezode C, Marcellin P, et al. Once-daily simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin in treatment-naïve or treatment-experienced chronic HCV genotype 4-infected patients: final results of a phase III trial. International Liver Congress 2014, London, Abstract 1319.

- Ferenci P, Asselah T, Foster GR, et al. Faldaprevir plus pegylated interferon alfa-2a and ribavirin in chronic HCV genotype-1 treatment-naïve patients: final results from STARTVerso1, a randomized double-blind, placebo-controlled phase III trial. J Hepatol 2013; 58: Abstract 1416.

- Jacobson I, Asselah T, Ferenci P, et al. STARTVerso3: a randomized, double-blind, placebo-controlled Phase III trial of faldaprevir in combination with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin in treatment-experienced patients with chronic hepatitis C genotype-1 infection. The Liver Meeting 2013, Washington D.C., Abstract 1100.

- Zeuzem S, Soriano V, Asselah T, et al. Faldaprevir and Deleobuvir for HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2013; 369: 630–9.

- Hezode C, Hirschfield GM, Ghesquiere W, et al. Daclatasvir, an NS5A replication complex inhibitor, combined with peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment naïve genotype 1 or 4 subjects: phase 2b COMMAND-1 SVR12 results. Hepatology 2012; 56: Abstract 755.

- Dore GJ, Lawitz E, Hezode C, et al. Daclatasvir combined with peginterferon alfa-2a and ribavirin for 12 or 16 weeks in patients with HCV genotype 2 or 3 infection: COMMAND GT2/3 study. J Hepatol 2012; 56: Abstract 1418.

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

- Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2014; 370: 1889–98.

- Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2014; 370: 1483–93.

- Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. N Engl J Med 2014; 370: 1879–88.

- Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. N Engl J Med 2014; 370: 1983–92.

- Andreone P, Colombo MG, Enejesa JV, et al. ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97 % and 100 % sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection. Gastroenterology 2014; 147: 359–65.

- Poordad F, Hezode C, Trinh R, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. N Engl J Med 2014; 370: 1973–82.

- Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. N Engl J Med 2014; 370: 211–21.

- Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. N Engl J Med 2013; 368: 1867–77.

- Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, et al. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. N Engl J Med 2014; 370: 1993–2001.

- Foster GR, Strasser S, Christensen C, et al. Sofosbuvir based regimens are associated with high SVR rates across genotypes and among patients with multiple negative predictive factors. International Liver Congress 2014, London, Abstract 66.

- Fontana RJ, Hughes EA, Bifano M, et al. Sofosbuvir and daclatasvir combination therapy in a liver transplant recipient with severe recurrent cholestatic hepatitis C. Am J Transplant 2013; 13: 1601–5.

Dr. Albert F. Stättermayer

Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Universität Wien, Promotion 2008. Seither in Ausbildung zum Facharzt für Innere Medizin an der Universitätsklinik für Innere Medizin III, Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie. Mitglied der Arbeitsgruppe für virale Hepatitis, Subinvestigator in zahlreichen klinischen Phase-II- und -III-Studien in der Therapie der chronischen Hepatitis B und C. Mehrere Publikationen auf dem Gebiet der viralen Hepatitis.



Buchbesprechung

■ Recht für Gesundheitsberufe. Mit allen wichtigen Berufsgesetzen

E. Sladeček, L.-M. Marzi, T. Schmiedbauer. Lexis Nexis, Wien, 2014, 7. neu bearbeitete Auflage, 356 S., ISBN 978-3-7007-5735-1, € [A] 46.

Das Praxishandbuch *Recht für Gesundheitsberufe* von Einar Sladeček, Leopold-Michael Marzi und Thomas Schmiedbauer ist nunmehr bereits in der 7. Auflage erschienen. Dieser prägnante, aber dennoch umfassende Überblick über Rechtsnormen, die Angehörige der Gesundheitsberufe betreffen, richtet sich in erster Linie an Ärzte, das diplomierte Pflegepersonal, Pflegehelfer, Sanitäter, Hebammen, Angehörige des medizinisch-technischen Dienstes, Kardiotechniker, Masseure, gewerbliche Berufe, Psychologen, Psychotherapeuten sowie Angehörige der medizinischen Assistenzberufe.

Neben den für die oben genannten Berufsgruppen relevanten Berufsrechten gibt dieses Praxishandbuch einen guten Überblick über die Grundbegriffe der Rechts- sowie der Staatslehre und ermöglicht es durch die verständliche Formulierung, auch juristischen Laien die für sie relevanten Rechtsbegriffe und -materien darzulegen. Vor allem durch zahlreiche praxisnahe Beispiele erreichen die Autoren eine gut verständliche Aufbereitung der schwierigen Materie. Unüblich für juristische Li-

teratur, jedoch umso positiver hervorzuheben ist, dass die Autoren zur leichteren Lesbarkeit auf Fußnoten verzichtet haben.

Inhaltlich schaffen es die Autoren, neben den umfangreichen Berufsrechten und den allgemeinen Rechtsgrundlagen einen Bogen zu den verfassungs- und europarechtlichen Grundlagen bis zum allgemeinen Sanitätsrecht bzw. Recht der unterschiedlichen Einrichtungen des Gesundheitswesens sowie Sozialrecht zu spannen. Zudem stellen die Autoren allgemeine vertragsrechtliche sowie haftungsrechtliche Grundlagen, die direkt auch ins Berufsrecht hineinspielen, dar.

Von besonderem Vorteil für Angehörige des Gesundheitswesens ist, dass die Autoren auf die relevanten Bestimmungen des Arbeitsrechts detailliert eingehen und auch in diesem Kapitel durch zahlreiche Beispiele und Tabellen die Materie leicht verständlich, praxisnah und genau auf die Bedürfnisse der Angehörigen des Gesundheitswesens fokussiert darstellen.

Wie schon die Vorauflagen ist auch diese Auflage wieder für Angehörige des Gesundheitswesens, die Interesse an den für sie einschlägigen Rechtsvorschriften haben, sehr empfehlenswert.

RA Dr. Monika Ploier
CMS Reich-Rohrwig Hainz Rechtsanwälte GmbH,
Wien

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.**

Aktuelle Bilder: Erstmanifestation eines perforierten Dünndarm-GIST als Peritonitis

W. Schima¹, E. Eisenhuber-Stadler¹, M. Heyduk¹, S. Machat¹, P. Wimberger², V. Grablowitz²

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

Ein 73-jähriger Patient wurde wegen kolikartiger Bauchschmerzen an der internen Abteilung stationär aufgenommen. Die Leukozytenzahl war deutlich erhöht ($20,34 \times 10^9/l$ [normal $4,0-10,0 \times 10^9/l$]), ebenso das CRP ($179,4 \text{ mg/l}$ [normal $< 5,0 \text{ mg/l}$]). Der Patient wurde daraufhin zu einer Sonographie des Abdomens zugewiesen, welche im Unterbauch eine offenbar von den Darmschlingen ausgehende Raumforderung mit deutlicher Wandverdickung (Abb. 1) zeigte, möglicher-

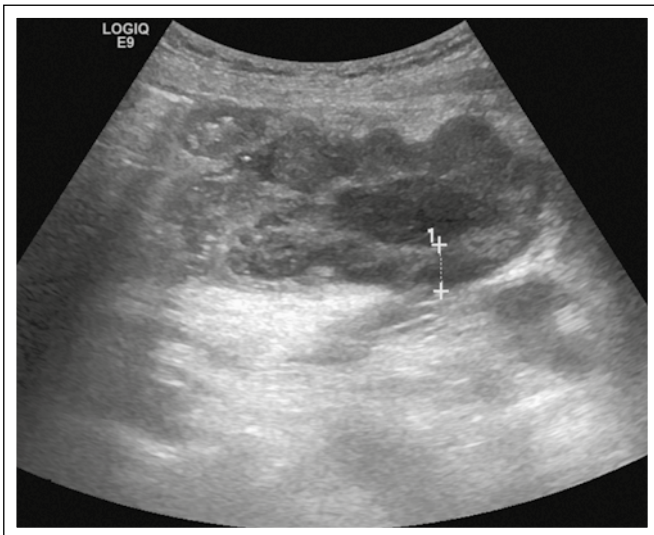


Abbildung 1: Die Sonographie zeigt im Unterbauch einen zentral liquid-nekrotisch imponierenden Tumor. Eine genaue Zuordnung zu einem Darmsegment ist nicht möglich.

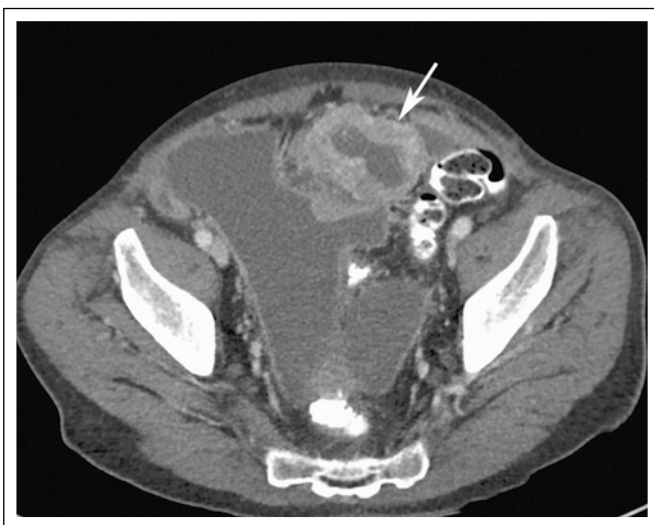


Abbildung 2a: Die axiale KM-verstärkte MDCT zeigt den ausgedehnten hypervaskularisierten, jedoch zentral nekrotischen Tumor (Pfeil), der mit Dünndarmschlingen verbacken ist. Differenzialdiagnostisch kommt aufgrund der ausgeprägten Vaskularisation das Vorliegen eines neuroendokrinen Karzinoms oder eines GIST infrage.

weise vom C. sigmoideum ausgehend. Weiters fand sich noch ein suspekter Leberherd im Segment 8, sodass bei bestehendem Tumorverdacht die Durchführung einer Multidetektor-CT empfohlen wurde. Die daraufhin durchgeführte KM-verstärkte MDCT im Unterbauch zeigte einen offenbar von einer Dünndarmschlinge exophytisch wachsenden, deutlich hypervaskularisierten und zentral nekrotischen Tumor, der mit mehreren Dünndarmschlingen und auch mit dem C. sigmoideum verbacken war (Abb. 2). Zusätzlich zeigte sich auch angrenzend an den Tumor im Unterbauch eine vor allem nach rechts ziehende, ca. 14 cm messende peritoneale Flüssigkeitsretention, welche in erster Linie einem Abszess entsprach. Die MDCT zeigt überdies 2 Metastasen-suspekte Herde im Lebersegment 8.

Da der Patient Symptome eines akuten Abdomens aufwies, wurde er raschestmöglich unter der radiologischen Verdachtsdiagnose eines perforierten intestinalen Tumors laparotomiert. Es zeigte sich dabei nach medianer Ober- und Unterbauch-Laparotomie das Vorliegen zahlreicher Abszesshöhlen und einer



Abbildung 2b: Die koronale 3D-Rekonstruktion der MDCT zeigt anschaulich, dass der Tumor offenbar von einer Dünndarmschlinge ausgeht (Pfeil). Im rechten Unterbauch angrenzend an den Tumor findet sich die große Abszess-suspekte Retention (Pfeilspitzen).

3-Quadranten-Peritonitis. Es fanden sich ein von einer Dünndarmschlinge ausgehender Tumor sowie eine Perforationsstelle im Bereich des C. sigmoideum, welche durch den Tumor gedeckt war. Nach Präparation des Tumors erfolgte eine Dünndarmteilresektion sowie eine Teilresektion des C. sigmoideum mit Anlegen eines Sigmoidostomas.

Histologisch fand sich ein vom Dünndarm ausgehender gastrointestinaler Stomatumor (GIST) mit ausgedehnten nekrotischen Formationen und peritonealer Aussaat.

Der weitere postoperative Verlauf gestaltete sich komplikationslos. Der Patient wurde im interdisziplinären Tumorbord vorgestellt, um in weiterer Folge eine Therapie mit Tyrosinkinase-Hemmern einzuleiten.

Bei großen GIST finden sich häufig zentrale Nekrosen und eine Infiltration in Nachbarorgane. Bei diesen Tumoren zeigen sich, so wie bei Patienten beobachtet, häufig eine peritoneale Aussaat und das Vorliegen von Lebermetastasen.

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

Die entsprechenden Filme finden Sie unter www.kup.at/A12519
oder mittels Eingabe von A12519 in ein Suchfeld auf www.kup.at
(Zum Abspielen der Filme ist die Installation des Adobe Flash Players erforderlich)

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

Für Sie gelesen

Zusammengefasst von W. Sieghart

■ How to STATE Suitability and START Transarterial Chemoembolization in Patients with Intermediate Stage Hepatocellular Carcinoma

Hucke F, et al. *J Hepatol* 2014 [Epub ahead of print].

Einleitung

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) entsteht in > 90 % der Fälle infolge einer chronischen Lebererkrankung. Aus diesem Grund müssen alle therapeutischen Strategien neben der Tumorausdehnung auch die bestehende Leberfunktion berücksichtigen, um den Patienten nicht zu schaden. Die derzeit gültigen EASL-EORTC-Behandlungsrichtlinien [1] für das HCC verknüpfen daher Tumorlast, Leberfunktion und Allgemeinzustand mit konkreten Therapieempfehlungen. Entsprechend dieser Richtlinien sollten Patienten mit intermediärem HCC (1 Tumor > 5 cm, 3 Tumoren > 3 cm, keine Gefäßinvasion, keine Metastasierung, ECOG 0, Child-Pugh-Zirrhose A oder B) eine Therapie mittels transarterieller Chemoembolisation (TACE) erhalten.

Das Problem jedoch ist, dass sich hinter der Definition des intermediären HCC ein sehr heterogenes Patientenkollektiv versteckt. Folglich würden die Behandlungsrichtlinien einem Patienten mit einem Child-Pugh-Score von 7 Punkten (Child B) und 5 Tumorknoten von 4–9 cm Größe eine TACE empfehlen, ebenso einem Patienten mit einem Child-Pugh-Score von 5 Punkten (Child A) und 2 Tumorknoten mit 2–3,5 cm Größe. Es ist anzunehmen, dass diese Heterogenität auch eine relevante prognostische Bedeutung hat und daher vermutlich für die relativ großen Unterschiede im Gesamtüberleben in den bisher publizierten TACE-Studien verantwortlich ist.

In diesem Kontext hat die Vienna HCC Study Group vor Kurzem gemeinsam mit der Universitätsklinik Innsbruck den so genannten ART- („Assessment for Retreatment with TACE“-) Score entwickelt [2] (Tab. 1), dessen sequenzielle Anwen-

dung die optimale Auswahl von Patienten für eine (mehrfache) TACE-Wiederholung steuern kann [3].

Ziel der nun vorliegenden Arbeit [4] war es, einen klinischen Score zu entwickeln, um die besten TACE-naiven Kandidaten für die erste TACE-Behandlung zu identifizieren.

Methoden

Mittels multivariater Regressionsanalyse wurde der Einfluss von Tumorlast und Leberfunktion auf das Gesamtüberleben von 131 TACE-naiven intermediären HCC-Patienten (n = 131, Trainingskohorte) in Wien untersucht. Die signifikanten Variablen wurden entsprechend ihrer Regressionskoeffizienten gewichtet und zur Bildung des STATE- („Selection for Transarterial Chemoembolisation Treatment“-) Scores herangezogen (Tab. 2). Die prognostische Bedeutung des STATE-Scores wurde extern in TACE-naiven Patienten aus Innsbruck (n = 146, Validierungskohorte) validiert und danach bei Patienten mit mehrfachen TACE-Behandlungen mit dem ART-Score kombiniert, um (un)geeignete Patienten für TACE zu identifizieren (START-Strategie).

Ergebnisse

Der STATE-Score beginnt mit dem Serum-Albumin (g/l), von welchem 12 Punkte abgezogen werden, wenn die Tumorlast die „up-to-7“-Kriterien (Tab. 2) überschreitet und/oder das Serum-CRP ≥ 1 mg/dl beträgt (maximale Reduktion: 24 Punkte). Der STATE-Score differenzierte 2 Gruppen (< 18, ≥ 18 Punk-

Tabelle 1: ART-Score. Mod. nach [2].

ART-Score	Punkte
Fehlen eines radiologischen Tumorsprechens	1 (0 bei Vorliegen)
AST-Steigerung > 25 %	4 (0 bei Abwesenheit)
Ansteigen des Child-Pugh-Scores um 1 Punkt	1,5 (0 bei Abwesenheit)
Ansteigen des Child-Pugh-Scores um ≥ 2 Punkte	3 (0 bei Abwesenheit)

Tabelle siehe Printversion

Abbildung siehe Printversion

Abbildung 1: Prognostische Bedeutung der sequenziellen STATE/ART-Score-Verwendung (START-Strategie). Reprinted from [4] with permission from Elsevier © 2014.

te) mit unterschiedlicher Prognose (medianes OS: 5,3 vs. 19,5 Monate; $p < 0,001$) und erhöhtem Nebenwirkungs- bzw. Sterberisiko innerhalb der ersten 3 Monate nach der ersten TACE-Behandlung (SAE $\geq$ Grad 3/Tod: 39 % vs. 14 %; $p < 0,001$). Die sequenzielle Verwendung von STATE- und ART-Score (START-Strategie) konnte die besten Kandidaten für multiple TACE-Behandlungen identifizieren (Abb. 1). Alle Ergebnisse konnten in der Validierungskohorte bestätigt werden.

Diskussion

Patienten mit intermediärem HCC repräsentieren eine hinsichtlich Leberfunktion und Tumorlast sehr heterogene Patientengruppe, von denen nicht alle von einer Behandlung mit TACE profitieren. Der hier neu entwickelte und einfach im Kopf berechenbare STATE-Score gewährleistet eine integrative Analyse von Leberfunktion und Tumorlast und erleichtert somit die Risikostratifizierung vor der ersten TACE. Patienten mit einem STATE-Score < 18 haben demnach ein hohes Risiko, bereits durch die erste TACE schwer zu Schaden zu kommen oder kurzfristig infolge der Intervention zu versterben, weshalb hier andere Therapien statt TACE in Betracht gezogen werden sollten. Umgekehrt scheinen Patienten mit einem STATE-Score ≥ 18 gute Kandidaten für eine erste TACE zu sein. Sollten jedoch darüber hinaus weitere TACE-Behandlungen notwendig sein, empfiehlt sich die sequenzielle Verwendung von STATE- und ART-Score (START-Strategie). So hatten 25 % der Patienten mit einem STATE-Score ≥ 18 vor TACE-1 schließlich einen ART-Score von $\geq 2,5$ vor TACE-2

Abbildung siehe Printversion

Abbildung 2: Die START-Strategie zur Behandlung von Patienten mit intermediärem HCC. Reprinted from [4] with permission from Elsevier © 2014.

und damit eine schlechte Prognose (Abb. 1). Auf Basis dieser Daten wurde daher ein neuer Behandlungsalgorithmus für Patienten mit intermediärem HCC proklamiert (Abb. 2).

Fazit

Diese Studie leistet einen klinisch relevanten Beitrag für das Management von Patienten mit intermediärem HCC. Allerdings sollte die Effektivität von alternativen Therapien (z. B. Sorafenib) bei Patienten mit einem STATE-Score < 18 bzw. ART-Score $\geq 2,5$ Punkten in einer prospektiven Studie demonstriert werden.

Literatur:

1. European Association For The Study Of The Liver; European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2012; 56: 908–43.
2. Sieghart W, Huckle F, Pinter M, et al. The ART of decision making: Retreatment with TACE in patients with hepatocellular carcinoma. Hepatology 2013; 57: 2261–73.
3. Huckle F, Sieghart W, Pinter M, et al. The ART-strategy: sequential assessment of the ART score predicts outcome of patients with hepatocellular carcinoma re-treated with TACE. J Hepatol 2014; 60:118–26.
4. Huckle F, Pinter M, Graziadei I, et al. How to STATE suitability and START transarterial chemoembolization in patients with intermediate stage hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2014 [Epub ahead of print].

Fachkurzinformation Nexavar® siehe Seite 36

Korrespondenzadresse:

PD Dr. Wolfgang Sieghart
Universitätsklinik für Innere Medizin III
Medizinische Universität Wien
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
E-Mail: wolfgang.sieghart@meduniwien.ac.at

L.AT.07.2014.0649

Umfasst die Aufklärungspflicht des Arztes auch die Aufklärung darüber, welche Auswirkungen sich für den Alltag des Patienten ergeben, wenn sich Komplikationen bei einer Operation verwirklichen?*

M. Krump Schmid, M. Ploier

Der Großteil der schadenersatzrechtlichen Zivilprozesse zwischen Patienten und Ärzten findet wegen (behaupteter) mangelnder Aufklärung der Patienten statt. Zahlreiche Ärzte erachten die von der höchstgerichtlichen Rechtsprechung bis dato geprägten Grundsätze zum Umfang der Aufklärungspflicht als in der Praxis nicht umsetzbar und überschießend. Zu einer Eindämmung der Aufklärungspflicht ist es nun in einer aktuellen Entscheidung des Obersten Gerichtshofes gekommen.

■ Sachverhalt

Der Kläger litt schon seit mehreren Jahren an einer gastroösophagealen Refluxerkrankung sowie einer Hiatushernie. Da bei dem Patienten die medikamentöse Therapie nicht mehr ausreichend war (zumal der Patient angab, diese auch nicht regelmäßig einzunehmen), wurden mit dem Patienten eine Hiatushernie, eine Fundoplastik sowie eine Bauchspiegelung besprochen. Der Patient wurde über das durchzuführende Operationsverfahren und die möglichen Folgen aufgeklärt. Insbesondere wurde mit dem Patienten erörtert, dass allenfalls von der Knopflochchirurgie auf eine offene Bauchoperation umgestiegen werden muss, wenn sich eine der typischen Komplikationen, nämlich die Verletzung der Milz, verwirklichen würde. Der Patient wurde ausdrücklich darüber aufgeklärt, dass es bei diesem Eingriff möglich ist, dass die Milz oder ein sonstiges Nachbarorgan verletzt wird und unter Umständen eine Entfernung des verletzten Organs möglich ist. Nicht aufgeklärt wurde der Patient hingegen über die möglichen Folgen, die eine Milzentfernung mit sich bringen würde, sowie über die Folgen der offenen Bauchoperation, nämlich der größeren Operationsnaht sowie einem allfälligen Nahtbruch.

Der Patient willigte nach dieser Aufklärung – insbesondere aufgrund seiner langanhaltenden Beschwerden – in die Operation ein, die nicht dringlich, aber medizinisch indiziert war. Er wurde auch nach der Einwilligung nochmals kurz vor dem Eingriff aufgeklärt und eingehend gefragt, ob Unklarheiten bestehen, was von ihm jedoch verneint wurde.

Während der Operation kam es zu Blutungen in der Milzregion, welche knopflochchirurgisch nicht mehr unter Kontrolle zu bringen waren. Obwohl das Ärzteteam versuchte, das Organ zu erhalten, war dies jedoch auch nach dem Umstieg auf die offene Chirurgie nicht möglich.

Der im Verfahren bestellte medizinische Sachverständige attestierte, dass die Operation *lege artis* durchgeführt worden ist

und die Verletzung der Milz als eine dem Eingriff typisch anhaftende Komplikation anzusehen ist.

Der Patient beantragte Schmerzensgeld wegen der eingetretenen Komplikation und begründete diesen Antrag insbesondere damit, dass die Operation nicht erforderlich gewesen wäre und er daher nicht nur über die Komplikationen, sondern vielmehr auch über sämtliche Folgen, die mit diesen Komplikationen verbunden sind, aufzuklären gewesen wäre. Dementsprechend hätte er über die Folgen des Verlusts der Milz sowie die Möglichkeit eines Narbenbruchs und den damit einhergehenden Depressionen aufgeklärt werden müssen.

■ Bisherige Rechtsprechung zur Aufklärungspflicht

Nach ständiger Rechtsprechung des Obersten Gerichtshofes (OGH) ist jeder Arzt verpflichtet, vor der Durchführung eines medizinischen Eingriffes die Einwilligung eines Patienten einzuholen. Um im Rahmen des Selbstbestimmungsrechts des Patienten Entscheidungen für oder gegen einen medizinischen Eingriff treffen zu können, muss der Patient ausreichend über den Eingriff aufgeklärt werden. Die Aufklärungspflicht umfasst dabei folgende Kriterien:

- Diagnose
- Art und Weise der Durchführung des konkret geplanten Eingriffs
- Alternative Behandlungsmethoden
- Risiken, die mit dem Eingriff bzw. den Behandlungsalternativen verbunden sind
- Verhaltensweisen, die der Patient für einen Behandlungserfolg selbst setzen muss

Wesentlich ist somit, dass der Patient auf Basis der ärztlichen Aufklärung Kenntnis darüber erlangt, was warum während der Behandlung (und danach während der Rekonvaleszenz) mit ihm geschieht. Der Patient muss auch darüber in Kenntnis gesetzt werden, wie die Krankheit verlaufen wird, wenn er sich der vorgeschlagenen Therapie nicht unterziehen sollte. Um dem Patienten ein möglichst vollständiges Bild über den Eingriff und die Folgen desselben zu geben, muss der Patient auch auf sicher eintretende Eingriffsfolgen, z. B. Operationsnarben, Unfruchtbarkeit als Folge einer Gebärmutterentfernung etc., hingewiesen werden.

Zentral (zumindest für die rechtliche Absicherung des aufklärenden Arztes) ist die so genannte „Risikoaufklärung“: Damit der Patient von eintretenden Komplikationen – also Risiken, die sich typischerweise auch bei Behandlungen *lege artis* nicht ausschließen lassen –, mit denen er nicht rechnen muss,

*Nachdruck aus J Hyperton 2014; 18 (4)

die jedoch Einfluss auf sein weiteres Leben haben können, nicht gänzlich überrascht wird, muss der Patient über solche aufgeklärt werden. Der OGH hat dazu ausgesprochen, dass dem Selbstbestimmungsrecht des Patienten nur entsprochen werden kann, wenn der Patient über die Risiken, die mit der Behandlung verbunden sind, informiert ist (OGH 7.2.1989, 1 Ob 713/88).

Der Patient ist daher sowohl über Risiken aufzuklären, die mit der Eigenart des Eingriffs spezifisch verbunden sind (so genannte typische Risiken), als auch über atypische bzw. seltene Risiken, wenn diese das Leben des Patienten erheblich belasten würden und trotz ihrer Seltenheit für den Eingriff spezifisch, für den medizinischen Laien jedoch überraschend sind. Ein typisches Risiko sind beispielsweise Infektionserkrankungen im Rahmen einer Operation bzw. einer Injektion, Strahlenschäden durch eine Röntgenbehandlung, Hirnschädigungen nach einer Herzoperation, Zahnschäden nach einer Bronchoskopie oder auch Lähmungserscheinungen nach einer Bandscheibenoperation.

Die Aufklärungsbedürftigkeit bestimmter Risiken kann sich auch aus den in der Patientensphäre gelegenen Faktoren ergeben, so etwa aus bestimmten körperlichen Merkmalen bzw. aus beruflichen oder sonstigen Sonderinteressen. Ist ein Patient z. B. an Koronararterienverkalkung erkrankt, so muss der Anästhesist den Patienten besonders darauf hinweisen, dass der Risikoschwerpunkt aufgrund dieses Leidens gerade in der Narkose liegen kann. Unterzieht sich ein Kellner einer Daumenoperation, so muss er besonders auf das Risiko hingewiesen werden, dass mit einem solchen Eingriff ein Sensibilitätsausfall einhergehen kann.

Es gibt keine allgemeinen Richtlinien dafür, ab welchem Häufigkeitsgrad eines Risikos ein Patient darüber aufzuklären ist. Nach der bisherigen Rechtsprechung des OGH kommt es vielmehr auf die Umstände des konkreten Einzelfalls, die gesundheitliche Konstitution des Patienten sowie darauf an, ob die nach der allgemeinen Erfahrung nicht geradezu äußerst selten auftretenden Risiken lebensbedrohend sind bzw. wichtige Körperfunktionen davon betroffen sind oder aber der Eintritt dieser Risiken den Patienten völlig überraschend treffen würde. Erforderlich ist auch, dass sich ein vernünftiger Patient bei Kenntnis der möglichen Risiken gegen die Behandlung entscheiden würde. Eine Aufklärung über mögliche schädliche Folgen ist nur dann nicht erforderlich, wenn die Schäden nur in äußerst seltenen Fällen auftreten und außerdem anzunehmen ist, dass sich der Patient trotz Kenntnis der betreffenden Risiken für die Behandlung entscheiden würde.

Bei der Beurteilung, ob ein Patient über ein Risiko aufgeklärt werden muss, kann sich der behandelnde Arzt an folgenden Kriterien orientieren:

- Handelt es sich um ein nicht geradezu ganz seltenes Risiko?
- Ist dieses Risiko lebensbedrohend oder sind wichtige Körperfunktionen betroffen?
- Schwere der möglichen Komplikation
- Gewicht des Risikos im Hinblick auf die zukünftige Lebensführung des Patienten

- Vorübergehende Beeinträchtigung oder bleibende Beeinträchtigung des Patienten
- Gesundheitliche Entwicklung bei Unterbleiben des Eingriffs

Der Beweis, ob und in welchem Umfang aufgeklärt wurde, obliegt grundsätzlich dem Arzt bzw. dem Krankenhausträger, weshalb die Dokumentation der Aufklärung von großer Relevanz ist.

In der OGH-Entscheidung 3 Ob 545/82 setzte der OGH Weichen, indem er aussprach, dass der Umfang der ärztlichen Aufklärungspflicht in erster Linie unter dem Gesichtspunkt des Wohles des Patienten abzugrenzen ist. Der Arzt hat also zu beurteilen, ob eine zu umfangreiche Aufklärung dazu führen würde, dass sich der Patient dem ärztlichen Eingriff nicht unterzieht, um dadurch den Operationsrisiken zu entkommen, allerdings die häufig viel höheren Risiken einer unterlassenen Operation zu tragen hat. Diese Entscheidung zeigt, dass keine festgelegte Formel für eine rechtlich korrekte Aufklärung existiert, sondern auf den Einzelfall Bedacht zu nehmen ist. Der Aufklärungsumfang ist somit rechtlich nicht klar vorgegeben, sondern die Dringlichkeit des Eingriffes, die Eingriffsschwere, die Risiken sowie die Persönlichkeit, Sachkunde und Entschlossenheit des Patienten sind zu berücksichtigen.

Nach ständiger Rechtsprechung hängt der Umfang der Aufklärungspflicht primär von der Dringlichkeit des Eingriffes ab. Daher ist in dringenden Fällen zwischen dem Selbstbestimmungsrecht des Patienten und der ärztlichen Hilfeleistungspflicht abzuwägen. Der OGH hat ausgesprochen, dass ein Patient, welcher dringend ärztliche Hilfe benötigt, nicht unnötig durch die Aufklärung verunsichert werden soll (6 Ob 2211/96g).

■ Konkrete Entscheidung – Keine Überspannung der Aufklärungspflicht

Wie wurde daher auf Basis der oben genannten Grundsätze im eingangs geschilderten Sachverhalt entschieden?

Das Erstgericht führt in seiner Begründung, in der die Klage des Patienten abgewiesen worden ist, Folgendes an: „Auszugehen ist bei der Einwilligung von einer Aufklärung über das typische Risiko. Der Arzt hat den Patienten nicht auf alle denkbaren Folgen einer Behandlung hinzuweisen. Es ist die Aufklärungspflicht erfüllt, wenn über die typischen Risiken, die mit dem Eingriff verbunden sind, aufgeklärt wurde. Da im gegenständlichen Fall eine umfangreiche Aufklärung erfolgte – insbesondere wurde auf die verwirklichten Operationsrisiken dezidiert hingewiesen –, der Kläger seine Einwilligung in die Operation nach konkretem Hinweis auf die Komplikationsmöglichkeiten erteilte und die beklagte Partei diese Aufklärung auch nachwies, lag auch ein Aufklärungsfehler nicht vor. Dass über die hypothetischen Folgen der Operationsfolgen nur über Nachfrage aufgeklärt wurde, ist nicht als Aufklärungsmangel zu werten. Würde man auch über alle hypothetischen Komplikationsfolgen aufklären, würde die Aufklärungspflicht bei weitem überspannt und ins Uferlose abgleiten. Da die Ärzte der beklagten Partei über Nachfrage auch darüber Auskunft anboten, war dies ausreichend.“

Der OGH – ebenso das Berufungsgericht – bestätigte die Rechtsansicht des Erstgerichts und führte aus: „Der Kläger wurde unter anderem darüber aufgeklärt, dass es bei der in Aussicht genommenen Operation zu einer Milzverletzung, allenfalls auch zu einem Totalverlust der Milz kommen kann. Genau dieses ausdrücklich erwähnte Risiko wurde in seinem Fall schlagend. Es wurde zwar nicht erörtert, welche Folgen die Entfernung der Milz nach sich ziehen könnte, der Kläger stellte hierzu aber auch keine Fragen. Er wäre bei entsprechendem Nachfragen über mögliche Folgen einer Milzentfernung auch noch weiter aufgeklärt worden. Der Kläger gab zu verstehen, dass er wisse, was es bedeute, wenn Organe verletzt werden. Es bildet keine vom Obersten Gerichtshof im Interesse der Rechtssicherheit aufzugreifende Fehlbeurteilung, wenn das Berufungsgericht die ärztliche Aufklärung des Klägers vor der Operation, die überdies von zwei Ärzten an zwei aufeinanderfolgenden Tagen vor der Operation erfolgte und dem Kläger somit auch eine längere Überlegungszeit bot, als

ausreichend und den operativen Eingriff daher als gerechtfertigt ansah, darf die ärztliche Aufklärungspflicht doch nicht überspannt werden.“

Aus dieser höchstgerichtlichen Entscheidung ergibt sich somit, dass zwar über die Komplikationen eines operativen Eingriffes aufgeklärt werden muss, über Komplikationen dieser Komplikationen bzw. die konkrete Bedeutung der einzelnen Komplikationen muss jedoch mangels Nachfrage der Patienten nicht gesondert aufgeklärt werden.

Korrespondenzadresse:

RA Dr. Monika Ploier,

Mag. Michelle Krumpeschmid

p. A. CMS Reich-Rohrwig Hainz Rechtsanwälte GmbH

A-1010 Wien, Gauermannsgasse 2

E-Mail: monika.ploier@cms-rrh.com

Journal für Pneumologie

Neu – ab Ende November online

Themenheft Pädiatrische Pneumologie

Gast-Editor: **Prof. Dr. Josef Riedler, Schwarzach im Pongau**

Das e-Journal

Journal für Pneumologie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern auch eingebettete Videosequenzen.

Viele Lungenerkrankungen laufen beim Kind und Jugendlichen gänzlich anders ab als beim Erwachsenen. Die kindlichen Atemwegserkrankungen haben sich sowohl in der Pädiatrie als auch in der Pneumologie in den letzten 30 bis 40 Jahren zu einem sehr eigenständigen Bereich entwickelt. In der vorliegenden Ausgabe werden wichtige Aspekte der Pädiatrischen Pneumologie dargestellt.



www.kup.at/pneumologie

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 Informationen:

MSD

Mag. Michael Eipeldauer

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.

Daclatasvir (Daklinza®) von Europäischer Kommission zugelassen

Medikament von Bristol-Myers Squibb zur Behandlung der Hepatitis-C-Infektion bei verschiedenen Genotypen erreichte in klinischen Studien Heilungsraten von bis zu 100 %.

Die Europäische Kommission hat im September 2014 Daclatasvir (Daklinza®), einen hochwirksamen NS5A-Replikationskomplex-Inhibitor mit pangenotypischem Potenzial*, zur Anwendung in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) vom Genotyp 1, 2, 3 und 4 bei Erwachsenen zugelassen [1, 2, 3]. Daclatasvir ist in Kombination mit Sofosbuvir ein ausschließlich orales, Interferon-freies Therapieregime, das in klinischen Studien Heilungsraten von bis zu 100 % erreicht hat. Dies gilt auch für Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung, nach PI-Versagen** und für Patienten mit Genotyp 3 [3]. Daclatasvir ist der erste in der Europäischen Union (EU) zugelassene NS5A-Replikationskomplex-Inhibitor und wird als Einzelsubstanz für die Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Verfügung stehen. Es bietet mit 12 oder 24 Wochen eine deutlich kürzere Therapiedauer als Interferon- und Ribavirin-basierte Therapieregimes (48 Wochen) [3, 4].

„Das Hepatitis-C-Virus ist nicht leicht zu besiegen, hierfür braucht es multiple Angriffsmechanismen. Mit Daclatasvir haben wir nun den ersten Vertreter ei-

ner neuen Wirkstoffklasse, der das Virus auf zwei Wegen attackiert – durch Hemmung sowohl der viralen Replikation als auch des Zusammenbaus neuer Viren. In Kombination mit anderen in Österreich zugelassenen Wirkstoffen können mit Daclatasvir sogar Patienten mit weit fortgeschrittenen Leberkrankheiten geheilt werden“, so Univ.-Prof. Dr. Peter Ferenci von der Medizinischen Universität Wien.

Über Hepatitis C

Weltweit sind etwa 150 Millionen Menschen mit HCV infiziert, geschätzte 9 Millionen von ihnen leben in der Europäischen Union (EU) [5]. Das Hepatitis-C-Virus infiziert die Leber und wird durch direkten Kontakt mit kontaminiertem Blut oder kontaminierten Blutprodukten übertragen [6]. Bei bis zu 90 % der mit dem Hepatitis-C-Virus infizierten Personen kommt es nicht zu einer spontanen Klärung des Virus und die Infektion nimmt einen chronischen Verlauf [7].

Das HCV-Portfolio von Bristol-Myers Squibb

Bristol-Myers Squibb fokussiert seine Forschungsaktivitäten auf Substanzen in fortgeschrittenen Phasen klinischer Prüfungen, um Patienten mit Hepatitis-C-Infektion den größtmöglichen Nutzen zu bieten. Im Mittelpunkt steht Daclatasvir, ein hochwirksamer NS5A-Replikationskomplex-Inhibitor mit pangenotypischem Potenzial*, der weiterhin in unterschiedlichen Behandlungsregimes und bei Patienten mit Komorbiditäten untersucht wird.

„Die Eliminierung des Hepatitis-C-Virus ist in Sicht. Mit der heutigen Zulassung wird Daclatasvir in Kombination mit anderen Wirkstoffen eine wichtige Option sein, um eine Heilung bei vielen HCV-Genotypen und für fast alle Patienten zu erreichen – auch für diejenigen, die in

Europa dringend auf neue Behandlungsmöglichkeiten angewiesen sind“, so Emmanuel Blin, Head of Worldwide Commercialization, Bristol-Myers Squibb.

Bristol-Myers Squibb in Österreich

Bristol-Myers Squibb ist seit 1971 in Österreich vertreten, derzeit sind rund 34 Bristol-Myers-Squibb-Produkte am Markt erhältlich. Als eines der führenden globalen BioPharma-Unternehmen kombiniert Bristol-Myers Squibb auf einzigartige Weise die Stärken eines traditionellen Pharmaunternehmens mit den Vorzügen erfolgreicher Biotechnunternehmen. Die Spezialisierung des Unternehmens liegt in Österreich neben Hepatitis auf innovativen Produkten im Bereich Immun-Onkologie, Rheumatologie, HIV/Aids und Herz-Kreislauf-erkrankungen.

Literatur:

1. Gao M, Nettles RE, Belema M, et al. Chemical genetics strategy identifies an HCV NS5A inhibitor with a potent clinical effect. *Nature* 2010; 465: 96–100.
2. Herbst DA, Reddy KR. NS5A inhibitor, daclatasvir, for the treatment of chronic hepatitis C virus infection. *Expert Opin Investig Drugs* 2013; 22: 1337–46.
3. Fachinformation Daklinza, August 2014.
4. Manns MP, Wedemeyer H, Cornberg M, et al. Treating viral hepatitis C: Efficacy, side effects, and complications. *Gut* 2006; 55: 1350–9.
5. World Health Organization (WHO). Hepatitis C Key Facts. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/> [gesehen 19.08.2014].
6. Centers for Disease Control and Prevention. Hepatitis C Information for the Public. <http://www.cdc.gov/hepatitis/c/> [gesehen 19.08.2014].
7. World Health Organizations (WHO). Hepatitis C: About HCV Infection. <http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsrlyo2003/en/index3.html> [gesehen 19.08.2014].

Weitere Informationen:



Bristol-Myers Squibb

*Bristol-Myers Squibb GesmbH
Mag. (FH) Laura Sperlich
A-1200 Wien, Handelskai 92,
Rivergate, Gate 1, 5. OG
E-Mail: laura.sperlich@bms.com*

* Antivirale Aktivität nachgewiesen in Genotyp 1–6 *in vitro*.

** Proteaseinhibitoren (Boceprevir oder Telaprevir)

Anti-TNF-Therapie: ÖGGH-Konsensus zu Adalimumab in der Behandlung der Colitis ulcerosa publiziert

Ein kürzlich publizierter Konsensusbericht der Arbeitsgruppe Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie (ÖGGH) [1] fasst die wichtigsten Fakten zur Anwendung von Adalimumab in der Therapie der Colitis ulcerosa zusammen.

Patienten mit mittelschwerer bis schwerer, aktiver Colitis ulcerosa (CU), bei denen Glukokortikoide und Immunsuppressiva nicht ausreichend wirksam sind oder die Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen gegen diese Therapien aufweisen, bietet der TNF- α -Blocker Adalimumab Chance auf Remission [2]. Adalimumab kann von den Patienten selbst subkutan appliziert werden und ist der einzige TNF- α -Blocker in der Indikation CU, dessen 3-Jahres-Daten zur Erhaltungstherapie in die Fachinformation aufgenommen wurden [2, 3]. Studien unter Praxisbedingungen weisen darauf hin, dass mit einem im Therapieverlauf zunehmenden Behandlungserfolg gerechnet werden kann (Remissionsrate zu Woche 54: 43,2 %) [4].

Leitfaden zur Anwendung von Adalimumab bei Colitis ulcerosa

Die Arbeitsgruppe Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen der ÖGGH empfiehlt in ihrem Konsensus [1] zur Anwendung von Adalimumab bei CU:

Dosierung: Die Induktionstherapie mit Adalimumab hat mit 160/80 mg s.c. in Woche 0 bzw. 2 zu erfolgen. Patienten, die auf eine Initialtherapie mit Adalimumab ansprechen, sollen in eine Erhaltungstherapie mit Adalimumab 40 mg jede zweite Woche übergeführt werden. Bei fehlendem oder unzureichendem Ansprechen oder sekundärem Therapieversagen („loss of response“) kann eine Intervallverkürzung auf Adalimumab 40 mg wöchentlich sinnvoll sein. Spätestens 8 bis 12 Wochen nach

Therapieeinleitung soll das Therapieansprechen kontrolliert werden.

Ansprechen: Adalimumab-Responder zu Woche 8 weisen nach einem Jahr noch zu 50 % einen Response auf und sind zu 30 % in Remission. Anti-TNF- α -naive Patienten sowie Patienten mit einem moderaten Schub einer CU und fehlendem oder nur geringgradig erhöhtem CRP sprechen auf Adalimumab besser an als Patienten mit einem schweren Schub. Adalimumab-Responder weisen eine verbesserte Lebensqualität und weniger Hospitalisierungen auf. Rezente Daten legen nahe, dass Adalimumab eine Mukosaheilung induzieren kann. Adalimumab wurde zur Behandlung von hospitalisierten Patienten mit einem fulminanten Schub nicht geprüft.

Begleitmedikation: Eine erforderliche Kortikosteroidtherapie sollte so niedrig wie möglich dosiert und so rasch wie möglich ausgeschlichen werden. Adalimumab erhöht die Wahrscheinlichkeit, eine Steroidtherapie auszuschleichen. Die Wirksamkeit von Thiopurinen als Begleittherapie ist unklar.

Sicherheit: Bei Anwendung von Adalimumab bei Patienten mit moderater bis schwerer CU sind die Sicherheitsvorgaben der AG CED der ÖGGH zu beachten. Die bisher publizierten Studien werfen keine neuen Sicherheitsfragen auf. Eine präoperative Anti-TNF- α -Therapie scheint das Infektions- oder Komplikationsrisiko nicht zu erhöhen. Bei Indikation für eine Kolektomie sollte der Eingriff nicht aufgrund einer Anti-TNF- α -Therapie verzögert werden.

Kommentar

Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Petritsch, Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz

„Infliximab war bis jetzt der einzige für die Therapie der Colitis ulcerosa (CU) verfügbare TNF-Antikörper. Daher bedeutet eine weitere Option einen großen Fortschritt in der Behandlung der CU. Adalimumab wird

durch den Patienten selbst s.c. appliziert, wodurch zeitaufwendige Arzt- bzw. Krankenhausbesuche wegfallen. Die relativ enttäuschenden Ergebnisse der Zulassungsstudien mit einem Unterschied von nur ca. 10 % zu Placebo wurden intensiv diskutiert. Der Grund liegt möglicherweise u. a. am Studiendesign und an der primären niedrigen Dosierung. Vor Diagnose eines fehlenden Ansprechens sollte eine Dosiserhöhung auf 40 mg s.c. einmal wöchentlich versucht werden. Damit kann bei gut 20 % der Patienten eine Remission oder eine klinische Verbesserung erreicht werden. Real-Life-Daten zeigen Remissionsraten um die 35–40 % nach sechs Monaten. Inwieweit routinemäßige Spiegelbestimmung und Dosisadaption die Remissionsraten (klinisch und ‚Mucosal Healing‘) weiter erhöhen werden, ist offen. Erste Ergebnisse klingen vielversprechend.

Die Zulassung vom Humira® für die Therapie der moderaten bis schweren CU hat das Armamentarium stark bereichert. Zu beachten ist besonders, dass die primäre Dosierung von 40 mg s.c. alle zwei Wochen nicht in allen Fällen den gewünschten Effekt bringt und eine Dosisescalation vor Umstellung auf eine andere Substanz in Betracht gezogen werden soll.“

Literatur:

1. Novacek G, Dejaco C, Knoflach P, et al. Adalimumab for the treatment of ulcerative colitis – a consensus report by the working group inflammatory bowel diseases of the Austrian Society of Gastroenterology and Hepatology. Z Gastroenterol 2014; 52: 204–11.
2. Humira®-Fachinformation. Stand Sept. 2014
3. Colombel JF, Sandborn WJ, Gosh S, et al. Adalimumab maintains remission for up to 4 years in patients with ulcerative colitis. ECCO 2014; Poster P571.
4. Armuzzi A, Biancone L, Daperno M, et al. Italian Group for the Study of Inflammatory Bowel Disease. Adalimumab in active ulcerative colitis: a „real-life“ observational study. Dig Liver Dis 2013; 45: 738–43.

Fachkurzinformation siehe Seite 16

Weitere Informationen:

AbbVie GmbH
Carina Brandl
A-1230 Wien, Perfektastraße 84A
E-Mail: carina.brandl@abbvie.com

ATHUG140346-110814

Impressum

Herausgeber/Chefredaktion:

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

Medieninhaber, Verleger, 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. Annemarie Hengl

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

Druck: Ueberreuter Print GmbH
2100 Korneuburg, Industriestr. 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.

Lösung von Seite 9: 1a, 2c, 3c

Lösung von Seite 15: 1b, 2c, 3d, 4a, 5b

Lösung von Seite 23: 1c, 2abcd, 3a

Fachkurzinformation zum Text auf Seite 11

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 Erythrodysästhesie-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, grippartige Erkrankung, Schleimhautentzündung, vorübergehender Anstieg der Transaminasen. *Gelegentlich:* Überempfindlichkeitsreakt. (inkl. Hautreakt., Urtikaria), anaphylaktische Reaktion, Hyperthyreose, Dehydrierung, reversible posteriore Leukoencephalopathie, hypertensive Krise, interstielle 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. *Selten:* Angioödem, QT-Verlängerung, Arzneimittel-induzierte Hepatitis, Recall-Strahlendermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, leukozytoklastische Vaskulitis, toxische epidermale Nekrolyse, Rhabdomyolyse, Nephrotisches 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.

Fachkurzinformation zur Umschlagflappe und zum Inserat auf der 4. Umschlagseite

Bezeichnung des Arzneimittels: Simponi 50 mg Injektionslösung in vorgefülltem Injektor Simponi 50 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 50-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 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, Nebenwirkungen, Überdosierung, Pharmakologische Eigenschaften und Pharmazeutische Angaben sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.*

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 2. Umschlagseite

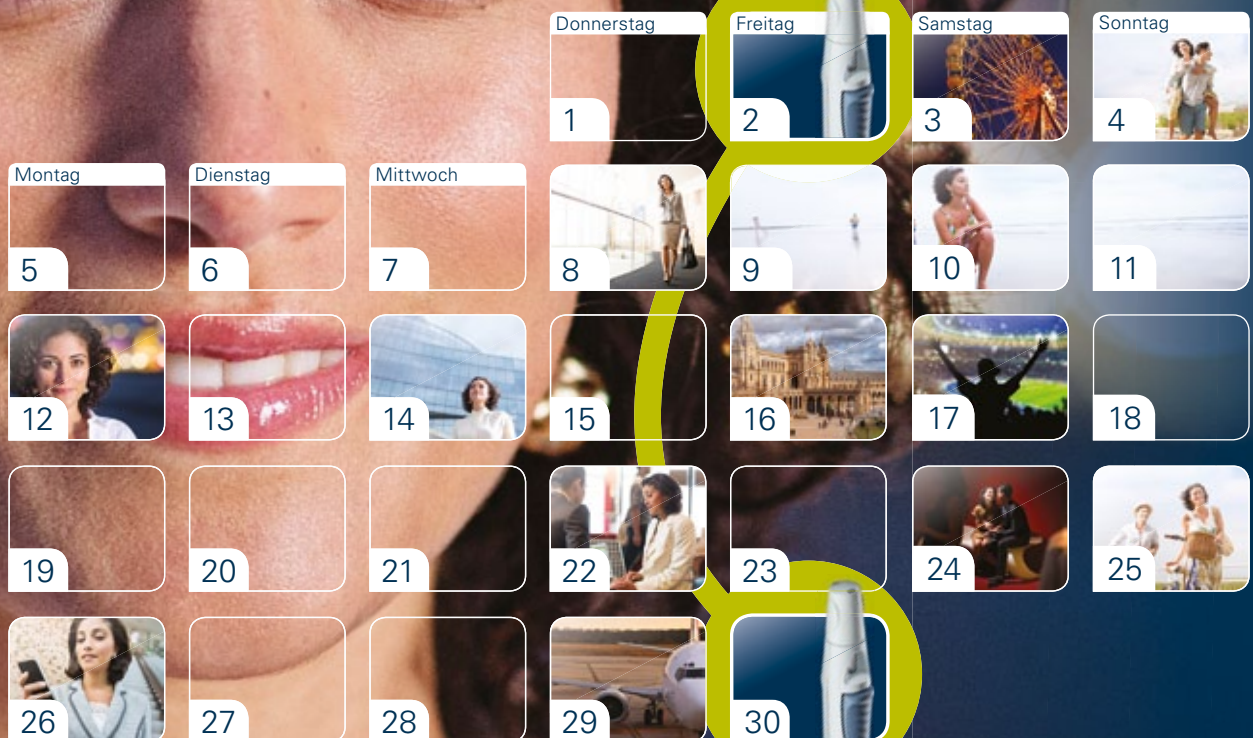
Pegasys® 90 bzw. 135 bzw. 180 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze. Pegasys® 135 bzw. 180 Mikrogramm Injektionslösung in einem Fertigpen. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Fertigspritze/jeder Fertigpen mit 0,5 ml Lösung enthält 90 bzw. 135 bzw. 180 Mikrogramm Peginterferon 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 dekomensierte Leberzirrhose. – Schwere vorbestehende Herzerkrankung in der Anamnese, einschließlich instabiler oder unkontrollierter Herzerkrankung in den vergangenen sechs Monaten (siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“). – HIV-HCV-Patienten mit Zirrhose und einem Child-Pugh-Wert > 6, es sei denn, dies beruht ausschließlich auf einer indirekten Hyperbilirubinämie, die durch Arzneimittel wie Atazanavir und Indinavir verursacht wurde. – Kombination mit Telbivudin (siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“). – Neugeborene und Kleinkinder bis zu 3 Jahren, da das Arzneimittel Benzylalkohol enthält (siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ zu Benzylalkohol). – Pädiatrische Patienten mit gegenwärtigen schwerwiegenden psychiatrischen Erkrankungen oder solchen in der Vorgeschichte, insbesondere schwerer Depression, Selbstmordgedanken oder Suizidversuchen. **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

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 37.



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