

Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

**Hepatologische Probleme beim Intensivpatienten
und eventuelle Langzeitfolgen**

G. Zollner

**Dürfen immunsupprimierte Patienten mit Probiotika
behandelt werden?**

V. Stadlbauer-Köllner

RUBRIKEN

Aktuelle Bilder

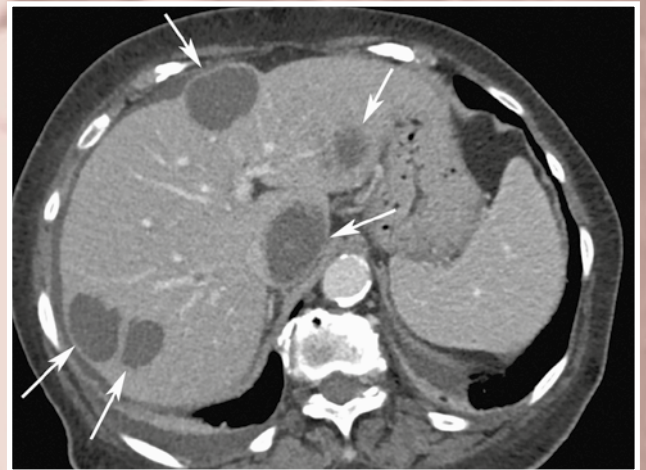
Österreichisches Benchmarking ERCP – Jahres-
bericht 2014

Kongressbericht

Buchbesprechung

Für Sie gelesen

Pharma-News



Österreichische Gesellschaft
für Gastroenterologie und
Hepatologie

www.oeggh.at



ÖGGH

Österreichische Gesellschaft
für Chirurgische Onkologie

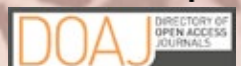
www.aco-asso.at

acoasso
Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology

www.kup.at/gastroenterologie

Indexed in EMBASE/Compendex, Geobase
and Scopus

Member of the



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

› Jetzt zugelassen

NEUE THERAPEUTISCHE OPTION BEIM
FORTGESCHRITTENEN MAGENKARZINOM*:

PRÄZISE WIRKUNG
EFFEKTIV BEIM
MAGENKARZINOM*



CYRAMZA® (Ramucirumab) ist der erste monoklonale Antikörper, der als Monotherapie oder in Kombination mit Paclitaxel für die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom* nach vorhergegangener Chemotherapie** zugelassen ist.


CYRAMZA®
(ramucirumab)

TAKE ACTION

* Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs. ** Kombinationstherapie: Platin- und Fluoropyrimidin-haltige Chemotherapie. Monotherapie: Platin- oder Fluoropyrimidin-haltige Chemotherapie

CYRAMZA-Fachinformation, Stand der Information: Dezember 2014. ATRAM00026/Dezember 2014

Inhalt

Editorial	5
M. Peck-Radosavljevic	
Hepatologische Probleme beim Intensivpatienten und eventuelle Langzeitfolgen	7
G. Zollner	
Dürfen immunsupprimierte Patienten mit Probiotika behandelt werden?	12
V. Stadlbauer-Köllner	
RUBRIKEN	
Aktuelle Bilder	
Gedeckt perforierte Sigmadivertikulitis mit multiplen pylephlebitischen Leberabszessen	18
W. Schima, C. Aiginger	
Benchmarking ERCP 2014	
Österreichisches Benchmarking ERCP – Jahresbericht 2014	20
C. Kapral, C. Duller	
Kongressbericht	
Update vom International Liver Congress 2015: „EASL Recommendations 2015“ zur Behandlung der chronischen Hepatitis C	24
M. Peck-Radosavljevic	
Buchbesprechung	
Handbuch der Arzneipflanzen. Ein Bildatlas	28
R. Länger	
Für Sie gelesen	30
Pharma-News	36
Impressum	40



Titelbild: Die CT-Schichten durch den Oberbauch zeigen multiple abszessverdächtige zystische Raumforderungen in beiden Leberlappen (Pfeile). Aus W. Schima, C. Aiginger, Aktuelle Bilder: Gedeckt perforierte Sigmadivertikulitis mit multiplen pylephlebitischen Leberabszessen, S. 18, Abb. 2b.

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

Vertrauen durch Erfahrung



 **Remicade[®]**
INFLIXIMAB

- > 2 Mio behandelte Patienten weltweit¹
- > 8.500 Publikationen²
- > 1.200 klinische Studien³
- > 20 Jahre klinische Erfahrung^{*,4}

* in der Rheumatologie

1. Data on File, MSD: PSUR (Nr. 29, August 2014). In den Indikationen Rheumatoide Arthritis, Ankylosierende Spondylitis, Psoriasis-Arthritis, Plaque-Psoriasis, Morbus Crohn, Päd. Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Päd. Colitis ulcerosa. 2. Literaturrecherche vom 20.08.2014, Titel-Stichwort Infliximab, Data on File MSD. 3. Literaturrecherche zu random. kontrollierten klinischen Human-Studien vom 20.08.2014, Data on File MSD. 4. Elliott MJ et al. Arthritis Rheum 1993;36:1681–90.

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.
03-16-GAST-1145382-0000. Erstellt: März 2015



Vor Verschreibung beachten Sie bitte die vollständige Fachinformation.

Editorial

Liebe Kolleginnen und Kollegen!

Die zweite Ausgabe des *Journals für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen* des Jahres 2015 beschäftigt sich mit einem breiten Spektrum an unterschiedlichen Themen.

Gernot Zollner beschreibt ein an Wichtigkeit stark zunehmendes Thema, nämlich das der (Langzeit-) Leberschäden auch bei nicht-hepatologischen Intensivpatienten. Mit der Verbesserung des Überlebens von kritisch kranken Patienten nehmen auch die teilweise irreversiblen, meist hypoxischen Langzeitschäden an der Leber zu und stellen uns vor erhebliche Problem im Management, wobei hier vor allem die Frage nach dem „point of no return“ mit der Notwendigkeit einer Lebertransplantation bei zuvor Lebergesunden in der Praxis ein erhebliches Problem darstellt.

Vanessa Stadlbauer-Köllner beschäftigt sich ebenfalls mit einem wichtigen zeitgeistigen Thema: Nachdem der Usus von Probiotika (mit und ohne Wirkungsnachweis) sich großer Beliebtheit erfreut, stellt sie nicht nur die Wirksamkeit, sondern vor allem die Sicherheit dieser Medikationen bei immunsupprimierten Patienten in den Mittelpunkt ihrer Abhandlung und kommt dabei zu interessanten Schlüssen.

Komplettiert wird diese Ausgabe durch einen spektakulären radiologischen Fall sowie durch eine Zusammenfassung der neuen EASL Online Recommendations 2015 – der neuen EASL-Leitlinie zur Therapie der chronischen Hepatitis C –, welche in Anbetracht der rezenten Medikamentenzulassungen einen sehr aktuellen Beitrag darstellt.

Ich verbleibe mit vorzüglicher kollegialer Hochachtung,

Ihr

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



Univ.-Prof. Dr. Markus Peck-Radosavljevic

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

NEU
ZUGELASSEN



EIN LANG ERWARTETER ERFOLG IN DER HEPATITIS-C-THERAPIE

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

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

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

Ihr Erfolg mit DAKLINZA®
in Kombination mit Sofosbuvir:

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

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



**Sehr gute
Verträglichkeit^{1,2}**



**Einfache
Anwendung¹**



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

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

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

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

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



Bristol-Myers Squibb



Daklinza®
(daclatasvir)

Hepatologische Probleme beim Intensivpatienten und eventuelle Langzeitfolgen

G. Zollner

Kurzfassung: Leberfunktionsstörungen finden sich häufig bei Patienten auf Intensivstationen und sind ein Prädiktor für ein schlechteres Überleben. Zu den wichtigsten Krankheitsbildern gehört die ischämische Hepatitis oder Schockleber, die durch eine Hypoxie der Hepatozyten verursacht wird. Die Diagnose kann meist einfach anhand massiv erhöhter Transaminasen beim hämodynamisch kompromittierten Patienten gestellt werden. Das Outcome der Patienten mit einer ischämischen Hepatitis ist schlecht, sie neigen dazu, weitere Komplikationen und ein Multiorganversagen zu entwickeln. Auch das Vorliegen einer Sepsis-induzierten Cholestase ist mit einer ersten Prognose vergesellschaftet. Bei beiden Krankheitsbildern steht die Therapie der Grundkrankheit im Vordergrund. Die sekundär sklerosierende Cholangitis beim kritisch kranken Patienten („secondary sclerosing cholangitis in the critically ill patient [SSC-CIP]“) entwickelt sich langsam nach protrahierten Intensivaufenthalten. Die Erkrankung verläuft progredient und führt über eine Destruktion der Gallengänge häufig zu einem Leberversagen. Hier ist die Lebertransplantation bei ausgewählten Patienten die einzige etablierte Therapieoption. Andere häufige Ursachen einer Leberfunktionsstörung beim Intensiv-

patienten sind die akalkulöse Cholezystitis, eine medikamentöse Leberschädigung sowie eine Verletzung der Gallenwege nach rezenten chirurgischen oder interventionellen Eingriffen. Differenzialdiagnostisch abgegrenzt werden muss ein Ikterus mit vorwiegend unkonjugierter Hyperbilirubinämie, der bei Intensivpatienten häufig durch Polytransfusionen bedingt ist. Rasche Diagnosestellung und Therapie der zugrunde liegenden Erkrankungen sind bei diesen schwer kranken Patienten essenziell.

Schlüsselwörter: Schockleber, ischämische Hepatitis, sekundär sklerosierende Cholangitis, postoperativer Ikterus, Cholestase, Sepsis

Abstract: Hepatic Dysfunction in the Intensive Care Unit. Liver dysfunction is a common finding in patients on intensive care units (ICU). Elevated bilirubin is a marker for poor prognosis in these patients. Ischemic hepatitis (also known as shock liver) is caused by hypoxia in the hemodynamically unstable patient. This disorder is characterized by markedly elevated transaminases in the absence of other causes for liver disease. The presence of ischemic hepatitis is as-

sociated with a poor outcome and predisposes to multiple organ failure. Survival in patients with sepsis-induced cholestasis is also reduced. The therapeutic approach for both disorders is limited to the therapy of the underlying disease. A recently recognized cause for cholestasis is secondary sclerosing cholangitis in the critically ill patient (SSC-CIP). This disorder is considered to be the consequence of bile duct hypoxia leading to bile duct damage and finally causing liver failure in the majority of patients. The prognosis of SSC-CIP is poor and liver transplantation is the only established therapy for selected patients. Other causes for liver dysfunction or jaundice in the ICU include acalculous cholecystitis, drug-induced liver injury, and obstructive cholestasis as the consequence of postoperative bile duct damage. Jaundice with indirect hyperbilirubinemia is commonly caused by erythrocyte transfusions. Correct and fast diagnosis of hepatic dysfunction and therapy of the underlying diseases is crucial in these critically ill patients. **J Gastroenterol Hepatol Erkr 2015; 13 (2): 7–10.**

Key words: shock liver, ischemic hepatitis, secondary sclerosing cholangitis, postoperative jaundice, cholestasis, sepsis

■ Einleitung

Leberfunktionsstörungen stellen bei Patienten auf Intensivstationen mit einer Prävalenz von etwa 20 % ein häufiges Problem dar [1, 2]. In der Literatur wird eine Leberfunktionsstörung zu meist anhand eines erhöhten Gesamtbilirubins mit einem Cut-off von 2–3 mg/dl definiert. Erhöhte Transaminasen oder Cholestaseparameter wie die alkalische Phosphatase (AP) oder Gamma-Glutamyltransferase (GGT) haben als diagnostisches Kriterium für eine hepatische Dysfunktion zumindest in den meisten Studien keine Bedeutung. Dies mag überraschen, ist aber durchaus berechtigt, zumal das Bilirubin ein wesentlicher prognostischer Parameter bei intensivpflichtigen Patienten ist. So konnte gezeigt werden, dass die Höhe des Gesamtbilirubins bereits in den ersten 48 Stunden nach Aufnahme auf der Intensivstation eindeutig mit der Prognose der Patienten korreliert [1]. Lebersyntheseparameter wie Albumin, Prothrombinzeit oder Cholinesterase haben keine generelle Bedeutung zur Erkennung von Leberproblemen auf der Intensivstation, da sie durch andere Faktoren wie eine Verbrauchskoagulopathie, Sepsis oder auch durch den Ernährungszustand des Patienten beeinflusst werden können. Eine Hyperbilirubinämie

muss allerdings gerade beim Patienten auf der Intensivstation nicht zwingend Ausdruck einer Leberinsuffizienz sein. Ein vermehrter Abbau von Erythrozyten nach Resorption großer Hämatome, nach Polytransfusionen oder bei Hämolyse (z. B. auch durch extrakorporale Verfahren) bedingt eine vorwiegende Erhöhung des unkonjugierten (indirekten) Bilirubins, die kein hepatologisches Problem darstellt.

Zu den häufigsten Ursachen einer Leberfunktionsstörung beim Intensivpatienten zählen die ischämische Hepatitis, die Sepsis-induzierte Cholestase, die sekundär sklerosierende Cholangitis sowie der postoperative Ikterus. Medikamentöse Leberschäden sind wahrscheinlich seltener, wobei diesbezüglich konkrete Daten zur Prävalenz fehlen und die Abgrenzung zu anderen Ursachen oftmals schwierig ist. Auf das akute Leberversagen oder die Dekompensation vorbestehender Lebererkrankungen, die zur Aufnahme auf eine Intensivstation führen, soll in dieser Übersicht nicht eingegangen werden.

■ Ischämische Hepatitis

Eine ischämische Hepatitis oder Schockleber findet sich abhängig vom Patientenkollektiv der einzelnen Intensivstationen in bis zu 10 % aller Patienten [3]. Definiert ist diese durch den Anstieg der Transaminasen auf mindestens das 20-Fache der Norm bei hämodynamischem und respiratorischem Versagen. Andere Ursachen wie eine virale Hepatitis oder eine toxische Genese (z. B. eine Paracetamol- oder Knollenblätterpilzvergiftung) müssen ausgeschlossen werden. Der ischämi-

Eingelangt am 1. Oktober 2014; angenommen nach Revision am 23. Februar 2015
Aus der Klinischen Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz

Korrespondenzadresse: Priv.-Doz. Dr. Gernot Zollner, Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15;
E-Mail: gernot.zollner@medunigraz.at

schen Hepatitis liegt eine diffuse Schädigung der Hepatozyten durch eine Hypoxie zugrunde [3]. Auslöser ist meist ein kardiogener oder septischer Schock mit respiratorischer Insuffizienz. Die Patienten sind daher fast immer maschinell beatmet und benötigen Katecholamine. Die ischämische Hepatitis tritt in den meisten Fällen bereits innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation auf.

Eine spezifische Therapie existiert nicht und beschränkt sich daher auf die Therapie der Grundkrankheit. Das Auftreten einer ischämischen Hepatitis ist mit einer schlechten Prognose assoziiert. Auch hier ist das Bilirubin ein prognostischer Marker: So beträgt das 1-Jahres-Überleben bei Patienten mit einem Bilirubinwert > 3 mg/dl nur 8 % [4]. Die Prognose bei einem Bilirubinwert < 3 mg/dl ist mit einem 1-Jahres-Überleben von 25 % zwar besser, aber noch immer deutlich eingeschränkt. Weitere Faktoren, die die Prognose bestimmen, sind naturgemäß die Schwere der Grundkrankheit, die Dauer des Transaminasenanstiegs, die Höhe des Ammoniakspiegels, das Vorliegen von Hypo- und Hyperglykämien und das Ausmaß der Synthesestörung (gemessen durch die INR). Allerdings ist die Leber hier nicht nur Opfer der Hypoxie und des Schockgeschehens, sondern auch Täter und verstärkt über eine Induktion einer systemischen Inflammationsreaktion das Multiorganversagen und prädisponiert für weitere Erkrankungen [3]. Zu den Folgeerkrankungen und -komplikationen zählen das hepatopulmonale Syndrom, Hypoglykämien, Infektionen, Nierenversagen, die gastrointestinale Ischämie und gastrointestinale Blutungen.

■ Sepsis-induzierte Cholestase

Eine weitere relevante Lebererkrankung bei Intensivpatienten, die mit einem Ikterus einhergeht, stellt die Sepsis-induzierte Cholestase dar. Sie tritt bevorzugt bei schweren Infektionen mit Gram-negativen Keimen auf und ist durch eine direkte Hyperbilirubinämie gekennzeichnet. Die Transaminasen und Cholestaseparameter AP und GGT sind anfangs zumeist nicht oder nur moderat erhöht. Abgegrenzt werden muss die Sepsis-induzierte Cholestase u. a. von einer unkonjugierten Hyperbilirubinämie, die sich nach Polytransfusionen oder während der Resorption größerer Hämatome findet (siehe auch Abschnitt postoperativer Ikterus).

Wahrscheinlich führt die Endotoxinämie bei der Sepsis-induzierten Cholestase zu einer verminderten Funktion und Expression wichtiger Transportproteine der Hepatozyten, was zu einer Störung der Bilirubinexkretion führt [5, 6]. Diese Form der Cholestase ist prinzipiell nach Abklingen der Endotoxinämie und Sepsis wieder voll reversibel. Allerdings ist auch hier wieder der Ikterus mit einer schlechten Gesamtprognose assoziiert. Die Wirksamkeit einer Therapie mit Urso-deoxycholsäure (UDCA), die bei cholestatischen Lebererkrankungen zum Einsatz kommt, ist in dieser Situation nicht bewiesen. Die Therapie der Sepsis-induzierten Cholestase beschränkt sich somit auf die Behandlung der Grundkrankheit (d. h. antiinfektive Therapie, chirurgische Herdsanierung). Oft stellt gerade nach prolongierter Verabreichung zahlreicher Antibiotika die medikamentös-induzierte Cholestase eine wichtige Differenzialdiagnose dar, auf die hier eingegangen werden soll.

■ Medikamentös-induzierte Cholestase

Von allen Medikamenten sind Antibiotika die häufigsten Auslöser hepatotoxischer Reaktionen („drug-induced liver injury“ [DILI]). Daten über die Häufigkeit von DILI auf Intensivstationen liegen uns allerdings nicht vor. Bei nichtintensivpflichtigen Patienten ist DILI an sich relativ selten. Ob allerdings eine medikamentöse Leberschädigung bei Patienten auf Intensivstationen, die eine Vielzahl von Medikamenten erhalten und eventuell bereits eine eingeschränkte Leber- und somit Entgiftungsfunktion aufweisen, häufiger ist, bleibt vorerst unklar. In einer rezenten US-amerikanischen Studie waren in einem allgemeinen Patientenkollektiv Amoxicillin/Clavulansäure gefolgt von Nitrofurantoin und Trimethoprim/Sulfamethoxazol die häufigsten DILI-Auslöser [7]. Diverse andere Antibiotika, die häufig auf Intensivstationen verwendet werden (z. B. Peneme, Piperacillin/Tazobactam), Antimykotika und auch antivirale Substanzen waren in dieser Arbeit nur selten mit DILI vergesellschaftet. Es ist natürlich schwierig, aus dieser Arbeit Rückschlüsse auf das Patientenkollektiv von Intensivstationen zu ziehen. Die Sepsis-induzierte Cholestase, die ja die Komplikation einer schwerwiegenden Infektion darstellt, sollte allerdings adäquat und in ausreichender Dosierung mit Antiinfektiva behandelt werden.

■ Sekundär sklerosierende Cholangitis beim kritisch kranken Patienten („secondary sclerosing cholangitis in the critically ill patient“ [SSC-CIP])

Die SSC-CIP ist eine schwerwiegende Lebererkrankung, die erst seit etwa einem Jahrzehnt bekannt ist. Diese eher seltene cholestatische Erkrankung wird zwar zunehmend häufiger erkannt, ist aber insgesamt wahrscheinlich noch unterdiagnostiziert. Die Fibrosierung und Destruktion der Gallenwege führt zu einem klinischen und cholangiographischen Bild, das dem einer primär sklerosierenden Cholangitis (PSC) entspricht (Abb. 1) [8]. Allerdings lag bei diesen Patienten vor dem Intensivaufenthalt keine Lebererkrankung vor. Zusätzlich treten bei der SSC-CIP auch Ausgusssteine (so genannte Galle-Casts; Abb. 2) in den Gallengänge auf, die wahrscheinlich aus Zellzerfallsprodukten bestehen und zusätzlich den Galleabfluss erschweren [8, 9].

Die Pathogenese der Erkrankung ist komplex und noch ungeklärt. Wahrscheinlich liegt als eines der ursächlichen Probleme eine Ischämie der Gallengänge vor, die die „letzten Wiesen“ der arteriellen Versorgung der Leber darstellen. Zusätzlich könnte eine bakterielle Translokation und Endotoxinämie die Gallenwege direkt schädigen. Ebenso könnte eine geänderte Zusammensetzung der Galle mit erhöhter Toxizität eine weitere wesentliche Rolle in der Pathogenese der SSC-CIP spielen [10]. Häufig werden Bakterien und Pilze in den Gallenwegen gefunden, die zusätzlich die Gallengangsdestruktion verstärken könnten [8, 11]. Die SSC-CIP tritt bevorzugt nach herz- und thoraxchirurgischen Eingriffen bei Patienten mit systemischem inflammatorischem Response-Syndrom (SIRS)/Sepsis und nach Polytraumata auf [11]. Risikofaktoren für die Entwicklung der SSC-CIP sind mechanische (hoch-

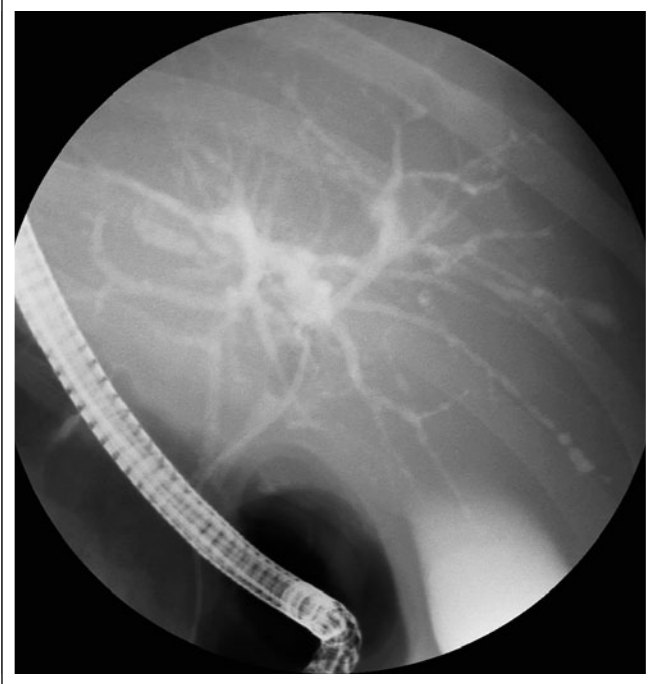


Abbildung 1: Das Cholangiogramm eines Patienten mit sekundär sklerosierender Cholangitis (SSC-CIP) ist nicht von dem Bild einer primär sklerosierenden Cholangitis zu unterscheiden.

invasive) Beatmung, hämodynamische Instabilität und hoher Katecholaminbedarf.

Ob der Einsatz extrakorporaler Verfahren, wie z. B. eine extrakorporale Membranoxygenierung („extracorporeal membrane oxygenation“ [ECMO]), direkt eine Rolle in der Pathogenese der SSC-CIP spielt oder nur die Schwere der Grundkrankheit und damit auch zumeist die Hypoxämie reflektiert, ist unklar.

Die Erkrankung verläuft meist rasch progredient und endet häufig in einem Leberversagen. Die Prognose der SSC-CIP ist sehr ernst. Das transplantationsfreie Überleben wird mit 24–62 % angegeben. Die therapeutischen Optionen mit Ausnahme der Lebertransplantation sind begrenzt: So ist der Nutzen einer endoskopischen Therapie mittels ERCP (endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie) zur Extraktion der Galle-Casts (Abb. 3) nicht bewiesen [11]. Auch scheint die Anpassung der antiinfektiven Therapie an Befunde aus Kultur und Antibiotogramm der im Rahmen einer ERCP aspirierten Galle keine Besserung zu bewirken [11]. Die einzige etablierte Therapieoption – die Lebertransplantation – kommt nur für ausgewählte Patienten infrage. Die SSC-CIP stellt eine Langzeitfolge eines Leberproblems auf der Intensivstation dar. Die Erkrankung verläuft auch nach dem Aufenthalt auf der Intensivstation progredient und wird nicht selten erst nach der Entlassung aus dem Krankenhaus diagnostiziert. Somit muss bei Patienten mit Cholestase, die einen langwierigen Intensivaufenthalt hinter sich haben, an das Vorliegen dieser Erkrankung gedacht werden.

■ Postoperativer Ikterus

Ein Ikterus nach Operationen kann vielfältige Ursachen haben. Wesentliche Differenzialdiagnosen wurden bereits abgehandelt. Die Einteilung nach dem zeitlichen Auftreten des Ik-

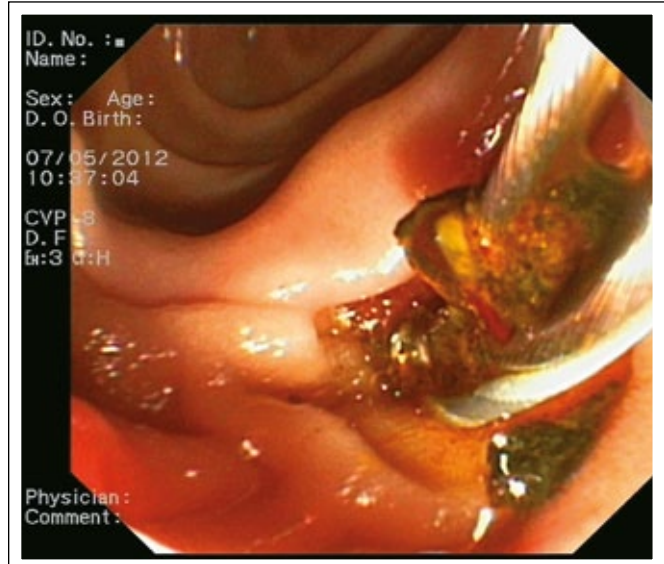


Abbildung 2: Entfernung eines Galle-Casts im Rahmen einer ERCP bei einem Patienten mit SSC-CIP.

terus nach der Operation kann die weitere Abgrenzung etwas erleichtern. So tritt eine indirekte Hyperbilirubinämie durch Überschreiten der Konjugationskapazität der Leber nach Polytransfusionen und Resorption großer Hämatome zumeist früh postoperativ auf. Auch die Sepsis-induzierte Cholestase, eine ischämische Hepatitis, eine akalkulöse Cholezystitis und chirurgische Probleme (z. B. nach Operationen an den Gallenwegen) sind zumeist früh auftretende Probleme. Bei spät (d. h. mehr als 3 Wochen postoperativ) auftretendem Ikterus sollte insbesondere im Falle von Kurzdarmpatienten an das Vorliegen einer nichtalkoholischen Steatohepatitis (NASH), bei alleiniger parenteraler Ernährung an die totale parenterale Ernährung-induzierte Cholestase und natürlich auch an die SSC-CIP gedacht werden.



Abbildung 3: Geborgener Galle-Cast.

■ Relevanz für die Praxis und Fragen

- Leberprobleme beim Intensivpatienten sind häufig und primär durch das Vorliegen eines erhöhten Bilirubins definiert ($> 2\text{--}3\text{ mg/dl}$). Ein erhöhtes Bilirubin ist ein wesentlicher prognostischer Marker, der mit einem schlechten Outcome einhergeht.
- Die ischämische Hepatitis ist definiert durch einen plötzlichen Anstieg der Transaminasen auf das über 20-Fache der Norm bei gleichzeitigem Vorliegen eines hämodynamischen und/oder respiratorischen Versagens. Andere mögliche Ursachen der Hepatitis müssen ausgeschlossen sein. Das Auftreten einer ischämischen Hepatitis ist mit einem deutlich eingeschränkten Überleben verbunden.
- Die Sepsis-induzierte Cholestase tritt meist früh im Krankheitsverlauf auf und ist durch eine direkte Hyperbilirubinämie gekennzeichnet. Die Therapie beschränkt sich auf die Behandlung der Grundkrankheit.
- Die sekundär sklerosierende Cholangitis beim kritisch kranken Patienten (SSC-CIP) tritt nach protraumierten Intensivaufenthalten, vor allem nach herz- und thoraxchirurgischen Operationen, Polytraumata und bei Patienten mit Sepsis auf. Diese Erkrankung verläuft meist progredient und resultiert häufig in einem Leberversagen.

1. Bei einem Patienten auf der Intensivstation mit einem akuten und massiven Anstieg der Transaminasen muss ...

- a) nach Polytransfusionen primär an das Vorliegen einer viralen Hepatitis, die durch Blutkonserven übertragen wurde, gedacht werden.
- b) zum Ausschluss einer mechanischen Cholestase durch Galle-Casts eine ERCP erfolgen.
- c) an das Vorliegen einer Schockleber, die ein temporäres Problem ohne weitere Konsequenzen darstellt, gedacht werden.
- d) an das Vorliegen einer Schockleber, die die Prognose des Patienten deutlich beeinflusst, gedacht werden.

2. Welche Aussage zur sekundär sklerosierende Cholangitis beim kritisch kranken Patienten (SSC-CIP) ist nicht korrekt?

- a) Die SSC-CIP entwickelt sich langsam progredient bei Patienten nach einem protraumierten Intensivaufenthalt.
- b) Der Pathogenese der SSC-CIP liegt wahrscheinlich eine Ischämie der Gallenwege zugrunde. Diese wird durch hämodynamische Instabilität und hohe Katecholamindosen mitbedingt.

- c) Die ERCP mit der Extraktion von Galle-Casts sowie die Gewinnung von Galle zur mikrobiologischen Testung sind eine etablierte Therapieform.
- d) Die SSC-CIP verläuft häufig progredient und kann zu einem Leberversagen führen.

3. Ein Anstieg des Gesamtbilirubins bei Patienten auf der Intensivstation ...

- a) ist mit einer schlechten Prognose assoziiert.
- b) muss nicht immer auf eine Leberfunktionsstörung hinweisen.
- c) kann durch eine ischämische Hepatitis, Sepsis-induzierte Cholestase, akalkulöse Cholezystitis oder durch eine SSC-CIP bedingt sein.
- d) sollte immer mit Ursodeoxycholsäure therapiert werden.

Lösungen siehe Impressum

■ Interessenkonflikt

Keiner.

Literatur:

1. Kramer L, Jordan B, Druml W, et al.; Austrian Epidemiologic Study on Intensive Care, ASDI Study Group. Incidence and prognosis of early hepatic dysfunction in critically ill patients – a prospective multicenter study. *Crit Care Med* 2007; 35: 1099–104.
2. Horvatits T, Trauner M, Fuhrmann V. Hypoxic liver injury and cholestasis in critically ill patients. *Curr Opin Crit Care* 2013; 19: 128–32.
3. Drolz A, Horvatits T, Roedl K, et al. [Shock liver and cholestatic liver in critically ill patients]. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2014; 109: 228–34.
4. Jager B, Drolz A, Michl B, et al. Jaundice increases the rate of complications and one-year mortality in patients with hypoxic hepatitis. *Hepatology* 2012; 56: 2297–304.
5. Fuchs M, Sanyal AJ. Sepsis and cholestasis. *Clin Liver Dis* 2008; 12: 151–72.
6. Zollner G, Trauner M. Mechanisms of cholestasis. *Clin Liver Dis* 2008; 12: 1–26.
7. Fontana RJ, Hayashi PH, Gu J, et al. Idiosyncratic drug-induced liver injury is associated with substantial morbidity and mortality within 6 months from onset. *Gastroenterology* 2014; 147: 96–108.
8. Gelbmann CM, Rummele P, Wimmer M, et al. Ischemic-like cholangiopathy with secondary sclerosing cholangitis in critically ill patients. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1221–9.
9. Jaeger C, Mayer G, Henrich R, et al. Secondary sclerosing cholangitis after long-term treatment in an intensive care unit: clinical presentation, endoscopic findings, treatment, and follow-up. *Endoscopy* 2006; 38: 730–4.
10. Recknagel P, Gonnert FA, Westermann M, et al. Liver dysfunction and phosphatidylinositol-3-kinase signalling in early sepsis: experimental studies in rodent models of peritonitis. *PLoS Med* 2012; 9: e1001338.
11. Voigtlander T, Negm AA, Schneider AS, et al. Secondary sclerosing cholangitis in critically ill patients: model of end-stage liver disease score and renal function predict outcome. *Endoscopy* 2012; 44: 1055–8.

Priv.-Doz. Dr. Gernot Zollner

Geboren 1974. Studium der Humanmedizin an der Karl-Franzens-Universität Graz. Seit 2008 Facharzt für Innere Medizin und Gastroenterologie/Hepatologie an der Universitätsklinik für Innere Medizin der Medizinischen Universität Graz. Forschungsschwerpunkte: molekulare Mechanismen der Cholestase, Auswirkungen cholestatischer Lebererkrankungen auf andere Organsysteme.





Science For A Better Life

Evidenz. Erfahrung. Effektivität.



Dürfen immunsupprimierte Patienten mit Probiotika behandelt werden?

V. Stadlbauer-Köllner

Kurzfassung: Diese Übersichtsarbeit befasst sich mit den Indikationen und der Sicherheit von Probiotika bei immunsupprimierten Patienten. Die besten Daten gibt es zur Infektionsprophylaxe für Patienten nach Lebertransplantation und für Patienten mit Leberzirrhose. Für andere Organtransplantierte sowie für Patienten nach Knochenmarktransplantation gibt es bisher wenige Daten zur Wirksamkeit, während die Sicherheitsbedenken überwiegen. Auch bei kritisch Kranken ist die Studienlage zur Wirksamkeit nicht eindeutig und es gibt Sicherheitsbedenken. HIV-Patienten und Patienten nach großen chirurgischen Ein-

griffen haben hingegen bei der Verwendung von probiotischen Bakterien kein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen.

Schlüsselwörter: Probiotika, Immunsuppression, Organtransplantation

Abstract: Immunosuppression and Probiotic Treatment: Benefits and Risks. This review discusses indications and safety of probiotics in immunosuppressed patients. The best evidence is available for the prophylaxis of infections in patients after liver transplantation and for patients

with liver cirrhosis. For other organ transplantations and for bone marrow transplantation the efficacy of probiotic interventions has not been proven yet, but in this patient groups safety is a concern. Also in critically ill patients data on efficacy is inconclusive and safety is a concern. In HIV patients and patients after major surgery probiotic bacteria seem to be safe since they are not associated with an increased risk of side effects. **J Gastroenterol Hepatol Erkr 2015; 13 (2): 12–6.**

Key words: probiotic, immunosuppression, organ transplantation.

■ Einleitung

Diese Übersichtsarbeit soll einen aktuellen Überblick über die Literatur zu Indikationen und zur Sicherheit von Probiotika für Patienten nach Organtransplantationen und anderen immunkompromittierenden Erkrankungen geben.

Probiotika sind laut WHO-Definition „*lebende Mikroorganismen, die, in ausreichender Menge konsumiert, einen positiven Effekt auf die Gesundheit haben*“ [1]. Unter Präbiotika versteht man nicht verdaubare Lebensmittelbestandteile, die das Wachstum und/oder die Aktivität von probiotischen Bakterienstämmen gezielt anregen. Synbiotika sind Mischungen aus Prä- und Probiotika. In den letzten Jahren ist u. a. aufgrund von deutlich effizienteren Analysetechniken (Sequenzierung des gesamten Darmmikrobioms) das Interesse und damit die Zahl und Qualität der Publikationen auf dem Gebiet des Darmmikrobioms und der probiotischen Medizin rasant angestiegen.

Probiotika werden zur Therapie oder Prophylaxe verschiedener Erkrankungen untersucht und sind teilweise schon routinemäßig im Einsatz, z. B. bei Diarrhö (Reisediarrhö oder Antibiotika-assoziierte Diarrhö), nekrotisierender Enterokolitis bei Neugeborenen oder bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen. Bei anderen Erkrankungen, wie z. B. dem metabolischen Syndrom und Typ-2-Diabetes, sind Probiotika zur Prophylaxe von Infektionen oder Allergien noch nicht routinemäßig im Einsatz, werden aber intensiv beforscht [2]. Dabei muss beachtet werden, dass es nicht *das* Probiotikum gibt – genauso wenig wie es *das* Antibiotikum gibt. Jeder untersuchte Stamm kann spezifische Wirkungen haben. Wenn ein Bakterienstamm bei einer bestimmten Indikation keine Wirkung zeigt, kann daraus nicht geschlossen werden, dass die gesamte Gattung unwirksam ist. Als Beispiel sei erwähnt, dass *Enterococcus faeci-*

um einerseits ein multiresistenter Problemkeim sein kann, andererseits der Stamm W54 die Ausschüttung von *Clostridium difficile*-Toxin inhibieren kann [3].

Ebenso stellt sich die Frage, ob Multispezies-Präparate wirksamer sind als die Gabe eines einzelnen Stammes. Bisher deutet vieles auf eine bessere Wirksamkeit von Multispezies-Präparaten hin [4, 5], wobei es noch herauszufinden gilt, inwieweit das an synergistischen Effekten oder der höheren Gesamtdosis liegt.

Prinzipiell gelten Probiotika als sicher, die meisten Stämme haben auch eine lange Tradition in der Nahrungsmittelindustrie. Allerdings gibt es immer wieder Berichte von Infektionen bis hin zur Sepsis durch probiotische Keime [6].

Bei Patienten, die eine medikamentöse Immunsuppression benötigen oder die durch eine Grunderkrankung immunkompromittiert sind, stellt sich daher besonders die Frage nach der Sicherheit bei der Anwendung von Probiotika.

In einer Metaanalyse von 57 Studien an Erwachsenen mit Immunsuppression (HIV, Organtransplantation, maligne Grunderkrankung, kritisch Kranke, Organerkrankungen mit immunsuppressivem Effekt, Patienten mit medikamentöser Immunsuppression [z. B. rheumatoide Arthritis, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen]) wurde die Häufigkeit von Nebenwirkungen unter Verwendung der „Common Terminology Criteria for Adverse Events“ (CTCAE) untersucht. In dieser Metaanalyse konnte kein Hinweis auf ein erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen durch Probiotika-Gabe gefunden werden. Allerdings bemängeln die Autoren, dass viele Studien Nebenwirkungen bzw. Sicherheitsaspekte nicht entsprechend berichten: In 22 % der Studien wird auf das Thema Sicherheit überhaupt nicht eingegangen [6].

■ Organtransplantationen

Probiotika wurden bei organtransplantierten Patienten bisher am häufigsten eingesetzt, um postoperative Infektionen zu vermeiden. Dies beruht auf der Hypothese, dass die große Operation zu einem massiven proinflammatorischen Stimulus führt

Eingelangt am 5. März 2015; angenommen am 10. März 2015

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

Korrespondenzadresse: Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. Vanessa Stadlbauer-Köllner, Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15; E-Mail: vanessa.stadlbauer@medunigraz.at

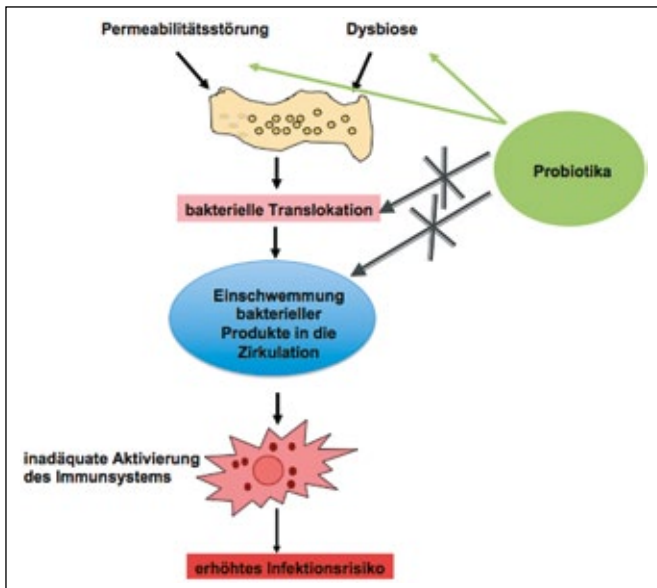


Abbildung 1: Hypothese zur Pathogenese des erhöhten Infektionsrisikos durch Dysbiose und erhöhte Darmpermeabilität. Mod. nach [31]. Mit freundlicher Genehmigung des Verlagshauses der Ärzte.

Aufgrund einer Dysbiose und erhöhten Darmpermeabilität kommt es zur bakteriellen Translokation und Einschwemmung bakterieller Produkte in die Zirkulation. Dies führt zu einer inadäquaten Aktivierung des Immunsystems und in weiterer Folge zu einem erhöhten Infektionsrisiko. Probiotika können die Darmpermeabilität senken sowie die Dysbiose ausgleichen und damit die Einschwemmung bakterieller Produkte verhindern.

und dadurch die Darmpermeabilität erhöht wird. Dies führt zur vermehrten Translokation von bakteriellen Produkten in die Zirkulation und zu Infektionen (Abb. 1) [7]. Dieses Problem ist bei Lebertransplantationen besonders ausgeprägt, da zusätzlich zur großen Operation noch die Leberzirrhose als Grunderkrankung ebenfalls zu erhöhter Darmpermeabilität und vermehrter bakterieller Translokation führt, die auch nach einer Transplantation noch länger nachweisbar ist [8, 9]. Weitere mögliche Indikationen zur Probiotika-Gabe bei Organtransplantationen sind die Verbesserung der Leberregeneration, die Vermeidung akuter Abstoßungsreaktionen oder die supportive Therapie von Graft-versus-Host-Reaktionen („graft-versus-host disease“ [GvHD]) nach Knochenmarktransplantationen.

Die besten Daten gibt es zur Prophylaxe von Infektionen nach einer Lebertransplantation. Mehrere Studien zu diesem Thema, die an der Charité in Berlin durchgeführt wurden, zeigen, dass die Gabe eines Probiotikums bzw. Synbiotikums im Vergleich zu Placebo bzw. enteraler Ernährung die Rate an Infektionen nach Lebertransplantation deutlich senken konnte – in der randomisierten doppelblinden, placebokontrollierten Studie von 48 % auf erstaunlich niedrige 3 % [7, 10, 11]. Erstaunlicherweise reduzierte sich vor allem die Anzahl der Harnwegsinfekte. Die Autoren sehen darin eine Bestätigung der Hypothese, dass Probiotika nicht nur lokal im Darm wirken, sondern über verschiedene Mechanismen die Funktion des angeborenen und adaptiven Immunsystems verbessern können. In diesen 3 Studien wurden unterschiedliche probiotische Präparate verwendet: In den beiden älteren Studien wurde *Lactobacillus plantarum* 299 untersucht, während in der Studie aus dem Jahr 2005 ein Synbiotikum (Synbiotic 2000®), bestehend aus 4 Milchsäure-produzierenden Bakterienstämmen (*Pedococcus pentasaceus*, *Leconostoc mesenteroides*, *Lactobacillus paracasei subsp. paracasei* und *Lactobacillus plantarum*), Beta-Glucan, Inulin, Pektin sowie resistenter Stärke als

Mein Chef setzt mich
wieder voll im Job ein.*

Ich habe wieder
mehr Energie.^{1,2}

Meine vielen
Krankenstandstage
sind Geschichte.¹⁻³



HUMIRA® – Ein vertrauter Weg bei Morbus Crohn

Referenzen:

1 Lönnfors S et al. JCC 2014; <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2014.03.005> 1281-1286 First published online: 1 October 2014 2 <http://www.efcca-solutions.net/media/european/EuropeanReport.pdf> 3 Loftus Jr EV et al. JCC 2009; 3(1):S14. *Der Therapieerfolg kann individuell variieren.

Fachkurzinformation auf Seite 40.

abbvie

präbiotische Komponenten, untersucht wurde. Kürzlich konnten diese Ergebnisse in Japan bei Empfängern von Leber-Lebendspenden bestätigt werden: Auch hier konnte die Rate an postoperativen Infektionen durch die Gabe eines Synbiotikums (*Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus casei* und Galactooligosaccharide) von 24 % auf 4 % gesenkt werden [12].

Als möglicher weiterer Wirkmechanismus konnte bei Kindern nach Lebertransplantation gezeigt werden, dass die Gabe von *Lactobacillus casei* DN-114001 die Aktivität von Enzymen im Stuhl, die mit Mukosaschäden assoziiert sind, senken kann [13]. Im Tiermodell konnten eine Verbesserung der Darmpermeabilität sowie eine Veränderung der Zusammensetzung des Darmmikrobioms speziell bei malnutrierten Tieren nach Lebertransplantation nachgewiesen werden [14].

Tierexperimentell wurde außerdem gezeigt, dass Probiotika die Leberschädigung bei akuter Abstoßung nach Lebertransplantation verringern. Dafür könnte ein Anstieg von regulatorischen T-Zellen und von „tumor-growth factor beta“ (TGF-beta) durch das Probiotikum verantwortlich sein [15].

Bei Empfängern von thorakalen Organen gibt es bisher nur wenige Informationen zur Indikation und Sicherheit von probiotischen Präparaten. In der Literatur wird ein Fall eines HIV-positiven, lungentransplantierten Patienten berichtet, der nach der Gabe von *Lactobacillus rhamnosus* GG zur Prophylaxe einer *Clostridium-difficile*-Diarrhö ein Pleuraempyem mit Nachweis von *Lactobacillus rhamnosus* entwickelte. An der Universität von Pittsburgh wurden retrospektiv bei insgesamt 8 von 814 herz- bzw. lungentransplantierten Patienten, die mit *Lactobacillus rhamnosus* therapiert wurden, Lactobacillus-Infektionen nachgewiesen, woraufhin die routinemäßige Verwendung dieses probiotischen Keims gestoppt wurde [16].

Für die Verwendung von Probiotika bei Nieren- oder Pankreastransplantationen sind derzeit noch keine Daten – weder zu Indikationen noch zur Sicherheit – verfügbar.

■ Knochenmark-/Stammzelltransplantationen

Der Erfolg einer Knochenmarktransplantation wird trotz optimierter immunsuppressiver Therapie oftmals durch das Auftreten einer GvHD behindert. Die Translokation bakterieller Lipopolysaccharide wird als wichtige Ursache in der Entwicklung einer GvHD gesehen. Daher wurde die Hypothese entwickelt, dass eine Modulation des Darmmikrobioms durch Probiotika den Schweregrad einer GvHD positiv beeinflussen könnte. Im Tiermodell konnte diese Hypothese schon bestätigt werden [17]. Bei Kindern nach Stammzelltransplantation konnte auch gezeigt werden, dass diejenigen, die mehr Joghurt und andere Nahrungsmittel mit hohem pro- oder präbiotischem Anteil zu sich nahmen, nach der Transplantation weniger Komplikationen hatten [18]. Beim Menschen gibt es aber bisher keine Interventionsstudien zum Einsatz von Pro- oder Präbiotika nach Knochenmarktransplantation [19].

Ähnlich wie bei der Transplantation thorakaler Organe bestehen bei knochenmarktransplantierten Patienten nach wie vor Sicherheitsbedenken bezüglich des Einsatzes von Probiotika.

In der Literatur findet man einen Fall einer *Lactobacillus-acidophilus*-Sepsis nach autologer hämatopoetischer Stammzelltransplantation. Dieser Patient hat täglich 6–8 Portionen eines handelsüblichen probiotischen Joghurts verzehrt [20].

■ Andere Formen der Immunsuppression

Patienten mit HIV-Infektion

Die Rationale für den Einsatz von Probiotika bei HIV beruht darauf, dass der Darm durch die virusbedingte Reduktion von CD4-positiven T-Zellen und dendritischen Zellen stark in Mitleidenschaft gezogen ist und es durch die Entzündungsreaktion zu Dysbiose, erhöhter Permeabilität und Translokation bakterieller Produkte kommt [21]. HIV-Patienten leiden dadurch oft unter Diarrhö und Mikronährstoffmangel. Da Probiotika die Darmpermeabilität verbessern und die intestinale Inflammation verringern können, wurden interventionelle Studien an HIV-Patienten durchgeführt. Am häufigsten wurde *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 untersucht. Durch die Probiotika-Gabe kam es zu einem Anstieg der CD4-positiven T-Zellen sowie zu einer Verringerung der Fieberepisoden – allerdings war die Intervention in allen Studien weniger effektiv als erhofft [6]. Die Sicherheit der probiotischen Intervention war hingegen gut, es kam auch bei hohen Probiotika-Dosen zu keinen relevanten Nebenwirkungen [6].

Kritisch Kranke

Kritisch Kranke sind durch die massive systemische Entzündungsreaktion sowie die häufig notwendige parenterale Ernährung und mechanische Beatmung sehr anfällig für Infektionen (z. B. beatmungsassoziierte Pneumonien). Die kurzzeitige Gabe von Multispezies-Probiotika bzw. -Synbiotika führte in einzelnen Studien bei kritisch Kranken zu einer Verbesserung der Infektionsraten, der Komplikationsraten, der verschiedenen Surrogatparameter der Darmpermeabilität sowie der Immunfunktion. In einer Studie konnte eine Mortalitätssenkung nachgewiesen werden. Allerdings gibt es auch zahlreiche negative Studien, die keinen Effekt der Probiotika-Therapie nachweisen konnten [22, 23]. Zusätzlich gibt es auch schwerwiegende Sicherheitsbedenken bezüglich des Einsatzes von Probiotika bei kritisch Kranken, da bei einer Studie an Patienten mit schwerer akuter Pankreatitis die Mortalität in der Probiotika-Gruppe erhöht war [24].

Große chirurgische Eingriffe

Bei großen chirurgischen Eingriffen kommt es durch das chirurgische Trauma zu einer systemischen Entzündungsreaktion („systemic inflammatory response syndrome“ [SIRS]), die über eine gestörte Darmbarriere zur Translokation bakterieller Produkte führen und das Risiko für postoperative Infektionen erhöhen kann (Abb. 1). Es wurden zahlreiche Studien mit verschiedenen probiotischen Stämmen durchgeführt; manche mit sehr guten Erfolgen, andere wiederum ohne nennenswerten Effekt. Dafür gibt es mehrere Erklärungen: Einerseits wurden unterschiedliche Präparate untersucht, die unterschiedliche Wirkungen haben. Andererseits sind Patienten nach großen chirurgischen Eingriffen ein sehr komplexes Patientenkollektiv. Es spielen zahlreiche Faktoren, wie z. B. Vorerkrankungen, die Art der postoperativen Ernährung, das Antibiotika-Regime, die Operationstechnik und organisatorische Faktoren, eine Rolle und diese können in Studien meist nicht ausreichend kontrolliert werden [25].

Die meisten Studien berichteten keine gravierenden Nebenwirkungen durch die Gabe von probiotischen Bakterien. Anders stellt sich die Situation bei der Verwendung von *Saccharomyces boulardii* dar: Insgesamt wurden in der Literatur mindestens 30 Fälle von Fungämie nach Gabe von *Saccharomyces boulardii* beschrieben. Einige davon traten bei Patienten mit großen chirurgischen Eingriffen, die in den meisten Fällen auch kritisch krank waren und Fremdkörper wie zentralvenöse Katheter oder künstliche Gelenke hatten, auf [26]. Diese Hefe kommt physiologischerweise beim Menschen nicht vor. Es ist denkbar, dass *Saccharomyces boulardii* daher leichter die Darmbarriere überwinden kann und dies besonders bei immungeschwächten Personen ein Risiko darstellen könnte.

Leberzirrhose

Die Leberzirrhose ist eine im Zunehmen begriffene Lebererkrankung, die mittlerweile in vielen Industrieländern unter den 10 häufigsten Todesursachen zu finden ist. Auch hier spielen eine Dysbiose sowie eine erhöhte Darmpermeabilität, die zu vermehrter Translokation bakterieller Produkte führt, bei verschiedenen Komplikationen (hepatische Enzephalopathie, Infektionen) der Leberzirrhose eine wichtige pathogenetische Rolle.

Nachdem die Darmflora im Zentrum der Hypothese steht, sind Strategien zur Beeinflussung dieser von großem Interesse. Probiotika können über direkte (Stimulation von „tight junctions“ und Beeinflussung der Muzinproduktion) und indirekte (Mikrobiomzusammensetzung und Immunmodulation) Mechanismen die Darm-Leber-Achse positiv beeinflussen. Bei Leberzirrhose wurde daher versucht, die Leberfunktion durch Probiotika zu verbessern. Sie wurden zur Prophylaxe oder Behandlung der hepatischen Enzephalopathie sowie zur Infektionsprophylaxe eingesetzt.

Die Studien zur Verbesserung der Leberfunktion zeigten einen interessanten Trend in Richtung Besserung der Leberwerte, allerdings blieb bisher ein durchschlagender Erfolg aus [27]. Zur Therapie oder Prophylaxe der hepatischen Enzephalopathie gibt es schon mehrere positive Studien [28, 29]. Aufgrund kleiner Fallzahlen und der unterschiedlichen Studiendesigns konnte bisher von den Fachgesellschaften noch keine Empfehlung zum routinemäßigen Einsatz gegeben werden.

Ein weiteres großes klinisches Problem ist die Tatsache, dass Leberzirrhose-Patienten ein erhöhtes Infektionsrisiko haben. Auch hier gibt es schon erste Hinweise, dass Probiotika einen positiven Effekt auf die Phagozytosefunktion neutrophiler Granulozyten haben [30]. Größere randomisierte Studien zu dieser Fragestellung sind im Gange.

In allen bisher publizierten Arbeiten zu Probiotika-Gabe bei Leberzirrhose gab es keine schwerwiegenden Probiotika-assoziierten Nebenwirkungen. Die Gabe scheint trotz eingeschränkter Immunfunktion sicher zu sein.

■ Interessenkonflikt

Die Autorin führt Studien mit Probiotika zur Modulation des Darmmikrobioms durch. Fördergeber: FWF, FFG, Land Steiermark, Stadt Graz, Institut Allergosan.

Die Autorin erhielt Vortragshonorare von den Firmen Institut Allergosan, Yakult Österreich, MSD Europe und Biotest.

■ Relevanz für die Praxis und Fragen

Der Einsatz von Probiotika zur Modulation des Darmmikrobioms oder der Darmpermeabilität bei immunsupprimierten Patienten muss genau abgewogen werden. Bei Patienten nach Lebertransplantation, Patienten mit Leberzirrhose und HIV-infizierten Patienten gibt es nach derzeitigem Wissenstand wenig Sicherheitsbedenken und bereits eine gute Evidenzlage für die Wirksamkeit (besonders zur Vermeidung von Infektionen nach Lebertransplantation und zur Therapie oder Prophylaxe der hepatischen Enzephalopathie). Bei kritisch Kranken und Herz-, Lungen- oder Knochenmarktransplantierten ist der Einsatz von Probiotika etwas kritischer zu sehen: Es gibt derzeit noch keine ausreichenden Beweise für eine Wirksamkeit, allerdings doch Hinweise, dass vor allem bei nichthumanen Keimen (z. B. Hefen) schwerwiegende Nebenwirkungen möglich sind.

Die Verwendung von probiotischen Präparaten bei Immunsupprimierten ist möglich, jedoch ist es wichtig, dass die Antibiotika-Sensibilität der verwendeten Stämme bekannt ist und bei unklaren Infektionen eine Infektion mit einem probiotischen Keim in den differenzialdiagnostischen Überlegungen und der empirischen Therapie berücksichtigt wird. Weiters sollten bei der Planung von Studien in diesem Patientenkollektiv Sicherheitsaspekte besonders berücksichtigt (z. B. mittels Durchführung von Surveillance-Kulturen) und dokumentiert werden.

1. Was sind Probiotika?

- Lebende Mikroorganismen, die, in ausreichender Menge konsumiert, einen positiven Effekt auf die Gesundheit haben
- Nicht verdaubare Lebensmittelbestandteile, die das Wachstum und/oder die Aktivität von probiotischen Bakterienstämmen gezielt anregen
- Bakterien, die im Darm von Menschen vorkommen
- Bakterien, die nur in Lebensmitteln vorkommen

2. Wie können Probiotika das Infektionsrisiko nach Operationen beeinflussen?

- Durch Senkung der Darmpermeabilität
- Durch Modulation des Darmmikrobioms
- Durch Verringerung der bakteriellen Translokation
- Alle Antworten sind richtig

3. Bei welchen immunsupprimierten Patientengruppen gibt es Sicherheitsbedenken bezüglich der Gabe von Probiotika?

- Patienten nach Lebertransplantation
- HIV-infizierte Patienten
- Leberzirrhose-Patienten
- Patienten nach Knochenmarktransplantation

Lösung siehe Impressum

Literatur:

- Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. Report of a Joint FAO/WHO Working Group on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. London, Ontario, Canada (2002). <http://ftp.fao.org/es/esn/food/wgreport2.pdf> [zuletzt gesehen: 03/2015].
- Iqbal MZ, Qadir MI, Hussain T, et al. Review: probiotics and their beneficial effects against various diseases. Pak J Pharm Sci 2014; 27: 405–15.
- Steyer GE, Pfeifer J. Multispezies-Probiotika und -Antibiotika. Review zur klinischen Evidenz bei der Prävention Antibiotika-assoziiierter Diarrhoe (AAD) und Clostridium-difficile-Infektionen (CDI). OM & Ernährung 2012; 141: 38–41.
- Chapman CM, Gibson GR, Rowland I. Health benefits of probiotics: are mixtures more effective than single strains? Eur J Nutr 2011; 50: 1–17.
- Hell M, Bernhofer C, Stalzer P, et al. Probiotics in Clostridium difficile infection: reviewing the need for a multistrain probiotic. Benef Microbes 2013; 4: 39–51.
- van den Nieuwboer M, Brummer RJ, Guarner F, et al. The administration of probiotics and synbiotics in immune compromised adults: is it safe? Benef Microbes 2015; 6: 3–17.
- Rayes N, Seehofer D, Muller AR, et al. [Influence of probiotics and fibre on the incidence of bacterial infections following major abdominal surgery – results of a prospective trial]. Z Gastroenterol 2002; 40: 869–76.
- Leber B, Spindelboeck W, Stadlbauer V. Infectious complications of acute and chronic liver disease. Semin Respir Crit Care Med 2012; 33: 80–95.
- Xie YR, Liu SL, Liu X, et al. Intestinal microbiota and innate immunity-related gene alteration in cirrhotic rats with liver transplantation. Transplant Proc 2011; 43: 3973–9.
- Rayes N, Seehofer D, Theruvath T, et al. Supply of pre- and probiotics reduces bacterial infection rates after liver transplantation – a randomized, double-blind trial. Am J Transplant 2005; 5: 125–30.
- Rayes N, Seehofer D, Hansen S, et al. Early enteral supply of lactobacillus and fiber versus selective bowel decontamination: a controlled trial in liver transplant recipients. Transplantation 2002; 74: 123–7.
- Eguchi S, Takatsuki M, Hidaka M, et al. Perioperative synbiotic treatment to prevent infectious complications in patients after elective living donor liver transplantation: a prospective randomized study. Am J Surg 2011; 201: 498–502.
- Pawlowska J, Klewicka E, Czubkowski P, et al. Effect of Lactobacillus casei DN-114001 application on the activity of fecal enzymes in children after liver transplantation. Transplant Proc 2007; 39: 3219–21.
- Ren ZG, Liu H, Jiang JW, et al. Protective effect of probiotics on intestinal barrier function in malnourished rats after liver transplantation. Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2011; 10: 489–96.
- Xie Y, Chen H, Zhu B, et al. Effect of intestinal microbiota alteration on hepatic damage in rats with acute rejection after liver transplantation. Microb Ecol 2014; 68: 871–80.
- Luong ML, Sareyyupoglu B, Nguyen MH, et al. Lactobacillus probiotic use in cardiothoracic transplant recipients: a link to invasive Lactobacillus infection? Transpl Infect Dis 2010; 12: 561–4.
- Gerbitz A, Schultz M, Wilke A, et al. Probiotic effects on experimental graft-versus-host disease: let them eat yogurt. Blood 2004; 103: 4365–7.
- Tavil B, Koksali E, Yalcin SS, et al. Pre-transplant nutritional habits and clinical outcome in children undergoing hematopoietic stem cell transplant. Exp Clin Transplant 2012; 10: 55–61.
- van der Meij BS, de Graaf P, Wierdsma NJ, et al. Nutritional support in patients with GVHD of the digestive tract: state of the art. Bone Marrow Transplant 2013; 48: 474–82.
- Mehta A, Rangarajan S, Borate U. A cautionary tale for probiotic use in hematopoietic SCT patients-Lactobacillus acidophilus sepsis in a patient with mantle cell lymphoma undergoing hematopoietic SCT. Bone Marrow Transplant 2013; 48: 461–2.
- Marchetti G, Tincati C, Silvestri G. Microbial translocation in the pathogenesis of HIV infection and AIDS. Clin Microbiol Rev 2013; 26: 2–18.
- Jacobi CA, Schulz C, Malfertheiner P. Treating critically ill patients with probiotics: beneficial or dangerous? Gut Pathogens 2011; 3: 2.
- Madsen K. Probiotics in critically ill patients. J Clin Gastroenterol 2008; 42 (Suppl 3): S116–S118.
- Besselink MG, van Santvoort HC, Buskens E, et al. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2008; 371: 651–9.
- Bengmark S. Pro- and synbiotics to prevent sepsis in major surgery and severe emergencies. Nutrients 2012; 4: 91–111.
- Didari T, Solki S, Mozaffari S, et al. A systematic review of the safety of probiotics. Expert Opin Drug Saf 2014; 13: 227–39.
- Lo RS, Austin AS, Freeman JG. Is there a role for probiotics in liver disease? ScientificWorldJournal 2014; 2014: 874768.
- Iwasa M, Takei Y. Pathophysiology and management of hepatic encephalopathy 2014 update: ammonia toxicity and hyponatremia. Hepatol Res 2015 [Epub ahead of print].
- McGee RG, Bakens A, Wiley K, et al. Probiotics for patients with hepatic encephalopathy. Cochrane Database Syst Rev 2011; 11: CD008716.
- Stadlbauer V, Mookerjee RP, Hodges S, et al. Effect of probiotic treatment on deranged neutrophil function and cytokine responses in patients with compensated alcoholic cirrhosis. J Hepatol 2008; 48: 945–51.
- Stadlbauer V. Probiotika bei Lebererkrankungen: Altbewährtes und Neues. JEM 2008; 10: 27–30.

Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. Vanessa Stadlbauer-Köllner

Fachärztin für Innere Medizin, Gastroenterologie und Hepatologie an der Universitätsklinik für Innere Medizin der Medizinischen Universität Graz. Sie leitet die Forschungseinheit „Transplantation Research“ und ist lokale Transplantationsbeauftragte des LKH-Universitätsklinikums Graz. Wissenschaftlich beschäftigt sie sich mit der Darm-Leber-Achse, dem Darmmikrobiom und den Möglichkeiten zur Modulation des Darmmikrobioms und der Darm-Leber-Achse.



TREAT WITH PRECISION

ENTYVIO® - das erste darmselektive Biologikum

für Patienten mit Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn*



**AB MAI 2015
IN DER GELBEN
BOX (RE1)**

● **Anhaltende klinische Remission nach 52 Wochen¹**

42% CU (Colitis ulcerosa) bzw. 39% MC (Morbus Crohn)

● **Einzigartiger neuer Wirkmechanismus¹**

Antikörper gegen $\alpha 4\beta 7$ -Integrin

● **Günstiges Sicherheitsprofil¹**

Nebenwirkungsrate auf Placeboniveau

● **1 Dosierung für alle Patienten¹**

300 mg i.v. Infusion alle 8 Wochen
(nach Induktion in Woche 0, 2 und 6)

* zugelassen bei Versagen, Unverträglichkeit oder Kontraindikation von konventionellen medikamentösen Therapiemöglichkeiten ODER einem TNF- α -Antagonisten.



Takeda Pharma Ges.m.b.H., EURO PLAZA,
Gebäude F, Technologiestr. 5, 1120 Wien

 **Entyvio®**
vedolizumab

Aktuelle Bilder: Gedeckt perforierte Sigmadivertikulitis mit multiplen pylephlebitischen Leberabszessen

W. Schima¹, C. Aiginger²

¹Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, KH Göttlicher Heiland, KH der Barmherzigen Schwestern Wien und Sankt-Josef-Krankenhaus; ²2. Interne Abteilung, Sankt-Josef-Krankenhaus

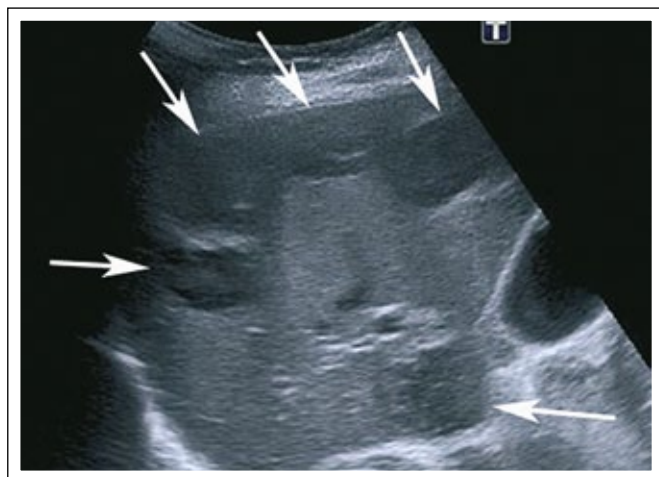


Abbildung 1: Die (native) Sonographie der Leber zeigt multiple echoarme bis echofreie Herde in der Leber (Pfeile).

Eine 84-jährige Patientin wurde mit heftigen Unterbauchschmerzen stationär aufgenommen. Es zeigte sich im Labor eine deutliche Leukozytose ($14,95 \times 10^9/l$; normal: $4,0-10,0 \times 10^9/l$) mit Linksverschiebung (86,4 % Neutrophile) und CRP-Erhöhung (228,3 mg/l; normal $< 5,0$ mg/l). Da in der Sonographie das Kolon wandverdickt imponierte und Raumforderungen in der Leber vorlagen (Abb. 1), wurde die Patientin unter dem Verdacht einer Divertikulitis zur Kontrastmittel-verstärkten Multidetektor-CT (MDCT) zugewiesen. Dabei zeigte sich eine ausgeprägte Wandverdickung des C. sigmoideum im Sinne einer Divertikulitis mit einem perikolischen Abszess (Abb. 2a). Es zeigte sich kein Hinweis auf intraperitoneale Luft als Anzeichen für eine freie Perforation, allerdings fanden sich in der Leber multiple, bis 5 cm große zystoide, dickwandige Raumforderungen (Abb. 2b, c; Video 1). Diese Läsionen wurden auch in der Kontrastmittel-unterstützten Sonographie festgestellt (Video 2, 3).

Aufgrund der Anamnese der Patientin, dem klinischen Zustandsbild und der unregelmäßigen, dicken Wand der zystoiden Läsionen lag der Verdacht auf Leberabszesse nahe. Wegen des Alters und der Multimorbidität der Patientin wurde von einer Operation Abstand genommen, CT-gezielte Drainagen erschienen aufgrund der Multiplizität (> 10 Abszesse) nicht sinnvoll. Daher wurde mit einer antibiotischen Therapie (Cefazolin) begonnen, unter der es jedoch zu keiner ausreichenden Reduktion der Entzündungsmarker kam.

Eine bildgebende Verlaufskontrolle mittels MRT zeigte eine Zunahme der Leberabszesse (Abb. 3a, b), weshalb dann zur Keimgewinnung eine CT-gezielte Abszesspunktion durchgeführt wurde (Abb. 4). Es konnte dabei Pus aspiriert werden,

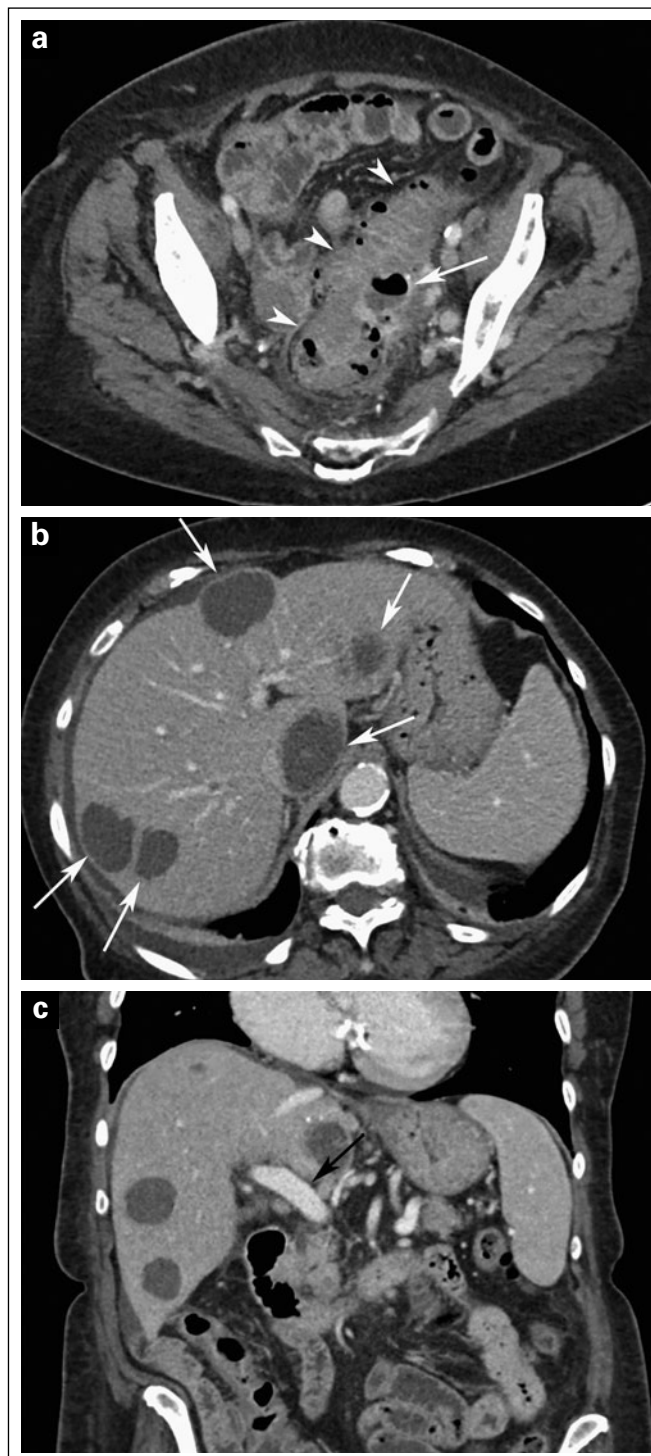


Abbildung 2: (a) Die Kontrastmittel-verstärkte MDCT zeigt eine Divertikulitis (Pfeilspitzen) mit einem perikolischen Abszess (Pfeil). (b) Die CT-Schichten durch den Oberbauch zeigen multiple abszessverdächtige zystische Raumforderungen in beiden Leberlappen (Pfeile). (c) In der 3D-Rekonstruktion in koronarer Ebene ist die Pfortader offen (Pfeil), multiple Abszesse sind dargestellt.

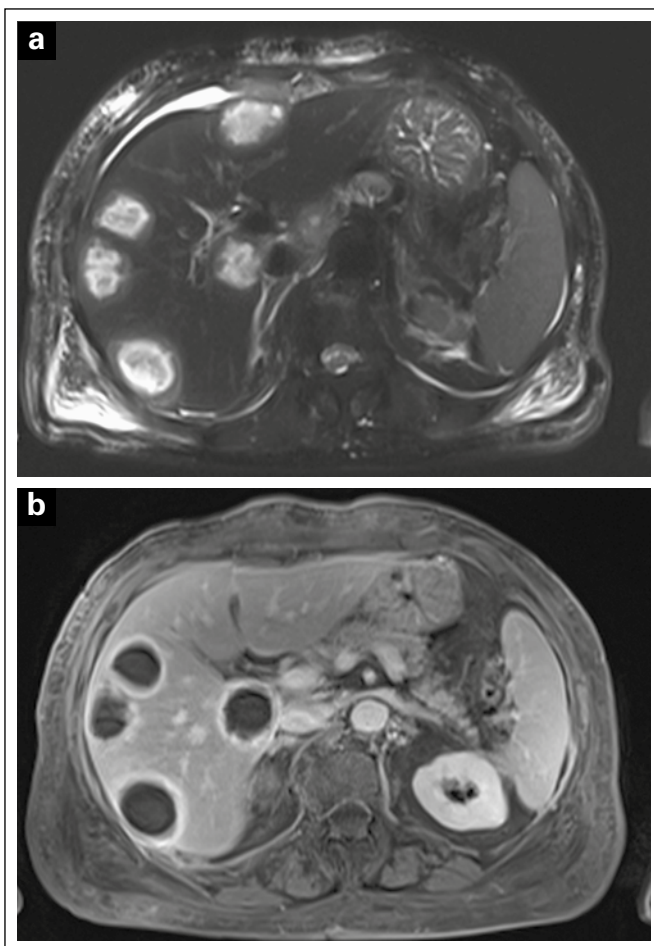


Abbildung 3: Die MRT-Verlaufsuntersuchung stellt (a) mehrere dickwandige Abszesse dar, die (b) deutlich Kontrastmittel aufnehmen.

die mikrobiologische Aufarbeitung ergab jedoch kein Keimwachstum. Nach neuerlicher Umstellung des Antibiotikums auf Meropenem und Metronidazol konnte die Patientin nach insgesamt 5 Wochen Krankenhausaufenthalt und Rückbildung der Leberabszesse und des Divertikulitis-Schubs entlassen werden. Eine Verlaufskontrolle mehrere Monate später zeigte in der Leber nur mehr kleine, residuale Veränderungen.

Entzündliche Prozesse im Abdomen (z. B. Divertikulitis, Appendizitis etc.) können neben einer gedeckten oder freien

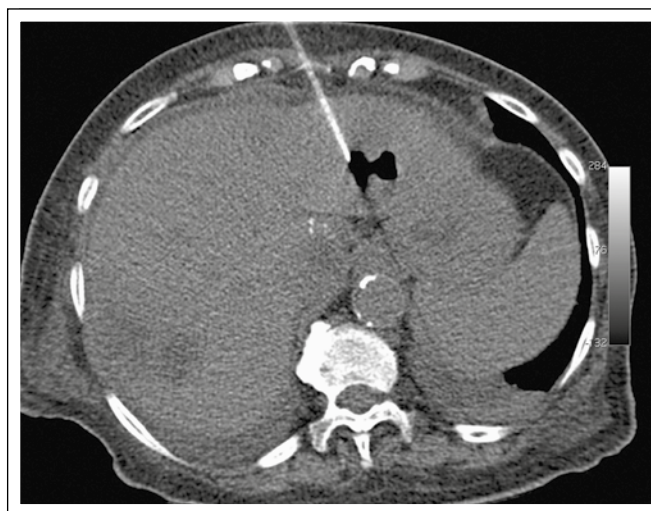


Abbildung 4: CT-gezielte Punktion eines Abszesses im linken Leberlappen. Es konnte Pus aspiriert werden.

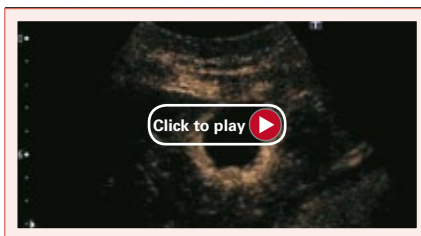
Perforation zu einer Keimverschleppung über das Pfortadersystem in die Leber mit Entwicklung von pylephlebitischen Leberabszessen führen. Typisch dafür ist die Entwicklung einer septischen Pfortaderthrombose, was aber im gegenständlichen Fall ausblieb (Abb. 2c). Die CT-gezielte Abszessdrainage ist bei einer Anzahl von 1–3 Leberabszessen eine sehr gute Methode, um die Heilung zu beschleunigen. Bei einer derart großen Zahl an Leberabszessen wie im beschriebenen Fall ist die CT-gezielte Applikation multipelster Drainagen jedoch mit hohem Risiko einer Gefäßverletzung verbunden. Es kann allerdings durch die CT-gezielten Drainagen das Keimspektrum bestimmt werden, um durch Umstellung des Antibiotikums den Entzündungsprozess in den Griff zu bekommen.

Korrespondenzadresse:

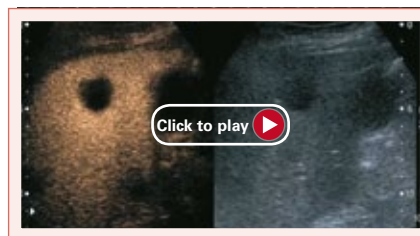
Prim. Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Schima, MSc
Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
KH Göttlicher Heiland
A-1170 Wien, Dornbacher Straße 20–28
KH der Barmherzigen Schwestern Wien
A-1060 Wien, Stumpergasse 13
Sankt-Josef-Krankenhaus
A-1130 Wien, Auhofstraße 189
E-Mail: wolfgang.schima@khgh.at



Video 1: 3D-Rekonstruktion der MDCT: Sigma-Divertikulitis mit perikolischem Abszess (Pfeil). Es besteht kein Hinweis auf freie intraperitoneale Luft. Multiple Leberabszesse sind zu sehen. Zufallsbefund eines großen verkalkten Uterusmyoms.



Video 2: Kontrastmittelsonographie: Abszessformation in der Leber mit rascher (frühararterieller) Kontrastmittelaufnahme in den entzündlichen Randgebieten der Raumforderungen.



Video 3: Kontrastmittelsonographie der Leber im Dualbildmodus (rechts: CEUS; links: normale B-Bild-Sonographie): Die Abszesse zeigen keinen Kontrastmittel-Wash-in oder -Wash-out im Zentrum.

Die entsprechenden Filme finden Sie unter www.kup.at/A12846 oder mittels Eingabe von A12846 in ein Suchfeld auf www.kup.at (Zum Abspielen der Filme ist die Installation des Adobe Flash Players erforderlich)

Österreichisches Benchmarking ERCP – Jahresbericht 2014

C. Kapral¹, C. Duller²

Aus der ¹4. Internen Abteilung, Krankenhaus der Elisabethinen Linz und dem ²Institut für Angewandte Statistik, Johannes-Kepler-Universität Linz

■ Einleitung

Das Ziel qualitätssichernder Maßnahmen in der Medizin ist, die bestmögliche Patientenversorgung zu gewährleisten. Qualitätssicherung ist bereits ein unverzichtbarer Bestandteil in den meisten interventionellen Fachdisziplinen geworden. Auch in Zeiten sich personell verknappender Ressourcen sollten die Einsparungen nicht auf Kosten der Qualitätssicherung gehen. Das würde einem Rückschritt in der Spitzenmedizin gleichkommen.

In Österreich werden geschätzte 15.000 endoskopisch-retrograde Cholangiopankreatikographien (ERCPs) pro Jahr an 118 Zentren durchgeführt. Die ÖGGH initiierte 2006 auf freiwilliger Basis das österreichweite Projekt „Benchmarking ERCP“ in Zusammenarbeit mit dem Institut für Angewandte Statistik der Johannes-Kepler-Universität Linz. Dieses Projekt wurde im Jahr 2008 für ein Update unterbrochen und im darauffolgenden Jahr fortgesetzt. Seither läuft es als permanentes Qualitätssicherungsprogramm als Serviceleistung der ÖGGH. Im Rahmen des Benchmarkings wird österreichweit anonymisiert die Ergebnisqualität der ERCP in verschiedenen endoskopisch tätigen Zentren erhoben und vergleichend ausgewertet. Die Datenerfassung erfolgt über eine Online-Eingabemaske. Dabei bleiben sowohl die teilnehmenden Zentren als auch die Untersucher vollkommen anonym. Die jeweiligen Zentren erhalten nach Abschluss eines Kalenderjahres sowohl eine Statistik über die eigenen Daten als auch eine Auswertung dieser Daten im Vergleich zu den gepoolten Daten der anderen teilnehmenden Zentren, die als Benchmark dienen. Individuelle Probleme im Hinblick auf Erfolgs- und Komplikationsraten können

somit erkannt und verbessert werden. Als Benefit erhält jedes Zentrum zusätzlich ein Zertifikat der ÖGGH für die Teilnahme.

■ Benchmarkdaten ERCP Österreich 2014

Allgemeines

Insgesamt wurden von 18 Zentren (Tab. 1) 2857 Untersuchungen im Jahr 2014 eingegeben, davon 51,1 % bei weiblichen und 48,3 % bei männlichen Patienten. 93,9 % der ERCPs wurden mit therapeutischer Indikation durchgeführt. Bei 36,8 % aller Untersuchungen lag eine zusätzliche schwere Erkrankung vor (kardiale oder respiratorische Insuffizienz, KHK, Leberzirrhose oder sonstige), 23,1 % der Patienten nahmen zum Zeitpunkt der Untersuchung einen Gerinnungshemmer ein. Eine Antibiotikaphylaxe wurde in 52,1 % durch-

Tabelle 2: Schwierigkeitsgrad nach Cotton. Mod. nach [1].

Bei folgenden Situationen wird der Schwierigkeitsgrad pro ausgewähltem Feld um 1 Grad erhöht (bis maximal 4):

- Z.n. B II
- Außerhalb der Kernarbeitszeit
- Kind < 3a
- Folgeuntersuchung nach erfolgloser ERCP

Grad 1:

- Tiefe Gangsondierung über Papilla major (diagnostisch)
- Aspiration von Galle
- Entfernung/Wechsel biliärer Stents

Grad 2:

- Entfernung von Gallengangsteinen < 10 mm
- Therapie von Gallenganglecks
- Therapie extrahepatischer Gallengangstenosen
- Prophylaktischer Pankreasstent
- Papillotomie der Majorpapille

Grad 3:

- Entfernung von Gallengangsteinen > 10 mm
- Mechanische Lithotripsie
- Kanülierung/Therapie über Minorpapille bei Pankreas divisum
- Entfernung von nach proximal dislozierten Gallengangstents
- Cholangioskopie, intraduktale EUS, intraduktale Biopsie
- Therapie akuter und rezidivierender Pankreatitis
- Therapie von Pankreasgangstenosen
- Therapie mobiler Pankreassteine < 5 mm
- Therapie hilärer Tumoren
- Therapie biliärer Stenosen am Hilus und intrahepatisch
- Therapie einer SOD ± Manometrie

Grad 4:

- Therapie von nach innen dislozierten Pankreasstents
- Intraduktale Therapie (photodynamische Therapie, RFA, elektrohydraulische Lithotripsie)
- Impaktierte und/oder > 5 mm Pankreassteine
- Intrahepatische Steine
- Papillektomie
- ERCP nach Whipple-OP oder Roux-Y

Tabelle 1: Teilnehmende Zentren 2014 in alphabetischer Reihenfolge.

A. ö. Ladislaus Batthyány-Strattmann KH Kittsee
Kardinal Schwarzenberg'sches Krankenhaus Schwarzach
Klinikum Kreuzschwestern Wels
Krankenanstalt Rudolfstiftung
Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Graz
Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Linz
Krankenhaus der Barmherzigen Brüder St. Veit/Glan
Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern Ried
Krankenhaus der Elisabethinen Linz
Landeskrankenhaus Waldviertel Zwettl
Landeskrankenhaus Wiener Neustadt
LKH Deutschlandsberg
LKH Feldbach-Fürstenfeld
LKH Graz-West
LKH Judenburg-Knittelfeld, Standort Knittelfeld
LKH Leoben-Eisenerz
LKH Wagna
LKH Wolfsberg

geführt. Eine Pankreatitisprophylaxe erfolgte in 34,2 %, und zwar mit rektalem Diclofenac/Indomethacin in 30,6 % und mit Pankreas-Stent (ausschließlich zur Prophylaxe) in 2,7 %. Sowohl ein Stent als auch eine rektale NSAR-Applikation wurden bei 1,3 % (33 Fälle) durchgeführt. Im Jahr 2010 war die Pankreatitisprophylaxe gesamt mit 4,0 % noch sehr niedrig und ist seither kontinuierlich angestiegen. Das spiegelt sich in einem leichten Rückgang der Post-ERCP-Pankreatitis wider. Die Aufteilung nach Schwierigkeitsgrad nach Cotton war wie folgt (dieses Grading ist in Tabelle 2 angeführt): 15,1 % Grad 1; 49,9 % Grad 2; 29,5 % Grad 3; 5,6 % Grad 4.

Erfolgsraten

Die Papille konnte in 97,6 % erreicht werden. Der gewünschte Gang konnte in 90,9 % dargestellt und in 90,0 % sondiert werden. Die therapeutische Zielsetzung konnte in 83,9 % erreicht werden. Von der ASGE werden Kannulationsraten von 80–90 % gefordert.

Interventionen

In 53,9 % wurde eine Papillotomie durchgeführt. Eine Steinextraktion aus dem biliären System erfolgte in 45,6 %, was nach wie vor die Hauptindikation für eine ERCP darstellt. Ein biliäres Stenting wurde in 27,4 % und ein pankreatisches Stenting in 8,0 % der Untersuchungen durchgeführt.

Komplikationsraten

Blutungen traten in 4,0 % (114 Fälle) auf, von denen 11 Fälle (entspricht 0,4 % aller Fälle) klinisch relevant waren (Hb-Abfall

≥ 3 mg/dl, transfusionspflichtig, interventionspflichtig). Perforationen, definiert mit radiologisch nachgewiesener freier oder retroperitonealer Luft, traten in 0,5 % (13 Fälle) auf. Die Post-ERCP-Pankreatitis ist im Rahmen des Benchmarkings nach Cotton als neu aufgetretene oder verstärkte abdominelle Beschwerden mit einer zumindest 3-fachen Pankreasenzymerrhöhung 24–48 Stunden postinterventionell definiert. Diese Komplikation trat in 3,6 % (104 Fälle) auf. Kardiopulmonale Komplikationen sind mit systolischer Hypotonie < 90 mmHg länger als 5 Minuten, Sauerstoffsättigung < 90 % länger als 5 Minuten, ungeplanter Intubation oder Reanimation festgelegt. Kardiopulmonale Komplikationen traten bei 1,0 % (27 Fälle) der Untersuchungen auf. Sonstige Komplikationen, die frei angegeben werden können, wurden mit 1,3 % (38 Fälle) gemeldet. Es traten insgesamt 2 Todesfälle aufgrund einer Perforation und einer Post-ERCP-Pankreatitis auf. Eine Übersicht der Komplikationsraten über die Jahre ist in Tabelle 3 dargestellt.

Diagnosen

Die Abschlussdiagnose stimmte mit der Verdachtsdiagnose und damit mit der Indikation in 80,7 % der Fälle vollkommen und in 10,0 % der Fälle teilweise überein. Die Aufschlüsselung der abschließenden Diagnosen war mit Mehrfachnennungen wie folgt (Tab. 4): Cholangitis 14,0 %, Gallengangsteine 44,8 %, intrahepatische Konkrementen 1,0 %, Pankreasgangsteine 1,6 %, Gallengangstenose 27,5 %, Pankreasgangstenose 4,4 %, Papillentumor 1,9 %, biliäre Pankreatitis 5,3 %, chronische Pankreatitis 6,0 %, Sphinkter-Oddi-Dysfunktion 1,7 %, Z.n. LTX 0,6 %, biliäres Leak 1,6 %, Sonstiges 27,1 %.

Die 1er-Formel bei Diarrhö

Bioflorin® – schneller als der Durchfall

SF68® – der einzigartige Arzneimittelkeim für den raschen Wiederaufbau der physiologischen Darmflora

Tabelle 3: Übersicht Komplikationsraten 2006–2014.

	2006 %	2007 %	2009 %	2010 %	2011 %	2012 %	2013 %	2014 %	Total %	ASGE [2] %
Anzahl ERCP	3251	1587	2546	2960	3254	3178	2974	2857	22.607	
Komplikationen gesamt	11,7	10,4	8,4	10,5	9,8	11,6	9,5	10,0	10,3	
Post-ERCP-Pankreatitis	5,1	4,3	4,0	4,2	3,2	4,1	2,5	3,7	3,9	1,6–15,7
Blutungen	3,6	3,7	2,2	4,2	3,9	4,6	4,1	4,0	3,8	1,3
Klinisch relevant**	0,5	0,8	0,2	0,4	0,3	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
Cholangitis	1,9	1,0	1,3	0,9	1,5	1,4	1,0	1,0	1,3	1 %
Perforation	0,6	0,8	0,6	0,6	0,6	0,4	0,8	0,5	0,6	0,1–0,6
Kardiopulmonal	1,0	1,0	1,2	1,5	1,2	0,7	0,9	1,0	1,1	1
Sonstige	n.e.*	n.e.*	n.e.*	n.e.*	n.e.*	1,3	1,2	1,3	1,3	
Exitus	0,09	0,06	0,08	0,07	0,00	0,09	0,07	0,07	0,07	0,2

* n.e.: nicht erhoben; sonstige Komplikationen wurden erstmals 2012 erhoben; ** Hb-Abfall ≥ 3 mg/dl, transfusionspflichtig, interventionspflichtig

Tabelle 4: Aufschlüsselung der Diagnosen.

Cholangitis	14,0 %
Gallengangsteine	44,8 %
Intrahepatische Konkrement	1,0 %
Pankreasgangsteine	1,6 %
Gallengangstenose	27,5 %
Pankreasgangstenose	4,4 %
Papillentumor	1,9 %
Biliäre Pankreatitis	5,3 %
Chronische Pankreatitis	6,0 %
Sphinkter-Oddi-Dysfunktion	1,7 %
Z.n. LTX	0,6 %
Biliäres Leak	1,6 %
Sonstiges	27,1 %

■ Danksagung

Die Autoren bedanken sich bei den teilnehmenden Zentren, die mit der Dateneingabe den Überblick über die Patientensicherheit bei ERCP in Österreich ermöglichen. Anfragen über Details zu den Benchmarkdaten können an die Autorinnen gerichtet werden (christine.duller@jku.at oder christine.kapral@elisabethinen.or.at).

Literatur:

1. Cotton PB, Eisen G, Romagnuolo J, et al. Grading the complexity of endoscopic procedures: results of an ASGE working party. Gastrointest Endosc 2011; 73: 868–74.
2. ASGE Standards of Practice Committee, Anderson MA, Fisher L, Jain R, et al. Complications of ERCP. Gastrointest Endosc 2012; 75: 467–73.

Publikationen aus dem Benchmarking ERCP:

Kapral C, Duller C, Wewalka F, et al. Case volume and outcome of endoscopic retrograde cholangiopancreatography: results of a nationwide Austrian benchmarking project. Endoscopy 2008; 40: 625–30.

Kapral C, Mühlberger A, Wewalka F, et al.; Working Groups Quality Assurance and Endoscopy of Austrian Society of Gastroenterology and Hepatology (ÖGGH). Quality assessment of endoscopic retrograde cholangiopancreatography: results of a running nationwide Austrian benchmarking project after 5 years of implementation. Eur J Gastroenterol Hepatol 2012; 24: 1447–54.

Kapral C, Wewalka F, Duller C. Benchmarking ERCP in Österreich: Sind wir gut genug für unsere Patienten? J Gastroenterol Hepatol 2008; 6 (4): 12–5.

Wagner H, Duller C. Bayesian model selection for logistic regression models with random intercept. Computational Statistics and Data Analysis 2012; 56: 1256–75.

Wewalka F, Duller C, Petritsch W, et al.; für die Arbeitsgruppe Qualitätssicherung der ÖGGH. ERCP außerhalb der Kernarbeitszeit – ein unabhängiger Risikofaktor? Z Gastroenterol 2014; 52: 480.

Korrespondenzadresse:

OA Priv.-Doz. Dr. Christine Kapral
Abteilung für Innere Medizin 4
Gastroenterologie und Hepatologie,
Stoffwechsel- und Ernährungsmedizin und Endokrinologie
Krankenhaus der Elisabethinen Linz GmbH
A-4020 Linz, Fadingerstraße 1
E-Mail: christine.kapral@elisabethinen.or.at

Das neue Gesicht der HCV-THERAPIE



viekirax®
Ombitasvir/ Paritaprevir/
Ritonavir Filmtabletten



exviera®
Dasabuvir
Filmtabletten



Kongressbericht: Update vom International Liver Congress 2015: „EASL Recommendations 2015“ zur Behandlung der chronischen Hepatitis C

M. Peck-Radosavljevic

■ Einleitung

Die raschen Entwicklungen im Bereich der medikamentösen Therapie der chronischen Hepatitis C haben in den letzten 2 Jahren die professionellen medizinischen Gesellschaften wie die Europäische Gesellschaft zum Studium der Lebererkrankungen (EASL) dazu gezwungen, die Therapieleitlinien zur Therapie der chronischen Hepatitis C nicht im üblichen 3–5-Jahres-Abstand, sondern in wesentlich kürzerem Zeitintervall zu erneuern. So veröffentlichte die EASL Ende 2013 ihre letzten „Clinical Practice Guidelines“ zur Behandlung der chronischen Hepatitis C, bald darauf folgte im April 2014 bereits die aktualisierte Version der „EASL Online Recommendations“ zur Behandlung der Hepatitis C und nun 2015, ein Jahr später, erscheint schon die neue Version dieser „Recommendations“.

Dabei wurden sowohl die grundsätzlichen Ziele der Hepatitis-C-Therapie als auch die Behandlungsindikationen nicht wesentlich verändert. Die größten Neuerungen gab es, wie zu erwarten war, im Bereich der neu zugelassenen Therapeutika zur Behandlung der Hepatitis C.

■ Therapieziel der chronischen Hepatitis C

Das Ziel der Hepatitis-C-Therapie ist es, die HCV-Infektion zu heilen, um sowohl leberspezifische als auch extrahepatische Komplikationen dieser Infektion, wie Fibrose, Zirrhose und in weiterer Folge Dekompensation der Lebererkrankung sowie Entstehung eines hepatozellulären Karzinoms, zu verhindern.

Die Zielsetzung in der Therapie ist es, 12 Wochen nach Therapieende keine nachweisbare HCV-RNA im Blut feststellen zu können („sustained virologic response 12“ [SVR₁₂]).

Dabei ist gesichert, dass bei Patienten mit fortgeschrittener Fibrose (F3) und kompensierter Zirrhose durch die HCV-Eradikation die Dekompensationsrate und das HCC-Risiko reduziert, aber nicht völlig eliminiert werden können. Bei dekompensierten Patienten reduziert die Heilung der Hepatitis C den Bedarf einer Lebertransplantation. Ob das mittel- bis langfristige Überleben dieser dekompensierten Patienten positiv beeinflusst wird, ist bisher aber nicht geklärt.

■ Behandlungsindikationen

Grundsätzlich sind alle unbehandelten sowie auch alle behandelten Patienten mit kompensierter oder dekompensierter Hepatitis-C-assoziiierter Lebererkrankung Behandlungskandidaten, solange sie die Behandlung möchten und keine Kontraindikationen haben.

Priorisiert werden sollten Patienten mit signifikanter Fibrose (F3) oder Zirrhose, mit HIV- oder HBV-Koinfektion, mit Indikation zur Lebertransplantation oder mit HCV-Rezidiv nach Lebertransplantation; daneben auch Patienten mit signifikanten extrahepatischen Manifestationen, mit schwerer, der Hepatitis C zuzuschreibender Müdigkeit sowie Patienten mit einem erhöhten Risiko, die Hepatitis C an andere zu übertragen. Darüber hinaus ist die Behandlung auch bei Patienten mit mäßiggradiger Fibrose (F2) gerechtfertigt; Patienten mit milder Fibrose (F0–F1) können ebenfalls behandelt werden, die Behandlung kann jedoch auch noch aufgeschoben werden. Nicht empfohlen ist die Therapie im Falle einer eingeschränkten Lebenserwartung infolge von schweren Komorbiditäten, die nichts mit der Leber zu tun haben.

Für Patienten mit HIV/HCV-Koinfektion gelten die gleichen Behandlungsindikationen wie für die HCV-Monoinfektion, auf potenzielle Medikamenteninteraktionen muss hier jedoch besonders geachtet werden.

■ Im Jahr 2015 verfügbare direkt wirksame antivirale Substanzen

Neben den bereits im Vorjahr zur Verfügung stehenden Substanzen Sofosbuvir, Simeprevir und Daclatasvir stehen heuer zusätzlich die Kombination aus Sofosbuvir/Ledipasvir sowie Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir („3D“-Kombinationstherapie) zur Verfügung.

Grundsätzlich werden in den neuen Therapieempfehlungen verschiedene Optionen genotypspezifisch abgehandelt, wobei keine Gewichtung der unterschiedlichen Optionen vorgenommen wird und die Reihenfolge der Auflistung der Therapieoptionen zufällig ist. Die Empfehlungen basieren zumeist auf publizierten Daten von Phase-III-Studien. Darüber hinaus gibt es auch Empfehlungen, welche weniger stark durch Daten unterstützt werden, jedoch aufgrund der vorliegenden Daten bzw. der Erfahrung der Autoren trotzdem als sinnvoll zu erachten sind. Vorab wird festgehalten, dass, unabhängig von den Kosten, interferonfreie Regime aufgrund der antiviralen Effizienz, der Einfachheit der Anwendung und der Tolerabilität heutzutage die beste Therapieoption darstellen. Dies gilt für HCV-monoinfizierte und HIV-koinfizierte Patienten, unabhängig von der Schwere ihrer Lebererkrankung, bis hin zur dekompensierten Leberzirrhose. Nur in Ländern, in denen die neuen Therapieoptionen nicht zur Verfügung stehen, ist weiterhin die Triple-Kombinationstherapie mit PEG-IFN + Ribavirin und entweder Telaprevir oder Boceprevir beim Genotyp 1 akzeptabel. Wenn nicht einmal diese Erstgenerations-Proteaseinhibitoren zur Verfügung stehen, dann ist auch die Kom-

bination aus PEG-IFN + Ribavirin weiterhin eine mögliche Therapieoption.

Darüber hinaus sind auch noch weitere grundsätzliche Therapieprinzipien anwendbar:

- Bei interferonfreien Regimen kann durch die Anwendung von Ribavirin die SVR-Rate erhöht und dabei die Behandlungsdauer kurz gehalten werden.
- Alle Patienten mit kompensierter oder dekomensierter Leberzirrhose sowie Patienten nach Lebertransplantation und ohne Kontraindikationen gegen Ribavirin sollten mit Ribavirin behandelt werden, unabhängig davon, welches interferonfreie Regime benutzt wird. Dabei werden bei Vorliegen von negativen Prädiktoren wie erfolgloser Vorbehandlung oder ausgeprägter portaler Hypertonie (evaluiert anhand einer Plättchenzahl von $< 75.000/\mu\text{L}$) auch 24 Wochen Therapiedauer mit Ribavirin empfohlen.
- Bei Patienten, die Kontraindikationen gegen Ribavirin haben oder Ribavirin nicht vertragen, sollte ohne Ribavirin in den oben angesprochenen Situationen die Therapiedauer verdoppelt werden.

■ Therapieempfehlungen 2015

Die grundsätzlichen Möglichkeiten zur Behandlung der chronischen Hepatitis C sowie die Genotypen, für welche diese empfohlen werden, finden Sie in Tabelle 1.

Das jeweilige Regime wird aufgrund verschiedener Faktoren, wie z. B. Vortherapie, HCV-Genotyp und -Subtyp, Schwere der Lebererkrankung, Vorliegen von Komorbiditäten sowie von Medikamenteninteraktionen, beeinflusst.

Therapie der Genotyp-1-Infektion

Zur Therapie der Genotyp-1-Infektion stehen grundsätzlich 4 interferonfreie Regime zur Verfügung, welche alle jeweils mit und ohne Ribavirin zur Anwendung kommen können: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir („3D“), Sofosbuvir/Ledipasvir, Sofosbuvir + Simeprevir sowie Sofosbuvir + Daclatasvir. Darüber hinaus können auch interferonhaltige Regime wie PEG-IFN + Ribavirin + Sofosbuvir oder PEG-IFN + Ribavirin + Simeprevir angewandt werden.

Bei Genotyp-1-Infektion werden die Subtyp-1a-Infektion sowie die Subtyp-1b-Infektion leicht unterschiedlich behandelt, wie in Tabelle 2 und 3 dargestellt.

Tabelle 1: Behandlungsoptionen 2015. (Übers. und mod. nach einem ILC-Vortrag [„EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015“, International Liver Congress 2015, April 24, Vienna]).

IFN-freie Regime	Genotyp
Sofosbuvir + RBV	2, 3
Sofosbuvir/Ledipasvir ($\pm$ RBV)	1, 4, 5, 6
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir ($\pm$ RBV)	1
Sofosbuvir + Simeprevir ($\pm$ RBV)	1, 4
Sofosbuvir + Daclatasvir ($\pm$ RBV)	Alle
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir ($\pm$ RBV)	4
IFN-haltige Regime	Genotyp
PEG-IFN- α + RBV + Simeprevir	Alle
PEG-IFN- α + RBV + Simeprevir	1, 4

IFN: Interferon; RBV: Ribavirin; PEG-IFN- α : pegyliertes Interferon- α

Zu erwartende Heilungsrate liegen bei nichtzirrhotischen und kompensierten zirrhotischen Patienten immer $> 90\%$, bei dekomensierten Patienten oft auch etwas niedriger.

Therapie der Genotyp-2-Infektion

Zur Therapie der HCV-Genotyp-2-Infektion werden 2 interferonfreie Regime empfohlen: Sofosbuvir + Ribavirin oder Sofosbuvir + Daclatasvir (mit und ohne Ribavirin). Das einzige interferonhaltige Regime, das hier empfohlen wird, ist die Kombination aus PEG-IFN + Ribavirin + Sofosbuvir.

Die Therapiedauer für die Kombination von Sofosbuvir + Daclatasvir beträgt grundsätzlich 12 Wochen, wobei Patienten ohne Zirrhose bzw. mit kompensierter Zirrhose ohne Ribavirin und solche mit dekomensierter Zirrhose mit Ribavirin behandelt werden sollen.

Die Kombination aus Sofosbuvir + Ribavirin kommt bei Nichtzirrhotikern für 12 Wochen zur Anwendung, bei kompensierten und dekomensierten Zirrhotikern soll die Therapiedauer 16–20 Wochen betragen.

Therapie der Genotyp-3-Infektion

Die Therapie der Genotyp-3-Infektion bleibt weiterhin die größte Herausforderung in der Therapie der chronischen Hepatitis C. Es werden in der neuen Leitlinie 3 Regime zur Therapie empfohlen. Zwei dieser Regime sind interferonfrei: So-

Tabelle 2: IFN-freie Optionen beim Genotyp 1a. (Übers. und mod. nach einem ILC-Vortrag [„EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015“, International Liver Congress 2015, April 24, Vienna]).

	SOF/LDV	„3D“	SOF + SIM	SOF + DCV
Keine Zirrhose	8–12 Wochen ohne RBV	12 Wochen mit RBV	12 Wochen ohne RBV	12 Wochen ohne RBV
Kompensierte Zirrhose (CPT-A)	12 Wochen mit RBV oder 24 Wochen ohne RBV*	24 Wochen mit RBV	12 Wochen mit RBV oder 24 Wochen ohne RBV*	12 Wochen mit RBV oder 24 Wochen ohne RBV*
Dekomensierte Zirrhose (CPT-B und CPT-C)	12 Wochen mit RBV oder 24 Wochen ohne RBV*	Nein	Nein	12 Wochen mit RBV oder 24 Wochen ohne RBV*

* Patienten mit negativen Prädiktoren eines Ansprechens können 24 Wochen mit Ribavirin behandelt werden (negative Prädiktoren: vorbehandelt, Thrombozyten $< 75.000/\mu\text{L}$)

CPT: Child-Pugh-Turcotte; DCV: Daclatasvir; LDV: Ledipasvir; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; SIM: Simeprevir; „3D“: Ombitasvir/Paritaprevir, Ritonavir + Dasabuvir

Tabelle 3: IFN-freie Optionen beim Genotyp 1b. (Übers. und mod. nach einem ILC-Vortrag [„EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015“, International Liver Congress 2015, April 24, Vienna]).

	SOF/LDV	„3D“	SOF + SIM	SOF + DCV
Keine Zirrhose	8–12 Wochen ohne RBV	12 Wochen ohne RBV	12 Wochen ohne RBV	12 Wochen ohne RBV
Kompensierte Zirrhose (CPT-A)	12 Wochen mit RBV oder 24 Wochen ohne RBV*	24 Wochen mit RBV	12 Wochen mit RBV oder 24 Wochen ohne RBV*	12 Wochen mit RBV oder 24 Wochen ohne RBV*
Dekompensierte Zirrhose (CPT-B und CPT-C)	12 Wochen mit RBV oder 24 Wochen ohne RBV*	Nein	Nein	12 Wochen mit RBV oder 24 Wochen ohne RBV*

* Patienten mit negativen Prädiktoren eines Ansprechens können 24 Wochen mit Ribavirin behandelt werden (negative Prädiktoren: vorbehandelt, Thrombozyten < 75.000/μL)
CPT: Child-Pugh-Turcotte; DCV: Daclatasvir; LDV: Ledipasvir; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; SIM: Simeprevir; „3D“: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir

fosbuvir + Ribavirin oder Sofosbuvir + Daclatasvir (mit oder ohne Ribavirin).

Darüber hinaus wird in Analogie zur Genotyp-2-Infektion auch das interferonhaltige Regime von PEG-IFN + Ribavirin + Sofosbuvir angewandt. Im Unterschied zur Genotyp-2-Infektion wird allerdings die Kombination aus Sofosbuvir + Ribavirin nur bei Nichtzirrhotikern und für eine Therapiedauer von 24 Wochen empfohlen. Sofosbuvir + Daclatasvir wird bei nichtzirrhatischen Patienten für 12 Wochen ohne Ribavirin, bei kompensierten und dekompenzierten Zirrhotikern für 24 Wochen in Kombination mit Ribavirin empfohlen. Zumindest bei kompensierten Zirrhotikern könnte die Kombination aus PEG-IFN + Ribavirin + Sofosbuvir eine interessante Variante darstellen, weil hier neueste Daten darauf hinweisen, dass nach 12 Wochen Therapiedauer mit sehr guten Heilungsraten zu rechnen ist (die Daten dazu wurden ebenfalls am ILC 2015 im April in Wien präsentiert). Bei dekompenzierten Zirrhotikern ist das interferonhaltige Regime kontraindiziert.

Therapie der Genotyp-4-Infektion

Zur Therapie der Genotyp-4-Infektion werden 4 interferonfreie und 2 interferonhaltige Regime empfohlen. Bei den interferonfreien Regimen basieren 3 auf Sofosbuvir, welches entweder mit Ledipasvir, mit Simeprevir oder mit Daclatasvir (mit oder ohne Ribavirin) angewandt werden kann. Darüber hinaus kann die Genotyp-4-Infektion auch mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir („2D“; mit oder ohne Ribavirin) ausgezeichnet behandelt werden. Bei den interferonhaltigen Regimen kann PEG-IFN + Ribavirin entweder mit Sofosbuvir oder mit Simeprevir kombiniert werden. Die Dauer der Anwendung und die Kombination mit oder ohne Ribavirin in Abhängigkeit von der Schwere der Lebererkrankung sind in Tabelle 4 dargestellt.

Therapie der Genotyp-5- und -6-Infektion

HCV-Infektionen mit Genotyp 5 oder 6 stellen in Österreich eine Rarität dar. Trotzdem enthalten die „EASL Recommendations“ Empfehlungen für diese Genotypen, wobei sowohl die 2 interferonfreien als auch das interferonhaltige Regime immer Sofosbuvir verwenden. Bei den interferonfreien Regimen wird Sofosbuvir entweder mit Ledipasvir oder mit Daclatasvir kombiniert (jeweils mit oder ohne Ribavirin); das interferonhaltige Regime besteht aus PEG-IFN + Ribavirin + Sofosbuvir. Die interferonfreien Regime werden bei Nichtvorliegen einer Leberzirrhose über 12 Wochen ohne Ribavirin verabreicht, bei kompensierten oder dekompenzierten Zirrhotikern werden sie immer entweder für 12 Wochen mit Ribavirin oder für 24 Wochen ohne Ribavirin empfohlen, wobei bei Vorliegen von negativen Prädiktoren wie erfolgloser Vorbehandlung oder ausgeprägter portaler Hypertonie (evaluiert anhand einer Plättchenzahl von < 75.000/μL) auch 24 Wochen Therapiedauer mit Ribavirin empfohlen werden.

Nachbeobachtung nach erfolgreicher antiviraler Hepatitis-C-Therapie (SVR)

Bei nichtzirrhatischen Patienten wird empfohlen, nach 48 Wochen nochmals die GPT und die HCV-RNA zu testen. Im Falle einer neuerlichen Negativität der HCV-RNA kann der Patient aus der Nachbeobachtung entlassen werden.

Bei Patienten mit F3- und F4-Fibrose wird darüber hinaus die lebenslängliche 6-monatliche Ultraschallkontrolle zur HCC-Überwachung und Frühentdeckung empfohlen.

Bei Patienten mit fortgesetztem Risikoverhalten, wie z. B. i.v. Drogenabusus, soll eine entsprechende Information über die-

Tabelle 4: IFN-freie Optionen beim Genotyp 4. (Übers. und mod. nach einem ILC-Vortrag [„EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015“, International Liver Congress 2015, April 24, Vienna]).

	SOF/LDV	„2D“	SOF + SIM	SOF + DCV
Keine Zirrhose	8–12 Wochen ohne RBV	12 Wochen mit RBV	12 Wochen ohne RBV	12 Wochen ohne RBV
Kompensierte Zirrhose (CPT-A)	12 Wochen mit RBV oder 24 Wochen ohne RBV*	24 Wochen mit RBV	12 Wochen mit RBV oder 24 Wochen ohne RBV*	12 Wochen mit RBV oder 24 Wochen ohne RBV*
Dekompensierte Zirrhose (CPT-B und CPT-C)	12 Wochen mit RBV oder 24 Wochen ohne RBV*	Nein	Nein	12 Wochen mit RBV oder 24 Wochen ohne RBV*

* Patienten mit negativen Prädiktoren eines Ansprechens können 24 Wochen mit Ribavirin behandelt werden (negative Prädiktoren: vorbehandelt, Thrombozyten < 75.000/μL)
CPT: Child-Pugh-Turcotte; DCV: Daclatasvir; LDV: Ledipasvir; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; SIM: Simeprevir; „2D“: Ombitasvir, Paritaprevir, Ritonavir

ses Risikoverhalten erfolgen und zudem in jährlichem Abstand die HCV-RNA weiterhin kontrolliert werden.

Therapie bei HCV-Rezidiv nach Lebertransplantation

Im Falle eines Hepatitis-C-Rezidivs nach einer Lebertransplantation werden ausschließlich interferonfreie Regime empfohlen, interferonhaltige Regime sind in dieser Situation zwischenzeitlich kontraindiziert.

Von den interferonfreien Regimen werden in Abhängigkeit vom Genotyp Sofosbuvir + Ribavirin, Sofosbuvir/Ledipasvir (mit oder ohne Ribavirin) oder Sofosbuvir + Daclatasvir (mit oder ohne Ribavirin) als Erstlinientherapie empfohlen. Weiters können jedoch genauso Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir (mit oder ohne Ribavirin) sowie Sofosbuvir + Simeprevir oder bei Genotyp-4-Infektion Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (mit oder ohne Ribavirin) verwendet werden.

Die Anwendung dieser Regime im Post-Lebertransplantations-Setting erfordert zumindest bei den ritonavirhaltigen Regimen („3D“ oder „2D“) eine entsprechende Anpassung der Cyclosporin-, Tacrolimus- oder mTOR-Inhibitor-Dosis. mTOR-Inhibitoren werden aufgrund der fehlenden Datenlage grundsätzlich als Immunsuppression in dieser Situation nicht unbedingt empfohlen.

Patienten mit chronischer Nierenerkrankung

Hier werden aufgrund der aktuellen Datenlage lediglich Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir (mit oder ohne Ribavirin) beim Genotyp 1 sowie Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (mit oder ohne Ribavirin) beim Genotyp 4

als Erstlinientherapie empfohlen. Alle anderen Regime müssen erst in klinischen Prüfungen die Verträglichkeit bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nachweisen.

Fazit

Die neuen „EASL Recommendations 2015“ bieten eine sehr ausführliche Darstellung der Medikamenteninteraktionen, welche im Zeitalter der interferonfreien Therapien große Bedeutung für die sichere Durchführung der verschiedenen Regime haben.

Insgesamt stellen die „EASL Recommendations 2015“ einen deutlichen Fortschritt zu den bereits ausgezeichneten „EASL Recommendations 2014“ dar und bietet nun in fast allen klinischen Situationen eine sehr gute Anleitung zur Therapieplanung. Insbesondere für die Abklärung der Medikamenteninteraktionen möchte ich noch auf die Homepage von „HepDrugInteractions“ hinweisen (www.hepdruginteractions.com) – entweder diese Webseite oder eine der anderen Möglichkeiten zur Evaluierung von Medikamenteninteraktionen sollten unbedingt vor Einleitung einer interferonfreien Therapie zur Überprüfung der Komedikation verwendet werden.

Korrespondenzadresse:

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

Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie

Universitätsklinik für Innere Medizin III

Medizinische Universität Wien

A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20

E-Mail:

markus.peck@meduniwien.ac.at

OMNi
BiOTic
AAD 10



Das Pro zum Antibiotikum.

10 hochaktive Bakterienstämme mit wissenschaftlich geprüfter Wirksamkeit gegen *Clostridium difficile* und seine Toxine:

- Schaffen ideale pH-Werte im Darm
- Erschweren die Vermehrung pathogener Keime
- Bewährt in wissenschaftlichen Studien und der ärztlichen Praxis



Synbiotika höchster Qualität.

Buchbesprechung*

■ Handbuch der Arzneipflanzen. Ein Bildatlas

B.-E. van Wyk, C. Wink, M. Wink. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 2015, 3. neu bearbeitete und erweiterte Auflage, 520 Seiten, gebunden, mit 952 Farbfotos, ISBN 3-8047-3409-8, € 39,80 [DE].

Schon wieder ein neues Heilpflanzenbuch? Ja, aber ein ganz besonderes! Das bewährte Konzept, Arzneipflanzen aus der ganzen Welt prägnant, informativ und mit ausgezeichnetem Bildmaterial vorzustellen, ist einzigartig. Das rechtfertigt auch eine 3., erweiterte Auflage.

Nach einer Einführung mit allgemeinen Kapiteln zu Therapieansätzen in verschiedenen Kulturkreisen, Definitionen der verwendeten Pflanzenteile, Zubereitungen, Wirkstoffen, Qualität und gesetzlichen Bestimmungen folgt das Kernstück des Buches: 350 illustrierte Pflanzenmonographien. Jede Kurzmonographie liefert eine Zusammenfassung mit Pflanzenbeschreibung, geographischer Herkunft, Indikation, Angaben zu historischen und heutigen Anwendungen, zu Wirkstoffen und pharmakologischen Wirkungen.

Danach folgen weitere allgemeine Kapitel zur Anwendung von Arzneipflanzen bei Gesundheitsstörungen und zu Sekundärstoffen in Arzneipflanzen und ihre Wirkmechanismen. Vor einem Glossar werden noch einmal tabellarisch die 350 mo-

nographierten und 550 weitere Pflanzen mit Angaben zu geographischer Herkunft, verwendetem Pflanzenteil, Inhaltsstoffen sowie Wirkungen und Anwendungsgebieten kurz zusammengestellt.

Die vielfältigen Informationen sind gut recherchiert, der universitäre Hintergrund der Autoren bürgt für Qualität.

Die Angaben zum Status am Ende jeder Monographie sollten dennoch für die nächste Ausgabe verbessert werden. So wird etwa nicht differenziert, ob der Ausschuss für pflanzliche Arzneimittel (HMPC) der europäischen Arzneimittelagentur tatsächlich eine Monographie mit Indikationsempfehlung publiziert hat oder ob er eine Stellungnahme veröffentlicht hat, dass die medizinische Anwendung aufgrund von Sicherheitsbedenken nicht empfohlen werden kann. Um die Internationalität zu unterstreichen, wären auch Hinweise auf andere Arzneibücher als das Europäische Arzneibuch wünschenswert.

Qualität und Umfang der Informationen in diesem Buch gehen dennoch weit über das hinaus, was im Internet und anderen Quellen zu finden ist. Daher ist dieses Handbuch ein höchst empfehlenswertes Nachschlagewerk.

*Univ.-Doz. Dr. Reinhard Länger
Pflanzliche Arzneimittel und Homöopathika,
AGES Medizinmarktaufsicht, Wien*

*Nachdruck aus J Urol Urogynäkol 2015; 17 (2)

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: November 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: November 2014

Erstellungsdatum: März 2015

SOV/AT/15-02/MI/1042a

Für Sie gelesen

Zusammengefasst von Dr. H. Baminger

■ Daclatasvir, Sofosbuvir, and Ribavirin Combination for HCV Patients with Advanced Cirrhosis or Post-Transplant Recurrence: ALLY-1 Phase 3 Study

Poordad F, et al. 50th Annual Meeting of the EASL, April 22–26, 2015, Vienna, Austria

HCV-Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose und solche nach einer Lebertransplantation stellen noch immer eine Population mit unerfüllten medizinischen Bedürfnissen dar. Für diese Patientenpopulation werden verbesserte orale Therapien mit kürzerer Dauer und ohne Arzneimittelwechselwirkungen benötigt.

ALLY-1

Diese multizentrische klinische Open-label-Phase-3-Studie umfasste behandlungsnaive und vorbehandelte Patienten aller HCV-Genotypen in 2 Kohorten: solche mit fortgeschrittener Zirrhose (AC; n = 60) und solche mit HCV-Rekurrenz nach Transplantation (PT; n = 53). Alle Patienten erhielten 12 Wochen lang 60 mg Daclatasvir (DCV) und 400 mg Sofosbuvir (SOF) 1× täglich mit einer initialen Ribavirin- (RBV-) Dosis von 600 mg/d (mit Anpassungspotenzial auf bis zu 1000 mg/d auf der Basis von Hämoglobinspiegel und Kreatinin-Clearance). Patienten mit Immunsuppressiva waren zugelassen. In der Zirrhose-Kohorte konnten Patienten, bei denen eine Unterbrechung wegen einer Transplantation notwendig wurde, unmittelbar nach der Transplantation eine zusätzliche 12-wöchige DCV-SOF-RBV-Behandlung erhalten. Der primäre Endpunkt war die SVR₁₂-Rate („sustained virologic response“ nach der 12. Behandlungswoche; definiert als HCV-RNA < LLOQ [25 IU/ml]) unter den Genotyp-1- (GT1-) Patienten in jeder Kohorte.

Das mediane Alter betrug 58 (AC) bzw. 59 (PT) Jahre. Von den Teilnehmern waren 63 % (AC) bzw. 72 % (PT) Männer und 40 % (AC) bzw. 42 % (PT) waren behandlungsnaiv. Der Anteil an GT1-Patienten lag bei 75 % (45 von 60; AC) bzw. 77 % (41 von 53; PT).

Ein SVR₁₂ wurde bei den GT1-Patienten von 95 % (39 von 41; PT) bzw. 82 % (37 von 45; AC) erreicht. Unter allen ALLY-1-Patienten erreichten 94 % (50 von 53; PT) bzw. 83 % (50 von 60; AC) einen SVR₁₂. In der AC-Kohorte erreichten 11 von 12 (92 %) Patienten mit Child-Pugh A, 30 von 32 (94 %) mit Child-Pugh B und 9 von 16 (56 %) mit Child-Pugh C einen SVR₁₂. Während der Studie wurde bei 4 AC-Patienten eine Lebertransplantation notwendig; 3 von 4 erhielten im Anschluss eine 12-wöchige Behandlung und alle 4 erreichten einen SVR₁₂.

Im Zusammenhang mit der Studienmedikation traten keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse (≥ 10 %) waren Kopfschmerzen (15 %, 36 %), Erschöpfung (18 %, 28 %), Anämie (20 %, 19 %), Diarrhö (8 %, 19 %), Nausea (17 %, 6 %) und Arthralgien (2 %, 13 %) in der AC- bzw. PT-Kohorte. Rezidive traten bei 12 Patienten (AC: 9; PT: 3) auf, welche mit DCV und SOF mit RBV für 24 Wochen behandelt wurden.

Die vorliegende Studie zeigt, dass eine 12-wöchige Behandlung von HCV-Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose und von Patienten mit Rekurrenz nach einer Lebertransplantation mittels Daclatasvir und Sofosbuvir mit Ribavirin generell sicher und effektiv ist und gut vertragen wird. Bei Transplantationspatienten mit rekurrerender HCV gab es keine Medikamenteninteraktion zwischen Transplantations- und HCV-Therapie und es bedurfte keiner Dosismodifikation – weder bei der prätransplantativen noch bei der immunsupprimierenden Medikation. Es zeigten sich bei diesen Patienten auch keine Abstoßungsreaktionen. Die ALLY-1-Studie demonstriert, dass 12 Wochen mit DCV+SOF+RIB zu hohen SVR-Raten bei AC- und PT-Patienten mit Genotyp 3 führen. Um den „geeigneten“ Child-Pugh-C-Patienten für die HCV-Therapie zu definieren, wird es aber noch weiterer Studien bedürfen.

Korrespondenzadresse:

Dr. Helmut Baminger

E-Mail: office@korrekturwerkstatt.at



■ **Expertenkommentar von ao. Univ.-Prof. Dr. Markus Peck-Radosavljevic, Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien**

Vor allem Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose stellen immer noch eine Population dar, zu der es wenig Daten mit DAA-basierten Regimen gibt. Lediglich am ILC (International Liver Congress) 2014 war bereits eine Studie in dieser Population, allerdings mit dem suboptimalen Regime von Sofosbuvir mit Ribavirin, vorgestellt worden. Am ILC 2015 wurden nun erfreulicherweise 2 ähnliche Studien sowohl bei Prä-Transplant-Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose als auch bei Post-Transplant-Patienten vorgestellt. Dies waren die ALLY-1-Studie (Sofosbuvir + Daclatasvir + Ribavirin über 12 Wochen) sowie die Solar-2-Studie (Sofosbuvir + Ledipasvir + Ribavirin für 12 vs. 24 Wochen). Die Post-Transplant-Daten in beiden Studien waren ausgezeichnet und nicht unterschiedlich von den schon bisher vorgestellten Daten zu Post-Transplant-Kohorten mit verschiedenen Regimen.

Die Daten der (teilweise) fortgeschrittenen Zirrhotiker in beiden Studien bedürfen jedoch einer differenzierten Betrachtung. In die ALLY-1-Studie wurden Patienten mit den Genotypen 1 und 3, in die Solar-2-Studie Patienten mit den Genotypen 1 und 4 eingeschlossen. Weiters wurden in der Präsentation der Solar-2-Studie die zirrhotischen Patienten prä- und posttransplant gepoolt, aber auch getrennt ausgewertet. Wenn man nun die Prä-Transplant-Patienten beider Studien vergleicht, so ergeben sich für Child-Pugh-B-Patienten mit bei-

den Regimen SVR-Raten > 90 %, was ich als sehr positiv werten würde. Allerdings zeigen sich in der Solar-2-Studie für die 24 Wochen der Therapiedauer zumindest numerisch leichte Vorteile in der SVR, was auch ganz in Linie mit den neuen, ebenfalls auf dem ILC vorgestellten „EASL Online Recommendations 2015“ steht, in denen Child-Pugh-B- (und Child-Pugh-C-) Patienten mit ungünstigen Ausgangsparametern (Thrombozytopenie < 75.000/μL, Relapse/Nonresponse) generell ein Ribavirin-hältiges Regime über 24 Wochen empfohlen wird. Dies wird besonders in der Child-Pugh-C-Gruppe der ALLY-1-Studie evident, in der 12 Wochen Therapie lediglich eine SVR-Rate von 82 % erbringen. In der Solar-2-Studie war der Vorteil der 24-wöchigen Therapie für Child-Pugh-C-Patienten ebenfalls nicht klar zu erkennen, was allerdings möglicherweise an der relativ hohen Mortalität in dieser Kohorte lag, während der virologische Relapse 5 % betrug. Die Genotyp-3- und -4-Kohorten in beiden Studien waren zu klein für eine abschließende Beurteilung.

Zusammenfassend lassen sich, wie bereits aus anderen Studien bekannt, Post-Transplant-Patienten sehr gut mit DAA-basierten Regimen behandeln, solange die DDIs entsprechend beachtet werden; dasselbe gilt für Child-Pugh-A-Patienten. Für Child-Pugh-B-Patienten sollte selektiv vorgegangen werden, wobei die Therapie hier vorrangig in spezialisierten Zentren erfolgen sollte und die „EASL Online Recommendations 2015“ eine sehr gute Leitlinie darstellen. Das Gleiche gilt für Child-Pugh-C-Patienten, wobei hier die Überlegungen hinsichtlich der Vorteile einer Behandlung vor im Vergleich mit nach der Transplantation einer noch genaueren Differenzierung bedürfen und noch etliche Fragen offen sind, weshalb die Therapie dieser Patienten idealerweise in Transplantzentren (oder zumindest in enger Kooperation mit solchen) erfolgen sollte.

Für Sie gelesen

Zusammengefasst von H. Leitner

■ Ramucirumab plus Paclitaxel versus Placebo plus Paclitaxel in Patients with Previously Treated Advanced Gastric or Gastro-Oesophageal Junction Adenocarcinoma (RAINBOW): A Double-Blind, Randomised Phase 3 Trial

Wilke H, et al. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1224–35.

Einleitung

Magenkarzinome sind weltweit die fünfthäufigsten Malignome und stehen bezüglich der Krebssterblichkeit an 3. Stelle. Derzeit stellen Platin- und Fluoropyrimidin-basierte Regime die Therapie der Wahl in der Erstlinie dar. Nach Versagen dieser Therapie stehen allerdings nur noch wenige Optionen zur Verfügung und diese bieten in randomisierten klinischen Studien zumeist eine mittlere Überlebenszeit von weniger als 6

Monaten. Neue wirksamere Regime für die Zweitlinientherapie sind daher erforderlich.

Ein solcher Ansatz ist die Inhibition von VEGFR-2. VEGF- sowie VEGFR-2-mediertes Signalling und Angiogenese tragen u. a. zur Pathogenese des Magenkarzinoms bei. Im Tiermodell konnte gezeigt werden, dass die Hemmung von VEGFR-2 beim Adenokarzinom des Magens das Tumorstadium und die Vaskularisierung reduziert. Ramucirumab ist ein vollständig humaner monoklonaler IgG1-Antikörper, der sich spezifisch gegen die extrazelluläre Domäne von VEGFR-2 richtet.

Methode

In die RAINBOW-Studie [1] wurden 665 Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom oder Karzinom des gastroösophagealen Übergangs eingeschlossen. Bei allen Patienten schritt die Erkrankung während oder in einem Zeitraum von

Abbildung
siehe Printversion

Abbildung 1: Verbessertes Gesamtüberleben (A) und progressionsfreies Überleben (B) unter Ramucirumab plus Paclitaxel. Nachdruck aus: The Lancet [1] © 2014 mit Genehmigung von Elsevier.

4 Monaten nach einer Platin- und Fluoropyrimidin-haltigen Erstlinien-Chemotherapie mit oder ohne Anthrazyklin fort.

Die Studienteilnehmer wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten intravenös entweder Ramucirumab (RAM) 8 mg/kg oder Placebo an den Tagen 1 und 15 plus intravenöses Paclitaxel (PAC) 80 mg/m² an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-tägigen Zyklus. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben. Sekundäre Endpunkte waren u. a. das progressionsfreie Überleben (PFS), der objektive Tumor-Response, die Immunogenität von RAM sowie die Lebensqualität.

Ergebnisse

Die Auswertung der Daten zeigte sowohl hinsichtlich des Gesamtüberlebens als auch des PFS einen signifikanten Vorteil für das Regime RAM plus PAC im Vergleich zu Placebo plus PAC (Abb. 1). So lag die Gesamtüberlebensdauer in der RAM-Gruppe bei 9,6 Monaten, während sie im Placebo-Arm 7,4 Monate betrug (HR: 0,807; $p = 0,017$; Abb. 1A). Nach 6 Monaten betrug die Gesamtüberlebensrate 72 % im experimentellen Arm im Vergleich zu 57 % bei den Patienten, die Placebo plus PAC erhalten hatten; nach 12 Monaten betrug sie 40 % bzw. 30 %.

Die signifikanten Vorteile im Gesamtüberleben für die mit RAM plus PAC behandelten Studienteilnehmer spiegelten sich auch im PFS wider (Abb. 1B). In der RAM-Gruppe lag das PFS bei 4,4 Monaten und im Placebo-Arm bei 2,9 Monaten (HR: 0,635; $p < 0,0001$). Nach 6 Monaten blieben in der RAM-Gruppe 36 % der Patienten progressionsfrei, während es im Placebo-Arm 17 % waren; nach 9 Monaten waren es noch 22 % bzw. 10 %. Die objektive Tumor-Response-Rate lag in der RAM-Gruppe bei 28 % und im Placebo-Arm bei 16 % ($p = 0,0001$).

Bezüglich der Lebensqualität zu Studienbeginn und nach Ende der Therapie zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Die Untersuchung hinsichtlich der

Immunogenität von RAM zeigte, dass kein Patient neutralisierende Antikörper entwickelt hatte.

Eine Analyse der Daten, bei der Wirksamkeit und Sicherheit des RAM-plus-PAC-Regimes in den Altersgruppen < 65 und ≥ 65 Jahre verglichen worden waren, zeigte, dass die Vorteile der Behandlung mit RAM plus PAC gegenüber Placebo plus PAC altersunabhängig sind [2]. Auch hinsichtlich der Toxizität bestand kein Unterschied zwischen den Alterskohorten, obwohl die Inzidenz von Neutropenien Grad ≥ 3 und Leukopenien Grad ≥ 3 bei den > 65 -Jährigen erhöht war.

Conclusio

Die Autoren schließen aus diesen Daten, dass die Kombination von Ramucirumab und Paclitaxel das Gesamtüberleben von Patienten mit Magenkrebs oder Karzinomen am gastroösophagealen Übergang im Vergleich zu Placebo plus Paclitaxel signifikant verlängert. Dieses Therapieregime könnte daher einen neuen Standard in der Zweitlinientherapie für Patienten mit fortgeschrittenem Magenkrebs darstellen.

Literatur:

- Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1224–35.
- Muro K, Bodoky G, Ceras A, et al. RAINBOW: a global, phase 3, double-blind

study of ramucirumab (RAM) plus paclitaxel (PTX) versus placebo (PL) plus PTX in the treatment of advanced gastric and gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma following disease progression on first-line platinum- and fluoropyrimidine-containing combination therapy – an age-group analysis. *Gastrointestinal Cancers Symposium* (January 15–17, 2015). *J Clin Oncol* 2015; 33 (Suppl 3): 11.

Korrespondenzadresse:

Mag. Harald Leitner

E-Mail: hl@teamword.at

Fachkurzinformation zum obenstehenden Beitrag und zum Inserat auf der 2. Umschlagseite

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation. **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS:** Cyramza 10mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Jeder ml des Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 10 mg Ramucirumab. Jede 10 ml (50 ml) Durchstechflasche enthält 100 mg (500 mg) Ramucirumab. Ramucirumab ist ein mittels rekombinanter DNA-Technologie aus Mäusezellen (NS0-Zellen) gewonnener, humaner, monoklonaler IgG1 Antikörper. **Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:** Jede 10 ml (50 ml) Durchstechflasche enthält etwa 17 mg (85 mg) Natrium. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. **4.1 ANWENDUNGSGEBIETE:** Cyramza ist in Kombination mit Paclitaxel indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener Platin- und Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie. Cyramza ist als Monotherapie indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener Platin- oder Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie, wenn diese Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind (siehe Abschnitt 5.1). **4.3 GEGENANZEIGEN:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Andere antineoplastische Mittel, monoklonale Antikörper, ATC-Code: noch nicht zugewiesen. **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile** Histidin, Histidinmonohydrochlorid, Natriumchlorid, Glycin (E640), Polysorbat 80 (E433), Wasser für Injektionszwecke **7. INHABER DER ZULASSUNG:** Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Niederlande. NR, apothekenpflichtig. Weitere Informationen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

Stand: Dezember 2014

Für Sie gelesen

Zusammengefasst von Dr. H. Baminger

■ Sorafenib Off-Target Effects Predict Outcomes in Patients Treated for Hepatocellular Carcinoma

Di Costanzo GG, et al. *Future Oncol* 2015; 11: 943–51.

Einleitung

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist weltweit die zweithäufigste Ursache für Krebsmortalität [1] und der Hauptgrund für Sterblichkeit unter zirrhotischen Patienten [2]. Im Westen ist nur ein Drittel der neu diagnostizierten HCCs zugänglich für eine potenzielle kurative Behandlung und bei vielen behandelten Patienten kommt es zur Progression [3]. Der Multi-kinase-Inhibitor Sorafenib ist die Standardbehandlung bei inoperablem HCC [4]. Allerdings ist Sorafenib mit unerwünschten Wirkungen assoziiert, die die Lebensqualität der Patienten verschlechtern können. Des Weiteren gibt es Patienten, die keine Response auf Sorafenib aufweisen. Deshalb wurden bereits viele Anstrengungen unternommen, um jene Patientenpopulation zu identifizieren, welche am meisten von Sorafenib profitiert (z. B. über molekulare oder Genomanalysen, welche zwar möglicherweise nützlich, aber auch teuer, nicht verbreitet anwendbar und von einer Implementierung in die Praxis weit entfernt sind) [5]. Deshalb bleibt die Identifikation von klinisch hilfreichen Prädiktoren des Outcomes von Sorafenib-Behandlungen weiterhin interessant.

Das Ziel der vorliegenden Beobachtungsstudie [6] war es, klinische Variablen vor („pre-treatment variable“ [PTV]) und während („on-treatment variable“ [OTV]) der Behandlung von HCC-Patienten mit Sorafenib zur Vorhersage des Überlebens zu untersuchen.

Material und Methode

Die Studie war eine Beobachtungsstudie, welche eine Trainings- (TK: 226 Patienten) und eine Validierungskohorte (VK: 54 Patienten) inkludierte. Die HCC-Diagnose erfolgte nach den EASL-Kriterien. Die Tumorstadien wurden nach der „Barcelona Clinic Liver Cancer“- (BCLC-) Klassifikation beurteilt [7]. Keiner der Patienten hatte davor eine systemische Therapie oder eine Lebertransplantation erhalten. Die Behandlung erfolgte bis zum Auftreten von symptomatischer oder radiologischer Pro-

gression, Leberversagen, unakzeptablen unerwünschten Wirkungen oder Tod. Zur Evaluierung der Behandlungsresponse wurden thorakoabdominale CT- und MRT-Scans durchgeführt.

Das „overall survival“ (OS) war der primäre Outcome der Studie und wurde definiert als die Zeit vom Therapiebeginn bis zum Tod oder letzten Kontakt. Radiologische Ergebnisse wurden nach den mRECIST-Kriterien in progressive bzw. stabile Erkrankung sowie in teilweise bzw. komplette Response zugeordnet. Die „time to progression“ (TTP) wurde vom Therapiestart bis zum ersten Auftreten einer Krankheitsprogression gemessen. Bei Patienten mit einem Ausgangswert von Alpha-Fetoprotein (AFP) > 20 ng/ml wurde die AFP-Veränderung in Prozent angegeben. Auf Basis einer Veränderung von > 20 % wurde in Responder und Nonresponder unterschieden.

Resultate

Eine kurze Gegenüberstellung der Ergebnisse der Kohorten TK und VK zeigt Folgendes: (a) Einnahme von Sorafenib $\geq$ 6 Monate: TK: 70 Patienten; VK: 27 Patienten, (b) mediane Tagesdosis: TK: 630 mg (57–800); VK: 670 mg (240–800), (c) Behandlungsabbruch: TK: 189 (83,6 %); VK: 47 (87,0 %), (d) mediane TTP: TK: 6 Monate (95%-CI: 4,83–7,17); VK: 9 Monate (95%-CI: 6,40–11,60), (e) medianes OS: TK: 9 Monate (95%-CI: 7,08–10,92); VK: 12 Monate (95%-CI: 7,74–16,26) und (f) verstorbene Patienten während des Beobachtungszeitraumes: TK: 140 (61,9 %); VK: 33 (61,1 %).

Eine univariate Analyse der potenziellen klinischen PTV zeigt, dass APF-, Bilirubin- und ALT-Spiegel längere TTP und OS prognostizieren (Tab. 1). Das Fehlen einer HBV-Infektion und von Aszites war ebenfalls mit einer besseren TTP assoziiert.

In der multivariaten Analyse von OTE („on-treatment effects“, z. B. Hauttoxizität, Diarrhö und arterielle Hypertonie), welche innerhalb eines Monats evaluiert wurden, AFP und radiologischer Response zeigte sich der Zusammenhang mit dem Überleben (Abb. 1). Hauttoxizitäten wurden bei 100 Patienten (44,2 %) beobachtet (waren meist mild) und mediane TTP und OS betrugen 13 und 16 Monate bei Patienten mit Hauttoxizität bzw. 3 und 6 Monate bei Patienten ohne Hauttoxizität (Abb. 1A). 94 Patienten (41,6 %) hatten eine meist leichte

Tabelle 1: PTV zur Vorhersage von TTP und OS in der Trainingskohorte mittels univariater Cox-Regression. Mod. nach [6].

PTV	TTP			OS		
	HR	95%-CI	p-Wert	HR	95%-CI	p-Wert
Ätiologie, andere vs. HBV	1,66	1,09–2,52	0,018	1,49	0,99–2,24	0,058
AFP < 200 vs. $\geq$ 200 ng/ml	1,40	0,99–1,99	0,054	1,54	1,10–2,16	0,012
Bilirubin $\leq$ 1 vs. > 1 mg/dl	1,75	1,24–2,48	0,001	1,57	1,12–2,20	0,009
ALT $\leq$ 60 vs. > 60 U/l	1,86	1,30–2,67	0,001	1,72	1,21–2,46	0,003

AFP: Alpha-Fetoprotein; ALT: Alanin-Aminotransferase; HBV: Hepatitis-B-Virus; HR: Hazard-Ratio; OS: „overall survival“; PTV: „pre-treatment variable“; TTP: „time to progression“

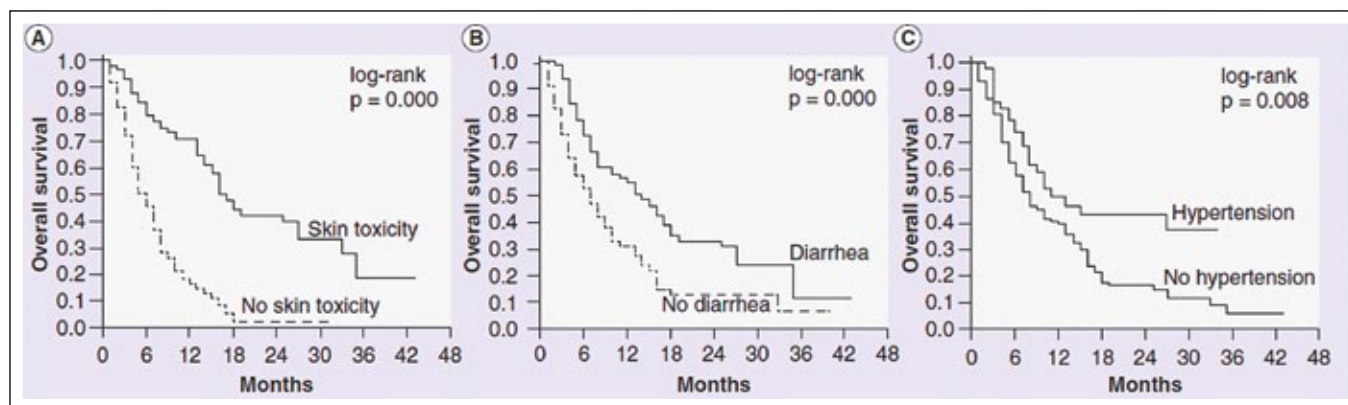


Abbildung 1: Gesamtüberleben („overall survival“ [OS]) in der Trainingskohorte mit und ohne adverse Ereignisse. OS in der Trainingskohorte entsprechend dem Auftreten von (A) Hauttoxizität (16 Monate bei Patienten mit und 6 Monate bei Patienten ohne Hauttoxizität), (B) Diarrhö (14 Monate bei Patienten mit und 7 Monate bei Patienten ohne Diarrhö) und (C) arterieller Hypertonie (13 Monate bei Patienten mit und 8 Monate bei Patienten ohne arterielle Hypertonie). Nachdruck aus [6], © 2015 Future Medicine Ltd. Abdruck mit freundlicher Genehmigung von Future Medicine Ltd.

Diarrhö, mediane TTP und OS betrugen 9 und 14 Monate bei Patienten mit Diarrhö bzw. 5 und 7 Monate bei Patienten ohne Diarrhö (Abb. 1B). Arterielle Hypertonie Grad II trat bei 48 Patienten (21,2 %) auf, 45,8 % von ihnen hatten vor Behandlungsbeginn einen normalen Blutdruck. Mediane TTP und OS betrugen 10 und 13 Monate bei Patienten mit Hypertonie bzw. 5 und 8 Monate bei Patienten ohne Hypertonie (Abb. 1C).

Diskussion

Die vorliegende Studie zeigt, dass OTV bessere prognostische Prädiktoren als PTV bei HCC-Patienten sind.

Die Identifikation zuverlässiger prognostischer Prädiktoren ist bedeutend für die personalisierte Tumorbehandlung und die Verbesserung des Therapiemanagements. Nichtsdestotrotz ist das Überleben bei HCC-Patienten heterogen und schwer zu prognostizieren, weil 2 Faktoren hineinspielen, welche nicht exakt messbar sind: Tumormalignität und Leberversagen.

Das rechtfertigt auch die unterschiedlichen Ergebnisse bei Studien, die zur Definition prognostischer Prädiktoren durchgeführt wurden. Das Hauptziel sollte die Identifikation von Biomarkern zur Auswahl der geeigneten Sorafenib-Kandidaten sein, aber bereits die SHARP-Studie scheiterte an dieser Aufgabe [8]. Deshalb wurden in diversen Studien klinische Parameter untersucht [9–11]. In der vorliegenden Studie waren die OS-assoziierten Parameter PTV, AFP, ALT und Bilirubin.

Während der ersten 3 Behandlungsmonate wurden die Variablen OTE-Auftreten, AFP und radiologische Response getestet. In univariaten Analysen zeigten diese eine Assoziation mit den Outcomes. Inkludiert man PTV und OTV in ein multivariates Cox-Modell, stehen nur OTV in einem unabhängigen Verhältnis zur Prognose. Die vorliegende Studie ist die erste, die ein unabhängiges Verhältnis zwischen OTE (Hauttoxizität, Diarrhö und arterielle Hypertonie) und TTP bzw. OS zeigt. OTE treten sehr früh in der Behandlung auf [11, 12] und auf-

grund des Zusammenhanges zwischen OTE, radiologischer Response und Prognose können diese als Surrogatmarker für effiziente Medikamenteneffekte gesehen werden.

Konklusion und Perspektive

OTV wie Hauttoxizität, Diarrhö und arterielle Hypertonie sind die stärksten Prädiktoren des Überlebens bei HCC-Patienten unter Sorafenib-Behandlung. Aus praktischer Sicht sind OTE die nützlichsten Prädiktoren, da sie ohne teure Tests in der frühen Phase der Behandlung sehr leicht beobachtet werden können.

Literatur:

1. El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology* 2007; 132: 2557–76.
2. Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: a 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology* 2006; 43: 1303–10.
3. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42: 1208–36.
4. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378–90.
5. Cervello M, Bachvarov D, Lampiasi N, et al. Molecular mechanisms of sorafenib action in liver cancer cells. *Cell Cycle* 2012; 11: 2843–55.
6. Di Constanzo GG, de Stefano F, Tortora R, et al. Sorafenib off-target effects predict outcomes in patients treated for hepatocellular carcinoma. *Future Oncol* 2015; 11: 943–51.
7. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 329–38.
8. Llovet JM, Peña CE, Lathia CD, et al. Plasma biomarkers as predictors of outcome in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 2290–300.
9. Kim HY, Park JW, Joo J, et al. Worse outcome of sorafenib therapy associated with ascites and child-pugh score in advanced hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 175–61.
10. Wörns MA, Koch S, Niederle IM, et al. The impact of patient and tumour baseline characteristics on the overall survival of patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib. *Dig Liver Dis* 2013; 45: 408–13.
11. Cho JY, Paik YH, Lim HY, et al. Clinical parameters predictive of outcomes in sorafenib-treated patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2013; 33: 950–7.
12. Sica DA. Angiogenesis inhibitors and hypertension: an emerging issue. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1329–31.

Fachkurzinformation siehe Seite 41.

Korrespondenzadresse:

Dr. Helmut Baminger

E-Mail: office@korrekturwerkstatt.at

Bioflorin® in der Antibiotika-Begleittherapie

Der menschliche Darm beinhaltet eine enorme Vielfalt an Bakterien, welche als komplexes Ökosystem interagieren. Dieses spielt eine entscheidende Rolle dabei, die Ansiedlung und Vermehrung pathogener Keime zu unterbinden. Die orale Gabe von Enterococcus faecium SF68® (Bioflorin®) hilft, die natürliche Darmflora wiederherzustellen, bzw. verhindert während der Einnahme von Antibiotika ihren Abbau und beugt so einer Antibiotika-assoziierten Diarrhö (AAD) vor [1, 2].



Wunderlich et al. untersuchten im Rahmen der vorliegenden multizentrischen, placebokontrollierten, doppelblinden Studie die Wirksamkeit des Probiotikums Enterococcus faecium SF68® bei der Vorbeugung von Antibiotika-assoziiierter Diarrhö. In dieser Studie erhielten die Teilnehmer über 7 Tage entweder ein Antibiotikum in Verbindung mit dem Probiotikum Enterococcus faecium SF68® oder in der anderen Gruppe ein Antibiotikum in Kombination mit Placebo. Enterococcus faecium SF68® erwies sich in der Verringerung der Inzidenz von Antibiotika-assoziiierter Diarrhö im Vergleich zu Placebo (8,7 % vs. 27,2 %) als wirksam. Die vorliegende Studie zeigt, dass Enterococcus faecium SF68® das Auftreten von Diarrhö während einer Antibiotikatherapie effektiv reduzieren kann [1].

Die Studie von Wunderlich et al. ist Teil des Reviews und der Metaanalyse von Hempel et al. aus dem Jahr 2012 zum Thema „Probiotics for the Prevention and Treatment of Antibiotic-Associated Diarrhea“, in die 82 randomisierte kontrollierte Studien einbezogen wurden, welche die restriktiven Kriterien für die Aufnahme erfüllen konnten. 63 dieser Studien mit insgesamt 11.811 Teilnehmern belegen, dass die Anwendung von Probiotika wie Enterococcus faecium SF68® (Bioflorin®) im Rahmen einer Antibiotikatherapie das Diarrhörisiko signifikant senken kann. Diese Analyse zeigt auf, dass Probiotika die Fähigkeit besitzen, während oder nach einer Antibiotikabehandlung die Mikroökologie im Darm zu erhalten bzw. wiederherzustellen. Pathogene Keime werden durch Rezeptorwettbewerb, Nährstoffkonkur-

renz oder Hemmung der mukosalen epithelialen Anhaftung verdrängt und ausgeschieden. Daneben wird durch die Produktion von Milchsäure der pH-Wert im Dickdarm gesenkt und damit das Wachstum pathogener Keime unterbunden, die Vermehrung apathogener Keime gefördert, das Immunsystem stimuliert und die Produktion von antimikrobiellen Substanzen angeregt, was zur Wiederherstellung der natürlichen Darmflora führen kann [2].

Mit Bioflorin® steht ein geprüftes, bewährtes und gut dokumentiertes Arzneimittel, welches einer laufenden und systematischen Überwachung der Arzneimittelsicherheit unterliegt, zur Verfügung.

Literatur:

1. Wunderlich PF, Braun L, Fumagalli I, et al. Double-blind report on the efficacy of lactic acid-producing Enterococcus SF68 in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and in the treatment of acute diarrhoea. J Int Med Res 1989; 17: 333–8.
2. Hempel S, Newberry SJ, Maher AR, et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2012; 307: 1959–69.

Weitere Informationen:

Sanova GesmbH
Abteilung Pharma
Tel.: 01 / 801 04-0
Fax: 01 / 801 04-2540
E-Mail: sanova.pharma@sanova.at
www.sanova.at

BIO_2015_014

Fachkurzinformation zu obenstehendem Beitrag und zum Inserat auf Seite 21

BIOFLORIN-Kapseln. Zusammensetzung: 1 Kapsel enthält mindestens 75 Mio. lebende Keime von Enterococcus faecium SF68® in Trockenkultur. **Sonstige Bestandteile:** 254,70 mg Lactose-Monohydrat, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat, hochdisperses Siliciumdioxid; Bestandteile der Kapselhülle: Gelatine, schwarze Drucktinte auf Eisenoxidbasis (E 172). **Anwendungsgebiete:** Zur symptomatischen Therapie und als Adjuvans bei unspezifischer Enteritis, Enterocolitis und toxischen Dyspepsien bei Erwachsenen und Kindern über 12 Jahren. Bei Kindern zwischen 2 und 12 Jahren liegen Berichte über erfolgreiche Anwendungen vor, doch sind diese durch klinische Studien noch nicht abgesichert. Zur Unterstützung des Wiederaufbaues physiologischer Verhältnisse der Darmflora (z.B. nach Antibiotikatherapie). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Immunsuppression (z.B. HIV-Infektion). Strenge Indikationsstellung bei Autoimmunerkrankungen und bei bestehenden ernsten Magen-Darm-Erkrankungen (Morbus Crohn, Geschwüre, Tumore). **Zulassungsinhaber:** SANOVA PHARMA GesmbH, Haidestraße 4, A-1110 Wien. **ATC-Code:** A07FA. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezeptfrei, apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.**

Stand der Information: 04/2015. BIO_2015_012

Entyvio® (Vedolizumab) ab sofort in der Gelben Box

Erwachsenen Patienten mit mittelschweren oder schweren Fällen von Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn steht nunmehr eine einzigartige Alternative mit einem darmselektiven Wirkansatz zur Verfügung. Seit 1. Mai ist Entyvio® (Vedolizumab) als Therapieoption bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) in der Gelben Box (RE1) des Erstattungskodex gelistet.

Entyvio® wirkt darmselektiv

Entyvio® ist ein darmselektiver, humanisierter, monoklonaler Antikörper, der sich spezifisch gegen das $\alpha 4\beta 7$ -Integrin richtet. Das Adhäsionsmolekül $\alpha 4\beta 7$ -Integrin wird auf einer Untergruppe der Memory-T-Lymphozyten exprimiert, die vorzugsweise in den Gastrointestinaltrakt migrieren und eine für CED typische Entzündung verursachen. Das $\alpha 4\beta 7$ -Integrin bindet an MAdCAM-1 („mucosal addressin cell adhesion molecule 1“) und ermöglicht so den Lymphozyten, ins Darmgewebe einzuwandern. Vedolizumab blockiert selektiv diesen $\alpha 4\beta 7$ -Rezeptor auf Lymphozyten, unterdrückt damit die Einwanderung von Lymphozyten in den Darm und somit die Entzündung.

Effektiv bei Colitis ulcerosa und Morbus Crohn

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Vedolizumab wurde an mehr als 2700 Patienten mit Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn untersucht (GEMINI-Programm). In den beiden randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten Zulassungsstudien erreichten 41,8 % der Patienten mit Colitis ulcerosa (vs. Placebo 15,9 %; $p < 0,001$) sowie 39 % der Morbus-Crohn-Patienten (vs. Placebo 21,6 %; $p < 0,001$), die initial



auf die Induktionstherapie mit Vedolizumab angesprochen hatten, nach 52 Wochen Behandlung mit Vedolizumab alle 8 Wochen eine klinische Remission [1, 2].

Neueste Studiendaten zeigen, dass die Wirksamkeit über einen Zeitraum von 104 Wochen erhalten bleibt [3, 4]. Die Nebenwirkungsrate lag in den Zulassungsstudien auf Placebo-Niveau. Es zeigte sich kein erhöhtes Risiko für Malignität oder schwere Infektionen [1, 2].

Einfache Anwendung

Eine Packung Entyvio® enthält 300 mg Vedolizumab als Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Entyvio® wird als 30-minütige Infusion in Woche 0, 2 und 6, danach alle 8 Wochen, verabreicht.

Seit Mai 2015 steht Entyvio® in der Gelben Box (RE1) des Erstattungskodex als erste darmselektive Therapieoption zur Behandlung Ihrer CED-Patienten zur Verfügung [5].

Über Takeda

Takeda ist ein globales, forschendes Pharmaunternehmen, das in rund 70 Ländern vertreten ist. Die Schwerpunkte des Unternehmens liegen in den Bereichen Herz-Kreislauf- und Stoffwechselerkrankungen einschließlich Typ-2-Diabetes, Gastroenterologie, immunologische Erkrankungen, Onkologie, Atemwegserkrankungen, Krankheiten des zentralen Nervensystems und Impfseren.

Seit 1995 steuert Takeda von Wien aus die Aktivitäten für den österreichischen Markt. Als Teil eines globalen Produktionsnetzwerkes betreibt das Unternehmen eine Produktionsstätte in Linz. Insgesamt sind rund 700 Mitarbeiter für Takeda in Österreich tätig. Zusätzliche Informationen unter www.takeda.at.

Literatur:

1. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2013; 369: 699–710.
2. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2013; 369: 711–21.
3. Feagan B, Kaser A, Smyth M, et al. Long-term efficacy of vedolizumab therapy for ulcerative colitis. *United European Gastroenterol J* 2014; 2 (1 Suppl): A66–A67, Abstract OP206.
4. Hanauer S, Rutgeerts P, Xu J, et al. Long-term efficacy of vedolizumab therapy for Crohn's disease. *United European Gastroenterol J* 2014; 2 (1 Suppl): A66, Abstract OP205.
5. Warenverzeichnis; Stand Mai 2015

Weitere Informationen:

Takeda Pharma GesmbH

Astrid Strohmeyer

Brand Manager

Tel.: 01/524 40 64-306

E-Mail: astrid.strohmeyer@takeda.com

Lou Cloos

Corporate Communications

Tel.: 01/524 40 64-705

E-Mail: jean-lou.cloos@takeda.com



Fachkurzinformation zu obenstehendem Text und zum Inserat auf Seite 17

Entyvio® 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 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. **Qualitative und Quantitative Zusammensetzung:** Jede Durchstechflasche enthält 300 mg Vedolizumab. Nach Rekonstitution enthält 1 ml Infusionslösung 60 mg Vedolizumab. Vedolizumab, ein humanisierter monoklonaler IgG1-Antikörper, produziert in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen), bindet an das humane $\alpha 4\beta 7$ -Integrin. **Liste der sonstigen Bestandteile:** L-Histidin, L-Histidin-Monohydrochlorid, L-Arginin-Hydrochlorid, Saccharose, Polysorbit 80. **Anwendungsgebiete:** Colitis ulcerosa: Entyvio ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktoralpha (TNF α)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen. Morbus Crohn: Entyvio ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktoralpha (TNF α)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Aktive schwere Infektionen wie Tuberkulose, Sepsis, Cytomegalievirus, Listeriose und opportunistische Infektionen, wie z. B. progressive multifokale Leukoencephalopathie (PML). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Immunsuppressiva, selektive Immunsuppressiva. **ATC-Code:** L04AA33. Inhaber der Zulassung: Takeda Pharma A/S, Dybendal Alle 10, 2630 Taastrup, Dänemark. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig.

Informationen zu Besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. [0414]

Pantoloc®: Vertrauen Sie dem Original – Ihren Patienten zuliebe!

Seit dem Siegeszug der Protonenpumpenhemmer sind säurebedingte Krankheiten des Magen-Darm-Traktes keine Herausforderung mehr. Dabei nimmt das Original Pantoloc® mit dem Wirkstoff Pantoprazol, das seit 20 Jahren auf dem österreichischen Markt ist, nach wie vor einen bedeutenden Stellenwert ein.

Mit Pantoloc® wurden weltweit bisher viele Millionen Patienten mit säurebedingten Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes erfolgreich und weitgehend gut verträglich behandelt [1].

Da sich Pantoloc® durch ein geringes Interaktionspotenzial auszeichnet, ist Pantoloc® somit auch bei multimorbiden Patienten einsetzbar [2]. Durch die sehr kleine Tablette vergrößert Pantoloc® den Einnahmekomfort und somit die Pa-

tienten-Compliance. Aufgrund der initial hohen und konstanten Bioverfügbarkeit profitieren Pantoloc®-Patienten von einem raschen Wirkeintritt und einer langen Wirkdauer [2].

Pantoloc® 20 mg bzw. 40 mg Filmtabletten können für folgende Anwendungsgebiete eingesetzt werden:

- Symptomatische Behandlung der gastroösophagealen Refluxkrankheit
- Langzeittherapie und Rezidivprophylaxe bei Refluxösophagitis
- Vorbeugung der durch nichtselektive Antirheumatika (NSAR) induzierten Magengeschwüre bei Risikopatienten

Pantoloc® 40 mg Trockenstechampullen sind geeignet für:

- Refluxösophagitis
- Magen- und Zwölffingerdarmgeschwür
- Zollinger-Ellison-Syndrom

Folgende Darreichungsformen stehen zur Verfügung:

- Pantoloc® 30 mg und 40 mg Filmtabletten mit einem magensaftresistenten Überzug
- Pantoloc i.v.® als Durchstichflasche mit 40 mg Pantoprazol als Trockensubstanz. Nach Auflösung dieses Trockenpulvers in einer Trägerlösung ist Pantoloc® als Infusion über 2–15 Minuten zu verabreichen.

Literatur:

1. Pantoprazol Periodic Safety Update Report Nr. 34 (10/2012).
2. Fachinformation Pantoloc® 20 mg Filmtabletten und 40 mg Filmtabletten, Stand März 2013.

Weitere Informationen:



Takeda Pharma GesmbH
Mag. Gabriele Simader
Medical Manager & Training Manager
EURO PLAZA, Gebäude F
A-1120 Wien, Technologiestraße 5
E-Mail: gabriele.simader@takeda.com

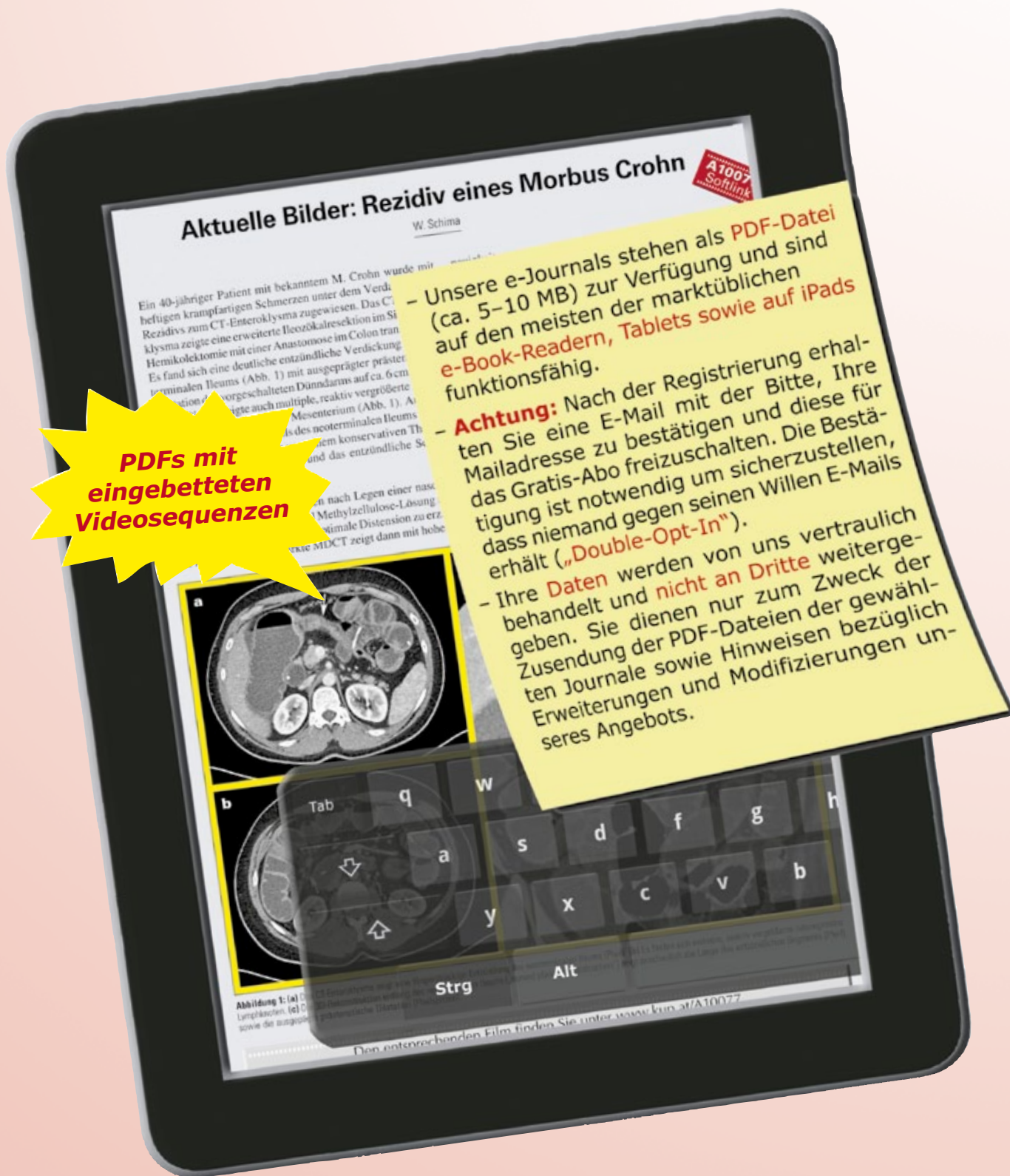
Fachkurzinformation zu obenstehendem Text und zum Inserat auf der 4. Umschlagseite

Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: Pantoloc® 20 mg - Filmtabletten: Eine magensaftresistente Tablette enthält 20 mg Pantoprazol (als Natrium Sesquihydrat). **Sonstige Bestandteile:** Natriumcarbonat (wasserfrei), Mannitol (E421), Crospovidon, Povidon K90, Calciumstearat, Hypromellose, Povidon K25, Titandioxid (E171), Propylenglycol, Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1), Polysorbat 80, Natriumdodecylsulfat, Triethylcitrat, Schellack, rotes, schwarzes und gelbes Eisenoxid (E172), konzentrierte Ammoniak-Lösung. **Pantoloc® 40 mg - Filmtabletten:** Eine magensaftresistente Tablette enthält 40 mg Pantoprazol (als Natrium Sesquihydrat). **Sonstige Bestandteile:** Natriumcarbonat (wasserfrei), Mannitol (E421), Crospovidon, Povidon K90, Calciumstearat, Hypromellose, Povidon K25, Titandioxid (E171), Propylenglycol, Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1), Polysorbat 80, Natriumdodecylsulfat, Triethylcitrat, Schellack, rotes, schwarzes und gelbes Eisenoxid (E172), konzentrierte Ammoniak-Lösung. **Pantoloc® 40 mg - Trockenstechampulle:** Jede Durchstichflasche enthält 40 mg Pantoprazol (als Natrium Sesquihydrat). **Sonstige Bestandteile:** 1 mg Natriumedetat und 0,24 mg Natriumhydroxid. Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Ampulle, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“. **Anwendungsgebiete: Pantoloc® 20 mg - Filmtabletten:** Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren: Symptomatische Behandlung der gastro-ösophagealen Refluxkrankheit. Langzeitbehandlung und Rezidivprophylaxe bei Refluxösophagitis. **Erwachsene:** Prävention der durch nicht-selektive, nicht steroidale Antirheumatika (NSARs) induzierten gastroduodenalen Ulzera bei Risikopatienten, die einer kontinuierlichen Behandlung mit diesen Arzneimitteln bedürfen. **Pantoloc® 40 mg - Filmtabletten:** Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren: Refluxösophagitis. **Erwachsene:** Eradikation von H. pylori in Kombinationstherapie mit geeigneten Antibiotika bei Patienten mit durch H. pylori verursachten Ulcera. Magengeschwür und Zwölffingerdarmgeschwür. Zollinger-Ellison-Syndrom und andere Erkrankungen, die mit einer pathologischen Hypersekretion von Magensäure einhergehen. **Pantoloc® 40 mg - Trockenstechampulle:** Refluxösophagitis, Magengeschwür und Zwölffingerdarmgeschwür, Zollinger-Ellison-Syndrom und andere Erkrankungen, die mit einer pathologischen Hypersekretion von Magensäure einhergehen. **Gegenanzeigen: Pantoloc® 20 mg - Filmtabletten:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, substituierte Benzimidazole oder einen der sonstigen Bestandteile. **Pantoloc® 40 mg - Filmtabletten:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, substituierte Benzimidazole oder einen der sonstigen Bestandteile oder den Kombinationspartner. **Pantoloc® 40 mg - Trockenstechampulle:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, substituierte Benzimidazole oder einen der sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Protonenpumpenhemmer. ATC-Code: A02BC02. **Inhaber der Zulassung:** Takeda Pharma Ges.m.b.H., 1120 Wien. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig.

Informationen zu Besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. [0712]

Das e-JOURNAL

**Beziehen Sie auch ein papierloses Abonnement –
gratis und unverbindlich!**



Bestellen Sie Ihr kostenloses Online-Abo unter

www.kup.at/gratis-abo

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, Humira 40 mg Injektionslösung in Fertigspritze, Humira 40 mg Injektionslösung im vorgefüllten Pen (Injektor, vorgefüllt/FertigPEN): 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. Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen: Humira ist indiziert zur Behandlung der schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen (ab dem Alter von 4 Jahren), die nur unzureichend auf eine topische Therapie oder Phototherapie angesprochen haben oder für die diese Therapie nicht geeignet sind. 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. Zusätzliche Indikationen nur für Humira 40 mg Injektionslösung in Fertigspritze und 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. 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 März 2015 2 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 bei denen 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:** Immunsuppressiva, Tumornekrosefaktor alpha (TNF-alpha)-Inhibitoren. 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:** 03/2015

Lösung von Seite 10: 1d; 2c; 3a–
Lösung von Seite 15: 1a, 2d, 3d

Impressum

Herausgeber/Chefredaktion:

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

Medieninhaber, Verleger, Anzeigen, Vertrieb:

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

Lektorat: Krause & Pachernegg GmbH,
Mag. Annemarie Hengl

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

Druck: Ueberreuter Print GmbH
2100 Korneuburg, Industriestr. 1

Verlagsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: 4x 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.

BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: Exviera 250 mg Filmtabletten ZUSAMMENSETZUNG: Jede Filmtablette enthält 250 mg Dasabuvir (als Natrium-Monohydrat). Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 44,94 mg Lactose (als Monohydrat). **ANWENDUNGSGEBIETE:** Exviera wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation). Zur spezifischen Aktivität gegen die verschiedenen Genotypen des Hepatitis-C-Virus (HCV) siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation. **GEGENANZEIGEN:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Anwendung ethinylestradiolhaltiger Arzneimittel wie etwa die in den meisten oralen Kombinationskontrazeptiva oder kontrazeptiven Vaginalringen enthaltenen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Exviera mit Arzneimitteln, die starke oder moderate Enzyminduktoren sind, ist zu erwarten, dass die Dasabuvir-Plasmakonzentrationen sinken und seine therapeutische Wirkung reduziert ist. Beispiele kontraindizierter Induktoren sind Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Efavirenz, Nevirapin, Etravirin, Enzalutamid, Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), Mitotanol, Rifampicin. Arzneimittel mit starken CYP2C8-hemmenden Eigenschaften können zu einer erhöhten Plasmakonzentration von Dasabuvir führen und dürfen nicht zusammen mit Exviera verabreicht werden. Ein Beispiel kontraindizierter CYP2C8-Inhibitoren ist Gemfibrozil. Exviera wird zusammen mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir angewendet. Zu den Kontraindikationen für Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir siehe die entsprechende Fachinformation. **SONSTIGE BESTANDTEILE:** Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose (E 460(ii)), Lactose-Monohydrat, Copovidon, Croscarmellose-Natrium, Hochdisperses Siliciumdioxid (E 551), Magnesiumstearat (E 470b). Filmüberzug: Poly(vinylalkohol) (E 1203), Titandioxid (E 171), Polyethylenglycol 3350, Talkum (E 553b), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172), Eisen(II,III)-oxid (E 172). **NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS:** AbbVie Ltd, Maidenhead, SL6 4XE, Vereinigtes Königreich **VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten **PHARMAKOTHERAPEUTISCHE GRUPPE:** Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung; direkt wirkende antivirale Mittel, ATC-Code: noch nicht zugewiesen **Informationen zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** **STAND DER INFORMATION:** 01/2015

BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: Viekirax 12,5 mg/75 mg/50 mg Filmtabletten ZUSAMMENSETZUNG: Jede Filmtablette enthält 12,5 mg Ombitasvir, 75 mg Paritaprevir und 50 mg Ritonavir. **ANWENDUNGSGEBIETE:** Viekirax wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation). Zur spezifischen Aktivität gegen die verschiedenen Genotypen des Hepatitis-C-Virus (HCV) siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation. **GEGENANZEIGEN:** Überempfindlichkeit gegen einen der Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile. Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C). Anwendung ethinylestradiolhaltiger Arzneimittel wie etwa die in den meisten oralen Kombinationskontrazeptiva oder kontrazeptiven Vaginalringen enthaltenen. Arzneimittel, deren Abbau und Ausscheidung stark von CYP3A abhängen und bei denen ein erhöhter Wirkstoffspiegel im Plasma mit schwerwiegenden Ereignissen vergesellschaftet ist, dürfen nicht zusammen mit Viekirax verabreicht werden. Beispiele für CYP3A4-Substrate sind: Alfuzosinhydrochlorid, Amiodaron, Astemidin, Terfenadin, Chinidin, Cisaprid, Colchicin bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung, Ergotamin, Dihydroergotamin, Ergometrin, Methylethylergometrin, Fusidinsäure, Lovastatin, Simvastatin, Atorvastatin, oral angewendetes Midazolam oder Triazolam, Pimozid, Quetiapin, Salmeterol, Sildenafil (bei Behandlung einer pulmonalen arteriellen Hypertonie), Ticagrelor. Bei gleichzeitiger Anwendung von Viekirax mit oder ohne Dasabuvir mit Arzneimitteln, die starke oder moderate Enzyminduktoren sind, ist zu erwarten, dass die Plasmakonzentrationen von Ombitasvir, Paritaprevir und Ritonavir sinken und ihre therapeutische Wirkung reduziert ist; sie dürfen nicht zusammen angewendet werden. Beispiele kontraindizierter starker oder moderater Enzyminduktoren sind: Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Efavirenz, Nevirapin, Etravirin, Enzalutamid, Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), Mitotanol, Rifampicin. Bei gleichzeitiger Anwendung von Viekirax mit oder ohne Dasabuvir mit Arzneimitteln, die starke Inhibitoren von CYP3A4 sind, ist zu erwarten, dass die Plasmakonzentrationen von Paritaprevir ansteigen; sie dürfen daher nicht zusammen mit Viekirax angewendet werden. Beispiele kontraindizierter starker CYP3A4-Inhibitoren sind: Clarithromycin, Telithromycin, Cobicistat, Conivaptan, Indinavir, Lopinavir/Ritonavir, Saquinavir, Tipranavir, Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol. **SONSTIGE BESTANDTEILE:** Tablettenkern: Copovidon, Tocofersolan, Propylenglykolmonolaurat, Sorbitanlaurat, Hochdisperses Siliciumdioxid (E 551), Natriumstearylfumarat. Filmüberzug: Poly(vinylalkohol) (E 1203), Polyethylenglykol 3350, Talkum (E 553b), Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid (E 172). **NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS:** AbbVie Ltd, Maidenhead, SL6 4XE, Vereinigtes Königreich **VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten **PHARMAKOTHERAPEUTISCHE GRUPPE:** Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung; direkt wirkende antivirale Mittel, ATC-Code: noch nicht zugewiesen **Informationen zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** **STAND DER INFORMATION:** 01/2015

Bayer Pharma AG ▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. **Stivarga 40 mg Filmtabletten Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Filmtablette enthält 40 mg Regorafenib; Liste der sonstigen Bestandteile: Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat, Povidon (K25), Hochdisperses Siliciumdioxid, Filmüberzug: Eisen(III)-oxid (E 172), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172), (3-sn-Phosphatidyl)cholin (gewonnen aus Soja), Macrogol (3350), Poly(vinylalkohol), Talkum, Titandioxid (E 171). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitor; ATC-Code: L01XE21. **Anwendungsbereiche:** Stivarga ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit 1. metastasiertem Kolorektalkarzinom (KRK), die zuvor mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind. Diese Therapien umfassen Fluoropyrimidin-basierte Chemotherapie, eine Anti-VEGF-Therapie und eine Anti-EGFR-Therapie, 2. nicht resezierbaren oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die unter einer früheren Behandlung mit Imatinib und Sunitinib progredient waren oder diese nicht vertragen haben. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweise:** Es wird empfohlen, die Leberwerte vor Beginn der Behandlung mit Stivarga zu bestimmen und diese während der ersten 2 Behandlungsmonate engmaschig zu überwachen (mindestens alle 2 Wochen). Danach sollte eine regelmäßige Kontrolle mindestens einmal im Monat und wenn es klinisch angezeigt ist, erfolgen. Bei Patienten mit Gilbert-Meulengracht-Syndrom kann eine leichte, indirekte (unkonjugierte) Hyperbilirubinämie auftreten. Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung wird eine engmaschige Überwachung der allgemeinen Sicherheit empfohlen. Die Anwendung von Stivarga bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh C) wird nicht empfohlen. Ärzten wird empfohlen, vor der Verschreibung von Regorafenib bei Patienten mit KRAS-mutierten Tumoren sorgfältig Nutzen und Risiken abzuwägen. Blutbild und Gerinnungsparameter sollten bei Patienten mit Merkmalen, die eine Blutung begünstigen sowie bei solchen, die mit Antikoagulantien oder anderen gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln, die das Blutungsrisiko erhöhen, behandelt werden, kontrolliert werden. Im Falle einer schweren Blutung, sollte ein endgültiges Absetzen von Stivarga in Erwägung gezogen werden. Patienten mit ischämischen Herzerkrankungen in der Anamnese sollten auf klinische Anzeichen und Symptome einer Myokardischämie überwacht werden. Treten bei Patienten Symptome einer kardialen Ischämie und/oder eines Infarktes auf, wird bis zu deren Abklingen ein Aussetzen von Stivarga empfohlen. Die Entscheidung, die Therapie mit Stivarga wieder aufzunehmen, sollte auf der sorgfältigen Abwägung des potenziellen Nutzens und der Risiken bei jedem einzelnen Patienten beruhen. Stivarga sollte endgültig abgesetzt werden, wenn die Beschwerden nicht abklingen. Tritt Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) bei Patienten auf, werden das Absetzen von Stivarga zusammen mit einer Behandlung der Hypertonie und die unterstützende medizinische Behandlung anderer Symptome empfohlen. Das Absetzen von Stivarga wird bei Patienten empfohlen, bei denen eine Darmperforation oder -fistel auftritt. Es wird empfohlen den Blutdruck zu überwachen und eine Hypertonie zu behandeln. In Fällen einer schweren oder anhaltenden Hypertonie trotz angemessener medizinischer Behandlung sollte die Therapie vorübergehend ausgesetzt und/oder die Dosis verringert werden. Im Falle einer hypertensiven Krise sollte die Therapie abgesetzt werden. Bei Patienten, die sich größeren chirurgischen Eingriffen unterziehen müssen, wird ein vorübergehendes Aussetzen von Stivarga als vorbeugende Maßnahme empfohlen. Die Entscheidung, die Therapie mit Stivarga nach einem größeren chirurgischen Eingriff fortzusetzen, sollte auf der medizinischen Beurteilung einer adäquaten Wundheilung basieren. Die Behandlung von Hand-Fuß-Hautreaktionen (HFHR) kann die Anwendung keratolytischer Cremes und Feuchtigkeitscremes zur Linderung der Symptome umfassen. Eine Verringerung der Dosis und/oder ein vorübergehendes Aussetzen oder, in schweren oder anhaltenden Fällen, ein endgültiges Absetzen von Stivarga sollte in Erwägung gezogen werden. Es wird empfohlen, die biochemischen und metabolischen Parameter während der Behandlung zu überwachen und, falls erforderlich, eine Ersatztherapie einzuleiten. Eine Unterbrechung oder eine Verringerung der Dosis oder ein endgültiges Absetzen sollten im Falle einer anhaltenden oder wiederkehrenden signifikanten Abweichung in Betracht gezogen werden. Jede Tagesdosis von 160 mg enthält 2,427 mmol (oder 55,8 mg) Natrium und 1,68 mg (3-sn-Phosphatidyl)cholin (gewonnen aus Soja). **Nebenwirkungen:** *Sehr häufig:* Infektion, Thrombozytopenie, Anämie, Verminderter Appetit und verminderte Nahrungsaufnahme, Kopfschmerzen, Hämorrhagie*, Hypertonie, Dysphonie, Diarrhoe, Stomatitis, Erbrechen, Übelkeit, Hyperbilirubinämie, HFSR, Exanthem, Alopezie, Asthenie/Müdigkeit, Schmerzen, Fieber, Schleimhautentzündung, Gewichtsverlust; *Häufig:* Leukopenie, Hypothyreose, Hypokaliämie, Hypophosphatämie, Hypokalzämie, Hyponatriämie, Hypomagnesiämie, Hyperurikämie, Tremor, Geschmacksstörungen, Mundtrockenheit, Gastroösophagealer Reflux, Gastroenteritis, Erhöhung der Transaminasen, Trockene Haut, Exfoliative Dermatitis, Muskuloskelettale Steifigkeit, Proteinurie, Erhöhung der Amylase, Erhöhung der Lipase, Anormale International Normalised Ratio; *Gelegentlich:* Überempfindlichkeitsreaktion, Myokardinfarkt, Myokardischämie, Hypertensive Krise, Darmperforation*, Darmfisteln, Schwere Leberschäden*, Nagelerkrankung, Erythema multiforme; *Selten:* Kراتواسanthom/Plattenepithelkarzinom der Haut, PRES, Stevens-Johnson-Syndrom, Toxische epidermale Nekrolyse; * Fälle mit tödlichem Ausgang wurden berichtet. **Inhaber der Zulassung:** Bayer Pharma AG, 13342 Berlin, Deutschland. **Verschreibungs-/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu 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:** April 2015

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung: Österreich, Bayer Austria Ges.m.b.H., Tel: +43-(0)1-711 460

Bezeichnung des Arzneimittels: Remicade 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. **Qualitative und Quantitative Zusammensetzung** Jede Durchstechflasche enthält 100 mg Infliximab. Infliximab ist ein chimärer, human-muriner monoklonaler IgG1-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie in murinen Hybridomzellen hergestellt wird. Nach Rekonstitution enthält jeder ml 10 mg Infliximab. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Sacrose, Polysorbat 80, Natriumdihydrogenphosphat, Dinatriumhydrogenphosphat. **Anwendungsgebiete** Rheumatoide Arthritis Remicade ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur: Reduktion der Symptomatik und Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit bei: – erwachsenen Patienten mit aktiver Erkrankung, die nur unzureichend auf krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs), einschließlich Methotrexat, angesprochen haben. – Methotrexat-naive, erwachsene Patienten oder erwachsene Patienten, die nicht mit anderen DMARDs vorbehandelt wurden, mit schwergradiger, aktiver und fortschreitender Erkrankung. Bei diesen Patienten wurde anhand von radiologischen Untersuchungen eine Reduktion der Progressionsrate der Gelenkschäden nachgewiesen. Morbus Crohn bei Erwachsenen Remicade ist indiziert zur: – Behandlung eines mäßig- bis schwergradig aktiven Morbus Crohn bei erwachsenen Patienten, die trotz eines vollständigen und adäquaten Therapiezyklus mit einem Kortikosteroid und/oder einem Immunsuppressivum nicht angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikationen für solche Therapien haben. – Behandlung von aktivem Morbus Crohn mit Fistelbildung bei erwachsenen Patienten, die trotz eines vollständigen und adäquaten Therapiezyklus mit einer konventionellen Behandlung (einschließlich Antibiotika, Drainage und immunsuppressiver Therapie) nicht angesprochen haben. Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen Remicade ist indiziert zur Behandlung eines schwergradigen, aktiven Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren, die nicht auf eine konventionelle Therapie einschließlich einem Kortikosteroid, einem Immunmodulator und einer primären Ernährungstherapie angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikationen für solche Therapien haben. Remicade wurde nur in Kombination mit einer konventionellen immunsuppressiven Therapie untersucht. Colitis ulcerosa Remicade ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Kortikosteroide und 6-Mercaptopurin (6-MP) oder Azathioprin (AZA), unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für solche Therapien haben. Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen Remicade ist indiziert zur Behandlung der schweren aktiven Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren, die auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Kortikosteroide und 6-MP oder AZA, unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für solche Therapien haben. Ankylosierende Spondylitis Remicade ist indiziert zur Behandlung der schwerwiegenden, aktiven ankylosierenden Spondylitis bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben. Psoriasis-Arthritis Remicade ist indiziert zur Behandlung der aktiven und fortschreitenden Psoriasis-Arthritis bei erwachsenen Patienten, wenn deren Ansprechen auf eine vorhergehende krankheitsmodifizierende, antirheumatische Arzneimitteltherapie (DMARD-Therapie) unzureichend gewesen ist. Remicade sollte verabreicht werden - in Kombination mit Methotrexat - oder als Monotherapie bei Patienten, die eine Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat zeigen oder bei denen Methotrexat kontraindiziert ist. Remicade verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis und reduziert die Progressionsrate peripherer Gelenkschäden, wie radiologisch bei Patienten mit polyartikulärem symmetrischem Subtyp der Krankheit belegt wurde. Psoriasis Remicade ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Psoriasis vom Plaque-Typ bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA, nicht angesprochen haben, bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird. **Gegenanzeigen** Patienten, bei denen aus der Anamnese eine Überempfindlichkeit gegenüber Infliximab, gegenüber anderen murinen Proteinen oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile bekannt ist. Patienten mit Tuberkulose oder anderen schweren Infektionen wie Sepsis, Abszessen und opportunistischen Infektionen. Patienten mit mäßiggradiger oder schwerer Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse III/IV). **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit** Frauen im gebärfähigen Alter Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine adäquate Empfängnisverhütung anwenden und diese über mindestens 6 Monate nach der letzten Remicade-Behandlung fortführen. Schwangerschaft Die recht geringe Anzahl (ungefähr 450) an prospektiv erfassten, Infliximab-exponierten Schwangerschaften mit bekanntem Ausgang, einschließlich einer begrenzten Anzahl (ungefähr 230), die im ersten Trimester exponiert war, zeigte keine unerwarteten Auswirkungen auf den Ausgang der Schwangerschaften. Wegen der TNF α -Hemmung könnte durch die Anwendung von Infliximab während der Schwangerschaft die normale Immunantwort des Neugeborenen beeinflusst werden. Eine Studie zur Entwicklungstoxizität, die an Mäusen mit einem analogen Antikörper durchgeführt wurde, der die funktionelle Aktivität des murinen TNF α selektiv hemmt, lieferte keinen Hinweis auf eine maternale Toxizität, eine Embryotoxizität oder eine Teratogenität. Die verfügbare klinische Erfahrung ist zu begrenzt, um ein Risiko auszuschließen. Eine Verabreichung von Infliximab während der Schwangerschaft wird deshalb nicht empfohlen. Infliximab ist plazentagängig und wurde bis zu 6 Monate im Serum von Säuglingen nachgewiesen, deren Mütter während der Schwangerschaft mit Infliximab behandelt wurden. Somit könnten diese Säuglinge ein erhöhtes Infektionsrisiko haben. Eine Verabreichung von Lebendimpfstoffen an Säuglinge, die in utero Infliximab ausgesetzt waren, ist für 6 Monate nach der letzten während der Schwangerschaft erfolgten Infliximab-Infusion nicht zu empfehlen. Stillzeit Es ist unbekannt, ob Infliximab in die Muttermilch übergeht oder nach der Aufnahme systemisch resorbiert wird. Da Humanimmunglobuline in die Muttermilch übergehen, dürfen Frauen nach der Remicade-Behandlung mindestens 6 Monate lang nicht stillen. Fertilität Es gibt nur ungenügende präklinische Daten, um Rückschlüsse auf die Auswirkungen von Infliximab auf die Fertilität und die Fortpflanzungsfähigkeit zu ziehen. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Tumornekrosefaktor-alpha(TNF α)-Inhibitoren, ATC-Code: L04AB02. **Inhaber der Zulassung:** Janssen Biologics B.V., Einsteinweg 101, 2333 CB Leiden, Niederlande. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand der Information:** Juli 2014

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.

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 regelmäßig 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, grippeartige Erkrankung, Schleimhautentzündung, vorübergehender Anstieg der Transaminasen. *Gelegentl.:* Überempfindlichkeitsreakt. (inkl. Hautreakt., Urtikaria), anaphylaktische Reaktion, Hyperthyreose, Dehydrierung, reversible posteriore Leukoencephalopathie, hypertensive Krise, interstitielle Lungenerkrankungs-ähnliche Ereignisse (Pneumonitis, Strahlen-Pneumonitis, akute Atemnot, usw.), Pankreatitis, Gastritis, gastrointestinale Perforationen, Bilirubinanstieg, Gelbsucht, Cholezystitis, Cholangitis, Ekzem, Erythema multiforme, Gynäkomastie, vorübergehender Anstieg d. alkalischen Phosphatase im Blut, INR anormal, Prothrombinspiegel anormal. *Selten:* Angioödem, QT-Verlängerung, Arzneimittel-induzierte Hepatitis, Recall-Strahlendermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, leukozytoklastische Vaskulitis, toxische epidermale Nekrolyse, Rhabdomyolyse, Nephrotisches Syndrom. *Nicht bekannt:* Enzephalopathie. **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:** 11/2014.

Wenn's mal wieder brennt...

ALL-YOU-CAN-EAT **BUFFET** (ZU WÖRTLICH GENOMMEN)
 SCHOKO-PALATSCHINKE **MIT SCHLAG** (ODER ZWEI)
STRESS AM ARBEITSPLATZ (UND DAHEIM)
ZIGARETTEN (EIN PACKERL TÄGLICH)
HEURIGENBESUCH (MIT FREUNDEN)
KAFFEE (MIT UND OHNE MILCH)
CURRY-INFERNO BEIM INDER
 SCHMERZMITTEL

... vertrauen Sie dem bewährten Original



- verlässliche Wirkung
- geringes Interaktionspotential*
- einfache Lösung für Arzt und Patient

