

Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes



Therapie der chronischen Hepatitis C Genotyp 1 – Update 2015

M. Gschwantler, S. Moser, A. Karpi, E. Gutic

Das Kurzdarmsyndrom – Ein Therapieupdate

H. Hammer

RUBRIKEN

Aktuelle Bilder

Aktuelles

Für Sie gelesen

Pharma-News

Buchbesprechung

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

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



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 Ausheilung 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, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med.* 2014;370:211–221. 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. **BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS:** Daklinza 30 mg Filmtabletten, Daklinza 60 mg Filmtabletten **Pharmakotherapeutische Gruppe:** ATC-Code: noch nicht zugewiesen **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Jede Filmtablette enthält Daclatasvir Dihydrochlorid entsprechend 30 mg bzw. 60 mg Daclatasvir. **Sonstige Bestandteile (e) mit bekannter Wirkung:** Jede 30-mg-Filmtablette enthält 58 mg Lactose. **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). **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. **GEGENSEITIGKEIT:** 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** **VERSCHEIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **I** Stand: 06/2015 **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.

Inhalt

Editorial	5
M. Radosavljevic	
Therapie der chronischen Hepatitis C Genotyp 1 – Update 2015	7
M. Gschwantler, S. Moser, A. Karpi, E. Gutic	
Das Kurzdarmsyndrom – Ein Therapieupdate	14
H. Hammer	
RUBRIKEN	
Aktuelle Bilder	
Pankreasmetastasen eines Nierenzell-Karzinoms	18
W. Schima, R. Eller	
Aktuelles	
NIS-Bioflorin® 2014: Eine nicht-interventionelle Studie (NIS) zur Beurteilung der Compliance von Patienten, die Bioflorin® als Antibiotika-Begleitmedikation erhalten	20
H. F. Hammer	
Für Sie gelesen	25
Pharma-News	28
Buchbesprechung	31

Titelbild: Die Kontrastmittel-verstärkte MDCT in der arteriellen Phase (besonders geeignet zur Darstellung hypervaskularisierter Tumore) zeigt eine stark vaskularisierte Raumforderung im Gallenblasenfundus (Pfeil), welche nicht typisch für ein Gallenblasenkarzinom ist. Aus: Schima W: Aktuelle Bilder: Pankreasmetastasen eines Nierenzell-Karzinoms, S. 18, Abb. 1A.

Lösung von Seite 12: 1 – d, 2 – b, 3 – d

Lösung von Seite 16/17: 1 – d, 2 – alle, 3 – a, 4 – c, d

Impressum

Herausgeber/Chefredaktion:

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

Medieninhaber, Verleger, Anzeigen,

Vertrieb:

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

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

Druck: Ueberreuter Print u. Packaging
GmbH, 2100 Korneuburg,
Industriest. 1

Verlagsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: 4× im Jahr

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

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

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in

dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

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

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

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

BE THE ONE

DER DIE WELT AUF EINE EINFACHE FORMEL BRINGT

HARVONI® – 1 TABLETTE/TAG ^{1,a}



Fachkurzinformation siehe Seite 19

Albert Einstein

Albert Einstein used with permission of the HUG/GreenLight.

HAR/AT/15-08/MI/1682
 Erstellungsdatum: August 2015

* ERSTATTUNGSREGEL HARVONI® mit 1. August 2015

Bei erwachsenen PatientInnen ab 18 Jahren mit chronischer Hepatitis C und nachgewiesenem Fibrosegrad 2, 3 oder 4 (METAVIR Score).

Genotyp 1:

- bei therapie-naiven PatientInnen ohne Zirrhose für 8 Wochen
- bei vorbehandelten PatientInnen oder/und kompensierter Zirrhose für 12 Wochen

Genotyp 4:

- ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose für 12 Wochen

PatientInnen, die mit Sofosbuvir/Ledipasvir behandelt werden, sind vor Therapiebeginn in das Hepatitis C Register des Hauptverbandes aufzunehmen.

Die Verordnung hat durch ein spezialisiertes Zentrum von einem Facharzt/einer Fachärztin für Innere Medizin mit dem Additivfach Gastroenterologie und Hepatologie oder Infektiologie und Tropenmedizin mit Erfahrung in der Behandlung der Hepatitis C zu erfolgen.

Spezialisierte Zentren sind solche, in denen Diagnosestellung, Kontrollen und Therapieüberwachung dieser PatientInnen mit chronischer Hepatitis C erfolgen und die über die Möglichkeit eines diagnostischen Nachweises des Fibrosegrades verfügen. Die Liste der für die Verordnung in Frage kommenden Einrichtungen wird nach Anhörung der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie vom Hauptverband erstellt und unter www.hauptverband.at/erstattungskodex_hepatitis_c publiziert.

^a HARVONI® – Single-Tablet-Regimen, RBV-frei, für HCV-Patienten vom Genotyp 1 und 4, bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose bzw. Patienten vor oder nach einer Lebertransplantation wird HARVONI® in Kombination mit Ribavirin gegeben.

Editorial

Liebe Kolleginnen und Kollegen!

In der aktuellen, dritten Ausgabe des *Journals für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen* finden Sie eine hochaktuelle Übersicht zur Therapie der Genotyp-1-Infektion des Hepatitis-C-Virus. Für diesen bei uns am weitaus häufigsten Genotyp wurde in den letzten Jahren eine Vielzahl von hocheffektiven und nebenwirkungsarmen Therapien entwickelt, welche alle sehr gut funktionieren, aber dennoch geringgradige Unterschiede aufweisen – und das nicht nur im Preis. Hier wurde von Michael Gschwantler et al. nun in sehr übersichtlicher Weise der aktuelle Wissenstand zusammengefasst und auch auf die noch bestehenden Probleme hingewiesen.

Heinz Hammer, Graz, befasst sich im nächsten Artikel mit einem nicht allzu häufigen, dafür oft schwer beherrschbaren Problem: dem Kurzdarmsyndrom. Basierend auf der aktuellen deutschen Leitlinie zu dem Thema werden hier von der Definition über die konservative bis hin zur operativen Therapie und der Transplantationsindikation alle wesentlichen Fragen beleuchtet.

Ergänzt wird das Heft durch einen spektakulären radiologischen Fall und einige interessante Zusammenfassungen sowie eine aktuelle Buchbesprechung.

Ich wünsche Ihnen eine interessante Lektüre!

Ihr

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



Univ.-Prof. Dr. Markus Peck-Radosavljevic

Herausgeber: Markus Peck-Radosavljevic, Wien

Redaktion:

Arnulf Ferlitsch, Wien
(Associate Editor)

Schriftleitung:

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

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

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

Wissenschaftlicher Beirat:

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

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

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

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

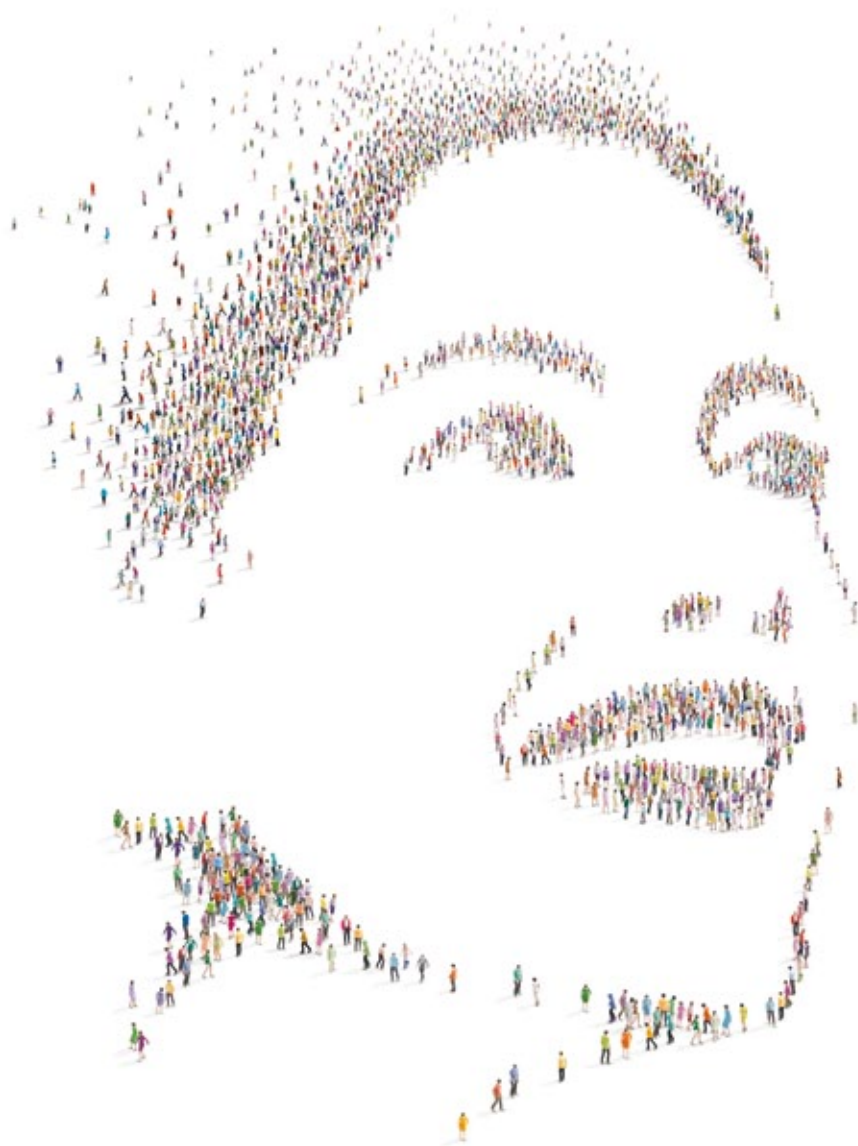
Das neue Gesicht der HCV-THERAPIE



viekirax®
Ombitasvir/ Paritaprevir/
Ritonavir Filmtabletten



exviera®
Dasabuvir
Filmtabletten



Therapie der chronischen Hepatitis C Genotyp 1 – Update 2015

M. Gschwantler, S. Moser, A. Karpi, E. Gütic

Zusammenfassung: Die Therapie der chronischen Hepatitis C hat sich während der vergangenen zwei Jahre fundamental verändert. Durch eine Kombination von zwei oder drei neuen DAAs („direct acting antiviral agents“) kann bei fast allen Patienten eine Elimination des Virus praktisch ohne Nebenwirkungen erzielt werden. Auch bei den meisten Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose konnte nach virologischer Heilung innerhalb weniger Wochen eine Verbesserung der Leberfunktion beobachtet werden. Derzeit stehen in Österreich folgende neue DAAs für die Therapie zur Verfügung: Die Proteasehemmer Simeprevir und Paritaprevir, die NS5A-Inhibitoren Daclatasvir, Ledipasvir und Ombitasvir, sowie die Polymerasehemmer Sofosbuvir und Dasabuvir. Die effektivsten Therapieregime beim Genotyp 1 sind

die Kombinationen Sofosbuvir/Simeprevir, Sofosbuvir/Daclatasvir, Sofosbuvir/Ledipasvir und Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir/Dasabuvir.

Schlüsselwörter: Chronische Hepatitis C, Genotyp 1, Simeprevir, Paritaprevir, Daclatasvir, Ledipasvir, Ombitasvir, Sofosbuvir, Dasabuvir.

Abstract: Treatment of chronic hepatitis C genotype-1 – Update 2015. Treatment of chronic hepatitis C has changed dramatically during the past two years. By combining two or three new DAAs (direct acting antiviral agents) elimination of the virus without relevant side effects can be achieved in nearly all patients. Also in most patients with decompensated cirrhosis improve-

ment of liver function can be observed within a few weeks after virologic cure. At present in Austria the following DAAs are approved: the proteaseinhibitors simeprevir and paritaprevir, the NS5A-inhibitors daclatasvir, ledipasvir and ombitasvir, and the polymeraseinhibitors sofosbuvir and dasabuvir. Effective regimens against genotype-1 comprise the following combinations sofosbuvir/simeprevir, sofosbuvir/daclatasvir, sofosbuvir/ledipasvir and paritaprevir/ritonavir/ombitasvir/dasabuvir. **J Gastroenterol Hepatol Erkr 2015; 13 (3): 7–13.**

Keywords: chronic hepatitis C, genotype-1, simeprevir, paritaprevir, daclatasvir, ledipasvir, ombitasvir, sofosbuvir, dasabuvir.

■ Einleitung

Auf dem Gebiet der chronischen Hepatitis C hat während der vergangenen zwei Jahre eine „therapeutische Revolution“ stattgefunden, für die in der Medizingeschichte nur wenige Parallelen zu finden sind: Durch viele Jahre hindurch stellte die Kombination aus pegyliertem Interferon plus Ribavirin die Standardtherapie dar. Diese Therapie hatte allerdings mehrere gravierende Nachteile: Die SVR-Raten betrugen beim Genotyp 1 nur etwa 40–50 %, die Therapiedauer war mit 24–72 Wochen relativ lang und Nebenwirkungen waren häufig [1]. Aus diesen Nebenwirkungen leiteten sich eine Reihe von Kontraindikationen ab. Ein besonderes Problem bestand darin, dass Interferon bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose (CHILD-PUGH Stadium B und C) kontraindiziert ist, so dass gerade jene Patienten, die eine Therapie am dringendsten benötigten, nicht behandelt werden konnten.

Während der vergangenen Jahre wurden gezielt Substanzen entwickelt, die bestimmte Schritte im HCV-Replikationszyklus hemmen. Diese Substanzen werden unter dem Begriff „direct acting antiviral agents“ (DAA) zusammengefasst. Insbesondere gegen die viralen Enzyme NS3/4A-Protease, NS5B-Polymerase und NS5A wurden Hemmstoffe synthetisiert, die als Proteaseinhibitoren, Polymeraseinhibitoren bzw. NS5A-Inhibitoren bezeichnet werden.

Anfang 2013 wurden die beiden ersten Proteasehemmer Telaprevir (Incivo®) und Boceprevir (Victrelis®) in der Europäischen Union zugelassen. Da diese sogenannten „Proteasehemmer der ersten Generation“ als Monotherapie verabreicht rasch zu einer Resistenzbildung führten, mussten sie in Kom-

bination mit Peginterferon und Ribavirin eingesetzt werden. Dies führte dazu, dass die SVR-Rate bei therapienaiven Genotyp 1-Patienten auf 67–75 % angehoben werden konnte und bei den meisten Patienten eine Verkürzung der Therapiedauer auf 24–28 Wochen möglich war [2, 3]. Leider waren die Proteasehemmer der ersten Generation nicht frei von Nebenwirkungen: Sowohl Telaprevir als auch Boceprevir verstärkten die Ribavirin-induzierte hämolytische Anämie; zusätzlich verursachte Telaprevir relativ häufig Hautausschläge, Boceprevir Geschmacksstörungen. Das Hauptproblem der neuen Tripletherapien bestand jedoch darin, dass sie nach wie vor Interferon beinhalten und daher weiterhin Patienten mit Kontraindikationen gegen Interferon nicht behandelt werden konnten. Dies führte dazu, dass die beiden Proteasehemmer der 1. Generation in Österreich inzwischen praktisch nicht mehr zum Einsatz kommen.

Anfang 2014 wurde mit Sofosbuvir (Sovaldi®) der erste Polymerasehemmer zugelassen, im Mai 2014 mit Simeprevir (Olysio®) ein „Proteasehemmer der 2. Generation“. Es folgten die NS5A-Inhibitoren Daclatasvir (Daklinza®) und Ledipasvir (Handelsname in Kombination mit Sofosbuvir: Harvoni®), sowie Anfang 2015 der Proteasehemmer Paritaprevir (der in Kombination mit Ritonavir verabreicht wird), der NS5A-Inhibitor Ombitasvir (Handelsname für die Kombination Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir: Viekirax®) sowie der Polymerasehemmer Dasabuvir (Exviera®). Alle genannten Substanzen werden oral eingenommen und zeichnen sich durch ein fast vollständiges Fehlen von Nebenwirkungen aus. Zahlreiche Phase-II- und -III-Studien zeigten, dass durch Kombination von zwei oder drei dieser neuen DAAs (aus unterschiedlichen Klassen) eine erfolgreiche Therapie der chronischen Hepatitis C auch ohne Interferon möglich ist. Da alle genannten Substanzen eine hohe antivirale Aktivität gegen den Genotyp 1 aufweisen, haben wir (im Unterschied zur Therapie beim Genotyp 3) die Qual der Wahl zwischen mehreren hocheffektiven, interferonfreien Therapieregimen.

Aus der 4. Medizinischen Abteilung, Wilhelminenspital, Wien

Korrespondenzadresse: Prim. Univ.-Prof. Dr. Michael Gschwantler, Wilhelminenspital, 4. Medizinische Abteilung, Montleartstraße 37, A-1160 Wien, E-mail: Michael.Gschwantler@wienkav.at

Grundsätzlich sind Sofosbuvir und Simeprevir auch in Kombination mit pegyliertem Interferon und Ribavirin für die Therapie des Genotyps 1 zugelassen [4–7]. Trotzdem sollten wegen der hohen Toxizität grundsätzlich nur mehr Interferon-freie Therapieregime eingesetzt werden. Das Ziel des vorliegenden Artikels besteht darin, die derzeit in Österreich für die Therapie des Genotyps 1 zugelassenen Interferon-freien Therapieoptionen zusammenzufassen.

Im Unterschied zu den Genotypen 2 und 3 kommt es beim Genotyp 1 nach einer Therapie mit Sofosbuvir plus Ribavirin sehr häufig zum Auftreten eines Relapses. Daher muss Sofosbuvir mit einem anderen DAA (Simeprevir, Daclatasvir oder Ledipasvir) kombiniert werden.

■ Therapie von Genotyp 1-Patienten im präzirrhotischen Stadium oder mit kompensierter Zirrhose

Zur Interferon-freien Therapie der chronischen Hepatitis C Genotyp 1 stehen derzeit vier Regime zur Verfügung. Aufgrund der niedrigeren Kosten werden derzeit von den Krankenkassen in Österreich als „First-line“-Therapie nur die beiden Kombinationen Sofosbuvir/Ledipasvir bzw. Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir/Dasabuvir refundiert.

Sofosbuvir plus Simeprevir

In der COSMOS-Studie wurde die Wirksamkeit einer Kombination aus Sofosbuvir (400 mg 1 × tgl.) plus Simeprevir (150 mg 1 × tgl.) bei Genotyp 1-Patienten untersucht. In diese Studie wurden 2 Patientengruppen eingeschlossen: Kohorte 1 bestand aus 80 Patienten mit einem METAVIR-Score von F0–F2 und Nullresponse auf Peginterferon/Ribavirin, Kohorte 2 aus 87 Patienten mit METAVIR-Score F3–F4, die entweder therapienaiv oder Nullresponder auf Peginterferon/Ribavirin waren. Beide Kohorten wurden in 4 Therapiearme randomisiert und mit Sofosbuvir plus Simeprevir mit oder ohne Ribavirin über 12 oder 24 Wochen behandelt. In beiden Kohorten lagen die SVR12-Raten in allen Therapiearmen über 90 % [8]. Die hervorragenden Ergebnisse dieser Phase-II Studie konnten inzwischen in mehreren „Real-world“-Studien bestätigt werden [9–11].

Grundsätzlich stellt eine 12-wöchige Therapie mit Sofosbuvir plus Simeprevir eine hocheffektive Therapie bei Genotyp 1-Patienten im präzirrhotischen Stadium oder mit kompensierter Zirrhose dar. Die EASL-Guidelines empfehlen bei Patienten mit Genotyp 1 im präzirrhotischen Stadium eine 12-wöchige Therapie ohne Ribavirin, bei Patienten mit Leberzirrhose entweder eine 12-wöchige Therapie mit Ribavirin oder eine 24-wöchige Therapie ohne Ribavirin [12]. Derzeit wird dieses Regime jedoch aufgrund der hohen Kosten von den Krankenkassen als „First-line“-Therapie nicht refundiert.

Sofosbuvir plus Daclatasvir

In einer Phase-II-Studie wurden 126 Genotyp 1-Patienten (im präzirrhotischen Stadium) über 12 oder 24 Wochen mit Sofosbuvir (400 mg 1 × tgl.) plus Daclatasvir (60 mg 1 × tgl.) mit oder ohne Ribavirin behandelt. Die SVR12-Rate betrug insgesamt 98 %. Es war kein Unterschied zwischen der 12-wöchigen und der 24-wöchigen Therapiedauer bzw. zwischen

den Ribavirin-hältigen und den Ribavirin-freien Therapie-regimen erkennbar. Zusätzlich wurden im Rahmen der Studie 41 Patienten, die auf eine Telaprevir- oder Boceprevir-basierte Tripletherapie nicht angesprochen hatten, mit Sofosbuvir plus Daclatasvir mit Ribavirin (n = 20) oder ohne Ribavirin (n = 21) über 24 Wochen behandelt. Die SVR12-Raten betrugen 95 % in der Gruppe mit und 100 % in der Gruppe ohne Ribavirin. Insgesamt konnte in der Studie bei keinem einzigen Patienten ein virologisches Therapieversagen dokumentiert werden (die in der ITT-Analyse als Therapieversager gewerteten Patienten waren „lost to follow-up“ oder erschienen zu spät zu Kontrollen) [13].

In der ALLY-1-Studie (Phase-III) wurden vorwiegend Genotyp 1-Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose oder nach Lebertransplantation über 12 Wochen mit Sofosbuvir, Daclatasvir und Ribavirin behandelt. Die SVR-Rate bei Patienten mit CHILD-PUGH-A-Zirrhose (ohne Lebertransplantation) betrug 92 % [14]. Die Ergebnisse bei Patienten mit CHILD-PUGH-B- und CHILD-PUGH-C-Zirrhose werden im Abschnitt „Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose“ diskutiert. Diese Ergebnisse konnten inzwischen in mehreren (vorläufig nur als Abstract vorliegenden) „Real-world“-Studien – insbesondere auch bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose (siehe unten) – reproduziert werden [15, 16].

Insgesamt belegen die bisher publizierten Studien eindrucksvoll die hohe Effektivität der Kombination Sofosbuvir plus Daclatasvir beim Genotyp 1. Die EASL-Guidelines empfehlen bei Patienten mit Genotyp 1 im präzirrhotischen Stadium eine 12-wöchige Therapie ohne Ribavirin, bei Patienten mit Leberzirrhose entweder eine 12-wöchige Therapie mit Ribavirin oder eine 24-wöchige Therapie ohne Ribavirin [12]. Aufgrund der hohen Therapiekosten wird die Kombination Sofosbuvir plus Daclatasvir derzeit bei Genotyp 1-Patienten in Österreich von den Krankenkassen nicht als „First-line“-Therapie refundiert (Die wichtigste Bedeutung der Kombination Sofosbuvir/Daclatasvir liegt derzeit in der Therapie des Genotyps 3).

Sofosbuvir plus Ledipasvir

In den ION-Studien wurde die Wirksamkeit der Kombination Sofosbuvir 400 mg (1 × tgl.) plus Ledipasvir (90 mg 1 × tgl.) bei Genotyp 1-Patienten getestet. Die beiden Wirksubstanzen sind in einer Tablette (Harvoni®) vereint, die einmal täglich eingenommen werden muss.

In der ION-1-Studie wurden 865 therapienaive Genotyp 1-Patienten (16 % davon mit kompensierter Zirrhose) in 4 Gruppen randomisiert und mit Sofosbuvir/Ledipasvir mit oder ohne Ribavirin über 12 oder 24 Wochen behandelt. Die SVR12-Raten in den 4 Therapiegruppen schwankten zwischen 97 % und 99 % [17].

In die ION-2-Studie wurden 440 Patienten (20 % davon mit kompensierter Zirrhose) eingeschlossen, die auf eine vorangegangene Therapie mit Peginterferon plus Ribavirin mit oder ohne Proteasehemmer nicht angesprochen hatten. Wie in der ION-1-Studie wurden die Patienten in 4 Gruppen randomisiert und mit Sofosbuvir/Ledipasvir mit oder ohne Ribavirin über 12 oder 24 Wochen behandelt. Die SVR12-Raten betru-

gen 94 % für Sofosbuvir/Ledipasvir über 12 Wochen, 96 % für Sofosbuvir/Ledipasvir plus Ribavirin über 12 Wochen und jeweils 99 % für Sofosbuvir/Ledipasvir mit oder ohne Ribavirin über 24 Wochen [18].

In der ION-3-Studie wurde geprüft, ob bei therapienaiven Genotyp 1-Patienten ohne Leberzirrhose die Therapiedauer auf 8 Wochen verkürzt werden kann. Dem entsprechend wurden 647 Patienten, welche die genannten Kriterien erfüllten, in drei Gruppen randomisiert und mit Sofosbuvir/Ledipasvir mit oder ohne Ribavirin über 8 Wochen oder mit Sofosbuvir/Ledipasvir über 12 Wochen therapiert. Die SVR12-Raten in den 3 Gruppen betrugen 93 % (Sofosbuvir/Ledipasvir plus Ribavirin über 8 Wochen), 94 % (Sofosbuvir/Ledipasvir über 8 Wochen) bzw. 95 % (Sofosbuvir/Ledipasvir über 12 Wochen) [19].

Patienten, die auf eine vorhergehende Tripletherapie mit Peginterferon, Ribavirin und einem Proteasehemmer nicht angesprochen haben, stellen ein besonders schwer zu behandelndes Patientenkollektiv dar. Solche Tripletherapieversager mit kompensierter Leberzirrhose wurden in die SIRIUS-Studie eingeschlossen und erhielten entweder 12 Wochen hindurch Sofosbuvir/Ledipasvir plus Ribavirin oder über 24 Wochen Sofosbuvir/Ledipasvir (ohne Ribavirin). In beiden Therapiegruppen konnten sehr hohe SVR12-Raten erzielt werden (96 % versus 97 %) [20].

Die genannten Phase-III-Studien belegen eindrucksvoll die hohe antivirale Wirksamkeit der Kombination Sofosbuvir/Ledipasvir beim Genotyp 1. Die EASL-Guidelines empfehlen eine 8-wöchige Therapie ohne Ribavirin bei therapienaiven, präzirrhotischen Patienten und eine 12-wöchige Therapie ohne Ribavirin bei therapieerfahrenen, präzirrhotischen Patienten. Bei Patienten mit kompensierter Zirrhose wird entweder eine 12-wöchige Therapie mit Ribavirin oder eine 24-wöchige Therapie ohne Ribavirin empfohlen. Bei Patienten mit zahlreichen negativen Prädiktoren wird sogar eine 24-wöchige Therapie mit Ribavirin empfohlen [12]. Ob die im Zulassungstext und von der EASL empfohlene zusätzliche Gabe von Ribavirin bzw. die Therapieverlängerung auf 24 Wochen wirklich für alle Patienten mit Leberzirrhose sinnvoll ist, ist allerdings derzeit heftig umstritten und sollte durch zukünftige Studien geklärt werden.

Paritaprevir/Ritonavir plus Ombitasvir plus Dasabuvir

Die Firma AbbVie entwickelte für die Therapie des Genotyps 1 eine Kombination aus drei DAAs mit unterschiedlichen Wirkmechanismen. Bestandteile dieses sogenannten „3D-Regimes“ sind der Proteasehemmer Paritaprevir (150 mg 1 × tgl.), der NS5A-Inhibitor Ombitasvir (25 mg 1 × tgl.) und der Polymerasehemmer Dasabuvir (250 mg 2 × tgl.). Zusätzlich enthält die Kombination Ritonavir (100 mg 1 × tgl.), welches durch eine Hemmung des Enzyms Cytochrom-P450 3A4 die Halbwertszeit von Paritaprevir so verlängert, dass dieses nur einmal täglich verabreicht werden muss. Paritaprevir/Ritonavir und Ombitasvir sind in einer Tablette vereint, die nur einmal täglich eingenommen werden muss (Viekirax®), Dasabuvir wird zweimal täglich verabreicht (Exviera®). Dieses 3D-Regime kann mit oder ohne Ribavirin angewendet werden.

Im Rahmen des Phase-III-Programms wurde zunächst die Wirksamkeit einer 12-wöchigen Gabe dieses 3D-Regimes in Kombination mit Ribavirin untersucht: In der placebokontrollierten SAPPHERE-I-Studie, in die 631 therapienaive Patienten ohne Leberzirrhose eingeschlossen wurden und in der placebokontrollierten SAPPHERE-II-Studie, in der 394 therapieerfahrene Patienten ohne Leberzirrhose therapiert wurden, betrugen die SVR12-Raten nach einer 12-wöchigen Therapie mit dem 3D-Regime in Kombination mit Ribavirin (1000–1200 mg tgl. je nach Körpergewicht) 96,2 % (SAPPHERE-I-Studie) bzw. 96,3 % (SAPPHERE-II-Studie). Die Verträglichkeit der Therapie war ausgezeichnet: Lediglich Juckreiz und unspezifische gastrointestinale Symptome traten als typische Nebenwirkungen von Ribavirin unter der Therapie etwas häufiger auf als in den Placeboarmen [21, 22].

Da Ribavirin (auch wenn es ohne Interferon verabreicht wird) nicht frei von Nebenwirkungen ist, wurde in drei weiteren Phase-III-Studien (PEARL-II, PEARL-III, PEARL-IV) untersucht, ob das 3D-Regime bei Genotyp 1-Patienten im präzirrhotischen Stadium ohne Wirkungsverlust auch ohne Ribavirin eingesetzt werden kann. In die PEARL-II-Studie wurden 179 therapieerfahrene Genotyp 1b-Patienten, in die PEARL-III-Studie 419 therapienaive Genotyp 1b-Patienten und in die PEARL-IV-Studie 305 therapienaive Genotyp 1a-Patienten (alle ohne Leberzirrhose) eingeschlossen. In allen drei Studien wurden die Patienten jeweils in zwei Therapiearme randomisiert: Im einen Arm bestand die Therapie aus den drei DAAs mit Ribavirin, im anderen Arm aus den drei DAAs ohne Ribavirin; die Therapiedauer betrug stets 12 Wochen. In der PEARL-II-Studie betrugen die SVR12-Raten 96,6 % (mit Ribavirin) bzw. 100 % (ohne Ribavirin) [23]. In der PEARL-III-Studie konnten SVR-Raten von 99,5 % (mit Ribavirin) bzw. 99,0 % (ohne Ribavirin) erzielt werden [24]. In der PEARL-IV-Studie betrugen die SVR-Raten 97,0 % (mit Ribavirin) bzw. 90,2 % (ohne Ribavirin); dieser Unterschied war statistisch signifikant [24].

Schließlich wurde noch die TURCOISE-II-Studie durchgeführt, in die ausschließlich Patienten mit kompensierter Leberzirrhose (CHILD-PUGH-A; n = 380) eingeschlossen wurden und mit dem 3D-Regime in Kombination mit Ribavirin über 12 bzw. 24 Wochen behandelt wurden. Die SVR-Raten betrugen 91,8 % nach 12-wöchiger Therapie bzw. 95,9 % nach 24-wöchiger Therapie [25].

Aus den Daten kann gefolgert werden, dass bei präzirrhotischen Patienten jedenfalls eine 12-wöchige Therapie ausreichend ist. Beim Genotyp-1b ist die zusätzliche Gabe von Ribavirin nicht erforderlich. Allerdings deuten die Daten darauf hin, dass bei präzirrhotischen Patienten mit Genotyp-1a durch die Kombination mit Ribavirin die SVR-Raten um etwa 7 % erhöht werden können. Beim Genotyp-1a wird daher von den aktuellen EASL-Guidelines die zusätzliche Gabe von Ribavirin empfohlen [12]. Dies findet nicht die Zustimmung aller österreichischen Experten; zumindest sollten jedoch vor Therapiebeginn Vor- und Nachteile einer Kombination mit Ribavirin mit dem Patienten diskutiert werden.

Betreffend Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigt die TURCOISE-II-Studie, dass eine 12-wöchige Therapie ausrei-

chend ist. Ein Nachteil der Studie besteht jedoch darin, dass sie keinen Ribavirin-freien Arm enthielt. Laut Zulassungstext wird daher die zusätzliche Gabe von Ribavirin empfohlen. Ob dies – insbesondere für Genotyp 1b-Patienten – jedoch wirklich einen relevanten Vorteil bringt, ist derzeit noch unklar. Für Patienten mit kompensierter Zirrhose und Genotyp-1a wird derzeit vom Zulassungstext und den EASL-Guidelines aufgrund von Subgruppenanalysen der Phase-III-Daten sogar eine 24-wöchige Therapie in Kombination mit Ribavirin empfohlen; dies wird in der Praxis jedoch nur teilweise umgesetzt.

■ Schwierig zu behandelnde Patientengruppen mit Genotyp 1

Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose

Die antivirale Therapie von Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose stellt aus mehreren Gründen eine besondere Herausforderung dar: Durch die im Rahmen der portalen Hypertension gestörte Vaskularisation und die Fibrose ist es nicht selbstverständlich, dass überall im Lebergewebe Wirkstoffe in ausreichender Konzentration zur Verfügung stehen. Darüber hinaus sollte ein eventuelles Nebenwirkungspotential bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion besonders zum Tragen kommen. Umso erstaunlicher ist es, dass mit den derzeit zur Verfügung stehenden Medikamenten auch ein Großteil aller Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose virologisch geheilt werden kann. Allerdings können nicht alle modernen DAAs bei Patienten mit deutlicher Beeinträchtigung der Leberfunktion uneingeschränkt empfohlen werden: Die beiden Proteasehemmer Simeprevir und Paritaprevir werden in der Leber metabolisiert, sodass die Gefahr einer Akkumulation bei stark eingeschränkter Leberfunktion besteht. Da entsprechende Safety-Daten bisher fehlen, wird empfohlen, diese beiden Substanzen bei Patienten mit CHILD-PUGH-C-Zirrhose nicht einzusetzen. Im Gegensatz dazu ist bei den NS5A-Inhibitoren Daclatasvir und Ledipasvir sowie bei dem Polymerasehemmer Sofosbuvir keine Dosisanpassung bei eingeschränkter Leberfunktion nötig.

Bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose wurden bisher die Kombinationen Sofosbuvir/Ledipasvir bzw. Sofosbuvir/Daclatasvir am besten untersucht. In die SOLAR-1-Studie wurden 108 Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose ohne Lebertransplantation in der Anamnese (davon 59 Patienten mit CHILD PUGH-B- und 49 Patienten mit CHILD-PUGH-C-Zirrhose) eingeschlossen und mit Sofosbuvir/Ledipasvir plus Ribavirin über 12 oder 24 Wochen behandelt. Die SVR-Raten variierten zwischen 86 % und 89 % und waren unabhängig von Zirrhosestadium und Therapiedauer. Bei den meisten Patienten konnte 4 Wochen nach Therapieende eine Verbesserung von MELD-Score und CHILD-PUGH-Score im Vergleich zur Baseline festgestellt werden. Nur bei wenigen Patienten kam es zu einer Verschlechterung der beiden Scores [26]. In der nach demselben Protokoll wie die SOLAR-1-Studie durchgeführten SOLAR-2-Studie wurden fast idente Resultate erzielt [27].

In der bisher nur als Abstract vorliegenden ALLY-1-Studie wurden vorwiegend mit Genotyp 1 infizierte Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose über 12 Wochen mit Sofosbuvir, Daclatasvir und Ribavirin behandelt. Die SVR12-Rate betrug

94 % bei CHILD-PUGH-B-Zirrhose bzw. 56 % bei CHILD-PUGH-C-Zirrhose (wobei allerdings die in die Studie eingeschlossene Anzahl von Patienten mit CHILD-PUGH-C-Zirrhose mit 16 sehr gering war) [14].

Die sehr gute Wirksamkeit der Kombinationen Sofosbuvir/Ledipasvir bzw. Sofosbuvir/Daclatasvir bei Patienten mit Genotyp 1 und dekompensierter Leberzirrhose konnte inzwischen auch in mehreren „Real-world“-Kohorten nachvollzogen werden [11, 15, 16, 28].

Die genannten Studien zeigen, dass auch bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose mit einer Kombination aus Sofosbuvir plus NS5A-Inhibitor plus Ribavirin über 12 (bis 24) Wochen in den meisten Fällen eine virologische Heilung möglich ist. Bei den meisten Patienten führt die Viruselimination kurzfristig zu einer Besserung der Leberfunktion. Die Bedeutung von Ribavirin bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose ist derzeit noch unklar und sollte in zukünftigen Studien untersucht werden.

Patienten nach Lebertransplantation

Vor Entwicklung der DAAs stellte die antivirale Therapie von Patienten mit HCV-Rezidiv nach Lebertransplantation ein großes Problem dar, da Interferon-basierte Therapien nur geringe Erfolgsaussichten hatten und meist von schweren Nebenwirkungen begleitet waren [29]. Moderne Interferon-freie Therapieregime veränderten diese Situation radikal.

In die SOLAR-1-Studie wurden auch 5 Gruppen von Patienten nach Lebertransplantation eingeschlossen: Patienten im präzirrhotischen Stadium, Patienten mit CHILD-PUGH-A-, -B- bzw. -C-Zirrhose sowie Patienten mit cholestatisch fibrosierender Hepatitis wurden mit Sofosbuvir/Ledipasvir plus Ribavirin über 12 oder 24 Wochen therapiert. Die SVR12-Raten lagen zwischen 96 % und 98 % bei Patienten ohne Zirrhose oder mit CHILD-PUGH-A-Zirrhose und zwischen 85 % und 88 % bei CHILD-PUGH-B-Patienten. Bei Patienten mit CHILD-PUGH-C-Zirrhose betrug die SVR-Rate 60 % nach 12-wöchiger Therapie bzw. 75 % nach 24-wöchiger Therapie, wobei allerdings die Gesamtzahl an CHILD-PUGH-C-Patienten in der Studie sehr gering war (n = 9). Bei allen 6 Patienten mit cholestatisch fibrosierender Hepatitis war die Therapie erfolgreich. Für keine Patientengruppe war ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der 12-wöchigen und der 24-wöchigen Therapiedauer nachweisbar [26]. In der bisher nur als Abstract vorliegenden SOLAR-2-Studie wurden mit demselben Therapieschema sehr ähnliche Ergebnisse erzielt [27].

In die ALLY-1-Studie wurden 41 Genotyp 1-Patienten nach Lebertransplantation eingeschlossen. Die meisten von diesen hatten noch keine Leberzirrhose. Durch eine 12-wöchige Therapie mit Sofosbuvir plus Daclatasvir plus Ribavirin konnte bei 95 % eine virologische Heilung erzielt werden [14]. Auch in einer französischen Studie, in der 116 Genotyp 1-Patienten nach Lebertransplantation mit Sofosbuvir/Daclatasvir ± Ribavirin behandelt wurden, war die SVR-Rate vergleichbar [30]. In einer weiteren französischen Studie wurden 15 Patienten mit cholestatisch fibrosierender Hepatitis über 24 Wochen mit Sofosbuvir plus Daclatasvir behandelt, was bei allen zu einer

virologischen Heilung führte [31]. Auch die Kombination Sofosbuvir plus Simeprevir wurde nach Lebertransplantation in mehreren Studien untersucht und zeigte ebenfalls hohe Heilungsraten [32].

Im Rahmen der CORAL-1-Studie wurden 34 Genotyp 1-Patienten nach Lebertransplantation ohne oder mit nur geringer Fibrose (F0–F2) mit dem AbbVie 3D-Regime plus Ribavirin über 24 Wochen behandelt. Es konnte bei 97 % eine SVR12 erzielt werden. Aufgrund von Wechselwirkungen war ein engmaschiges Monitoring der Plasmaspiegel der zur Immunsuppression eingesetzten Calcineurin-Inhibitoren erforderlich [33].

Insgesamt zeigen die Studien, dass mit den derzeit zugelassenen Interferon-freien Therapieregimen auch im Posttransplant-Setting sehr hohe SVR-Raten erzielt werden können. Dies gilt insbesondere auch für Patienten mit der besonders schwer verlaufenden cholestatisch fibrosierenden Hepatitis. Bei Patienten mit Dekompensation sollte aufgrund einer möglichen Toxizität von Proteaseinhibitoren nach Möglichkeit ein Regime ohne Proteasehemmer bevorzugt werden. Insbesondere beim AbbVie 3D-Regime muss auf Wechselwirkungen mit Calcineurin-Inhibitoren geachtet werden. Bisher wurden in fast allen größeren Studien Ribavirin-hältige Schemata verwendet. Bei welchen Patientengruppen nach Lebertransplantation die Gabe von Ribavirin wirklich nötig ist, müssen zukünftige Studien zeigen.

Patienten mit Niereninsuffizienz

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz waren im Zeitalter der Interferontherapie nur sehr schwer behandelbar – insbesondere da Ribavirin bei diesem Patientenkollektiv sehr schwere Nebenwirkungen verursachte [34]. Erste kleine Studien zeigen, dass auch Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz sowie Hämodialyse-Patienten mit den neuen DAAs gut behandelbar sind.

Alle im AbbVie 3D-Regime enthaltenen DAAs werden hepatisch metabolisiert und benötigen daher keine Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz. In der RUBY-I-Studie wurden 20 nicht-zirrhatische Genotyp 1b-Patienten mit dem 3D-Regime (ohne Ribavirin) über 12 Wochen und 20 nicht-zirrhatische Genotyp 1a-Patienten mit dem 3D-Regime mit Ribavirin ebenfalls über 12 Wochen behandelt. Präliminäre Daten zeigten eine gute Verträglichkeit; alle 10 Patienten, die bereits die Visite 4 Wochen nach Therapieende absolviert hatten, hatten eine SVR4 erreicht [35].

Sofosbuvir wird zu 80 % renal eliminiert; zur Anwendung und optimalen Dosierung bei schwerer Niereninsuffizienz bzw. bei hämodialysepflichtigen Patienten liegen noch keine ausreichenden Daten vor. Eine Verlängerung der Dosierungsintervalle erscheint sinnvoll. Bei schwerer Niereninsuffizienz wurden erhöhte Simeprevir-Expositionen beschrieben; die optimale Dosierung von Simeprevir in dieser Situation wurde noch nicht ausreichend untersucht. Für Daclatasvir ist auch bei schwerer Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich. Kleinere Fallserien zur Therapie mit Sofosbuvir/Simeprevir bzw. Sofosbuvir/Daclatasvir bei Patienten mit Niereninsuffizienz wurden bereits als Abstract publiziert [36, 37].

Patienten mit Relapse nach DAA-Therapie

Der Großteil aller Patienten mit chronischer Hepatitis C Genotyp 1 kann mit den neuen DAA-Regimen virologisch geheilt werden. Bei einem geringen Anteil kommt es jedoch zu einem Relapse nach Therapieende. Studien zur optimalen „Second-line“-Therapie dieser Patienten wurden bisher nicht durchgeführt. Folgende Faktoren sollten bei einer Zweittherapie bedacht werden: Resistenzen gegen Sofosbuvir wurden bisher nicht beschrieben. Resistenzen gegen Proteasehemmer, die sich unter der Therapie entwickeln, verschwinden innerhalb weniger Monate nach Therapieende, während Resistenzen gegen NS5A-Inhibitoren über Monate, wenn nicht Jahre, persistieren. Bei Fehlen entsprechender Daten empfehlen wir derzeit folgende Vorgangsweise: Bei Relapse nach Sofosbuvir/Simeprevir setzen wir als „Second-line“-Therapie Sofosbuvir in Kombination mit einem NS5A-Inhibitor ein, nach Relapse auf Sofosbuvir plus NS5A-Inhibitor verschreiben wir als Zweittherapie Sofosbuvir/Simeprevir. Betrug die Therapiedauer der Ersttherapie 12 Wochen, so empfehlen wir meist eine Zweittherapie durch 24 Wochen in Kombination mit Ribavirin. Eine genaue Resistenzanalyse, die derzeit jedoch nur an wenigen europäischen Referenzzentren durchgeführt wird, kann für die Wahl der Zweittherapie hilfreich sein – insbesondere bei Relapse nach Gabe des AbbVie 3D-Regimes.

■ Offene Fragen

Trotz der beeindruckenden Erfolge Interferon-freier Therapieregime bleiben zahlreiche Fragen offen:

1) Es bleibt abzuwarten, ob sich in Zukunft Kombinationen von zwei oder drei DAAs durchsetzen werden. Eng verknüpft mit dieser Problematik ist auch die Frage nach der minimal erforderlichen Therapiedauer. Mit einer 8-wöchigen Therapie mit Sofosbuvir/Ledipasvir wurde bei therapienaiven Patienten ohne Leberzirrhose eine SVR12-Rate von 94 % erzielt [19]. Kleine Pilotstudien deuten darauf hin, dass zumindest bei manchen Patienten durch eine Kombination aus drei DAAs die Therapiedauer auf 6 Wochen reduziert werden kann. Dies scheint jedoch die Untergrenze der derzeitigen Möglichkeiten darzustellen: Nach Gabe von drei hochpotenten DAAs über nur 4 Wochen sank die SVR12-Rate auf enttäuschende 39 % ab [38].

2) Derzeit ist unklar, welche Patienten Ribavirin benötigen und welche nicht. Betrachtet man nur randomisierte Studien, so existiert eigentlich derzeit nur für nicht-zirrhatische Genotyp 1a-Patienten, die über 12 Wochen mit dem AbbVie 3D-Regime behandelt werden, ein klarer wissenschaftlicher Beleg für den Vorteil einer zusätzlichen Gabe von Ribavirin, obwohl man auch bezüglich dieser Patientengruppe darüber diskutieren kann, ob eine Steigerung der SVR-Rate von 6,8 % die generelle Gabe von Ribavirin rechtfertigt. Ein besonderes Problem an der derzeitigen Datenlage liegt darin, dass keine einzige randomisierte Studie, die an Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose durchgeführt wurde, einen Ribavirin-freien Arm aufwies. Andererseits ist gerade bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion die Verträglichkeit von Ribavirin eine sehr schlechte. Umso wichtiger wären weitere Studien, um die Möglichkeit einer Interferon- und Ribavirin-freien Therapie in dieser Patientengruppe zu untersuchen. Analoges gilt für Patienten nach Lebertransplantation.

Es sollte auch bedacht werden, dass bisher keine einzige Studie zur Dosisfindung von Ribavirin im Rahmen der DAA-Regime durchgeführt wurde. Bei den meisten Studien wurde Ribavirin in der in Kombination mit Interferon üblichen Dosierung gegeben. Viele Experten sind jedoch der Ansicht, dass im Rahmen der Interferon-freien Therapien eine deutlich niedrigere (und damit besser verträgliche) Ribavirindosis ausreichend wäre. In Ermangelung entsprechender Daten könnte eine mögliche Strategie in der Praxis daher darin bestehen, im Zweifelsfall Ribavirin zu geben und bei schlechter Verträglichkeit die Dosis deutlich zu reduzieren.

3) Für zahlreiche Patientengruppen muss die optimale Therapiedauer noch genauer definiert werden.

4) Es konnte gezeigt werden, dass bei den meisten Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose eine virologische Heilung innerhalb von wenigen Wochen zu einer Besserung der Leberfunktion führt. Leider scheint jedoch bei manchen Patienten ein „Point of no return“ überschritten zu sein, so dass es trotz Viruselimination zu einer weiteren Verschlechterung der Leberfunktion kommt. Dieser „Point of no return“ kann derzeit für einen individuellen Patienten noch nicht definiert werden.

5) Derzeit wird heftig diskutiert, ob „schlechte“ CHILD-PUGH-C-Patienten vor oder nach der Lebertransplantation therapiert werden sollen. Für eine Therapie vor der Lebertransplantation würde sprechen, dass dadurch ein Rezidiv der Hepatitis C nach der Lebertransplantation verhindert werden könnte, das oft große Probleme in der differentialdiagnostischen Abgrenzung gegen eine Abstoßungsreaktion machen kann. Für eine Therapie nach der Lebertransplantation könnte sprechen, dass möglicherweise die Zeit vor der Transplantation zu kurz ist, um die antivirale Therapie abzuschließen und eine vorübergehende klinische Besserung durch die Viruselimination eine Verzögerung der Transplantation zur Folge haben könnte.

■ Aktuelle Probleme

Im Prinzip erfüllen die modernen DAA-Regime fast alle Anforderungen, die wir an eine „ideale“ Therapie der chronischen Hepatitis C stellen: Die Heilungsraten betragen fast 100 %, die Therapie hat keine relevanten Nebenwirkungen, ist für alle Patienten – auch jene mit dekompensierter Leberzirrhose oder Status nach Lebertransplantation – geeignet, die Therapiedauer ist mit 8–12 Wochen relativ kurz und der Einnahmemodus ist einfach. Ein gewisses Problem besteht darin, dass bei allen DAA-Therapien – insbesondere aber beim AbbVie 3D-Regime – „Drug-drug-interactions“ beachtet werden müssen. Diese sind in der Praxis an sich gut beherrschbar, erfordern jedoch eine gute Mitarbeit des Patienten. Es ist wichtig, allen Patienten einzuschärfen, jede Begleitmedikation vor der ersten Einnahme auf Kompatibilität mit der HCV-Therapie überprüfen zu lassen. Für eine rasche Entscheidung, welche Komedikation möglich bzw. welche Therapieumstellungen nötig sind, ist die Internetseite www.hep-druginteractions.org sehr hilfreich.

Das Hauptproblem der neuen DAAs liegt jedoch in den hohen Kosten. Dies führt dazu, dass derzeit Interferon-freie Therapieregime in Österreich von den Krankenkassen nur für Patienten mit fortgeschrittener Fibrose (F3 und F4) refundiert

werden. Es ist geplant, dass ab 1. August 2015 die Therapiekosten auch für Patienten mit F2 übernommen werden.

Aufgrund der derzeit verfügbaren Therapieregime wäre die Hepatitis C im Prinzip die erste virale Erkrankung, die mithilfe einer Therapie ausgerottet werden könnte. Dies ist auch das erklärte Ziel der WHO. Aufgrund der hohen Therapiekosten und aufgrund des Fehlens systematischer Screeningprogramme ist es bis dorthin jedoch wohl noch ein sehr weiter Weg.

■ Relevanz für die Praxis und Fragen

Zur Therapie der chronischen Hepatitis C sollten heute wenn möglich nur mehr Interferon-freie Therapieregime eingesetzt werden.

Durch Kombination von zwei oder drei neuen DAAs ist eine virologische Heilung ohne relevante Nebenwirkungen bei fast allen Patienten möglich.

Auch bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose führt die virologische Heilung meist zu einer Besserung der Leberfunktion.

Die effektivsten Therapieregime beim Genotyp 1 sind die Kombinationen Sofosbuvir/Simeprevir, Sofosbuvir/Daclatasvir, Sofosbuvir/Ledipasvir und Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir/Dasabuvir.

1) Welches der folgenden Regime wird nicht für die Therapie der chronischen Hepatitis C Genotyp 1 empfohlen?

- a) Sofosbuvir/Ledipasvir
- b) Sofosbuvir/Daclatasvir
- c) Paritaprevir/Ritonavir//Ombitasvir/Dasabuvir.
- d) Sofosbuvir/Ribavirin

2) Bei welcher der folgenden Substanzen handelt es sich um einen Polymerasehemmer?

- a) Simeprevir
- b) Sofosbuvir
- c) Ritonavir
- d) Daclatasvir

3) Bei welcher Patientengruppe ist eine Interferon-freie Therapie mit den neuen DAAs kontraindiziert?

- a) bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose
- b) bei Patienten nach Lebertransplantation
- c) bei Patienten mit schwerem Nierenversagen
- d) bei keiner der genannten Patientengruppen

Lösung siehe Impressum

■ Interessenkonflikt

Michael Gschwantler ist als Advisor für AbbVie, BMS, Gilead und Janssen tätig und hat Vortragshonorare von AbbVie,

BMS, Gilead und Janssen erhalten. Stephan Moser, Asia Karpi und Enisa Gutic erhielten Vortragshonorare von BMS.

Literatur:

1. Ferenci P, Laferl H, Scherzer TM, et al.; Austrian Hepatitis Study Group. Peginterferon alfa-2a/ribavirin for 48 or 72 weeks in hepatitis C genotypes 1 and 4 patients with slow virologic response. *Gastroenterology* 2010; 138: 503–12.
2. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al.; ADVANCE Study Team. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 2405–16.
3. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR et al.; SPRINT-2 Investigators. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 1195–206.
4. Lawitz E, Mangia A, Wyles D et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013; 368: 1878–87.
5. Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014; 384: 403–13.
6. Manns M, Marcellin P, Poordad F et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2014; 384: 414–26.
7. Forns X, Lawitz E, Zeuzem S et al. Simeprevir with peginterferon and ribavirin leads to high rates of SVR in patients with HCV genotype 1 who relapsed after previous therapy: a phase 3 trial. *Gastroenterology* 2014; 146: 1669–79.
8. Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naïve patients: the COSMOS randomised study. *Lancet* 2014; 384: 1756–65.
9. Dieterich D, Bacon B, Flamm et al. Final evaluation of 955 HCV patients treated with 12 week regimens containing sofosbuvir +/- simeprevir in the TRIO network: academic and community treatment of a real-world, heterogeneous population. *J Hepatol* 2015; 62 (suppl 2): S621.
10. Alam I, Manch R, Naggie S et al. Effectiveness of simeprevir (SMV)-containing regimens among patients with chronic hepatitis C virus (HCV) in various US practice settings: interim analysis of the SONET study. *J Hepatol* 2015; 62 (suppl 2): S646–S647.
11. Karpi A, Moser S, Gutic E et al. Efficacy of interferon-free all-oral regimens in the treatment of chronic hepatitis C outside from clinical trials – a „real life experience“. *Z Gastroenterol* 2015; 53: 502.
12. <http://www.easl.eu/medias/cpg/HEPC-2015/Full-report.pdf>
13. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M et al.; A1444040 Study Group. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2014; 370: 211–21. [Erratum in: *N Engl J Med* 2014; 370: 1469.]
14. Poordad F, Schiff ER, Vierling JM et al. Daclatasvir, sofosbuvir, and ribavirin combination for HCV patients with advanced cirrhosis or posttransplant recurrence: phase 3 ALLY-1 study. *J Hepatol* 2015; 62 (suppl 2): S261.
15. Welzel TM, Herzer K, Ferenci P et al. Daclatasvir plus sofosbuvir with or without ribavirin for the treatment of HCV in patients with severe liver disease: interim results of a multicenter compassionate use program. *J Hepatol* 2015; 62 (suppl 2): S619–S620.
16. Pol S, Bourliere M, Lucier S et al., on behalf of HEPATHER Study Group. Safety and efficacy of the combination daclatasvir-sofosbuvir in HCV genotype 1-mono-infected patients from the French observational cohort ANRS C022 HEPATHER. *J Hepatol* 2015; 62 (suppl 2): S258–S259.
17. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P et al.; ION-1 Investigators. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014; 370: 1889–98.
18. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR et al.; ION-2 Investigators. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014; 370: 1483–93.
19. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR et al.; ION-3 Investigators. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 1879–88.
20. Bourliere M, Bronowicki JP, de Ledinghen V et al. Ledipasvir-sofosbuvir with or without ribavirin to treat patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis non-responsive to previous protease-inhibitor therapy: a randomised, double-blind, phase 2 trial (SIRIUS). *Lancet Infect Dis* 2015; 15: 397–404.
21. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 2014; 370: 1594–603.
22. Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 2014; 370: 1604–14.
23. Andreone P, Colombo MG, Eneosa JV et al. ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection. *Gastroenterology* 2014; 147: 359–65.
24. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med* 2014; 370: 1983–92.
25. Poordad F, Hezode C, Trinh R et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 1973–82.
26. Charlton M, Everson GT, Flamm SL et al.; SOLAR-1 Investigators. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin for treatment of HCV infection in patients with advanced liver disease. *Gastroenterology* 2015; in press.
27. Manns M, Forns X, Samuel D et al. Ledipasvir/Sofosbuvir with ribavirin is safe and efficacious in decompensated and post liver transplantation patients with HCV infection: preliminary results of the prospective SOLAR 2 trial. *J Hepatol* 2015; 62 (suppl 2): S187.
28. Foster GR, McLauchlan J, Irving W et al.; HCV Research UK EAP Group. Treatment of decompensated HCV cirrhosis in patients with diverse genotypes: 12 weeks sofosbuvir and NS5A inhibitors with/without ribavirin is effective in HCV genotypes 1 and 3. *J Hepatol* 2015; 62 (suppl 2): S190–S191.
29. Berenguer M. Systematic review of the treatment of established recurrent hepatitis C with pegylated interferon in combination with ribavirin. *J Hepatol* 2008; 49: 274–87.
30. Coilly A, Fougerou C, De Ledinghen V et al. The association of sofosbuvir and daclatasvir for treating severe recurrence of HCV infection after liver transplantation: results from a large French prospective multicentric ANRS C023 CUPILT cohort. *J Hepatol* 2015; 62 (suppl 2): S236.
31. Leroy V, Dumortier J, Coilly A et al.; ANRS C023 CUPILT Study Group. Efficacy of sofosbuvir and daclatasvir in patients with fibrosing cholestatic hepatitis C after liver transplantation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; in press.
32. Gutierrez JA, Carrión AF, Avalos D et al. Sofosbuvir and simeprevir for treatment of hepatitis C virus infection in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2015; 21: 823–30.
33. Kwo PY, Mantry PS, Coakley E et al. An interferon-free antiviral regimen for HCV after liver transplantation. *N Engl J Med* 2014; 371: 2375–82.
34. Morales JM, Fabrizi F. Hepatitis C and its impact on renal transplantation. *Nat Rev Nephrol* 2015; 11: 172–82.
35. Pockros PJ, Reddy KR, Mantry PS et al. Safety of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir plus dasabuvir for treating HCV GT1 infection in patients severe renal impairment or end-stage renal disease: the RUBY-I study. *J Hepatol* 2015; 62 (suppl 2): S257.
36. Beinhardt S, Kozbial K, Schmidt A et al. Real life experience with interferon/ribavirin-free antiviral treatment in renal transplant recipients and endstage renal disease-patients on dialysis infected with hepatitis C virus. *J Hepatol* 2015; 62 (suppl 2): S667.
37. Nazario HE, Ndungu M, Modi A. Safety and efficacy of sofosbuvir + simeprevir without ribavirin in hepatitis C genotype 1-infected patients with end-stage renal disease or GFR < 30 mL/min. *J Hepatol* 2015; 62 (suppl 2): S635.
38. Poordad F, Lawitz E, Gutierrez JA et al. C-SWIFT: grazoprevir/elbasvir + sofosbuvir in cirrhotic and noncirrhotic, treatment-naïve patients with hepatitis C virus genotype 1 infection, for durations of 4, 6 or 8 weeks and genotype 3 infection for durations of 8 or 12 weeks. *J Hepatol* 2015; 62 (suppl 2): S192–S193.

Prim. Univ.-Prof. Dr. Michael Gschwantler

Geboren 1963 in Wien. Nach Matura am Schottengymnasium der Benediktiner Medizinstudium an der Universität Wien (1981–1987; Promotion sub auspiciis praesidentis). Während der Turnusausbildung Tätigkeit im Psychiatrischen KH Baumgartner Höhe, im Wilhelminenspital und in der KA Rudolfstiftung. Ausbildung zum Facharzt für Innere Medizin (1991–1997) und zum Facharzt für Gastroenterologie und Hepatologie (1997–2000) bei Univ.-Doz. Dr. Werner Weiss an der 4. Medizinischen Abteilung der KA Rudolfstiftung. Habilitation im Oktober 2000. Sekretär der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie von 1999 bis 2003. Wissenschaftliche Schwerpunkte: Virushepatitis, *Helicobacter pylori*, kolorektale Adenome, endoskopische Diagnostik und Therapie von Dünndarmerkrankungen. Seit 1. Jänner 2004 Vorstand der 4. Medizinischen Abteilung des Wilhelminenspitals Wien.



Fachkurzinformation zum Insetat auf der 4. Umschlagseite

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, Polysorbat 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 Tumornekrosefaktor-alpha (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 Tumornekrosefaktor-alpha (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 Leukoenzephalopathie (PML). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Immunsuppressiva, selektive Immunsuppressiva. **ATC-Code:** L04AA33. Inhaber der Zulassung: Takeda Pharma A/S, Dybdal 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]

Das Kurzdarmsyndrom – Ein Therapieupdate

H. F. Hammer

Kurzfassung: Die aktuelle Leitlinie der deutschsprachigen Ernährungsgesellschaften zur Therapie des Kurzdarmsyndroms bei Erwachsenen fasst die Definitionen, die Empfehlungen zur Dokumentation der anatomischen Situation und des Ernährungszustands, die Indikation, die Zusammensetzung und Durchführung einer parenteralen Ernährung, die Prinzipien der spezifischen Diät, das Katheter- und dessen Infektionsmanagement, die spezifische und symptomatische Pharmakotherapie sowie die rekonstruktive Chirurgie und Darmtransplantation zusammen.

Die Leitlinie kommt zu dem Schluss, dass beim Darmversagen im Rahmen eines Kurzdarmsyndroms enterale und parenterale Ernährung die

Basis der Behandlung sind. Die rekonstruktive Chirurgie vermag es, in Einzelfällen die anatomische Situation und in der Folge die Darmfunktion zu verbessern. Die Darmtransplantation ist gegenwärtig eine Therapieoption bei drohendem Scheitern der parenteralen Ernährung.

Schlüsselwörter: Parenterale Ernährung, enterale Ernährung, Teduglutid, Protonenpumpenhemmer, Loperamid, Monitoring

Abstract: Short Bowel Syndrome – Therapeutic Update. A guideline which was recently published by the nutrition societies of the German-speaking countries on the treatment of short

bowel syndrome summarizes definition, documentation, parenteral, oral, and pharmacological treatment, venous line complications, reconstructive surgery, and intestinal transplantation. The guideline concludes that in intestinal failure enteral and parenteral nutrition are the mainstay of treatment. Reconstructive surgery may in specific cases improve bowel function. Intestinal transplantation is the last resort, when parenteral nutrition fails. **J Gastroenterol Hepatol Erkr 2015; 13 (3): 14–7.**

Key words: parenteral nutrition, enteral nutrition, teduglutide, proton pump inhibitor, loperamide, monitoring

■ Einleitung

Seit der Veröffentlichung einer Übersicht zum Kurzdarmsyndrom im Jahr 2004 [1] wurden zahlreiche Guidelines und Empfehlungen veröffentlicht. Weiters haben sich neue Erkenntnisse ergeben, die in einer S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin resultierten, welche in Zusammenarbeit mit der Österreichischen Arbeitsgemeinschaft für Klinische Ernährung (AKE), der Gesellschaft für Klinische Ernährung der Schweiz (GESKES) und der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) erstellt worden ist [2].

Aufgrund der Seltenheit des Krankheitsbildes und der großen individuellen Unterschiede gibt es nur wenige kontrollierte Studien zum Darmversagen. Für die Erstellung dieser Leitlinie wurde eine systematische Literatursuche zum Kurzdarmsyndrom und zum Darmversagen – gekoppelt mit einer Literatursuche zur enteralen und parenteralen Ernährung, zur rekonstruktiven Chirurgie und zur Darmtransplantation – durchgeführt. Auf dieser Basis wurden Empfehlungen formuliert und hinsichtlich der Empfehlungsstärke bewertet. Diese wurden anschließend in einer Konsensuskonferenz diskutiert und verabschiedet [2].

Die folgende Übersicht soll die wesentlichen Punkte dieser S3-Leitlinie sowie rezenter Leitlinien aus anderen Ländern zusammenfassen.

■ Definition

Darmversagen entsteht als Folge einer eingeschränkten resorptiven Kapazität des Darms (Obstruktion, Dysmotilität, chirurgische Resektion, kongenitale Erkrankung, krankheitsassoziierte verminderte Absorption) und führt dazu, dass die Protein-, Energie-, Flüssigkeits- und Mikronährstoffbilanz nicht aufrechterhalten werden können. Der Begriff „Kurzdarmsyndrom“ bezeichnet ein Darmversagen nach ausgedehnter Resektion [3].

Nach einer umfangreichen Darmresektion kommt es zunächst zu einer Hypersekretionsphase, die von einer Adaptationsphase und einer chronisch adaptierten Phase gefolgt wird, ohne dass diese Phasen eindeutig voneinander abgegrenzt werden können [4, 5].

Die hypersekretorische Phase beginnt innerhalb von Tagen nach der Operation und ist durch sehr hohen Stoma-Output, sehr schlechte Resorption aller Nährstoffe, Hypergastrinämie und Hyperbilirubinämie gekennzeichnet.

Die Adaptationsphase – 48 Stunden bis 24 Monate nach der Operation – ist durch eine sich verbessernde intestinale Resorptionsleistung gekennzeichnet, die vom luminalen Nährstoffangebot abhängig ist.

In der chronisch adaptierten, stabilen Phase ist die maximale Adaptation erreicht, wobei nun die orale Autonomie oder die parenterale Supplementierung oder die weitgehende bis vollständige parenterale Flüssigkeitstherapie und Ernährung absehbar sind.

■ Postoperative Anatomie

Nach einer Darmresektion und ggf. zusätzlichen chirurgischen Eingriffen werden 3 Typen der postoperativen Anatomie unterschieden, die prädictiven Einfluss auf die zu erwartende Adaptation haben:

- Endenterostomie (Typ I)
- Jejunokolonische Anastomose (Typ II)
- Jejunoleokolonische Anastomose (Typ III)

Anlässlich einer resezierenden Operation, die in einem Kurzdarmsyndrom resultiert, oder einer rekonstruktiven Operation

Eingelangt am 27. März 2015; angenommen am 8. Mai 2015

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

Korrespondenzadresse: Ao. Univ.-Prof. Dr. Heinz Hammer, Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15; E-Mail: heinz.hammer@medunigraz.at

Tabelle 1: Kriterien für eine Vorstellung in einem Darmtransplantationszentrum. Nach [2].

- Erkrankungen mit schlechter Prognose (z. B. Trauma, umfangreiche Resektion, multiple Fisteln, „frozen abdomen“, infiltrative Desmoide)
- Erkrankungen mit unsicherem natürlichem Erkrankungsverlauf
- Versagen der parenteralen Ernährungstherapie (z. B. Gewichtsverlust, Hypalbuminämie < 3 g/dl)
- Schwere und rezidivierende Katheterinfektionen
- Schwere und/oder rezidivierende Störungen des Flüssigkeits-, Elektrolyt- und Säure-/Basen-Haushalts
- Cholestatische Lebererkrankung (assoziiert mit parenteraler Ernährung)
 - Bilirubin > 3 mg/dl (50 µmol/l)
 - Portale Hypertonie
- (Drohender) Verlust des konventionellen venösen Zugangs
- Irreversibles chronisches Darmversagen

sollten der intraoperativen Situs und die Länge der verbliebenen Darmabschnitte geschätzt und wenn möglich ausgemessen und dokumentiert werden [6].

■ Parenterale Therapie

Die parenterale Ernährungs- und Flüssigkeitstherapie soll mit dem Ziel eingesetzt werden, den Ernährungszustand sowie die Homöostase von Flüssigkeit, Elektrolyten und Mikronährstoffen zu korrigieren und zu erhalten sowie die Lebensqualität zu verbessern. Einsatz und Intensität orientieren sich am zeitlichen Verlauf und am Ausmaß der Malabsorption [7].

In der Hypersekretionsphase sollen eine parenterale Ernährung und eine Flüssigkeits- bzw. Elektrolytsubstitution durchgeführt werden, welche die meist hohen Verluste aufgrund von Durchfall bzw. Stoma-Output berücksichtigt.

In der Adaptationsphase soll sobald als möglich eine subjektiv vertragene orale Ernährung (alternativ: Sondenernährung) begonnen werden. Bei fortschreitender Adaptation wird eine orale Supplementation in Form von oral balanzierten Diäten empfohlen. Wenn aus der oralen Ernährung eine für den Patienten nicht tolerable Stuhlfrequenz oder eine Exsikkose resultieren, muss eine parenterale Zusatztherapie erfolgen [2].

Die parenterale Flüssigkeitssubstitution sollte unmittelbar postoperativ begonnen werden, die parenterale Ernährung nach Stabilisierung der hämodynamischen Situation dann, wenn aufgrund der postoperativen Anatomie ein Darmversagen zu erwarten ist. Mikronährstoffe sollen bereits früher parenteral zugeführt werden. Die zeitliche Durchführung der parenteralen Ernährung sollte wenn möglich den Wünschen des Patienten angepasst werden, z. B. als nächtliche Ernährung. Bei instabiler Elektrolyt- und Stoffwechsellage sollte eine Infusionspumpe verwendet werden [2].

Das Volumen und die Elektrolytzusammensetzung sollten die Netto-Flüssigkeits- und Elektrolytverluste aufgrund von Durchfall bzw. Stoma-Output ausgleichen. Weiters sollen ein ausgeglichener Hydratationszustand, eine normale Natriumausscheidung im Urin (> 20 mmol/l) und ein normales Urinvolumen (> 15 ml/kg/d) erreicht werden. Ein Verhältnis von

Tabelle 2: Transplantationsindikationen. Nach [2].

- Irreversibles intestinales Versagen mit wesentlichen Komplikationen
- Wiederholte bzw. lebensbedrohliche Sepsis
- Verlust von 2 oder mehr zentralen venösen Zugängen
- Wiederholte und therapierefraktäre Störungen des Flüssigkeits-, Elektrolyt- und Säure-/Basen-Haushalts
- Cholestatische Lebererkrankung

Natrium zu Kalium im Urin von > 1 kann zusätzlich als Therapieziel angestrebt und gemessen werden [8].

Die Zufuhr von Kalium, Magnesium und Phosphat sollte an einem normalen Serumspiegel ausgerichtet sein, wobei die 24-h-Harnausscheidung als zusätzlicher Parameter herangezogen werden kann. Die Kalzium- und Phosphatzufuhr soll sich an einem normalen Parathormonspiegel, normalen Serumkonzentrationen dieser Elektrolyte sowie an der Kalziumausscheidung im 24-h-Urin orientieren [9].

Die Basenzufuhr und das Verhältnis von Chlorid zu Basen in der parenteralen Ernährung und Flüssigkeitssubstitution sollen auf einen ausgeglichenen „base excess“ ausgerichtet sein [9].

Die Aminosäurezufuhr soll das Defizit aus der enteralen Ernährung sowie bestehende Defizite (Katabolie) ausgleichen. Als Energieträger sollten Glukose und Lipidemulsionen parenteral zugeführt werden und den durch enterale Resorption nicht gedeckten Bedarf ersetzen. Ein Verhältnis von Glukose zu Lipid als Energieträger von 60:40 bis 40:60 (in kcal) kann eingesetzt werden [2].

Da beim Kurzdarmsyndrom die Resorption von Vitaminen und Spurenelementen aus dem Restdarm nicht gut zu quantifizieren ist, sollte eine vollständige parenterale Substitution erfolgen [2].

Zur langfristigen Applikation der parenteralen Ernährung sollten einlumige, getunnelte, zentralvenöse Katheter verwendet werden. Alternativ können implantierbare Portsysteme verwendet werden [10, 11].

■ Diätetische Therapie

Die orale Flüssigkeitszufuhr kann mit einer Glukose-NaCl-Lösung ($\text{Na} \geq 90 \text{ mmol/l}$) erfolgen, um enterale Flüssigkeitsverluste oral besser zu kompensieren [2, 12].

Auf der Basis klinischen Konsenses wird folgendes Vorgehen empfohlen:

- Essen und Trinken voneinander trennen
- Reduktion von Mono- und Disacchariden
- Verdünnung hyperosmolarer Fruchtsäfte und Softdrinks um den Faktor 2–3 mit Wasser (isotone Getränke)
- Meiden von langfasrigem Gemüse
- Meiden von blähendem Obst und Gemüse
- Meiden von schwer aufzuschließenden Nahrungsmitteln, z. B. Hartweizen, Hülsenfrüchte, Rohkost
- Reduktion von oxalatreichen Nahrungsmitteln

Tabelle 3: Kriterien für die Wahl des Transplantationsverfahrens. Nach [2].

- Isolierte Dünndarmtransplantation bei:
 - Keiner oder reversibler Leberdysfunktion
 - Keiner oder lediglich milder portaler Hypertonie
 - Kombinierte Leber-/Dünndarmtransplantation bei:
 - Progressiver moderater bis schwerer Lebererkrankung (ab brückenbildender Fibrose)
 - Intestinales Versagen mit Hyperkoagulabilitätssyndrom
 - Niedrig malignen Tumoren mit Befall des Darms und der Leber
 - Multiviszerale Transplantation bei:
 - Erkrankung mehrerer Organsysteme i. R. des Kurzdarmsyndroms
 - „frozen abdomen“ (Verwachsungsbauch)
 - Vaskulären Erkrankungen (z. B. Thrombose des Truncus coeliacus und der Art. mesenterica superior)
 - Motilitätsstörungen des gesamten Gastrointestinaltrakts
 - Gardner-Syndrom
- Bei in Kontinuität stehendem Kolon ggf. Reduktion des Fettanteils und Supplementation mit MCT-Fetten

■ Medikamentöse Therapie

Teduglutid – ein stabiles Analogon von „glucagon-like peptid 2“ – sollte bei Patienten mit stabil infusionspflichtigem Darmversagen mit dem Ziel eingesetzt werden, infusionsfreie Tage zu gewinnen [2, 13, 14].

Eine intravenöse Säuresuppression mit einem Protonenpumpenhemmer kann sowohl in der Hypersekretionsphase als auch im weiteren Verlauf bei persistierend hohem Stoma-Output eingesetzt werden, um das Stuhlvolumen zu verringern [15].

Zweimal 50 µg Somatostatin oder Somatostatin-Analogon s.c. täglich können bei Patienten mit hohen Stuhlvolumina gegen die Flüssigkeits- und Natriumverluste eingesetzt werden. Dem stehen allerdings tierexperimentelle Daten gegenüber, dass Somatostatin die intestinale Adaptation nach Darmresektion negativ beeinflusst, die Pankreassekretion hemmt und die Entstehung von Gallensteinen fördert – deshalb ist der Empfehlungsgrad dafür schwach [2].

Eine generelle Anwendung von Wachstumshormonen und Glutamin sollte aufgrund widersprüchlicher Daten nicht erfolgen [2, 16].

Colestyramin soll gegen eine chologene Komponente des Durchfalls eingesetzt werden, wenn Teile des terminalen Ileums entfernt sind und das Kolon in Kontinuität steht. Motilitätsbremsende Antidiarrhoika (Loperamid und Tinctura opii) sollten wirkungsabhängig eingesetzt werden. Clonidin (0,1–0,2 mg 2× täglich) kann gegen eine sekretorische Komponente des Durchfalls eingesetzt werden. Pankreasenzyme können mit dem Ziel einer besseren Fettabsorption substituiert werden [2].

■ Monitoring

Dazu liegen keine kontrollierten Studien vor. Eine Kontrolle des Körpergewichts und seiner zeitlichen Entwicklung, der

metabolischen Parameter sowie der Spurenelemente und Vitamine sollte in regelmäßigen Abständen erfolgen. Eine Kontrolle der Knochendichte kann im Abstand von 12 Monaten vorgenommen werden [8, 17].

■ Operation

Die Wiederherstellung der Kontinuität distaler ausgeschalteter Darmanteile, der Verschluss von Fisteln, das Aufheben von blinden Schlingen und die Infektsanierung im Abdomen können die Resorptionskapazität nachhaltig verbessern [2].

Die Darmtransplantation sollte im Falle von Komplikationen und bei drohendem Scheitern unter chronischer parenteraler Ernährung erwogen werden. Auf der Basis einer Konsensentscheidung der Intestinal Transplant Association aus dem Jahr 2003 werden Kriterien für die Vorstellung an einem Transplantationszentrum und Transplantationskriterien unterschieden [18, 19].

Die Kriterien für eine Vorstellung in einem Darmtransplantationszentrum sind in Tabelle 1, die Transplantationsindikationen in Tabelle 2 und die Kriterien für die Wahl des Transplantationsverfahrens in Tabelle 3 zusammengefasst [2].

■ Relevanz für die Praxis und Fragen

Das Kurzdarmsyndrom ist selten. Betroffene Patienten benötigen eine intensive Betreuung, welche neben der Versorgung in Zentren die tägliche wohnortnahe Begleitung einschließt.

Die Empfehlungen aus einer aktuellen Leitlinie werden in dieser Arbeit kurz und prägnant zusammengefasst, um als rasch verfügbare Grundlage für die Betreuung dieser Patienten zu dienen.

1) Nach einer umfangreichen Darmresektion

- a. kommt es zunächst zu einer Adaptationsphase, gefolgt von einer Hypersekretionsphase, und dann einer chronisch adaptierten stabilen Phase.
- b. ist das Maximum der Adaptation nach 3 Monaten erreicht.
- c. ist 3–6 Monate nach der Operation mit einer hypersekretorischen Phase mit gesteigertem Stoma-Output und Elektrolytstörungen zu rechnen.
- d. kann es bis zu 24 Monate dauern, bis der endgültige parenterale Substitutionsbedarf abgeschätzt werden kann.

2) Die parenterale Therapie bei Kurzdarmsyndrom

- a. muss postoperative Anatomie und postoperative Phase berücksichtigen.
- b. muss in der Hypersekretionsphase den erhöhten Flüssigkeits- und Elektrolytverlust berücksichtigen.
- c. wird in der Adaptationsphase auf die notwendige Ergänzung einer unzureichend möglichen oralen Ernährung beschränkt.
- d. soll immer Vitamine und Spurenelemente enthalten.

3) Der parenterale Substitutionsbedarf orientiert sich unter anderem an:

- Harnvolumen und Natriumausscheidung im Harn
- Harnkonzentrationen von Kalium, Magnesium und Phosphat
- Serumkonzentration von Kalzium
- Kalzitoninspiegel im Serum

4) Zu den unterstützenden medikamentösen Maßnahmen gehören:

- Wachstumshormon
- Glutamin
- Teduglutid
- Protonenpumpenhemmer

Lösung siehe Impressum

tion. A systematic review. Clin Nutr 2013; 32: 16–26.

11. Santarpia L, Alfonsi L, Tiseo D, et al. Central venous catheter infections and antibiotic therapy during long-term home parenteral nutrition: an 11-year follow-up study. J Parenter Enteral Nutr 2010; 334: 254–62.

12. Matarese LE. Nutrition and fluid optimization for patients with short bowel syndrome. J Parenter Enteral Nutr 2013; 37: 161–70.

13. Jeppesen PB, Pertkiewicz M, Messing B, et al. Teduglutide reduces need for parenteral support among patients with short bowel syndrome with intestinal failure. Gastroenterology 2012; 143: 1473–81.

14. Jeppesen PB, Gilroy R, Pertkiewicz M, et al. Randomised placebo-controlled trial of teduglutide in reducing parenteral nutrition and/or intravenous fluid requirements in pa-

tients with short bowel syndrome. Gut 2011; 60: 902–14.

15. American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical position statement: short bowel syndrome and intestinal transplantation. Gastroenterology 2003; 124: 1105–10.

16. Van Gossum A, Cabre E, Hebuterne X, et al. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: gastroenterology. Clin Nutr 2009; 28: 415–27.

17. Staun M, Pironi L, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: home parenteral nutrition (HPN) in adult patients. Clin Nutr 2009; 28: 467–9.

18. Pironi L, Joly F, Forbes A, et al. Long-term follow-up of patients on home parenteral nutrition in Europe: implications for intestinal transplantation. Gut 2011; 60: 17–25.

19. Fishbein TM. Intestinal transplantation. N Engl J Med 2009; 361: 998–1008.

■ Interessenkonflikt

Der Autor hat Vortragshonorar von Almiral bezogen.

Literatur:

1. Edler J, Eisenberger AM, Hütterer E, et al. Das Kurzdarmsyndrom – Teil 3: Ernährungsmedizinische und medikamentöse Therapie. J Gastroenterol Hepatol Erkr 2004; 2: 27–35.

2. Lamprecht G, Paape UF, Witte M, et al. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin e.V. in Zusammenarbeit mit der AKE, der GESKES und der DGVS. Klinische Ernährung in der Gastroenterologie (Teil 3) – Chronisches Darmversagen. Aktuell Ernährungsmed 2014; 39: e57–e71.

3. O’Keefe SJ, Buchmann AL, Fischbein TM, et al. Short bowel syndrome and intestinal failure: consensus definitions and overview. Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 4: 6–10.

4. Lal S, Teubner A, Schaffer JL. Review article: intestinal failure. Aliment Pharmacol Ther 2006; 24: 19–31.

5. Sundaram A, Koutka P, Apovian CM. Nutritional management of short bowel syndrome in adults. J Clin Gastroenterol 2002; 34: 207–20.

6. Amiot A, Messing B, Corcos O, et al. Determinants of home parenteral nutrition dependence and survival in 268 patients with non-malignant short bowel syndrome. Clin Nutr 2013; 32: 368–74.

7. Messing B, Joly F. Guidelines for management of home parenteral support in adult chronic intestinal failure. Gastroenterology 2006; 130: S43–S51.

8. Bischoff SC, Arends J, Dörje F, et al. S3-Guidelines of the German Society for Nutritional Medicine (DGEM) in cooperation with the GESKES and the AKE. Nutritional support in the homecare and outpatient sector. Aktuell Ernährungsmed 2013; 38: 323–44.

9. Nightingale J, Woodward JM; Small Bowel and Nutrition Committee of the British Society of Gastroenterology. Guidelines for management of patients with a short bowel. Gut 2006; 55 (Suppl 4): iv1–iv12.

10. Dreesen M, Foulon V, Spriet I, et al. Epidemiology of catheter-related infections in adult patients receiving home parenteral nutri-

Ao. Univ.-Prof. Dr. Heinz Hammer

Ausbildung zum Facharzt für Innere Medizin an der Medizinischen Universitätsklinik Graz und am BUMC Dallas, USA, bis 1992. Danach schloss er eine Ausbildung zum Zusatzfacharzt für Gastroenterologie und Hepatologie in Graz sowie an der Mayo Clinic in Rochester, USA, bis 1995 an. Die Habilitation für Innere Medizin und Gastroenterologie erfolgte 1996. Prof. Hammer ist sowohl an der Medizinischen Universitätsklinik Graz als auch an der Privatklinik Kastanienhof in Graz tätig.

Zudem fungiert er als wissenschaftlicher Berater des Ernährungsteams der Steiermärkischen Krankenanstalten.

Seine wissenschaftlichen Publikationen wurden mehr als 1000-mal zitiert, 3 davon sind sogenannte „citation classics“ mit jeweils über 100 Zitierungen. Prof. Hammer ist Autor bzw. Herausgeber von Lehrbüchern und Buchbeiträgen sowie Gründer der Fachzeitschrift „Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen“.

Unter den zahlreichen Funktionen bei nationalen und internationalen Gesellschaften stechen jene als Sekretär der European Association for Gastroenterology, Endoscopy and Nutrition EAGEN (www.eagen.org), die er seit 2000 ausübt, sowie jene als Chair des Education Committee der United European Gastroenterology (www.ueg.eu), die er mit Jänner 2015 übernommen hat, hervor.



Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 23

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-Darmerkrankungen (Morbus Crohn, Geschwüre, Tumore). **Zulassungsinhaber:** SANOVA PHARMA GesmbH, Haidestraße 4, A - 1110 Wien ATC-Code: A07FA. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezeptfrei, apothekenpflichtig. **Stand der Information:** 12/2014. **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

Aktuelle Bilder: Pankreasmetastasen eines Nierenzell-Karzinoms

W. Schima, R. Eller

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

Im Rahmen einer Vorsorge-Koloskopie wurde bei einem 87-jährigen Patienten der Verdacht auf ein Sigma-Ca gestellt. Die suspekte Läsion wurde mehrfach biopsiert, die Histologie ergab Formationen eines tubulo-villösen Adenoms mit fokal hochgradigen Atypien („high-grade IEN“) ohne Nachweis einer Invasion im vorliegenden Material. Es wurde daher ein MDCT-Staging von Thorax und Abdomen durchgeführt, um Ausdehnung und allfällige Fernmetastasierung abschätzen zu können. Anamnestisch war bei diesem Patienten ein Zustand

nach Nephrektomie links wegen eines Nierenzell-Karzinoms 2000 und ein Z. n. Splenektomie bekannt.

Die Kontrastmittel-verstärkte MDCT zeigte im Pankreas insgesamt 5 hypervaskularisierte Raumforderungen sowie eine weitere stark vaskularisierte Raumforderung im Gallenblasenfundus (Abb. 1, Video 1). Es fanden sich aber weder Leber- noch Lungenmetastasen. Eine histologische Abklärung des Pankreas wurde vereinbart. Um eine Sedierung zur Endosonographie zu vermeiden, wurde der Patient zur CT-gezielten Biopsie zugewiesen. Der Patient wurde in Links-Seitenlage nach entsprechender Lokalanästhesie und Analgesie (20 mg Nalbuphin i.v.) mit einer 18G Trucut-Biopsienadel (Biopty, Bard) in Koaxial-Technik biopsiert (Abb. 2). Das histologische Ergebnis zeigte Formationen eines Adenokarzinoms, gut vereinbar mit einer Metastase eines klarzelligen Nierenzellkarzinoms. Aufgrund des Vorhandenseins von multiplen Metastasen des bekannten Nierenzellkarzinoms und in Anbetracht des Alters des Patienten wurde daher von einer Resektion des Kolon-Tumors abgesehen.



Abbildung 1A: Die Kontrastmittel-verstärkte MDCT in der arteriellen Phase (besonders geeignet zur Darstellung hypervaskularisierter Tumore) zeigt eine stark vaskularisierte Raumforderung im Gallenblasenfundus (Pfeil), welche nicht typisch für ein Gallenblasenkarzinom ist.

Pankreas-Metastasen werden in Autopsiestudien in ca. 3 % festgestellt. In CT-Studien sind üblicherweise Nierenzell-Karzinom, Melanom und Bronchus-Karzinom die Ursache für Pankreasmetastasen. Nierenzellenkarzinom-Metastasen sind typischerweise hypervaskularisiert und imitieren das Aussehen von neuroendokrinen Tumoren in der CT und MRT. Allerdings sind sie häufig – wie auch im vorliegenden Fall – multipel. Es sollte auch die entsprechende Anamnese in die differentialdiagnostischen Überlegungen miteinbezogen werden. Typischerweise treten Pankreas-Metastasen eines Nierenzell-

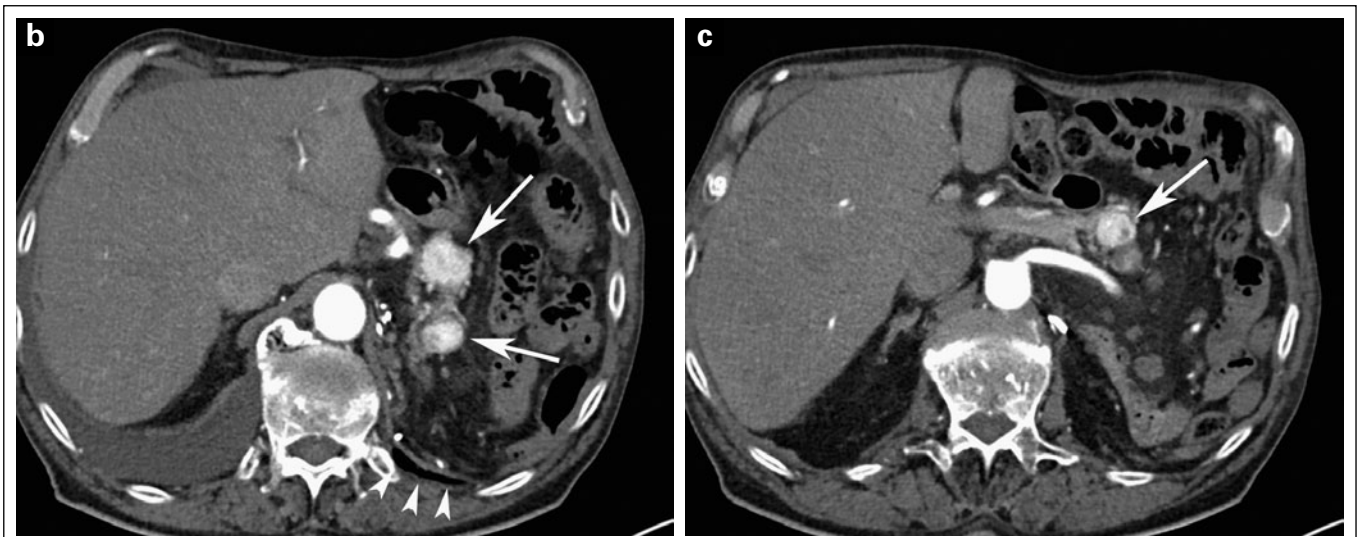
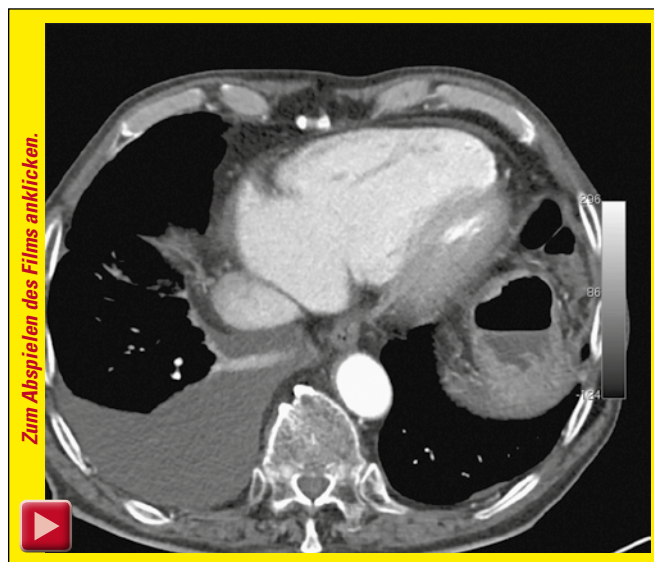


Abbildung 1B, C: Weitere Schichten der MDCT zeigen 3 der insgesamt 5 hypervaskularisierten Tumore im Pankreas (Pfeile). Die translumbale CT-gezielte Biopsie des Tumors in der Cauda wurde geplant, allerdings erkennt man den hinteren Pleurasinus mit dem Unterlappen (Pfeilspitzen), der bei der Biopsie vermieden werden soll.



Abbildung 2: CT-gezielte Punktion in Linksseitenlage: Die Nadel wurde subpulmonal geführt, die Nadelspitze befindet sich unmittelbar vor dem Tumor (Pfeile).



Video 1: Die Kontrastmittel-verstärkte MDCT zeigt die insgesamt 5 hypervaskularisierten Tumore im Pankreas und eine ebenso hypervaskularisierte Raumforderung in der Gallenblase (alle markiert durch Pfeile). Man erkennt auch gut das Fehlen der linken Niere nach Nephrektomie, weshalb die Pankreas-Cauda in die OP-Loge disloziert ist.

karzinoms nach einem relativ langen tumorfreien Intervall (8–10 Jahre) auf.

Die CT-gezielte Biopsie der Raumforderung in der Pankreas-Cauda war nur von dorsal transpleural möglich. Dabei erweist es sich als hilfreich, den Patienten in Links-Seitenlage zu bringen, um durch einen entsprechenden linksseitigen Zwerchfellhochstand einen transpulmonalen Zugangsweg der Biopsienadel – und damit das Risiko eines Pneumothorax – zu minimieren (Abb. 1C, 2). Dies gelang auch im vorliegenden Fall. Um eine Nachblutung dieser oft sehr stark vaskularisierten Tumore zu vermeiden, wurde der Biopsie-Kanal mittels Gelatine-Pfropfen, welche durch die Koaxialnadel in

den Stichkanal eingebracht werden (Hunter Biopsy Sealing Device), versorgt.

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

Die entsprechenden Filme finden Sie unter www.kup.at/A12997
oder mittels Eingabe von A12997 in ein Suchfeld auf www.kup.at
(Zum Abspielen der Filme ist die Installation des Adobe Flash Players erforderlich)

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 4

Fachkurzinformation Harvoni® 90 mg/400 mg Filmtabletten Pharmakotherapeutische Gruppe: Direkt wirkendes antivirales Mittel, ATC-Code: noch nicht zugewiesen. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Filmtablette enthält 90 mg Ledipasvir und 400 mg Sofosbuvir. **Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:** Jede Filmtablette enthält 156,8 mg Lactose (als Monohydrat) und 261 Mikrogramm Gelborange-S-Aluminiumsalz. **Tablettenkern:** Copovidon, Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) **Filmüberzug:** Poly(vinylalkohol), Titandioxid, Macrogol 3350, Talkum, Gelborange-S-Aluminiumsalz (E110). **Anwendungsgebiete:** Harvoni wird bei Erwachsenen zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) angewendet. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile. Gleichzeitige Anwendung mit Rosuvastatin oder Johanniskraut (*Hypericum perforatum*). **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 Harvoni ist zu melden an Gilead Sciences GesmbH, Fax-Nr.: +43 (0) 1 260 83 99, E-Mail: AustriaSafetyMailbox@gilead.com, und/oder über das nationale Meldesystem an das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Traisengasse 5, 1200 Wien, Österreich, Fax: +43 (0) 50 555 36207, Website: www.basg.gv.at

Stand der Information: Juni 2015

Aktuelles:

NIS-Bioflorin® 2014: Eine nicht-interventionelle Studie (NIS) zur Beurteilung der Compliance von Patienten, die Bioflorin® als Antibiotika-Begleitmedikation erhalten

H. F. Hammer

■ Einleitung

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 Einnahme von Antibiotika verändert die bakterielle Darmflora und kann Diarrhö verursachen (AAD – Antibiotika-assoziierte Diarrhö), die sich wenige Stunden bis 2 Monate nach Einnahme des Antibiotikums entwickeln kann [1]. Die Prävalenz variiert dabei in Abhängigkeit vom eingenommenen Antibiotikum sowie von der Art der Verabreichung und liegt zwischen 5 und 25 %, wobei das klinische Spektrum von leichtem Durchfall bis hin zur fulminanten Kolitis reichen kann [2]. Die milden Formen der AAD werden zumeist durch Veränderungen der Darmflora durch toxische Einflüsse des Antibiotikums sowie Veränderungen der Darmmotilität verursacht. Etwa 10–20 % der AAD werden durch Infektionen, insbesondere mit *Clostridium difficile*, hervorgerufen [3].

Mehrere Studien haben ergeben, dass Probiotika das Auftreten der AAD verhindern können, indem sie prophylaktisch bzw. zeitgleich zu einer notwendigen Antibiotikatherapie verabreicht werden. So konnte eine Metaanalyse der Daten von 11.811 Patienten aus 82 randomisierten Studien zeigen, dass das Risiko für eine AAD durch Verabreichung eines Probiotikums um 42 % gesenkt werden kann [4]. Die Analyse zeigt, dass Probiotika in der Lage sind, während oder nach einer An-

tibiotikabehandlung die Mikroökologie im Darm zu erhalten bzw. wiederherzustellen. Pathogene Keime werden durch Rezeptorwettbewerb, Nährstoffkonkurrenz oder Hemmung der mukosalen epithelialen Anhaftung verdrängt und ausgeschieden. Darüber hinaus 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.

Ein Probiotikum (griechisch: *pro bios* – für das Leben) besteht laut aktuell geltender Definition der FAO/WHO aus „*lebenden Mikroorganismen, die, wenn in ausreichender Menge verabreicht, dem Wirtsorganismus einen gesundheitlichen Nutzen bringen.*“ Probiotika verfügen über unterschiedlich ausgeprägte Aktivitätsspektren. In verschiedenen In-vitro- und In-vivo-Testsystemen zeigt sich ein für das jeweilige Probiotikum typisches Muster an Wirkungen und Wirkmechanismen. Diese Wirkungen sind hochspezifisch für den untersuchten Probiotikastamm – sie sind somit stammspezifisch und nicht gattungs- oder gar artspezifisch [5]. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2002 hat ergeben, dass bestimmte Stämme von *Laktobazillen* sowie von *Saccharomyces boulardii* und *Enterococcus faecium* wirksam in der Verhinderung von AAD sind [6].

Enterococcus faecium SF68® (Bioflorin®), ein probiotisches Arzneimittel menschlichen Ursprungs, wurde erstmals 1968

■ Factbox NIS-Bioflorin® 2014

Eine nicht-interventionelle Studie (NIS) zur Beurteilung der Compliance von Patienten, die Bioflorin® als Antibiotika Begleitmedikation erhalten

- Multizentrische offene NIS, 92 Ärzte, 379 Patienten (2–65 Jahre)
- Bioflorin® als Antibiotika-Begleitmedikation im Abstand von 2 Stunden zum Antibiotikum

Ergebnisse

Compliance:

- Einnahme von Bioflorin:
Bewertung des Arztes: Hohe Compliance: 82,89 %
Selbstbewertung der Patienten: Hohe Compliance: 83,71 %

- Einnahme von Bioflorin® im Abstand von mindestens 2 Stunden zum Antibiotikum:
Bewertung des Arztes: Hohe Compliance: 79,89 %
Selbstbewertung der Patienten: Hohe Compliance: 88,72 %

Wirksamkeit:

- Beurteilung des Arztes: „Sehr gut“ oder „Gut“: 98,36 %

Schlussfolgerung

Die Therapie mit Bioflorin® hatte eine hohe Patientenakzeptanz und hohe Compliance sowohl bei der verordneten Einnahme als auch beim empfohlenen Abstand von 2 Stunden zwischen Einnahme von Bioflorin® und Antibiotikum. Gleichzeitig wird die Wirksamkeit von Bioflorin® in der Verhinderung der Antibiotika-assoziierten Diarrhö von den Ärzten sehr positiv beurteilt.

aus dem Darm eines gesunden Neugeborenen isoliert. *Enterococcus faecium* SF68® ist ein apathogener kommensaler Darmbewohner des Menschen. Er ist resistent gegen Magensäure und wenig empfindlich gegen zahlreiche Antibiotika. Mit einer Generationszeit von 19 Minuten vermehrt sich *Enterococcus faecium* SF68® rasch und bildet fast ausschließlich L-Milchsäure. Das führt zu einer Senkung des pH-Werts, was zur Folge hat, dass das Wachstum pathogener Darmbakterien, die sehr empfindlich auf niedrige pH-Werte reagieren, gehemmt wird und diese verdrängt werden [7].

Die Wirksamkeit von *Enterococcus faecium* SF68® bezüglich der Verhinderung einer AAD sowie der Behandlung der akuten Diarrhö konnte unter anderem in einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie an 123 Patienten nachgewiesen werden [8]. In dieser Studie erhielten die Teilnehmer über sieben Tage entweder ein Antibiotikum in Verbindung mit *Enterococcus faecium* SF68® oder mit Placebo. Dabei hat sich gezeigt, dass die Inzidenz einer AAD durch die Gabe von *Enterococcus faecium* SF68® im Vergleich zu Placebo deutlich verringert war (8,7 % vs. 27,7 %).

■ Hintergrund

Enterococcus faecium SF68 (Bioflorin®) wird zur Wiederherstellung physiologischer Darmverhältnisse nach Antibiotikatherapie verordnet. Der verwendete probiotische Stamm ist wenig empfindlich gegen zahlreiche Antibiotika. Dennoch wird im Zuge einer Antibiotikatherapie ein Abstand von 2 Stunden zwischen der Einnahme des Antibiotikums und der Einnahme von Bioflorin empfohlen.

Da Antibiotika *per definitionem* zur Abtötung von Bakterien eingesetzt werden, macht der Hinweis, Antibiotika in einem zeitlichen Abstand von Probiotika einzunehmen, durchaus Sinn, da es sich bei Probiotika um lebende Darmbakterien handelt. Es verzichten jedoch leider sehr viele Hersteller auf diesen Hinweis, vornehmlich um den Patienten die Einnahme zu erleichtern. In der Realität wird die Überlebenswahrscheinlichkeit des probiotischen Keimes dadurch drastisch eingeschränkt.

■ Patienten und Methode

Bei der NIS-Bioflorin® handelt es sich um eine nicht-interventionelle Studie mit dem Ziel, das Wissen über die Anwendung des Produkts in der ärztlichen Praxis durch die gesammelten Erfahrungen zu erweitern. Es erfolgte eine Beurteilung der Compliance von Patienten, die Bioflorin® als Begleitmedikation zu einer Antibiotikatherapie erhielten. Darüber hinaus wurden Angaben zu Wirksamkeit und Verträglichkeit von Bioflorin® in die Untersuchung aufgenommen.

Studiendesign

Es handelt sich um eine multizentrische, offene, nicht-interventionelle Studie (NIS). Geplant waren zwei Visiten pro Patient, die nach Ermessen des behandelnden Arztes stattfanden. An der NIS nahmen 92 Ärzte (80 Allgemeinmediziner, 11 Fachärzte für Pädiatrie sowie 1 Facharzt für HNO) teil. Das Thema Compliance der Patienten sowie die Beurteilung der Bioflorin®-Einnahme wurde mittels eines Fragebogens, angelehnt an den Essener Compliance Score (ECS) [9], sowie mit-

tels Aufzeichnung der Einnahmen durch den Patienten erhoben und untersucht. Die Einschätzung des Arztes wurde im Beobachtungsbogen abgefragt. Die Kombination aus Arztangaben und Patientenangaben sollte ein möglichst objektives Bild der tatsächlichen Compliance ergeben. Die Studie wurde zwischen dem 8. August 2014 und dem 28. Jänner 2015 durchgeführt.

Patienten

Insgesamt wurden 379 Patienten (156 männlich, 221 weiblich, von 2 Patienten lagen keine Angaben zum Geschlecht vor) in die NIS eingeschlossen. Deren mittleres Alter betrug 35,3 (SD $\pm$ 18,69) Jahre, wobei der jüngste Patient 2 und der älteste 65 Jahre alt war.

Der Einschluss von Patienten erfolgte nach Ermessen des Arztes. Kriterien waren Alter zwischen 2 und 65 Jahren, die Verschreibung von Bioflorin® im Einklang mit der geltenden Fachinformation, die Verschreibung von Bioflorin® als Begleitmedikation zu einer Antibiotika-Therapie, keine bestehenden Magen-Darmerkrankungen, Autoimmunerkrankungen oder Immunsuppression. Als Ausschlusskriterium wurde die gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Studie oder NIS angesehen.

Statistische Analyse

Zur Datenbeschreibung wurden deskriptive Methoden angewendet. Für die kategorialen Merkmale wird die Anzahl der Patienten als absolute Häufigkeit und als Anteil (Prozentwert bezogen auf die Gesamtzahl beobachteter Patienten) berechnet. Bei quantitativen Merkmalen wurden klassische Kennwerte der Statistik (Stichprobenumfang, Mittelwert bzw. Median, Standardabweichung, Minimum und Maximum) zur Beschreibung der Daten verwendet. Die Nebenwirkungen und Begleiterkrankungen der Patienten wurden gemäß der MedDRA-Terminologie in der Version 17.1 kodiert.

Studienmedikation

Die NIS basierte auf der normalen Behandlungsstrategie der teilnehmenden Ärzte, um die alltägliche Verwendung von Bioflorin® so gut wie möglich widerzuspiegeln.

Der aktive Wirkstoff von Bioflorin® ist *Enterococcus faecium* SF68®. 1 Kapsel enthält mindestens 75 Mio. lebende Keime von *Enterococcus faecium* SF68® in Trockenkultur. Bioflorin® dient zur symptomatischen Therapie und als Adjuvans bei unspezifischer Enteritis, Enterokolitis und toxischen Dyspepsien sowie zur Unterstützung des Wiederaufbaues physiologischer Verhältnisse der Darmflora (z. B. nach Antibiotikatherapie).

Entsprechend der Fachinformation sollte zwischen der Einnahme von Bioflorin® und dem Antibiotikum ein Abstand von 2 Stunden liegen.

■ Ergebnisse

Baseline-Merkmale der Patienten

Insgesamt fanden sich 227 Begleiterkrankungen bei 125 Patienten. Bei den meisten Begleiterkrankungen handelte es sich um Gefäßerkrankungen (n = 54; 23,79 %), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (n = 36; 15,86 %) sowie psychiatrische

Tabelle 1: Verordnete Antibiotika zu Visite 1

ATC Klasse verordnetes Antibiotikum	Anzahl	%
Betalaktam-Antibiotika, Penicilline	231	59,38
Makrolide, Lincosamide und Streptogramine	71	18,25
Chinolone	34	8,74
Andere Betalaktam-Antibiotika	31	7,97
Tetracycline	8	2,06
Sulfonamide und Trimethoprim	6	1,54
Andere Antibiotika	5	1,29
Vom Arzt nicht angegeben	3	0,77
Gesamt	389	100

Erkrankungen (n = 26; 11,45 %). Antibiotika-assoziierte Diarrhö in der Anamnese wurde für 47 Patienten (12,40 %) berichtet. Das Datum des letzten Auftretens wurde – sofern bekannt – dabei in 27 Fällen in den Jahren 2012 bis 2014 angegeben und in 5 Fällen früher.

Visite 1

Für 379 Patienten wurden insgesamt 433 Diagnosen eingetragen, die zur Verschreibung eines in der Tabelle 1 angeführten Antibiotikums geführt haben (Tab. 1). Alle Diagnosen wurden nach der jeweiligen „System Organ Class“ (SOC) und dem „Preferred Term“ (PT) kategorisiert. Die meisten Begleiterkrankungen wurden den SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (n = 306; 70,67 %) und „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ (n = 57; 13,16 %) zugeordnet.

Insgesamt wurden 389 antibiotische Wirkstoffe an 379 Patienten im Rahmen der NIS verschrieben (Tab. 1). Einige Antibiotika enthielten eine 2- oder 3-fach-Kombination von Wirkstoffen, woraus sich die Diskrepanz zwischen Patientenzahl und verordneten Antibiotikawirkstoffen ergibt. Die Anwendung erfolgte zu 100 % in oraler Form.

Als ergänzende Begleitmedikation zur Antibiotikatherapie wurden 175 Patienten insgesamt 261 Wirkstoffe verschrieben. Am häufigsten erfolgte die Verordnung von Husten- und Er-

kältungspräparaten (n = 86; 32,95 %) sowie Antiphlogistika und Antirheumatika (n = 60; 22,99 %).

Visite 2

Die Patienten wurden zu Visite 2 kontaktiert. Der Kontakt erfolgte dabei in 331 Fällen (n = 331; 87,34 %) persönlich in der Praxis, in 43 Fällen (n = 43; 11,34 %) konnte ein Telefonkontakt hergestellt werden. Zu 5 Patienten (n = 5; 1,32 %) konnte kein Kontakt mehr hergestellt werden. Hier sind keine Daten zu Visite 2 bekannt. 232 (61,21 %) Patienten hatten einen validen Fragebogen retourniert, welcher in die Auswertung mit einbezogen wurde.

Beurteilung der Wirksamkeit von Bioflorin®

Der Arzt wurde zu Visite 2 gebeten, die Wirksamkeit von Bioflorin® als Antibiotika-Begleitmedikation zu beurteilen. Die Wirksamkeit wurde dabei überwiegend mit „Sehr gut“ (n = 316; 86,58 %) oder „Gut“ (n = 43; 11,78 %) beurteilt. In den 6 Fällen, in denen eine Beurteilung der Wirksamkeit als „Mäßig“ oder „Kein Effekt“ lautete, kam es in 5 Fällen zu einer Antibiotika assoziierten Diarrhö. Im Fall mit Beurteilung der Wirksamkeit als „Mäßig“ beschrieb der Arzt den Patienten als „Mittel Compliant“ bezüglich der Einnahme von Bioflorin® und „Non Compliant“ bezüglich der Einnahme im 2 Stunden Abstand zum Antibiotikum.

Beurteilung der Antibiotika- und Bioflorin®-Compliance

Die Bewertung der Compliance durch den Arzt erfolgte nach den Parametern Regelmäßigkeit der Einnahme von Bioflorin® respektive des Antibiotikums nach Anweisungen des Arztes, Gründe für nicht entsprechende Einnahme sowie Einhalten des zeitlichen Abstandes von 2 Stunden zwischen Bioflorin®- und Antibiotika-Einnahme.

Die Berechnung und Einteilung erfolgte in die Gruppen: Hohe Compliance, mittlere Compliance und niedrige Compliance, sowie in primäre Non-Compliance. Hoch compliant gilt der Patient bei einer Einnahme der Medikation von ≥ 80 % laut Verordnung durch den Arzt. Mittlere Compliance liegt vor, wenn die Einnahme nur gelegentlich erfolgt (20–79 %) und niedrige Compliance liegt bei 1–19 % vor. Hat der Patient die Medikation gar nicht eingenommen, so gilt er als primär non-compliant.

Zur Beurteilung der Compliance durch den Patienten wurden darüber hinaus im Fragebogen Wissensitems des ESC abgefragt. Diese enthielten Fragen zum Grund der Medikamenteneinnahme, der Kenntnis der Dosierung, des Zeitpunktes der Einnahme sowie zum Wissen, welches der Medikamente ein Antibiotikum ist. Von den 232 Patienten, für die ein valide ausgefüllter Fragebogen vorlag, konnten 220 alle 4 und 2 Patienten $\frac{2}{3}$ von 4 Fragen richtig beantworten. Von 10 Studienteilnehmern liegen keine diesbezüglichen Daten vor.

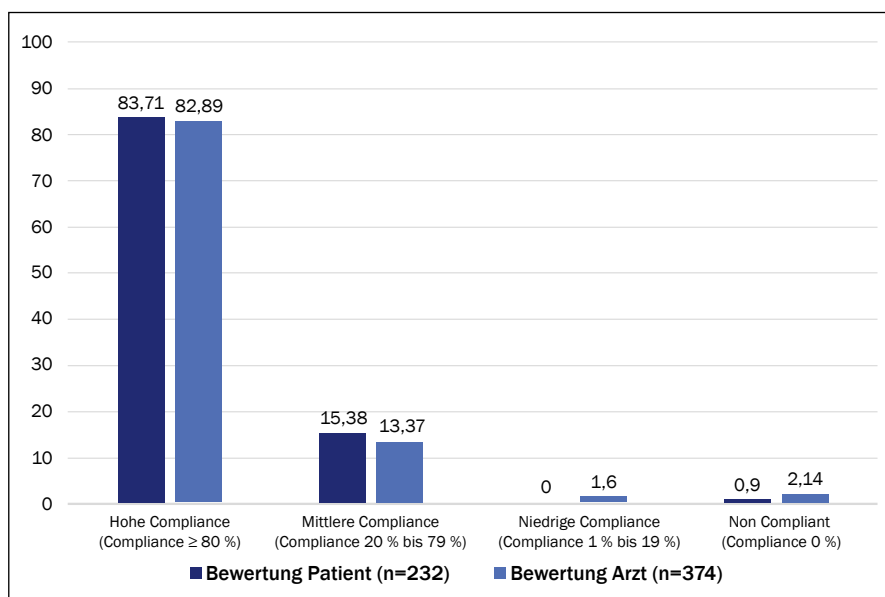
**Abbildung 1:** Compliance Bioflorin®

Tabelle 2: Nebenwirkungen mit Bioflorin® assoziiert

Nebenwirkung	Kausalität Bioflorin® (Bewertung Arzt)	Kausalität Bioflorin® (Bewertung Sanova)	Schwerwiegend	Behandlung
Enteritis	kein Zusammenhang	unwahrscheinlich	Nein	unbekannt
Konstipation	unbekannt	möglich	Nein	unbekannt
Urtikarielles Exanthem	möglich	unwahrscheinlich	Nein	medikamentös
Husten	unwahrscheinlich	kein Zusammenhang	Nein	medikamentös
Medikament unwirksam	gesichert	möglich	Nein	Wechsel des Antibiotikums
Medikament unwirksam	gesichert	gesichert	Nein	unbekannt
Medikament unwirksam	gesichert	möglich	Nein	unbekannt
Überdosierung	gesichert	gesichert	Nein	unbekannt
Überdosierung	gesichert	gesichert	Nein	unbekannt

Bezüglich der Compliance bestanden zwischen der Einschätzung von Ärzten und Patienten nur geringfügige Unterschiede (Abb. 1). So waren nach Bewertung der Ärzte 82,89 % der Patienten bei der Einnahme von Bioflorin® „Hoch compliant“, während sich 83,71 % der Patienten selbst als „Hoch compliant“ einschätzten. „Mittlere Compliance“ zeigten 13,37 % laut Einschätzung der Ärzte und 15,38 % laut Selbsteinschätzung. Die Angaben zu „Niedrige Compliance“ und „Non-Compliance“ liegen im unteren Prozentbereich um die 0 bis 2,14 %.

Bezüglich der Antibiotika-Einnahme schätzten die Ärzte 95,45 % Patienten als „Hoch compliant“ ein. 93,67 % der Patienten taten dies in der Selbsteinschätzung.

Die Compliance der Patienten bezüglich des Einnahmeabstands zwischen Bioflorin® und dem Antibiotikum liegt laut Arztangaben bei 79,89 % und laut Patientenangaben bei 88,72 % (Hohe Compliance, Compliance ≥ 80 %). In der Auswertung der Gesamtcompliance zeigt sich, dass an 85,88 % der Einnahmetage, an denen Antibiotikum und Bioflorin® eingenommen wurden, der Abstand von mindestens 2 Stunden korrekt eingehalten wurde. An 6,83 % der Tage wurde der Abstand nicht eingehalten. Für 7,29% der Einnahmetage liegen keine Daten vor.

Als Gründe für die Non-Compliance für die Bioflorin®-Einnahme wurden Vergessen (n = 33), der Wunsch, die Thera-

Die 1er-Formel bei Diarrhö



BIO_2015_027 Fachkurzinformation siehe Seite 17

Bioflorin® – schneller als der Durchfall

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



* Quelle: Hammer, H.F., NIS-Bioflorin 2014: Eine nicht-interventionelle Studie (NIS) zur Beurteilung der Compliance von Patienten, die Bioflorin als Antibiotika-Begleitmedikation erhalten. J Gastroenterol Hepatol Erkr 2015;13 (3). Nach Bewertung der Ärzte waren 82,89 % der Patienten „Hoch Compliant“ bei der Einnahme von Bioflorin, „Mittlere Compliance“ zeigten 13,37 % der Patienten.
 ** Sek. Endpunkt.

pie nicht zu beginnen (n = 8), Nebenwirkungen (n = 1), Kontrolle beim Facharzt (n = 1) sowie „nicht notwendig“ (n = 1) angegeben. Gründe für das Nichteinhalten des 2-Stundenabstandes waren laut Patientenangaben u.a. die fehlende Praktikabilität im Arbeitstag, das Nicht-Wissen um den notwendigen Abstand, Vergessen, zu wenig Zeit und frühes Schlafengehen.

Arzneimittelsicherheit

Im Rahmen der NIS kam es bei 8 Patienten (2,11 %) zu 9 Nebenwirkungen (Tab. 2), die in Zusammenhang mit der Einnahme von Bioflorin® standen. Berichte über AAD und gleichzeitige Bewertung des Arztes von Bioflorin® als „Sehr Gut“ oder „Gut“ wurden nicht als Unwirksamkeit von Bioflorin® gewertet (n = 17). In 3 Fällen wurde eine Unwirksamkeit von Bioflorin® beschrieben und als Folge eine AAD. In 2 Fällen erfolgte eine Überdosierung von Bioflorin®, ohne dass weitere Bioflorin®-assoziierte Nebenwirkungen auftraten.

Es traten keine schwerwiegenden Nebenwirkungen auf. Keine der Nebenwirkungen führten zu einem Abbruch der Bioflorin®-Behandlung.

■ Zusammenfassung

Diese Untersuchung wurde konzipiert als eine nicht-interventionelle (NIS), multizentrische, offene Studie bei Patienten, die Bioflorin® als Antibiotika Begleitmedikation erhalten haben. Geplant waren zwei Visiten pro Patient, diese sollten nach Ermessen des behandelnden Arztes stattfinden. An der NIS nahmen insgesamt 379 Patienten (156 männlich, 221 weiblich, 2 Geschlecht nicht bekannt) teil. Das mittlere Alter der Patienten betrug 35,30 Jahre, wobei der jüngste Patient 2 und der älteste 65 Jahre alt war.

Der Großteil der Patienten (rund 70 %) erhielt ein Antibiotikum zur Behandlung einer Infektion oder parasitären Erkrankung verschrieben. Die verordneten Antibiotika stammten vorwiegend aus der Klasse der Betalaktam-Antibiotika, Penicilline (59,38 %) sowie aus der Klasse der Makrolide, Lincosamide und Streptogramine (18,25 %). Alle Antibiotika wurden oral verabreicht. Dazu wurde begleitend Bioflorin® verordnet.

Zur Folgevisite 2 konnten 98,68 % der Patienten erfolgreich wieder kontaktiert werden und 61,21 % der Patienten retournierten einen Fragebogen zur Erfassung der Compliance. Die Compliance wurde sowohl durch Bewertung des Arztes als auch durch den Patientenfragebogen erfasst und verglichen. Nach Bewertung des Arztes waren 82,89 % der Patienten „Hoch Compliant“ bei der Einnahme von Bioflorin®. Nach

Selbstbewertung der Patienten lag der Anteil derjenigen mit einer Compliance ≥ 80 % bei 83,71 % in einem beinahe gleich hohen Prozentsatz. „Mittlere Compliance“ zeigten 15,38 % der Patienten laut Selbstbeurteilung und 13,37 % der Patienten nach Bewertung des Arztes. Die Angaben zu „Niedrige Compliance“ und „Non-Compliant“ liegen im unteren Prozentbereich um die 0 bis 2,14 %. Ein ähnliches Bild zeigt sich bei der Beurteilung der Compliance der Einnahme des Antibiotikums. Hier liegt die Compliance etwas höher (93,67 % der Patienten nach Selbsteinschätzung „Hoch Compliant“ und 95,45 % nach Bewertung des Arztes „Hoch Compliant“). Bioflorin® und Antibiotikum müssen in einem Abstand von mindestens 2 Stunden zueinander eingenommen werden. Die Compliance der Patienten bezüglich dieses Einnahmeabstandes liegt laut Arztangaben bei 79,89 % und laut Patientenangaben bei 88,72 %. Die Compliance wurde vom Arzt für Bioflorin® in 13,12 % der Fälle schlechter eingeschätzt, als der Patient sich selbst beurteilte. Ebenso schätzte der Arzt die Compliance bezüglich des Abstands der Einnahme von Bioflorin® und Antibiotikum in 12,95 % der Fälle schlechter ein als die Patientenselbstbeurteilung. Als häufigster Grund für Non-Compliance wurde „Vergessen der Einnahme“ bzw. „Vergessen des 2-Stunden-Abstandes“ genannt.

Die Beurteilung der Wirksamkeit von Bioflorin® fiel sehr positiv aus, die Wirksamkeit wurde überwiegend mit „Sehr gut“ (86,58 %) oder „Gut“ (11,78 %) beurteilt. Insgesamt trat bei 8 (2,11 %) Patienten mindestens eine NW während der gesamten Anwendungsdauer auf. Es gab insgesamt 9 Nebenwirkungen, die mit Bioflorin® assoziiert waren. In 3 Fällen wurde eine Unwirksamkeit von Bioflorin® beschrieben und als Folge eine Antibiotika-assoziierte Diarrhö. Im Verlauf der NIS traten keine schwerwiegenden Nebenwirkungen auf.

Redaktion: Mag. Harald Leitner

Literatur:

1. Reisinger EC et al. Antibiotika-assoziierte Diarrhoe. Dtsch Med Wochenschr 2004; 129 (suppl 2): S111–13.
2. Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. N Engl J Med 2002; 346: 334–9.
3. Högenauer C et al. Mechanisms and management of antibiotic-associated diarrhea. Clin Infect Dis 1998; 27: 702–10.
4. Hempel S et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2012; 307: 1959–69.
5. Hammer HF. Grundlagen der Behandlung mit probiotischen Arzneimitteln. Diplomfortbildung - die Punkte 2015:3-4

6. D'Souza AL et al. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis. Br Med J 2002; 324 (7350): 1361.
7. Fachinformation Bioflorin®, Stand 12.2014.
8. Wunderlich PE 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.
9. Franke GH, Jagla M, Reimer J, Haferkamp L, Türk T, Witke O. Erfassung von Medikamentencompliance bei erfolgreicher Nierentransplantation mit einer erweiterten Version des Morisky Scores – dem Essener Compliance Score (ECS) 20.03.2009. Verfügbar unter <http://www.franke-stendal.de/WS0809/Vortraege/GHF-Compliance-Vortrag-20-03-2009.pdf>

■ Conclusio

Die Therapie mit Bioflorin® hatte eine hohe Patientenakzeptanz und hohe Compliance sowohl bei der verordneten Einnahme als auch beim empfohlenen Abstand von 2 Stunden zwischen Einnahme von Bioflorin® und Antibiotikum. Gleichzeitig wird die Wirksamkeit von Bioflorin® von den Ärzten überwiegend sehr positiv beurteilt.

Korrespondenzadresse:

Ao. Univ.-Prof. Dr. Heinz Hammer
Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie
Universitätsklinik für Innere Medizin
Medizinische Universität Graz
A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15;
E-Mail: heinz.hammer@medunigraz.at

Für Sie gelesen

Zusammengefasst von Dr. H. Baminger

■ Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase-3 trial

Li J et al., *Lancet Oncol* 2015; 16: 619–29

Einleitung

Während der letzten Jahrzehnte ist die Inzidenz des kolorektalen Karzinoms (KRK) weltweit gestiegen [1]. Patienten mit einem metastasierenden KRK (mKRK) wird typischerweise eine Chemotherapie (Fluoropyrimidine plus Oxaliplatin oder Irinotecan) angeboten und sie erhalten biologische Wirkstoffe, die auf VEGF oder EGFR abzielen [2, 3].

Regorafenib ist ein oral verfügbarer, niedermolekularer Multikinaseinhibitor, der über die Hemmung verschiedener Kinasen (VEGFR, TIE2, KIT, RET, RAF-1, BRAF, PDGFR, FGFR) antitumoral und antiangiogenetisch wirkt [4]. In der internationalen randomisierten Phase-III-Studie CORRECT zeigte sich bei einer zusätzlichen Regorafenib-Monotherapie zur „Best Supportive Care“ versus Placebo plus „Best Supportive Care“ eine Verbesserung des Gesamtüberlebens (OS) bei Krankheitsprogression nach Standardbehandlung (HR: 0,77; 95 % CI: 0,64–0,94; $p = 0,0052$) [5].

Im Unterschied zur CORRECT-Studie wurde in die CONCUR-Studie eine rein asiatische Population einbezogen, um festzustellen, ob sich die positiven Ergebnisse der CORRECT-Studie auf eine solche Population mit mKRK übertragen lassen.

Methode

Die randomisierte, doppelt verblindete, placebokontrollierte Phase-III-Studie CONCUR untersuchte Regorafenib in 25 Zentren bei asiatischen Patienten, die älter als 18 Jahre alt und an progredientem mKRK erkrankt waren und mindestens zwei vorhergehende Therapielinien erhalten hatten oder die Stan-

dardtherapie nicht tolerierten [6]. Zu den Einschlusskriterien zählten weiters ein ECOG-Performance Status von 0 oder 1, eine Lebenserwartung von mindestens drei Monaten sowie adäquate Knochenmark-, Leber- und Nierenfunktionen.

Neben einer „Best Supportive Care“ erhielten die Patienten nach einer 2:1-Randomisierung entweder 160 mg Regorafenib ($n = 136$) oder Placebo ($n = 68$) jeweils an Tag 1 bis 21 in 28-tägigen Zyklen. Das mediane Patientenalter belief sich auf 57,5 bzw. 55,5 Jahre im Regorafenib- bzw. Placebo-Arm. Das Gesamtüberleben war als primärer Endpunkt definiert, sekundäre Endpunkte waren progressionsfreies Überleben (PFS), der Anteil der Patienten, die eine objektive „overall response“ erreichten, und der Anteil an Patienten, die eine Krankheitskontrolle erreichten. Die Daten wurden auf einer Intention-to-treat-Basis analysiert.

Ergebnisse

Von 243 gescreenten Patienten wurden 204 Patienten randomisiert entweder Regorafenib (136; 67 %) oder Placebo (68; 33 %) zugeordnet. Das mediane OS im Regorafenib-Arm war mit

8,8 (95 % CI: 7,3–9,8) vs. 6,3 Monaten (95 % CI: 4,8–7,6) unter Placebo signifikant länger (HR: 0,55; 95 % CI: 0,40–0,77; $p = 0,00016$). Auch für das PFS wurde mit 3,2 Monaten (95 % CI: 2,0–3,7) vs. 1,7 Monaten (95 % CI: 1,6–1,8) eine signifikante Verlängerung im Regorafenib-Arm gezeigt (HR: 0,31; 95 % CI: 0,22–0,44; $p < 0,0001$). Die Erkrankungskontrollrate (DCR) belief sich auf 51,5 vs. 7,4 Prozent ($p < 0,0001$). Zu einem partiellen Ansprechen bzw. einer Krankheitsstabilisierung kam es bei 4,4 bzw. 45,6 Prozent der Patienten unter Regorafenib. Medikamentenbezogene Nebenwirkungen traten bei 132 von 136 Patienten (97 %) unter Regorafenib und bei 31 von 68 Patienten (46 %) unter Placebo auf. Die häufigsten $\geq$ Grad 3-Nebenwirkungen unter Regorafenib vs. Placebo waren Hand-Fuß-Hautreaktionen (16 % vs. 0 %), Hypertonie (11 % vs. 3 %), Hyperbilirubinämie (7 % vs. 1 %), Hypophosphatämie (7 % vs. 0 %), makulopapulöser Hautausschlag (4 % vs. 0 %) sowie erhöhte Laborwerte für Alanin-Aminotransferase (7 % vs. 0 %), Aspartat-Aminotransferase (6 % vs. 0 %) und Lipase (4 vs. 1 %).

Diskussion

Die vorliegende Studie CONCUR ist die zweite Phase III-Studie, welche einen OS-Benefit unter einer Regorafenib-Behandlung bei Patienten mit mKRK, bei welchen die bisherige Standardbehandlung fehlschlug, zeigt. Für diese Population existieren nur wenige

Tabelle 1: Phase-III-Studien CONCUR vs. CORRECT (mod. nach [5, 6])

	CONCUR*	CORRECT*
n	204	760
Gesamtüberleben (in Mo)	8,8 vs 6,3	6,4 vs 5,0
HR (95 % CI)	0,55 (0,395–0,765)	0,79 (0,66–0,94)
p	< 0,0002	< 0,0038
progressionsfreies Überleben (in Mo)	3,2 vs 1,7	1,9 vs 1,7
HR (95 % CI)	0,311 (0,222–0,435)	0,49 (0,42–0,58)
p	< 0,0001	< 0,0001
Erkrankungskontrollrate (in %)	51,5 vs. 7,4	41,0 vs. 14,9
p	< 0,0001	< 0,000001

* jeweils Regorafenib vs. Placebo + Best Supportive Care; Mo = Monate

Behandlungsoptionen. Der aufgezeigte Benefit von Regorafenib bei CONCUR ist konsistent mit den Ergebnissen bei der großteils nicht-asiatischen Population bei der Phase III-Studie CORRECT [5, 1] (Tabelle 1). Die Überlegenheit von Regorafenib gegenüber Placebo wurde durch die Analyse des OS, des PFS, der Krankheitskontrollrate und der Tumorresponse bestätigt.

Die vorliegenden neuen Daten untermauern somit den Stellenwert von Regorafenib als wichtige Therapieoption für Patienten mit progredienter Erkan-

kung nach einer bisherigen Standardbehandlung.

Literatur:

- Center MM, Jemal A, Ward E. International trends in colorectal cancer incidence rates. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 1688–94.
- Ku G, Tan IB, Yau T et al. Management of colon cancer: resource-stratified guidelines from the Asian Oncology Summit 2012. *Lancet Oncol* 2012; 13: e470–81.
- Hyodo I, Suzuki H, Takahashi K et al. Present status and perspectives of colorectal cancer in Asia: Colorectal Cancer Working Group report in 30th Asia-Pacific Cancer Conference. *Jpn J Clin Oncol* 2010; 40 (suppl 1): i38–43.
- Wilhelm SM, Dumas J, Adnane L et al. Regorafenib (BAY 73-4506): a new oral multikinase inhibitor of angiogenic, stromal and oncogenic receptor tyrosine kinases with potent pre-clinical antitumor activity. *Int J Cancer* 2011; 129: 245–55.

5. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013; 381: 303–12.

6. Li J, Qin S, Xu R, et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 619–29.

7. Yoshino T, Komatsu Y, Yamada Y et al. Randomized phase III trial of regorafenib in metastatic colorectal cancer: analysis of the CORRECT Japanese and non-Japanese subpopulations. *Invest New Drugs* 2015; 33: 740–50.

Fachkurzinformation siehe unten

Korrespondenzadresse:

Dr. Helmut Baminger

E-Mail: office@korrekturwerkstatt.at

Entgeltliche Einschaltung.
L.A.T.MKT08.2015.2742

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text und zum Inserat auf Seite 27

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; **Anwendungsgebiete:** 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 Antikoagulanzen 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 Posteriore 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 Stivarga 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. In klinischen Studien wurde bei der Behandlung mit Stivarga eine höhere Inzidenz einer HFHR, starker Veränderungen der Leberfunktionswerte und von Leberfunktionsstörungen bei asiatischen Patienten (insbesondere bei Japanern) im Vergleich zu Kaukasiern beobachtet. 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:** Keratoakanthom/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:** Mai 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



RECHTZEITIG BEHANDELN...



Zwei
Phase III
Studien
bei mCRC

...und die Reise
kann weitergehen.

STIVARGA® in der 3rd Line Therapie bei mCRC

- Leitlinien-Empfehlung nach zwei Vortherapien^{1,2}
- Effektivität belegt in zwei Phase-III-Studien^{3,4}
- Reduktion des Mortalitätsrisikos bis zu 45%^{3,4}

STIVARGA® – bei Progress oder Intoleranz gegenüber
den bisherigen Standardtherapien bei mCRC und GIST.

Stivarga®
(regorafenib) tablets

1 Schmol HJ et al. Ann Oncol 2012; 23: 2479–2516. 2 Van Cutsem et al, Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology 2014.
3 Grothey A et al. Lancet 2013; 381: 303–12. 4 Li J et al. Lancet Oncol 2015; 16: 619–29.

Pharma-News

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

Das **Original Pantoloc®** mit dem Wirkstoff Pantoprazol, das seit 20 Jahren auf dem österreichischen Markt verfügbar ist, zeichnet sich durch ein geringes Interaktionspotential aus und ist somit auch **bei multimorbiden Patienten einsetzbar**. Aufgrund der **initial hohen und konstanten Bioverfügbarkeit** profitieren Pantoloc®-Patienten von einem **raschen Wirkeintritt und einer langen Wirkdauer** [1, 2]. Die sehr kleine Tablette vergrößert den Einnahmekomfort und somit die Patienten-Compliance.

Die beiliegende Informationskarte gibt Ihnen einen Überblick zu den vielfältigen Anwendungsgebieten von Pantoloc®, wie z.B.:

- Refluxösophagitis* [1, 2],
- Vorbeugung der durch nichtselektive Antirheumatika (NSAR) induzierten Magengeschwüre bei Risikopatienten [1],
- Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre [2],
- Zollinger-Ellison-Syndrom [2] und
- andere Erkrankungen mit einer pathologischen Hypersekretion von Magensäure [2].

Literatur:

1. Fachinformation Pantoloc® 20 mg Filmtabletten, Stand Oktober 2014
2. Fachinformation Pantoloc® 40 mg Filmtabletten, Stand Oktober 2014

*auch bei Jugendlichen ab 12 Jahren

Sollte die Informationskarte nicht mehr vorhanden sein, können Sie die entsprechenden Unterlagen sowie weitere Informationen anfordern bei:



Takeda Pharma Ges.m.b.H
Mag. Gabriele Simader
Medical Manager
EURO PLAZA, Gebäude F
1120 Wien, Technologiestraße 5
E-Mail: gabriele.simader@takeda.com

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text und zum Inserat auf Seite 29

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Pantoloc 20 mg-Filmtabletten: Eine magensaftresistente Tablette enthält 20 mg Pantoprazol (als Natrium Sesquihydrat). Liste der sonstigen Bestandteile: Kern: Natriumcarbonat (wasserfrei), Mannitol (E421), Crospovidon, Povidon K 90, Calciumstearat. Überzug: Hypromellose, Povidon K 25, Titandioxid (E171), Gelbes Eisenoxid (E172), Propylenglycol, Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1), Polysorbat 80, Natriumdodecylsulfat, Triethylcitrat. Drucktinte: Schellack, Rotes Eisenoxid (E172), Schwarzes Eisenoxid (E172), Gelbes Eisenoxid (E172), Konzentrierte Ammoniak-Lösung. **Pantoloc 40 mg-Filmtabletten:** Eine magensaftresistente Tablette enthält 40 mg Pantoprazol (als Natrium Sesquihydrat). Liste der sonstigen Bestandteile: Kern: Natriumcarbonat, wasserfrei, Mannitol (E421), Crospovidon, Povidon K90, Calciumstearat. Überzug: Hypromellose, Povidon K25, Titandioxid (E171), Gelbes Eisenoxid (E172), Propylenglycol, Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1), Polysorbat 80, Natriumdodecylsulfat, Triethylcitrat. Drucktinte: Schellack, Rotes Eisenoxid (E172), Schwarzes Eisenoxid (E172), Gelbes Eisenoxid (E172), Konzentrierte Ammoniak-Lösung. **Anwendungsgebiete: Pantoloc 20 mg-Filmtabletten:** Pantoloc wird angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zur: symptomatischen Behandlung der gastro-ösophagealen Refluxkrankheit; Langzeitbehandlung und Rezidivprophylaxe bei Refluxösophagitis. Pantoloc wird angewendet bei Erwachsenen zur: 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:** Pantoloc wird angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren bei: Refluxösophagitis. Pantoloc wird angewendet bei Erwachsenen zur: Eradikation von H. pylori in Kombinationstherapie mit geeigneten Antibiotika bei Patienten mit durch H. pylori verursachten Ulcera. Behandlung von Magengeschwür und Zwölffingerdarmgeschwür. Behandlung von 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 in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **Pantoloc 40 mg-Filmtabletten:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, substituierte Benzimidazole, einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder gegen einen der Kombinationspartner. Pharmakotherapeutische Gruppe: Protonenpumpenhemmer. ATC-Code: A02BC02 Inhaber der Zulassung: Takeda Pharma Ges.m.b.H., EURO PLAZA, Gebäude F, Technologiestraße 5, A-1120 Wien Rezeptpflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Angaben zu Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. [07/15]

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



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. **GE-GENANZEIGEN:** 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*), Mitotan, 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, Astemizol, 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*), Mitotan, 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), Natriumstearatylfumarat. 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

BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: Humira 40 mg Injektionslösung im vorgefüllten Pen (Injektor, vorgefüllt/FertigPEN) **ZUSAMMENSETZUNG:** Jede Einzeldosis mit 0,8 ml des vorgefüllten Pens enthält 40 mg Adalimumab. Adalimumab ist ein rekombinanter humaner monoklonaler Antikörper, der in Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters exprimiert wird. **ANWENDUNGSGEBIETE:** Rheumatoide Arthritis: Humira ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur Behandlung der mäßigen bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die nur unzureichend auf krankheitsmodifizierende Antirheumatika einschließlich Methotrexat angesprochen haben. Behandlung der schweren, aktiven und progressiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit Methotrexat behandelt worden sind. Humira kann im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat, oder wenn die weitere Behandlung mit Methotrexat nicht sinnvoll ist, als Monotherapie angewendet werden. Humira reduziert in Kombination mit Methotrexat das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Gelenkschädigungen und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit. Juvenile idiopathische Arthritis: Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis: Humira ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis bei Patienten ab dem Alter von 2 Jahren, die nur unzureichend auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) angesprochen haben. Humira kann im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat, oder wenn die weitere Behandlung mit Methotrexat nicht sinnvoll ist, als Monotherapie angewendet werden. Bei Patienten, die jünger als 2 Jahre sind, wurde Humira nicht untersucht. Enthesitis-assoziierte Arthritis: Humira ist zur Behandlung der aktiven Enthesitis-assoziierten Arthritis bei Patienten indiziert, die 6 Jahre und älter sind und die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben. Axiale Spondyloarthritis: Ankylosierende Spondylitis (AS): Humira ist indiziert zur Behandlung der schweren aktiven ankylosierenden Spondylitis bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben. Axiale Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS: Humira ist indiziert zur Behandlung der schweren axialen Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS, aber mit objektiven Anzeichen der Entzündung durch erhöhtes CRP und/oder MRT, bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf nicht-steroidale Antirheumatika angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber diesen vorliegt. Psoriasis Arthritis: Humira ist indiziert zur Behandlung der aktiven und progressiven Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica) bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf eine vorherige Basistherapie angesprochen haben. Humira reduziert das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Schädigungen der peripheren Gelenke bei Patienten mit polyartikulären symmetrischen Subtypen der Erkrankung und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit. Psoriasis: Humira ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA, nicht angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie vorliegt. Morbus Crohn: Humira ist indiziert zur Behandlung des mittelschweren bis schweren, aktiven Morbus Crohn bei erwachsenen Patienten, die trotz einer vollständigen und adäquaten Therapie mit einem Glukokortikoid und/oder einem Immunsuppressivum nicht ausreichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist. Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen: Humira ist indiziert zur Behandlung des schweren, aktiven Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen (ab dem Alter von 6 Jahren), die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie, einschließlich primärer Ernährungstherapie, einem Glukokortikoid und einem Immunsuppressivum, angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist. Colitis ulcerosa: Humira ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf die konventionelle Therapie, einschließlich Glukokortikoide und 6-Mercaptopurin (6-MP) oder Azathioprin (AZA), unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegen eine solche Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist. **GE-GENANZEIGEN:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Aktive Tuberkulose oder andere schwere Infektionen wie Sepsis und opportunistische Infektionen, mäßige bis schwere Herzinsuffizienz (NYHA Klasse III/IV). **SONSTIGE BESTANDTEILE:** Mannitol (Ph. Eur.), Citronensäure-Monohydrat, Natriumcitrat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke **NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS:** AbbVie Ltd, Maidenhead, SL6 4XE, Vereinigtes Königreich **VERTRETUNG DES ZULASSUNGSINHABERS IN ÖSTERREICH:** AbbVie GmbH, Wien **VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT:** nR, apothekenpflichtig. **PHARMAKOTHERAPEUTISCHE GRUPPE:** Selektive Immunsuppressiva. ATC-Code: L04AB04 **Informationen zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** **STAND DER INFORMATION:** 09/2014

Buchbesprechung

■ Hämatopoetische Stammzellen – Grundlagen und klinische Einsatzgebiete

Herausgeber: W. Herr / M. Theobald / G. Ehninger / H. Einsele / R. G. Meyer. **Erschienen 2015 im Deutschen Ärzteverlag. 31 Abbildungen, 50 Tabellen, XXI + 333 Seiten. ISBN 978-3-7691-0584-1. Preis:** € (D) 79,99 / € (A) 82,20

Hämatopoetische Stammzellen sind dadurch charakterisiert, dass sie den Ausgangspunkt für die gesamte Zellneubildung des Blutes und der Zellen des Immunsystems darstellen.

In den letzten Jahrzehnten haben die wissenschaftlichen Erkenntnisse um diese am besten charakterisierten Stammzellen des Menschen beträchtlich zugenommen. Es liegen gegenwärtig bereits spezifische Standards für die Indikation und Durchführung von Stammzell-Transplantation bei vielen hämatologischen und einigen nichthämatologischen Erkrankungen vor. Die Therapieform der Stammzell-Transplantation ist mittlerweile in der klinischen Praxis fest etabliert.

Über die Hämatologie hinausgehend wird derzeit in unterschiedlichen Bereichen der Grundlagenforschung, aber auch in vielen klinischen Disziplinen einschl. der Neurologie und Kardiologie, im Rahmen experimenteller Versuche als auch in frühen Phasen klinischer Studien sehr intensiv gearbeitet. Aus diesem Blickwinkel stellt das vorliegende Buch eine gute Übersicht für Ärzte und Wissenschaftler unterschiedlicher Fachgebiete dar, die sich Basiswissen auf dem Gebiet der Stammzellen aneignen wollen.

Das vorliegende Buch spannt inhaltlich einen weiten Bogen: Beginnend bei den wissenschaftlichen Grundlagen über die Prinzipien, Wirkmechanismen und Komplikationen der autologen und allogenen Stammzell-Transplantation, bis hin zu immunologischen Verfahren zur Therapieoptimierung der allogenen Stammzell-Transplantation. Abschließend werden in einer klinisch orientierten Darstellung die Einsatzgebiete der Stammzell-Transplantationsverfahren für unterschiedliche Erkrankungen getrennt diskutiert. Es werden dabei erkrankungstypische Besonderheiten und klinisch relevante Standards dargestellt.

Es wird zwar versucht, mittels einzelner Abbildungen die Darstellung anschaulicher zu gestalten, wobei die bearbeitete, sehr komplexe Materie durchaus mehr Tabellen, Abbildungen und „Fact-Boxes“ zur Verbesserung der Übersichtlichkeit vertragen würde.

Die wesentlichen aktuellen Literaturhinweise sind am Ende jedes Kapitels dargestellt.

Zusammenfassend ist den Autoren des Buches dafür zu gratulieren, dass es ihnen gelungen ist, eine so komplexe Materie in einer kompakten Weise zusammenzufassen, die eine Basislektüre nicht nur für Hämatologen darstellt, sondern sich auch an Studierende, Wissenschaftler und Ärzte unterschiedlicher Fachdisziplinen richtet, die an der Versorgung von Patienten vor und nach Stammzell-Transplantation beteiligt sind.

Korrespondenzadresse:

Prim. Univ. Prof. Dr. J. Auer

Krankenhaus St. Josef

Abteilung für Innere Medizin I mit Kardiologie
und Interne Intensivmedizin

A-5280 Braunau, Ringstrasse 60

E-mail: johann.auer@khbr.at



**Nun kann ich mich
wieder voll und ganz
meiner Familie widmen.***

**Dadurch werden
wichtige Momente nicht
mehr zunichte gemacht.^{2,3,*}**

**Ich muss nicht mehr ständig
auf die Toilette verschwinden.¹**



HUMIRA® – Ein vertrauter Weg bei Colitis Ulcerosa

Referenzen:

¹ Sandborn WJ et al. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17(S2):S4 ² Rubin DT et al. *Dig Dis Sci* 2010; 55:1044-52
³ Sandborn WJ et al. *Gastroenterology* 2011; 140(5):S-263. *Der Therapieerfolg kann individuell variieren.

Fachkurzinformation auf Seite 30.

abbvie

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.

 **Entyvio®**
vedolizumab



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