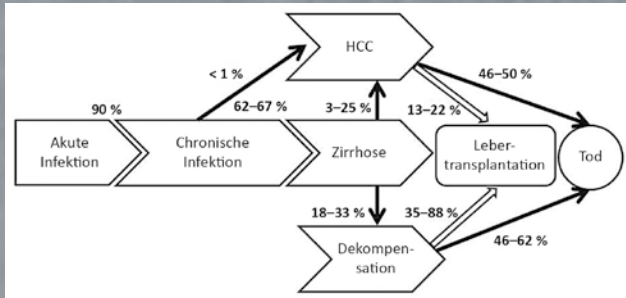


Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes



Kollagenkolitis nach vorangegangener leukozytoklastischer Vaskulitis im Kolon

D. Höflmayer et al.

Aktuelles Management der Hepatitis Delta

A. Wranke, S. Hardtke, H. Wedemeyer

RUBRIKEN

Aktuelle Bilder:

**Pseudomyxoma peritonei als Zufallsbefund
bei einer Hernien-Operation**

Für Sie gelesen

Pharma-News

Österreichische Gesellschaft
für Gastroenterologie und
Hepatologie

www.oeggh.at



ÖGGH

Österreichische Gesellschaft
für Chirurgische Onkologie

www.aco-asso.at

ACOASSO
Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology

www.kup.at/gastroenterologie

Indexed in EMBASE/Compendex, Geobase
and Scopus

Member of the



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

BE THE ONE

DER DIE WELT AUF EINE EINFACHE FORMEL BRINGT

HARVONI® – 1 TABLETTE/TAG ^{1,a}



Fachkurzinformation siehe Seite 29

Albert Einstein

Albert Einstein used with permission of the HUG/GreenLight.

HAR/AT/15-10/MI/1861
Erstellungsdatum: Oktober 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.

1. Fachinformation HARVONI®, Stand Juni 2015

Inhalt

Editorial	5
M. Peck-Radosavljevic	
Kollagenkolitis nach vorangegangener leukozytoklastischer Vaskulitis im Kolon	7
D. Höflmayer, L. Dzirlo, E. Schartner, E.-M. Müller-Knespel, I. Haunold, M. Dawid, D. Stanek-Kalchhauser, P. Weiss, M. Klimpfinger	
Aktuelles Management der Hepatitis Delta	11
A. Wranke, S. Hardtke, H. Wedemeyer	
RUBRIKEN	
Aktuelle Bilder:	
Pseudomyxoma peritonei als Zufallsbefund bei einer Hernien-Operation	18
W. Schima, D. Reinwald-Jaksche, T. Bachleitner-Hofmann, H. Regele	
Für Sie gelesen	22
Pharma-News	24
Hinweise für Autoren	31

Titelbild: Krankheitsverlauf der Hepatitis Delta-Infektion – Zusammenfassung der Langzeitstudien von Buti, Niro und Romeo [26–28]. Aus A. Wranke et al. Aktuelles Management der Hepatitis Delta

Lösung von Seite 10: 1a und c, 2a und b, 3a und b
Lösung von Seite 15: 1b, 2d, 3a, 4b

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.

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 Aushelung der HCV-Infektion erreicht wird.^{3,4} ** Proteaseinhibitoren (Boceprevir oder Telaprevir); *** ausgenommen bei Genotyp 3 siehe Fachinformation; # Antivirale Aktivität wurde gezeigt bei Genotyp 1–6 in vitro und bei Genotyp 1–4 in vivo

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

FACHKURZINFORMATION: Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8. der Fachinformation. **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). **Zur spezifischen Aktivität gegen die verschiedenen HCV-Genotypen, siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation.** **GEGENSEITIGE WECHSELWIRKUNGEN:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **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 **Vertriebspartner:** Bristol-Myers Squibb GmbH, Wien, Tel: + 43 1 60 14 30 **VERSCHEIDENHEIT/APOTHEKENPFLICHT:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Stand:** 06/2015 **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.**

Editorial

Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen!

Im letzten Heft des Journals im Jahr 2015 beschäftigen wir uns einerseits mit einem Fall einer Kollagenkolitis im Anschluß an eine leukozytoklastische Vaskulitis des Darms. Dies ist eine Rarität, deren Mechanismus auch in dem Fall im Heft hier nicht geklärt ist. Allerdings zeigt der Fall sehr klar auf, dass sowohl Koloskopie als auch routinemässige Biopsien dabei in der Abklärung des chronischen Durchfalles unerlässlich sind, auch wenn zumeist nicht die Diagnose einer Kollagenkolitis am Ende zu erheben ist.

Andererseits präsentieren wir hier einen ausgezeichneten Review über die Hepatitis D von der Gruppe, welche sich derzeit in Europa am intensivsten mit der Klinik dieser Erkrankung beschäftigt. Heiner Wedemeyer und Kollegen weisen zurecht auf die Wichtigkeit und zugleich auf die eingeschränkten therapeutischen Optionen dieser chronischen Virusinfektion hin und zeigen auch auf, dass es sehr wichtig wäre, alle Patienten mit chronischer Hepatitis B auch auf das Vorliegen eines HDV-Antikörpers hin zu untersuchen.

Ich wünsche Ihnen viel Spaß bei der Lektüre und entspannende Feiertage sowie alles Gute für das kommende Jahr!

Ihr

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



Univ.-Prof. Dr. Markus Peck-Radosavljevic

Herausgeber: Markus Peck-Radosavljevic, Wien

Redaktion:

Arnulf Ferlitsch, Wien
(Associate Editor)

Schriftleitung:

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

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

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

Wissenschaftlicher Beirat:

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

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

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

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



Science For A Better Life

Evidenz. Erfahrung. Effektivität.



Kollagenkolitis nach vorangegangener leukozytoklastischer Vaskulitis im Kolon

D. Höflmayer¹, L. Dzirio², E. Schartner², E.-M. Müller-Knespel², I. Haunold³, M. Dawid⁴, D. Stanek-Kalchhauser⁵, P. Weiss², M. Klimpfinger¹

Kurzfassung: Wir beschreiben den Fall einer 59-jährigen Patientin mit chronischen, teilweise blutigen Durchfällen. Die initiale Koloskopie zeigte längliche Ulzerationen, die Biopsien eine unspezifische chronische Entzündung der Schleimhaut. Acht Wochen später entwickelte die Patientin eine schmerzlose palpable Purpura der unteren Extremitäten. Die histologische Untersuchung dieser Veränderungen ergab eine leukozytoklastische Vaskulitis der Haut. Daraufhin erfolgte eine Konsiliarbegutachtung der Biopsien aus dem Dickdarm, die schließlich ebenfalls Veränderungen passend zu einer leukozytoklastischen Vaskulitis des Darmes erbrachten. Eine zugrunde liegende Erkrankung konnte in der daraufhin erfolgten Abklärung nicht gefunden werden.

Nach einem beschwerdefreien 10-monatigen Intervall wurde die Patientin mit chronisch wässrigen Durchfällen erneut vorstellig. Die Koloskopie erbrachte einen Normalbefund, die Biopsien zeigten jedoch ein dichtes eosinophiles, subepitheliales Band, gering erhöhte intraepitheliale Lymphozyten und eine verminderte Anzahl oberflächlicher Becherzellen – passend zum Bild einer Kollagenkolitis. Nach unserem Wissen wurde das

Auftreten einer Kollagenkolitis mit einer vorangegangenen leukozytoklastischen Vaskulitis im Dickdarm bislang nicht beschrieben. Zudem demonstriert unser Fall die Wichtigkeit einer engen Zusammenarbeit und Kommunikation zwischen Klinik und Pathologie, um zur korrekten Diagnose zu gelangen.

Schlüsselwörter: Leukozytoklastische Vaskulitis, gastrointestinale Vaskulitis, Kollagenkolitis

Abstract: Collagenous Colitis After Leukocytoclastic Vasculitis in the Colon. We present a case of a 59-year-old female patient suffering from chronic, intermittently bloody diarrhoea. Endoscopy showed longitudinal ulcerations of the colon mucosa, biopsies showed unspecific chronic inflammation. Eight weeks after onset of gastrointestinal symptoms, the patient developed painless palpable purpura of the lower extremities. Histological examination revealed a leukocytoclastic vasculitis of the skin, which prompted consultation review of the colon biopsies, where leukocytoclastic vasculitis could be demonstrat-

ed on close examination. Detailed clinical work-up did not reveal any underlying disease.

After an interval of more than 10 months without symptoms, the patient developed once again chronic watery diarrhoea. Endoscopy was normal, however, biopsies showed a dense homogenous eosinophilic band below the epithelial cells, slightly increased intraepithelial lymphocytes, and a reduced number of superficial goblet cells, consistent with collagenous colitis. To the best of our knowledge, the development of leukocytoclastic vasculitis in the colon followed by development of collagenous colitis has not been reported so far. In addition, our case illustrates that close clinical-pathological correlation is essential in order to establish the correct diagnosis, because only the consultation review of the first colon biopsies after the skin lesions were diagnosed as leukocytoclastic vasculitis and led to the correct diagnosis of a gastrointestinal manifestation of leukocytoclastic vasculitis in the colon. **J Gastroenterol Hepatol Erkr 2015; 13 (4): 7–10.**

Key words: leukocytoclastic vasculitis, intestinal vasculitis, collagenous colitis

■ Einleitung

Eine gastrointestinale Manifestation einer leukozytoklastischen Vaskulitis kann eine diagnostische Herausforderung darstellen, insbesondere wenn charakteristische Hautmanifestationen zum Zeitpunkt der gastrointestinalen Symptome fehlen.

Chronisch rezidivierende, wässrige Durchfälle können ihre Ursache in einer mikroskopischen Kolitis haben. Ein normaler Endoskopiebefund ist hierfür richtungsweisend. Biopsien aus mehreren Teilen des Dickdarms können sodann das Bild einer lymphozytären Kolitis oder Kollagenkolitis zeigen, wobei letztere histologisch durch eine reduzierte Anzahl der Becherzellen, eine erhöhte Zahl intraepithelialer Lymphozyten und ein breites eosinophiles Band subepithelial charakterisiert ist.

Wir berichten über den Fall einer Patientin mit Kollagenkolitis, welcher einige Monate zuvor eine Manifestation einer leukozytoklastischen Vaskulitis im Kolon vorausgegangen war.

■ Fallbericht

Wir berichten über eine 59-jährige Patientin, welche über einen Zeitraum von 6 Wochen unter chronischen, teilweise blutigen Durchfällen und Gewichtsverlust litt und dies ohne auffällige Krankheitsgeschichte oder Medikamentenanamnese [1]. Die damals durchgeführte Koloskopie zeigte mehrere längliche Ulzerationen der Dickdarmschleimhaut. Die histologische Untersuchung der gewonnenen Biopsien zeigten ein Regeneratepithel und eine unspezifische chronische Entzündung. Obgleich die Stuhlkulturen für pathogene Keime negativ waren, wurde aufgrund der radiologischen Verdachtsdiagnose einer segmentalen Kolitis eine Antibiotikagabe initiiert. Stuhlfrequenz und -konsistenz normalisierten sich und der Zustand der Patientin besserte sich.

Acht Wochen nach Beginn der gastrointestinalen Symptome stellte sich die Patientin mit schmerzloser palpabler Purpura der beiden unteren Extremitäten vor. Biopsien der Hautläsionen zeigten das histologische Bild einer leukozytoklastischen Vaskulitis (Abb. 1). Daraufhin wurden die ursprünglichen Dickdarmbiopsien nochmals mit der spezifischen Fragestellung auf Vaskulitis konsiliarisch begutachtet. Tatsächlich konnten kleine subepitheliale Gefäße der Kolonmukosa mit akut entzündlicher Infiltration und fibrinoider Degeneration der Gefäßwand demonstriert werden (Abb. 2). Die Patientin wurde in der Folge medizinisch detailliert abgeklärt, es konnte jedoch kein Hinweis auf eine zugrunde liegende Systemerkrankung rheumatologischer bzw. onkologischer Natur oder auf eine allergische Genese der Vaskulitis gefunden werden. Die Hautläsionen wurden topisch behandelt, die Patienten be-

Eingelangt am 25. April 2014; angenommen nach Revision am 15. Mai 2015

Aus dem ¹Pathologisch-Bakteriologischen Institut, Sozialmedizinisches Zentrum Süd – Kaiser-Franz-Josef-Spital mit Gottfried von Preyer'schem Kinderspital, Wien; der ²III. Medizinischen Abteilung für Innere Medizin und Psychosomatik und der ³Chirurgischen Abteilung, Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern, Wien; der ⁴Dermatologischen Ambulanz, Sozialmedizinisches Zentrum Süd – Kaiser-Franz-Josef-Spital mit Gottfried von Preyer'schem Kinderspital, Wien und der ⁵II. Medizinischen Abteilung für Innere Medizin, Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern, Wien

Korrespondenzadresse: Dr. Doris Höflmayer, Pathologisch-Bakteriologisches Institut, Sozialmedizinisches Zentrum Süd – Kaiser-Franz-Josef-Spital mit Gottfried von Preyer'schem Kinderspital, A-1100 Wien, Kundratstraße 3; E-Mail: doris.hoeflmayer@wienkav.at

Das neue Gesicht der HCV-THERAPIE



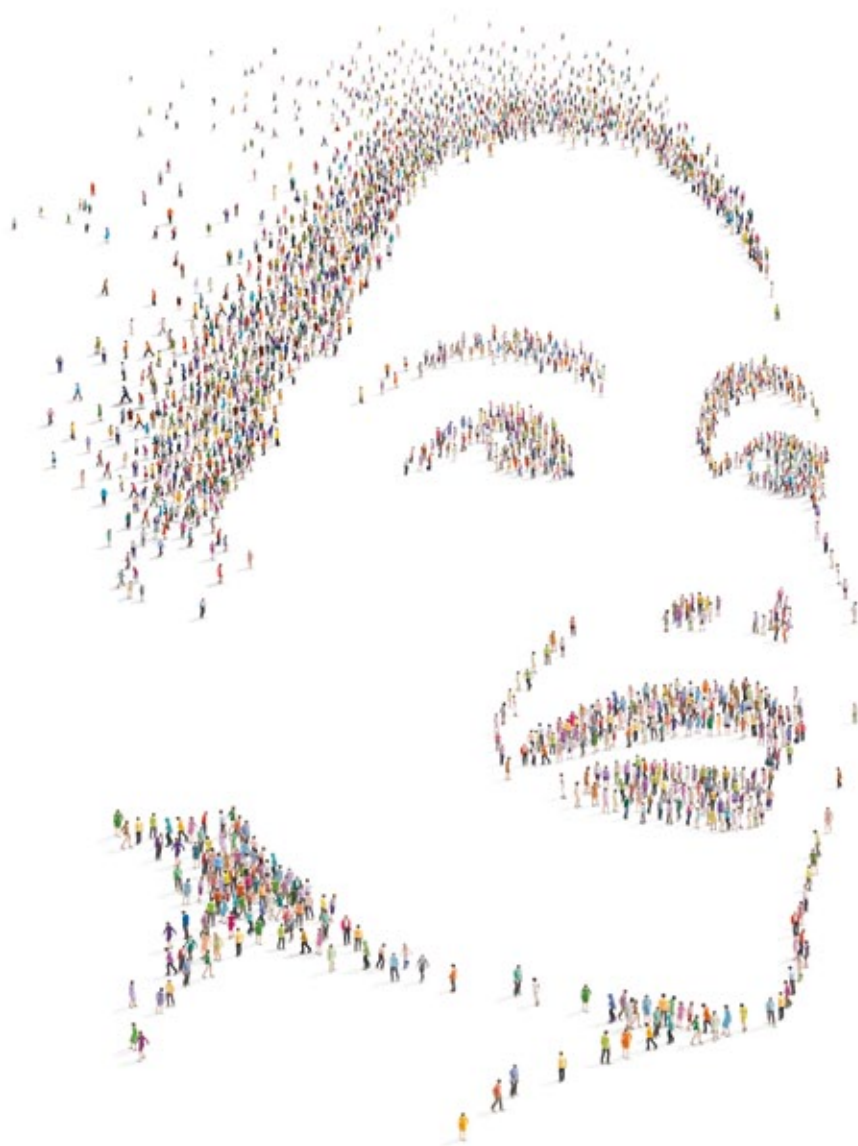
viekirax®

Ombitasvir/ Paritaprevir/
Ritonavir Filmtabletten



exviera®

Dasabuvir
Filmtabletten



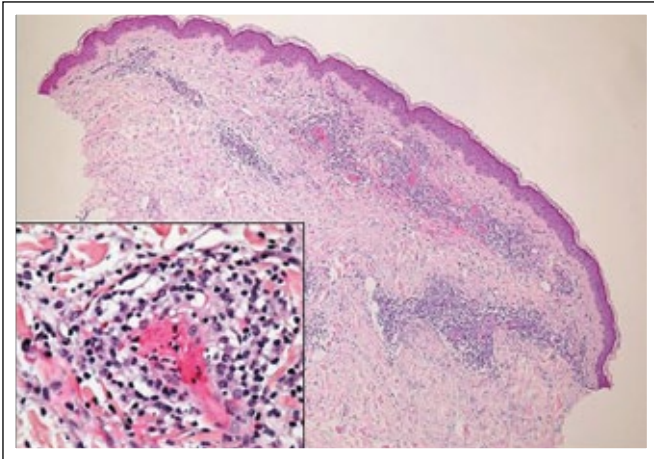


Abbildung 1: Biopsie der Haut mit mäßiger, chronischer, überwiegend perivaskulärer Dermatitis mit geringen Aktivitätszeichen und Erythrozytenextravasaten, vereinbar mit älterer Läsion einer leukozytoklastischen Vaskulitis. Hämatoxylin-Eosin-Färbung, Originalvergrößerung 40- bzw. 400-fach. (Nachdruck aus [1], mit Genehmigung des Thieme-Verlages)

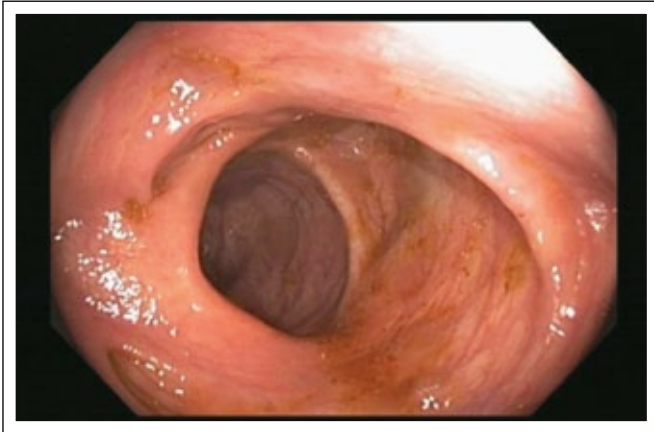


Abbildung 3: Endoskopisch normale Dickdarmschleimhaut.

nötigte zu keinem Zeitpunkt eine systemische spezifische Behandlung bezüglich der Vaskulitis, welche auf Haut und Kolon beschränkt blieb [1].

Nach mehr als 10-monatigem symptomfreiem Intervall entwickelte die Patientin erneut chronisch wässrige Durchfälle, begleitet von Bauchschmerzen während der Defäkation und einen Gewichtsverlust von 5 Kilogramm innerhalb von 2 Monaten. Die zur Abklärung durchgeführte Koloskopie zeigte diesmal keine endoskopisch fassbaren Veränderungen der Schleimhaut (Abb. 3). Mehrere Biopsien aus unterschiedlichen Segmenten des Kolons zeigten ein pathologisch verbreitertes, homogenes, eosinophiles Kollagenband unmittelbar unterhalb der Basalmembran, eine etwas erhöhte Anzahl intraepithelialer Lymphozyten und eine reduzierte Anzahl der Becherzellen (Abb. 4). Anhand dieser Befunde wurde die Diagnose einer Kollagenkolitis gestellt. Die Patientin erhielt nach Diagnosestellung orales Budesonid (beginnend mit einer Dosierung von 9 mg täglich). Die Symptome besserten sich, die Patientin stoppte die Einnahme der Medikamente selbständig und blieb bislang ohne weitere Symptome.

■ Diskussion

Es gibt nur eine kleine Anzahl an Fallberichten über die Mitbeteiligung des Gastrointestinaltrakts im Rahmen ei-

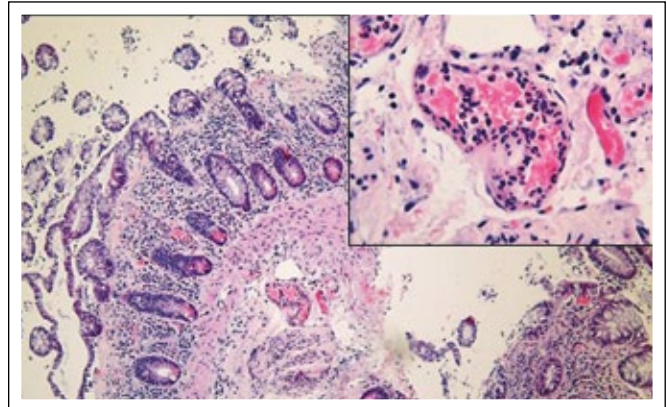


Abbildung 2: Kolonbiopsie mit Regeneratepithel und fokalen chronisch entzündlichen Infiltraten. Venöses Gefäß in der Submukosa mit Fibrin, Erythrozyten und neutrophilen Granulozyten im Lumen sowie stellenweise neutrophilen Granulozyten in der Gefäßwand. Hämatoxylin-Eosin-Färbung, Originalvergrößerung 40- bzw. 400-fach. **Anmerkung:** Eine Trichromfärbung konnte bei fehlendem Gewebematerial nicht durchgeführt werden. (Nachdruck aus [1], mit Genehmigung des Thieme-Verlages)

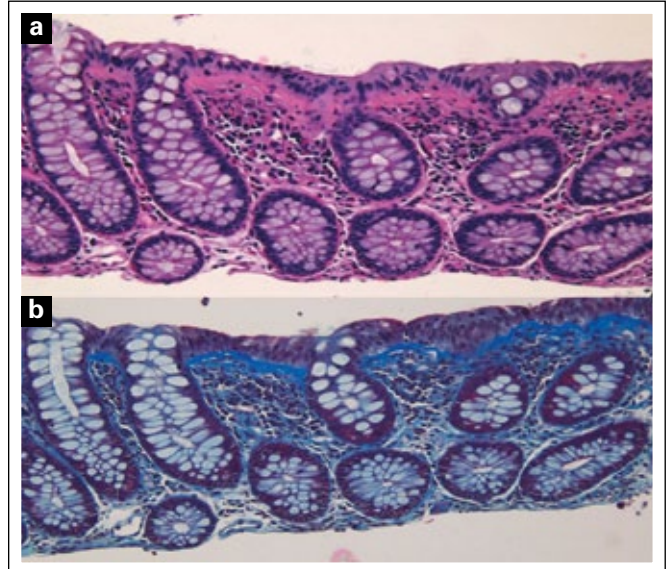


Abbildung 4: (a) Dickdarmschleimhaut mit breitem eosinophilem Band unterhalb der Basalmembran (Hämatoxylin-Eosin-Färbung, 200-fach vergrößert). (b) In der Trichromfärbung wird die kollagene Natur des Bandes deutlich (200-fach vergrößert).

ner leukozytoklastischen Vaskulitis ohne zugrunde liegende Systemerkrankung. Zudem ist es ungewöhnlich, dass die gastrointestinalen Symptome der kutanen Manifestation vorausgehen, wie in unserem Fall [2–4]. Die Kollagenkolitis wurde mit unterschiedlichen pathologischen Zuständen assoziiert, unter anderem mit entzündlichen Darmerkrankungen, Schilddrüsenerkrankungen, Bindegewbserkrankungen, Asthma, rheumatoider Arthritis und anderen immunologischen Störungen [5].

Eine Kollagenkolitis nach einer leukozytoklastischen Vaskulitis im Darm wurde unserem Wissen nach bislang in der Literatur noch nicht beschrieben. Ein Fallbericht beschreibt einen Patienten mit Polyarteriitis nodosa, der wässrige Diarrhöen entwickelte, koloskopiert und biopsiert wurde. Die histologische Untersuchung zeigte hier das Bild einer Kollagenkolitis. Ein weiterer Fallbericht beschreibt das gleichzeitige Vorhandensein einer Kollagenkolitis und einer lymphozytären Kolitis in einem Kolektomiepräparat mit einer lymphozytären Venulitis, wobei der Patient in diesem Fall aufgrund von rektalen

Blutungen ohne fassbare Blutungsquelle operiert worden war [6–7].

In unserem Fall ging die leukozytoklastische Vaskulitis der Kollagenkolitis um mehrere Monate voraus. Obgleich die Ätiologie beider Krankheitsbilder nicht bis ins letzte Detail geklärt ist, wird zumeist ein immunologischer Hintergrund diskutiert. Zudem ist im Rahmen chronisch entzündlicher Darmerkrankungen eine Assoziation mit Kollagenkolitis beschrieben worden [5]. Angesichts dessen, dass auch die leukozytoklastische Vaskulitis im Darm ein entzündliches Geschehen darstellt, erscheint es uns plausibel, die Kollagenkolitis im präsentierten Fall trotz großer zeitlicher Latenz als mögliche Folge der vorangegangenen Vaskulitis zu diskutieren.

Zusammenfassend präsentieren wir hier das vollständige Follow-up einer primären gastrointestinalen Manifestation einer leukozytoklastischen Vaskulitis mit nachfolgender Entwicklung einer Kollagenkolitis. Nach unserem Wissensstand wurde eine solche Assoziation bislang noch nicht beschrieben. Daneben demonstriert unser Fall die Wichtigkeit klinisch-pathologischer Korrelation und Kommunikation, da erst die Hautmanifestation der leukozytoklastischen Vaskulitis mit darauffolgender gezielter Suche in den ersten Kolonbiopsaten zur richtigen Diagnose einer leukozytoklastischen Vaskulitis im Dickdarm führte.

■ Relevanz für die Praxis und Fragen

- Präsentation zweier seltener Ursachen von chronisch wässriger Diarrhoe
- Betonung der Wichtigkeit enger klinisch-pathologischer Korrelation bereits erhobener und neu hinzugekommener Befunde
- Kommunikation der Endoskopiebefunde an den Pathologen

1. Welche Symptome und endoskopischen Befunde sind für die mikroskopische Kolitis typisch?

- a) Chronisch wässrige Diarrhoe
- b) Fieber
- c) Endoskopischer Normalbefund
- d) Segmentale Schleimhautulzerationen

2. Welche zwei Entitäten gehören zu der mikroskopischen Kolitis?

- a) Lymphozytäre Kolitis
- b) Kollagenkolitis
- c) Allergische Colitis
- d) Malakoplakie

3. Nennen Sie Beispiele, mit welchen Darmerkrankungen die Kollagenkolitis assoziiert sein kann:

- a) M. Crohn
- b) Colitis ulcerosa
- c) Mastozytose
- d) Infektion mit *Entamoeba histolytica*

Lösungen siehe Impressum

■ Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. Schartner E, Höflmayer D, Müller-Knespel EM, et al. [First manifestation of a leukocytoclastic vasculitis in the colon: case report and differential diagnostic aspects]. *Z Gastroenterol* 2013; 51: 37–42.
2. Vlahos K, Theodoropoulos GE, Lazaris A, et al. Isolated colonic leukocytoclastic vasculitis causing segmental megacolon: report of a rare case. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 167–71.
3. Stipic Markovic A, Pekic P, Schmidt S, et al. Small and large bowel manifestation of leukocytoclastic vasculitis. *Wien Klin Wochenschr* 2005; 117: 565–8.
4. Garcia-Porrúa C, Gutierrez-Duque O, Soto S, et al. Localized vasculitis of the gastrointestinal tract. *Semin Arthritis Rheum* 2006; 35: 403–6.
5. Chetty R, Govender D. Lymphocytic and collagenous colitis: an overview of so-called microscopic colitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9: 209–18.
6. Procopiou M, Egger JF, De Torrente A. Collagenous colitis and cutaneous polyarteritis nodosa in the same patient. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39: 89–92.
7. Arora DS, Mahmood T, Wyatt JL. Lymphocytic venulitis: an unusual association with microscopic colitis. *J Clin Pathol* 1999; 52: 303–4.

Dr. med. Doris Höflmayer

2000–2007 Medizinstudium an der Medizinischen Universität Wien, 2007 Promotion mit der Dissertation „Antisense Targeted Therapies in Solid Tumors“, 2008–2009 Assistenzärztin an der Universitätsklinik für Klinische Pharmakologie, 2010–2012 Turnusärztin für Allgemeinmedizin. Seit März 2012 Assistenzärztin in Facharztausbildung für Klinische Pathologie am Kaiser-Franz-Josef-Spital in Wien.



Aktuelles Management der Hepatitis Delta

A. Wranke, S. Hardtke, H. Wedemeyer

Kurzfassung: Das Hepatitis-Delta-Virus (HDV) ist das kleinste bekannte RNA-Virus, welches sich nur in Anwesenheit des „Hepatitis B surface antigenes“ (HBsAg) vermehren kann. Somit tritt eine HDV-Infektion ausschließlich zusammen mit einer Hepatitis B- (HBV-) Infektion auf. Von den weltweit ca. 250 Millionen HBV-Infizierten sind geschätzte 2–8 % koinfiziert. Während eine akute Koinfektion mit HDV bei 95 % der Patienten ausheilt, verlaufen Superinfektionen, auf eine bereits bestehende HBV-Infektion bei 90 % der Fälle chronisch. Eine chronische HDV-Infektion zeigte dabei den schwerwiegendsten Verlauf aller Hepatitisinfektionen.

HDV-infizierte Patienten entwickeln durchschnittlich schneller eine Zirrhose, erlangen früher Dekompensationen und weisen kürzere Überlebenszeiten auf. Ebenso ist das Risiko für die Ausbildung eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) erhöht. Als Prädiktionsmarker für einen schweren Verlauf kann sowohl der klinische Baseline-Event-Anticipation- (BEA-) Score als auch der anti-HDV-IgM-Status dienen. Die bislang einzige Behandlungsmöglichkeit besteht aus einer Interferon-basierenden Therapie. Diese wies sowohl einen antiviralen Effekt als auch ein verbessertes klinisches Outcome auf und führte zu

einer virologischen Ansprechrate von 25–47 %. Die Behandlung ist jedoch mit starken Nebenwirkungen verbunden. Zudem entwickelten über die Hälfte der Patienten nach dem Absetzen der Therapie HDV-RNA-Spätrezidive. Neue Therapieansätze wie HBV-Eintrittshemmer und Prenylierungs-Inhibitoren befinden sich derzeit in Phase 2-Studien. Die Behandlungsleitlinien sollten ebenfalls weiter evaluiert werden.

Schlüsselwörter: Hepatitis Delta, Virologie, Epidemiologie, Diagnose, Therapie

Abstract: Management of Hepatitis Delta – Current standards in diagnosis and treatment. The hepatitis delta virus (HDV) is the smallest of all known animal viruses. It can only exist with the help of the hepatitis B surface antigen (HBsAg). Therefore an infection with hepatitis delta appears solely in patients infected with the hepatitis B virus, either as simultaneous co-infection of both viruses or as superinfection of an already established HBV infection. From the worldwide 350 million HBV-infected patients, about 5% are considered to be coinfected with HDV. While coinfection presents an acute course of infection, which spontaneously recovered in

95% of patients, superinfection leads in 90% to chronicity, characterized as the most severe of all viral hepatitis infections.

Patients infected with HDV develop progressive cirrhosis, early hepatic decompensation and have shorter survival rates. Likewise the incidence of hepatocellular carcinoma (HCC) is increased. An easy to apply clinical score, the Baseline-Event-Anticipation- (BEA) Score, can help to identify patients with a more severe course. So far, interferon alpha seems to be the only treatment option with antiviral efficacy against HDV, as well as an improved clinical outcome. The more patient-friendly pegylated Interferon lead to an antiviral response in about 25–47% of patients. But this therapy is affected by side-effects. Furthermore, more than half of the patients relapse after end of therapy. Based on this, the risk-benefit ratio must be assessed and every patient needs to be periodically monitored. At present, alternative treatment options like prenylation inhibitors and HBV entry inhibitors are tested in early clinical trials. **J Gastroenterol Hepatol Erkr 2015; 13 (4): 11–7.**

Keywords: Hepatitis Delta, virology, epidemiology, diagnosis, therapy

■ Einleitung

Infektionen mit dem Hepatitis-Delta-Virus (HDV) stellen ein weltweit unterrepräsentiertes Problem dar. Trotz des schwerwiegenden Krankheitsbildes zählt die Detektion in vielen Kliniken nicht zur Routinediagnostik [1, 2].

Vermehrte Informationen zu Diagnose und Therapie sollten deshalb vorangetrieben werden. Das „Hepatitis Delta International Network“ (<http://hepatitis-delta.org>) stellt dabei den ersten Schritt in diese Richtung dar. Mithilfe der größten bisher angelegten HDV-Datenbank soll das klinische Verständnis der Erkrankung weiter erforscht werden. Dafür sind jedoch auch Kenntnisse über die Virologie und Pathogenese des Virus unumgänglich.

■ Virologie

1977 entdeckte Mario Rizzetto das HD-Virus in der Leber von Patienten mit einer fulminanten Hepatitis B- (HBV-) Infektion. In weiteren Studien konnte daraufhin gezeigt werden, dass das Hepatitis Delta-Virus das „Hepatitis B surface antigen“ (HBsAg) als Hüllprotein benötigt [3]. Das 36 nm große, defekte HD-Virion beinhaltet die HDV-RNA sowie eine klei-

ne (S-HDAg) und eine große Form (L-HDAg) des Delta-Antigens (HDAg), die unterschiedliche Funktionen im viralen Zyklus aufweisen. Das S-HDAg wird dabei für die Synthese virusspezifischer RNA benötigt, während das L-HDAg für den Zusammenbau („assembly“) der Viruspartikel zuständig ist. Beide Formen unterscheiden sich lediglich durch einen Basenaustausch an Position 196. Mit 1700 Nukleotiden ist das Genom das kleinste bekannte tierische Virus. Mittels eines einfachen viralen Zyklus sowie der Verwendung wirtseigener RNA-Polymerase und viruseigener Ribozymen kann das HDV replizieren und zirkuläre Moleküle herstellen [4]. HDV kodiert folglich, im Gegensatz zu HCV, HBV und HIV, nicht für seine eigenen Enzyme, sondern benötigt lediglich die Anwesenheit von Wirtsenzymen und S-HBsAg für eine vollständige Herstellung von Viruspartikel. Aus diesem Grund ist es schwer, Angriffsmöglichkeit einer antiviralen Therapie zu finden.

Weltweit wurden bislang insgesamt acht Genotypen des Hepatitis Delta-Virus gefunden, was auf eine hohe Variabilität des Genoms hindeutet. Am meisten verbreitet ist der Genotyp 1, mit hohen Prävalenzen vor allem in Europa und Nordamerika [5, 6]. Der Genotyp 2 wird hauptsächlich in Ost-Asien, der Genotyp 3 in Südamerika und der Genotyp 4 in Taiwan und Japan beschrieben, während die Genotypen 5–8 hauptsächlich in Afrika verbreitet sind [7].

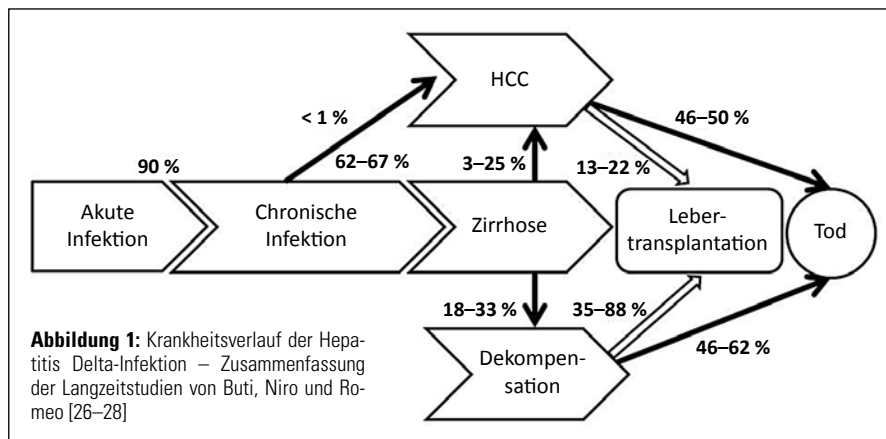
■ Epidemiologie

Von den weltweit ca. 250 Millionen HBsAg-positiven Patienten sind schätzungsweise 2–8 % zusätzlich mit HDV infiziert [8]. Somit existieren weltweit zwischen 15–20 Millio-

Eingelangt am 11.08.2015, angenommen nach Review am 22.09.2015

Aus der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover, Deutschland

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. Heiner Wedemeyer, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover, D-30625 Hannover, Carl-Neuberg-Straße 1, E-mail: Wedemeyer.Heiner@mh-hannover.de



nen HDV-Infizierte. Hochendemische Gebiete sind der Nahe Osten, der Mittelmeerraum, Zentralafrika und Südamerika [5, 9]. Andere Gebiete mit hohen Prävalenzen sind der Nordwesten Brasiliens, die Mongolei, Pakistan, spezifische Regionen in Afrika und Polynesien [10–15].

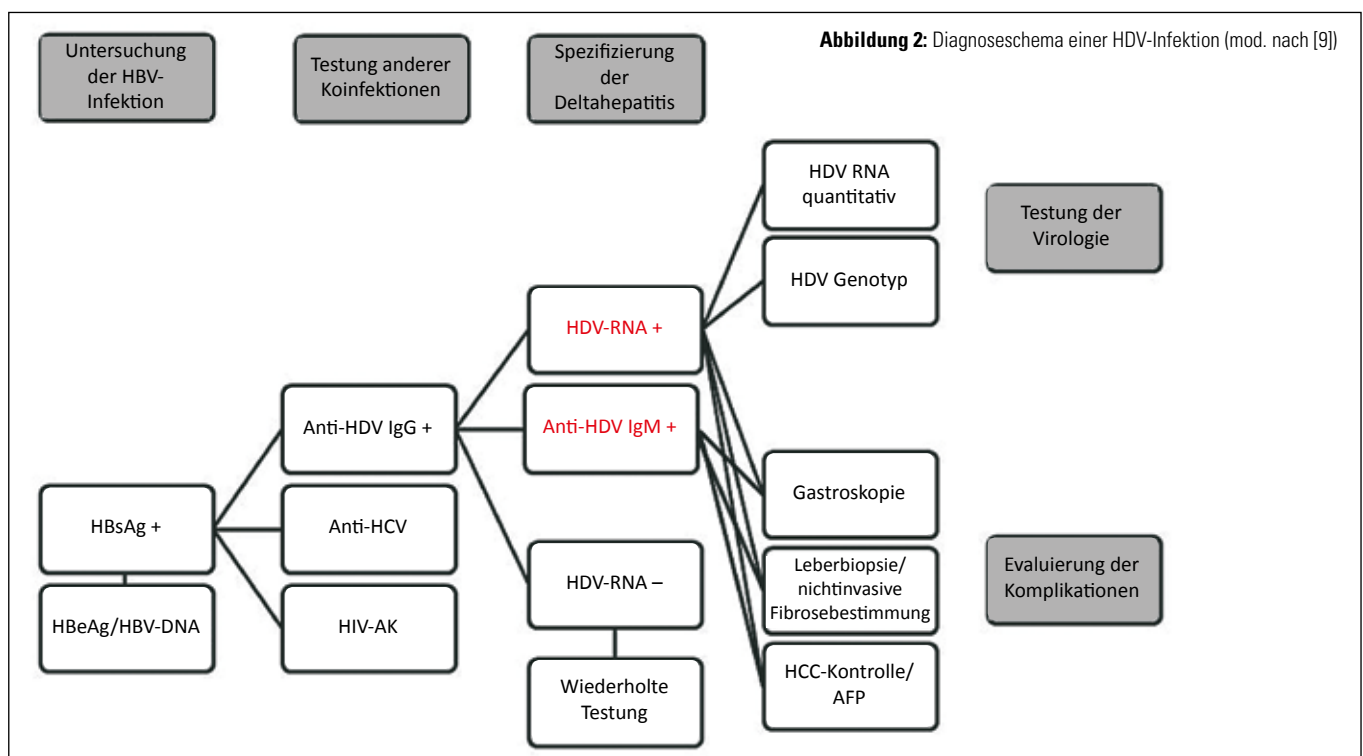
Präventionsprogramme gegen eine HBV-Infektion wie vor allem die Impfung und verbesserte Hygienemaßnahmen verzeichneten in den 1990er Jahren ebenfalls eine Reduktion der HDV-Prävalenz vor allem in Südeuropa, mit ehemals Prävalenzen von bis zu 20 % [16, 17]. Derzeit wird jedoch in Zentral- und Südeuropa ein erneuter Aufwärtstrend der HDV-Infektionen beobachtet. Studien in Deutschland, Italien, Frankreich und England berichten von HDV-Prävalenzen zwischen 8 und 12 % [1, 16, 18, 19]. Als Grund für den erneuten Anstieg wird in erster Linie die Einwanderung von Migranten aus hochendemischen Gebieten genannt [18, 20, 21]. In Deutschland sind mehr als 75 % der HDV-Infizierten Einwanderer und lediglich 19 % deutsche Staatsbürger [20]. Studien aus England, Frankreich und Italien berichten ähnliche Ergebnisse [1, 16, 19].

In den meisten Fällen infizierten sich diese Patienten im Kontakt mit Familienmitgliedern und weisen einen chronischen Krankheitsverlauf auf. Aus diesem Grund ist die Impfung aller Familienmitglieder gegen HBV als Präventionsmaßnahme unumgänglich [22]. Eine andere Risikogruppe stellen junge einheimische Drogenkonsumenten dar, die in ihrem Krankheitsverlauf eine schwere akute Hepatitis ausprägen [16, 20, 21]. Eine Studie aus den USA berichtete von 40-prozentigen anti-HDV-Prävalenzen in HBsAg positiven i.v.-Drogenkonsumenten [23]. Aufgrund der ähnlichen parenteralen Transmissionswege lassen sich nicht selten weitere Koinfektionen vorfinden: So konnten in 14,6 % der HBsAg-positiven HIV-Patienten ebenfalls anti-HDV-Antikörper nachgewiesen werden [24]. Ergebnisse aus Deutschland zeigten weiterhin, dass bis zu einem Drittel der HDV-Infizierten ebenfalls anti-HCV positiv sind [20]. Eine HDV-Infektion ist somit, trotz der Problematik in einigen Gebieten der Welt, eine seltene Erkrankung und seit November 2013 bzw. Januar 2014 sowohl von der FDA als auch der Europäischen Kommission als *Orphan Disease* deklariert worden.

Klinischer Verlauf

Akute HBV/HDV-Koinfektion

Eine akute Koinfektion von HBV und HDV ist in der heutigen Zeit, dank der effektiven Impfprogramme, selten vorzufinden. Nichtsdestotrotz wurden zahlreiche Ausbrüche dieser Form der Hepatitis weltweit berichtet [11, 25]. Heutzutage erkranken in erster Linie i.v.-Drogenkonsumenten akut. Glücklicherweise heilt die Koinfektion, im Gegensatz zur Superinfektion, bei bis zu 95 % der Patienten spontan aus [5]. Es muss jedoch



beachtet werden, dass es, verglichen mit HBV-Monoinfektionen, häufig zu einem fulminanten Verlauf der akuten Hepatitis kommt, der bis hin zu akutem Leberversagen und einhergehender Lebertransplantation reicht [25].

Chronische HDV-Infektion

Kann eine akute Infektion nicht ausheilen, wie es im Verlauf von 90 % der Superinfektionen der Fall ist, entwickelt sich eine chronische Hepatitis. Im Gegensatz zur chronischen HHBV-Monoinfektion ist diese geprägt von einer hohen Rate an schnell fortschreitender Fibrose, frühen hepatischen Dekompensationen sowie einer gesteigerten Rate an hepatozellulären Karzinomen (HCC) und einer höheren Wahrscheinlichkeit, lebertransplantiert zu werden [2, 26–28] (Abbildung 1). Eine Studie aus dem Südosten der Türkei zeigte exemplarisch, dass die Hälfte der dortigen Fälle von Zirrhosen und HCCs durch HDV bedingt sind [17]. In Taiwan wurden gar Überlebensraten von weniger als 50 % nach 15 Jahren bei Genotyp 1-Infektionen nachgewiesen [29]. Neueste Studien zeigten ähnliche Verläufe für Infektionen mit Genotyp 3, während Genotyp 2-Infektionen mit leichteren Verläufen assoziiert wurden [7, 10, 29]. Das vermehrte Auftreten von Leberzirrhosen zeigt sich dabei nicht nur bei HBV-Koinfektionen, sondern auch bei HIV-Koinfektionen [30]. Während einer Koinfektion werden verschiedenste Inhibitionsmuster der viralen Replikationen beobachtet. 70–90 % der Delta-Patienten sind HBeAg negativ und weisen eine unterdrückte HBV-Replikation auf [31]. Virale Dominanzen variieren jedoch im Verlauf, so dass ebenfalls erhöhte HBV-DNA-Werte nachgewiesen werden können [32–34]. In Triple-Infektionen mit HCV zeigten weniger als ein Fünftel der Delta-Patienten eine HCV-Replikation, womit auch bei diesen Patienten von einem unterdrückenden Effekt des HDV-Virus ausgegangen wird, der in einem Casereport bis hin zur Ausheilung der HCV-Infektion reichte [20, 35].

■ Diagnose (Abb. 2)

Alle Virushepatiden können durch die Anwesenheit spezifischer Oberflächenantigene und deren Antikörper voneinander unterschieden werden. Das Hepatitis Delta-Virus benötigt für die Infektion neuer Zellen die Anwesenheit des HBsAg. Alle HBsAg-positiven Patienten sollten deshalb auf anti-HDV-IgG getestet werden. Hierbei ist zu beachten, dass diese im Langzeitverlauf negativeren können. In der Mehrheit der Patienten persistieren die Antikörper jedoch, selbst nach Ausheilung oder Lebertransplantation [36]. Bei einem positiven Testergebnis sollte zur Bestätigung einer aktiven Infektion die HDV-RNA bestimmt werden. Aufgrund der fluktuierenden Viruslast wird bei negativer HDV-RNA-Testung eine erneute Testung empfohlen. Die quantitative Testung stellt einen Zugewinn an Erkenntnis dar, da die Höhe der HDV-RNA möglicherweise im Langzeitverlauf mit Zirrhose und HCC assoziiert ist, sowie mit Leberenzymen und histologischen Markern korreliert [10, 37, 38]. Bei positivem Antikörper- und PCR-Ergebnis ist die Evaluierung des Lebergradings und -stagings sowie der Ausschluss eines HCC indiziert. HDV-RNA sollte ebenfalls unter Therapie bestimmt werden, um damit das Therapieansprechen zu kennzeichnen und mögliche Therapieversager schnellstmöglich zu detektieren [39]. Therapiestopp-Regeln in Bezug auf den Abfall der HDV-RNA sind derzeit in Erprobung. Die hohe Variabilität innerhalb des Genoms er-

schwert jedoch die exakte Detektion [40]. Um die Unstimmigkeiten der verschiedenen Verfahren zu begleichen und einen Vergleich zu gewährleisten, wird derzeit von der WHO ein standardisiertes Verfahren zur Detektion von HDV-RNA etabliert [41–43].

Bei RNA-negativen Patienten kann die Detektion von anti-HDV-IgM mittels ELISA eine HDV-Infektion diagnostizieren. Anti-HDV-IgM-Level fallen bei einer selbstlimitierten Hepatitis Delta und bei Therapieerfolg schnell ab und persistieren bei chronisch Infizierten [36]. Die Mehrheit der Patienten weist dabei positive anti-HDV-IgM-Titer auf. Sind jedoch bei einer chronischen Infektion keine anti-HDV-IgM-Titer mehr nachweisbar, entwickeln die Patienten mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit keine leberbedingten Endpunkte. Dementsprechend ist anti-HDV-IgM ein leicht zu testender, kostengünstiger Parameter, der einen entzündlichen Verlauf der Delta-Hepatitis kennzeichnet und darüber hinaus Patienten mit einem schweren Verlauf identifiziert [44]. Zusätzlich kann der Baseline-Event-Anticipations- (BEA-) Score zwischen drei verschiedenen Schweregraden differenzieren. Routineparameter wie Alter über 40 Jahre, männliches Geschlecht, mediterranes Geburtsland, niedrige Thrombozyten sowie hohe INR- und Bilirubin-Werte dienen dabei der Kategorisierung der Risikogruppen [45].

Ebenfalls sollten serologische Marker der HBV-Infektion bestimmt werden. Der HBeAg-Status ist bei 10–20 % der Koinfizierten positiv. Desweiteren sollten die quantitativen Werte von HBsAg, vor allem bei Patienten unter Therapie, bestimmt werden. Diese korrelieren sowohl mit HDV-RNA als auch mit der Entzündlichkeit der Leberhistologie [38]. Eine Negativierung stellt den primären Endpunkt einer antiviralen Therapie dar [46]. Der Nachweis von HBV-DNA kann negativ ausfallen, da diese in allen Phasen der HBV/HDV-Koinfektion unterdrückt sein kann [31]. Nichtsdestotrotz sollte diese quantifiziert werden. Eine hohe Viruslast stellt bei Monoinfektionen einen wichtigen Prädiktor für eine Progression dar und sollte ab HBV-DNA-Werten von > 2000 IU/ml mittels einer Nukleotid/Nukleosidanaloga-basierten Therapie behandelt werden [47–49]. Ebenso sollte der HBV-Genotyp bestimmt werden, da dieser, im Gegensatz zu den HDV-Genotypen, für die Therapieentscheidung hilfreich sein kann. Bei einer Genotyp A-Infektion, welche in Europa jedoch seltener vorkommt als Infektionen mit dem Genotyp D, konnte in HBV-Monoinfektionen ein verbessertes Ansprechen auf Interferon festgestellt werden [50]. Weiterhin empfiehlt es sich, auf Koinfektionen mit HCV und HIV aufgrund ähnlicher Transmissionswege zu testen. Ein Ausschluss dieser viralen Infektionen muss aufgrund der Häufung an Koinfektionen gegeben sein [20, 24].

Zum heutigen Zeitpunkt zählt die Testung von HDV in nur wenigen Kliniken zum Routineblutbild. Nur etwa ein Drittel der HBsAg-positiven Patienten werden auf HDV-Antikörper getestet [1, 2].

■ Therapie

Das Hepatitis Delta-Virus besitzt eine sehr einfache Struktur und keine enzymatische Aktivität, die eine Angriffsmöglichkeit einer antiviralen Therapie darstellen könnte. Somit gibt

es bisher keinen Therapieansatz, der das Virus spezifisch eindämmt.

Interferon

Seit Mitte der 1980er wurde Interferon-alpha erstmals für die Therapie einer HDV-Infektion genutzt [51]. Dieser Studie folgten viele andere, die sich in ihrem Therapieplan, ihrer Patientenanzahl sowie ihren Ansprechraten von 0 bis 45 % erheblich unterschieden und aufgrund unterschiedlichster Therapieendpunkte schwierig untereinander zu vergleichen sind [9]. Weitere Probleme stellten die hohen Raten an Rückfällen nach Therapieende und die starken Nebenwirkungen dieser Therapie dar. Studien ab 1990 zeigten, dass größere Langzeiterfolge wie die Normalisierung der ALT-Werte und eine HDV-RNA-Reduktion mit der Anwendung hoher Dosen von Interferon erzielt werden konnten. Bei diesen Patienten wurde ebenfalls das HCC-Risiko gemindert und der Langzeitverlauf verbessert [52, 53]. Eine weitere Frage stellte sich bei der Dauer einer Interferon-basierten Therapie. Einige Studien befürworteten die verlängerte Gabe von Interferon, mit einer Ausheilung der Delta-Hepatitis nach zwölfjähriger Therapie [54, 55], wohingegen andere Studien keinen Unterschied in der Gabe über 12 Monate oder 24 Monate feststellten [56].

Seit 2006 wird das patientenfreundlichere pegylierte Interferon (PEG-IFN) verwendet, das aufgrund seiner verlängerten Halbwertszeit nur noch einmal die Woche injiziert werden muss und damit eine höhere Tolerabilität aufweist [9]. Patienten, die bereits erfolglos mit IFN therapiert wurden, erreichten mit PEG-IFN Ansprechraten von bis zu 20 % [57, 58]. Studien mit PEG-IFN für 48 Wochen zeigten erstmalig eine HDV-RNA-Negativität bei ca. einem Viertel der Patienten (17–47 %), biochemisches Ansprechen (25–40 %), jedoch keine HBsAg-Serokonversion [57–64]. Die HIDIT-1-Studie stellt die bis dato größte multizentrische Studie zur HDV-Therapie dar. Bei 91 Patienten wurde anhand von vier Therapiearmen der virologische Effekt von PEG-IFN in Kombination mit Adefovir oder beide Medikamente jeweils einzeln getestet [60]. Insgesamt konnten 28 % der Patienten nach 48 Wochen Therapie ausheilen. Desweiteren zeigte sich in der Kombinationstherapie von PEG-IFN und Adefovir zusätzlich ein Abfall des HBsAg um durchschnittlich 1,1 log, der bei 4 von 30 Patienten bis hin zu einer HBsAg-Clearance reichte. Diese Ergebnisse konnten in einer griechischen Studie bestätigt werden [65]. Beachtet werden muss jedoch, dass es in der HIDIT-1-Studie bei 56 % der Patienten mit ursprünglich anhaltender HDV-RNA-Negativität 24 Wochen nach Therapieende im Langzeitverlauf zu Spätrezidiven kam. Patienten mit vermeintlichem virologischen Ansprechen entwickelten keine Endpunkte, unabhängig davon, ob sie im späteren Verlauf HDV-RNA aufwiesen oder nicht [39]. Dieser positive Langzeiteffekt wurde ebenfalls in einer griechischen Studie gezeigt [2].

Die Vorteile dieser Behandlung müssen jedoch gegen die Nebenwirkungen einer Interferon-basierten Therapie abgewogen werden. Bei einer dekompensierten Zirrhose mit einer Thrombozytenzahl unter 90.000/μl ist eine IFN-basierte Therapie streng kontraindiziert [66]. Unter der Therapie ist es unabdingbar, die Patienten regelmäßig zu monitorisieren.

Ob eine verlängerte Interferon-basierte Therapie die Rate an Rezidiven minimiert, ist eine Schlüsselfrage, die mit der HIDIT-2-Studie beantwortet werden soll. Erste Daten der HIDIT-2-Studie, die die Therapie mit PEG-IFN und der Kombinationstherapie mit zusätzlich Tenofovir für jeweils 96 Wochen vergleicht, wurden 2013 präsentiert. 47 % der Patienten negativierten ihre HDV-RNA unabhängig davon, ob sie eine Kombinationstherapie erhielten oder lediglich PEG-IFN. Doch auch in dieser Studie traten nach Therapieende HDV-RNA-Rückfälle auf, so dass eine verlängerte Interferon-basierte Therapie über ein Jahr hinaus generell nicht empfohlen wird [67].

Ob die HBsAg- und HDV-RNA-Kinetik während der Therapie eine Schlüsselrolle in der Erstellung von Stoppregeln für die Therapie darstellt, muss in größeren Studien evaluiert werden. Eine Analyse der HIDIT-1-Studie identifizierte ein Nichtansprechen anhand der HDV-RNA-Werte in der 24. Therapiewoche [68]. Desweiteren soll ein flacher Abfall der HDV-RNA in der zweiten Hälfte der Therapie ein Therapieversagen kennzeichnen [69].

Nukleotid- und Nukleosidanaloga

Nukleotid- und Nukleosidanaloga (Nucs) blockieren die HBV-Polymerase und werden erfolgreich in der Therapie einer HBV-Monoinfektion eingesetzt. Eine Repression der HBsAg-Produktion soll ebenfalls die weitere Ausbreitung von HDV eindämmen. Klinische Studien zeigten jedoch, dass sowohl Lamivudin als auch Famiclovir und Adefovir keine signifikante Reduktion des HBsAg oder der HDV-RNA erzielten [55, 60, 70–73]. Auch Ribavirin und Entecavir konnten die Rate an HDV-RNA-Reduktion nicht steigern [56, 58, 74, 75]. Bei HBV/HDV-Koinfizierten erbrachte bisher lediglich die Kombination aus PEG-IFN und Adefovir einen vermehrten HBsAg-Abfall [60]. Diese Therapie wird deshalb im Falle von kompensierten Zirrhosen empfohlen [76]. Aufgrund der Verschlechterung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) um bis zu 20 % gilt diese Kombinationstherapie jedoch nicht als Erstlinientherapie, sondern sollte nach individuellem Risikoprofil abgewogen werden [77]. Eine Nuc-Therapie der HBV-Infektion ist bei Zirrhose und zusätzlich bei Patienten mit einer HBV-DNA-Viruslast > 2000 IU/ml indiziert, unabhängig des Ansprechens auf HDV [78]. In der HAART-Langzeittherapie HIV-Infizierter von im Mittel fünf bis sechs Jahren konnte auch bei Delta-Patienten ein signifikanter Abfall der HDV-RNA beobachtet werden, was auf einen positiven Effekt nach jahrelanger Gabe von Polymeraseinhibitoren hindeutet. Desweiteren konnte mittels Langzeittherapie mit Tenofovir eine Verbesserung der Leberarchitektur erreicht werden. Das nebenwirkungsarme Tenofovir sollte dementsprechend bei Patienten angewendet werden, die sich keiner Interferon-basierten Therapie unterziehen können [79, 80].

Neue Therapieansätze

HDV benötigt für seine Propagation die Prenylierung des L-HDAg. Wird dieser Schritt durch Prenylierungsinhibitoren beeinträchtigt, zeigen sowohl *In-vivo*- als auch *In-vitro*-Modelle eine Hemmung der Fertigstellung des Virus. Prenylierungsinhibitoren werden bereits in der Krebstherapie angewendet [81]. Das Therapeutikum (Lonafarnib) weist in den bisherigen Phase-I- und -II-Studien einen dosisabhängigen antiviralen Ef-

feht auf. Die optimale Dosis muss jedoch noch in Bezugnahme möglicher Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Gewichtsverlust evaluiert werden [82]. Eine weitere alternative Therapie besteht in der Anwendung myristoylierter Proteine. Sie leiten sich vom N-terminalen Ende der PräS1-Domäne des L-HBsAg ab [83]. Diese Struktur bindet an das Natrium-Taucholate-Kotransporter-Polypeptid des Gallensäure-Transporters und gewährt dadurch sowohl HBV als auch HDV den Viruseintritt. Wird dieser Rezeptor durch das myristoylierte Lipoprotein (Mycludex-B) blockiert, konnte sowohl in vitro als auch in vivo eine Etablierung der Infektion verhindert werden [84]. Dieses Präparat befindet sich derzeit in der Phase-IIa-Studie. Nach 24 Wochen Therapie wies die Mehrheit der Patienten eine HDV-RNA-Reduktion auf. Eine Kombinations-therapie mit PEG-IFN wird derzeit getestet [85].

Transplantation

Eine Lebertransplantation ist aufgrund des rasanten schweren Verlaufs einer HDV-Infektion die einzige Therapieoption für Lebererkrankungen im Endstadium. Dabei besteht ein hervorragendes 5-Jahres-Überleben von mehr als 88 %, was besser ist als bei Transplantationen anderer Ursache oder HBV-Monoinfektionen. Während HDV-RNA und HBsAg in den ersten fünf Tagen nach der Transplantation negativ werden, kann das HDV-Antigen für weitere Jahre in der transplantierten Leber detektiert werden und stellt damit eine HDV-Latenz in Abwesenheit von HBV dar [86, 87]. Eine passive Immunprophylaxe durch HBIG sowie der Einsatz einer antiviralen Therapie mit Polymeraseinhibitoren wird deshalb empfohlen, um eine mögliche Reaktivierung einer latenten HDV-Infektion durch HBV, wie sie in Mausmodellen nachgewiesen werden konnte, zu verhindern [88, 89]. Desweiteren tritt eine Reinfektion mit HDV signifikant geringer auf als bei HBV- oder HCV-Monoinfektionen, wobei der Verlauf einer Reinfektion, verglichen mit HBV-Monoinfektionen, wesentlich milder verläuft [90].

■ Zusammenfassung

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass aufgrund der Schwere einer HDV-Infektion alle HBsAg-positiven Patienten auf HDV-RNA getestet werden sollten. Studien sowohl aus Europa als auch den USA beschrieben, dass dies in der klinischen Praxis zu selten durchgeführt wird. Mittels des BEA-Scores können Patienten mit einem schweren Verlauf, die dringend eine Therapie benötigen, von Patienten, mit einem milderen Verlauf, die sich nicht einer Interferon-basierten Therapie und deren starken Nebenwirkungen aussetzen sollten, unterschieden werden. Als weiterer klinischer Parameter dient anti-HDV-IgM zur Identifizierung von Patienten mit einem hohen Entzündungsgrad. Die Kategorisierung anhand des klinischen Schweregrads soll unnötige Therapieversuche bei weniger drastischen Krankheitsverläufen verhindern.

Die derzeit effektivste Therapie bestehend aus der wöchentlichen Gabe von pegyliertem Interferon, die jedoch bei nur einem Viertel der Patienten wirksam ist, von denen wiederum 56 % Spätrezidive ihrer Infektion erlangten. Die Risiko-Nutzen-Abwägung sollte deshalb individuell geprüft werden. Die Evaluierung von Stoppregeln während der Behandlung ist in Erprobung und soll ein ineffektives Weiterbehandeln verhindern. Ebenso wichtig ist die Erforschung neuer

Therapieansätze. Die Anwendung myristoylierter Proteine stellt dabei erfolgsversprechende Aussichten dar. Daneben ist es wichtig, ein internationales Netzwerk aufzubauen, um die Pathogenese und den klinischen Verlauf der Erkrankung expliziter zu erforschen. Mehr Informationen zu Hepatitis Delta finden Sie unter: <http://hepatitis-delta.org/hdin-database>

■ Relevanz für die Praxis und Fragen

Die HDV-Infektion stellt die schwerwiegendste Hepatitisform dar. Patienten mit einem hohen Risikoprofil oder einer unklaren HBV-Infektion sollten deshalb auf eine HDV-Koinfektion getestet werden.

Die derzeitige Standardtherapie besteht aus der wöchentlichen Gabe von pegyliertem Interferon. Die Nebenwirkungen einer Interferon-basierten Therapie sind sehr hoch. Aus diesem Grund sind Patienten unter Therapie regelmäßig zu überwachen.

Um einer HDV-Infektion vorzubeugen, ist eine Impfung gegen HBV essentiell.

Damit weitere Informationen zur HDV-Infektion ermittelt werden können, sollte das „Hepatitis Delta International Network“ weiter ausgebaut werden.

1) Welches Protein ist für HDV essentiell?

- a) HBV-DNA
- b) HBsAg
- c) HBeAg
- d) HCV-RNA

2) Was ist heutzutage Standard in der Therapie der HDV-Infektion?

- a) Sofosbuvir
- b) Interferon
- c) Immunmodulatoren
- d) PEG-IFN

3) Welche Eigenschaft besitzt das HDV-Genom?

- a) Ribosomale Aktivität
- b) Integrase-Aktivität
- c) Bereitstellung von Enzymen
- d) Reverse Transkriptase Aktivität

4) Was stellt die beste Prävention einer HDV-Infektion dar?

- a) Gesunde Ernährung
- b) HBV-Impfung
- c) Rauchen
- d) Kaffeetrinken

Lösungen siehe Impressum

■ Interessenkonflikt

Anika Wranke und Svenja Hardtke geben keine Interessenkonflikte an. Heiner Wedemeyer erhielt Honorare für Reden

und beratende Tätigkeiten der folgenden Firmen: Abbott, Abbvie, BMS, Boehringer Ingelheim, BMS, Eiger, Gilead Sciences, Janssen, Merck/MSD, MyrGmbH, Novartis, Novira, Roche Diagnostics, Roche, Siemens und Transgene.

Literatur:

- Cross TJ, Rizzi P, Horner M, et al. The increasing prevalence of hepatitis delta virus (HDV) infection in South London. *J Med Virol* 2008; 80: 277–82.
- Manesis EK, Vourli G, Dalekos G, et al. Prevalence and clinical course of hepatitis delta infection in Greece: a 13-year prospective study. *J Hepatol* 2013; 59: 949–56.
- Rizzetto M. The delta agent. *Hepatology* 1983; 3: 729–37.
- Taylor JM. Virology of hepatitis D virus. *Semin Liver Dis* 2012; 32: 195–200.
- Hughes SA, Wedemeyer H, Harrison PM. Hepatitis delta virus. *Lancet* 2011; 378: 73–85.
- Radjef N, Gordien E, Ivaniushina V, et al. Molecular phylogenetic analyses indicate a wide and ancient radiation of African hepatitis delta virus, suggesting a deltavirus genus of at least seven major clades. *J Virol* 2004; 78: 2537–44.
- Deny P. Hepatitis delta virus genetic variability: from genotypes I, II, III to eight major clades? *Curr Top Microbiol Immunol* 2006; 307: 151–71.
- Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, Krause G, Ott JJ. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet* 2015; Jul 28, e-pub ahead of print.
- Wedemeyer H, Manns MP. Epidemiology, pathogenesis and management of hepatitis D: update and challenges ahead. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 31–40.
- Braga WS, de Oliveira CM, de Araujo JR, et al. Chronic HDV/HDV co-infection: predictors of disease stage – a case series of HDV-3 patients. *J Hepatol* 2014; 61: 1205–11.
- Tsatsalt-Od B, Takahashi M, Nishizawa T, et al. High prevalence of dual or triple infection of hepatitis B, C, and delta viruses among patients with chronic liver disease in Mongolia. *J Med Virol* 2005; 77: 491–9.
- Andernach IE, Leiss LV, Tarnagda ZS, et al. Characterization of hepatitis delta virus in sub-Saharan Africa. *J Clin Microbiol* 2014; 52: 1629–36.
- Abbas Z. Hepatitis D in Pakistan. *J Coll Physicians Surg Pak* 2012; 22: 547–8.
- Kay A, Melo da Silva E, Pedreira H, et al. HBV/HDV co-infection in the Western Brazilian Amazonia: an intriguing mutation among HDV genotype 3 carriers. *J Viral Hepat* 2014; 21: 921–4.
- Han M, Littlejohn M, Yuen L, et al. Molecular epidemiology of hepatitis delta virus in the Western Pacific region. *J Clin Virol* 2014; 61: 34–9.
- Gaeta GB, Stroppolini T, Chiaramonte M, et al. Chronic hepatitis D: a vanishing Disease? An Italian multicenter study. *Hepatology* 2000; 32: 824–7.
- Degertekin H, Yalcin K, Yakut M, Yurdaydin C. Seropositivity for delta hepatitis in patients with chronic hepatitis B and liver cirrhosis in Turkey: a meta-analysis. *Liver Int* 2008; 28: 494–8.
- Wedemeyer H, Heidrich B, Manns MP. Hepatitis D virus infection – not a vanishing disease in Europe! *Hepatology* 2007; 45: 1331–2; author reply 1332–3.
- Le Gal F, Castelneau C. Hepatitis D virus infection – Not a vanishing disease in Europe! Reply. *Hepatology* 2007; 45: 1332–3.
- Heidrich B, Deterding K, Tillmann HL, Raupach R, Manns MP, Wedemeyer H. Virological and clinical characteristics of delta hepatitis in Central Europe. *J Viral Hepat* 2009; 16: 883–94.
- Erhardt A, Hoernke M, Heinz-Plaines U, Sagor A, Gobel T, Haussinger D. Retrospective analysis of chronic hepatitis D in a West German University Clinic over two decades: migratory pattern, prevalence and clinical outcome. *Z Gastroenterol* 2010; 48: 813–7.
- Niro GA, Casey JL, Gravinese E, et al. Intrafamilial transmission of hepatitis delta virus: molecular evidence. *J Hepatol* 1999; 30: 564–9.
- Kucirka LM, Farzadegan H, Feld JJ, et al. Prevalence, correlates, and viral dynamics of hepatitis delta among injection drug users. *J Infect Dis* 2010; 202: 845–52.
- Soriano V, Grint D, d'Arminio Monforte A, et al. Hepatitis delta in HIV-infected individuals in Europe. *AIDS* 2011; 25: 1987–92.
- Flodgren E, Bengtsson S, Knutsson M, et al. Recent high incidence of fulminant hepatitis in Samara, Russia: molecular analysis of prevailing hepatitis B and D virus strains. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 3311–6.
- Buti M, Homs M, Rodriguez-Frias F, et al. Clinical outcome of acute and chronic hepatitis delta over time: a long-term follow-up study. *J Viral Hepat* 2011; 18: 434–42.
- Niro GA, Smedile A, Ippolito AM, et al. Outcome of chronic delta hepatitis in Italy: a long-term cohort study. *J Hepatol* 2010; 53: 834–40.
- Romeo R, Del Ninno E, Rumi M, et al. A 28-year study of the course of hepatitis Delta infection: a risk factor for cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2009; 136: 1629–38.
- Su CW, Huang YH, Huo TI, et al. Genotypes and viremia of hepatitis B and D viruses are associated with outcomes of chronic hepatitis D patients. *Gastroenterology* 2006; 130: 1625–35.
- Fernandez-Montero JV, Vispo E, Barreiro P, et al. Hepatitis delta is a major determinant of liver decompensation events and death in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2014; 58: 1549–53.
- Heidrich B, Serrano BC, Idilman R, et al. HBeAg-positive hepatitis delta: virological patterns and clinical long-term outcome. *Liver Int* 2012; 32: 1415–25.
- Schaper M, Rodriguez-Frias F, Jardi R, et al. Quantitative longitudinal evaluations of hepatitis delta virus RNA and hepatitis B virus DNA shows a dynamic, complex replicative profile in chronic hepatitis B and D. *J Hepatol* 2010; 52: 658–64.
- Wedemeyer H. Re-emerging interest in hepatitis delta: new insights into the dynamic interplay between HBV and HDV. *J Hepatol* 2010; 52: 627–9.
- Raimondo G, Brunetto MR, Pontisso P, et al. Longitudinal evaluation reveals a complex spectrum of virological profiles in hepatitis B virus/hepatitis C virus-coinfected patients. *Hepatology* 2006; 43: 100–7.
- Deterding K, Pothakamuri SV, Schlaphoff V, et al. Clearance of chronic HCV infection during acute delta hepatitis. *Infection* 2009; 37: 159–62.
- Mederacke I, Yurdaydin C, Dalekos GN, et al. Anti-HDV immunoglobulin M testing in hepatitis delta revisited: correlations with disease activity and response to pegylated interferon-alpha2a treatment. *Antivir Ther* 2012; 17: 305–12.
- Romeo R, Foglieni B, Casazza G, Spreafico M, Colombo M, Prati D. High serum levels of HDV RNA are predictors of cirrhosis and liver cancer in patients with chronic hepatitis delta. *PLoS One* 2014; 9: e92062.
- Zachou K, Yurdaydin C, Drebbler U, et al. Quantitative HBsAg and HDV-RNA levels in chronic delta hepatitis. *Liver Int* 2010; 30: 430–7.
- Heidrich B, Yurdaydin C, Kabacam G, et al. Late HDV RNA relapse after peginterferon alpha-based therapy of chronic hepatitis delta. *Hepatology* 2014; 60: 87–97.
- Brichler S, Le Gal F, Butt A, Chevret S, Gordien E. Commercial real-time reverse transcriptase PCR assays can underestimate or fail to quantify hepatitis delta virus viremia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 734–40.
- Mederacke I, Bremer B, Heidrich B, et al. Establishment of a novel quantitative hepatitis D virus (HDV) RNA assay using the Cobas TaqMan platform to study HDV RNA kinetics. *J Clin Microbiol* 2010; 48: 2022–9.
- Katsoulidou A, Manesis E, Rokka C, et al. Development and assessment of a novel real-time PCR assay for quantitation of hepatitis D virus RNA to study viral kinetics in chronic hepatitis D. *J Viral Hepat* 2013; 20: 256–62.
- Botelho-Souza LF, dos Santos Ade O, Borzacov LM, Honda ER, Villalobos-Salcedo JM, Vieira DS. Development of a reverse transcription quantitative real-time PCR-based system for rapid detection and quantitation of hepatitis delta virus in the western Amazon region of Brazil. *J Virol Methods* 2014; 197: 19–24.
- Wranke A, Heidrich B, Ernst S, et al. Anti-HDV IgM as a marker of disease activity in hepatitis delta. *PLoS One* 2014; 9: e101002.
- Calle Serrano B, Grosshennig A, Homs M, et al. Development and evaluation of a baseline-event-anticipation score for hepatitis delta. *J Viral Hepat* 2014; 21: e154–63.
- Rizzetto M, Smedile A. Pegylated interferon therapy of chronic hepatitis D: in need of revision. *Hepatology* 2015; 61: 1109–11.
- Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 1521–31.
- Papatheodoridis GV, Lampertico P, Manolakopoulos S, Lok A. Incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients receiving nucleos(t)ide therapy: a systematic review. *J Hepatol* 2010; 53: 348–56.
- Zoutendijk R, Reijnders JG, Zoulim F, et al. Virological response to entecavir is associated with a better clinical outcome in chronic hepatitis B patients with cirrhosis. *Gut* 2013; 62: 760–5.
- Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, et al. Pegylated interferon alpha-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet* 2005; 365: 123–9.
- Rizzetto M, Rosina F, Saracco G, et al. Treatment of chronic delta hepatitis with alpha-2 recombinant interferon. *J Hepatol* 1986; 3 (Suppl 2): S229–33.
- Farci P, Mandas A, Coiana A, et al. Treatment of chronic hepatitis D with interferon alpha-2a. *N Engl J Med* 1994; 330: 88–94.
- Farci P, Roskams T, Chessa L, et al. Long-term benefit of interferon alpha therapy of chronic hepatitis D: regression of advanced hepatic fibrosis. *Gastroenterology* 2004; 126: 1740–9.
- Lau DT, Kleiner DE, Park Y, Di Bisceglie AM, Hoofnagle JH. Resolution of chronic delta hepatitis after 12 years of interferon alfa therapy. *Gastroenterology* 1999; 117: 1229–33.
- Niro GA, Ciancio A, Tillman HL, et al. Lamivudine therapy in chronic delta hepatitis: a multicentre randomized-controlled pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 227–32.
- Gunsar F, Aklaras US, Ersoz G, et al. Two-year interferon therapy with or without ribavirin in chronic delta hepatitis. *Antivir Ther* 2005; 10: 721–6.
- Castellau C, Le Gal F, Ripault MP, et al. Efficacy of peginterferon alpha-2b in chronic hepatitis delta: relevance of quantitative RT-PCR for follow-up. *Hepatology* 2006; 44: 728–35.
- Niro GA, Ciancio A, Gaeta GB, et al. Pegylated interferon alpha-2b as monotherapy or in combination with ribavirin in chronic hepatitis delta. *Hepatology* 2006; 44: 713–20.
- Erhardt A, Gerlich W, Starke C, et al. Treatment of chronic hepatitis delta with pegylated interferon-alpha2b. *Liver Int* 2006; 26: 805–10.
- Wedemeyer H, Yurdaydin C, Dalekos GN, et al. Peginterferon plus adefovir versus either drug alone for hepatitis delta. *N Engl J Med* 2011; 364: 322–31.
- Ormechi N, Bolukbas F, Erden E, et al. Pegylated interferon alfa-2B for chronic delta hepatitis: 12 versus 24 months. *Hepatogastroenterology* 2011; 58: 1648–53.
- Karaca C, Soyer OM, Baran B, et al. Efficacy of pegylated interferon-alpha treatment for 24 months in chronic delta hepatitis and predictors of response. *Antivir Ther* 2013; 18: 561–6.
- Abbas Z, Memon MS, Mithani H, Jafri W, Hamid S. Treatment of chronic hepatitis D patients with pegylated interferon: a real-world experience. *Antivir Ther* 2014; 19: 463–8.
- Heller T, Rotman Y, Koh C, et al. Long-term therapy of chronic delta hepatitis with peginterferon alfa. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 93–104.
- Manesis EK, Schina M, Le Gal F, et al. Quantitative analysis of hepatitis D virus RNA and hepatitis B surface antigen serum levels in chronic delta hepatitis improves treatment monitoring. *Antivir Ther* 2007; 12: 381–8.
- Heidrich B, Manns MP, Wedemeyer H. Treatment options for hepatitis delta virus infection. *Curr Infect Dis Rep* 2013; 15: 31–8.
- Wedemeyer H, Yurdaydin C, Caruntu FA, et al. Pegylated-Interferon-alfa-2a plus Tenofovir or Placebo for the Treatment of Hepatitis Delta. 49th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL 2014). London, April 24–28th, 2014.
- Keskin O, Wedemeyer H, Tuzun A, et al. Association Between Level of Hepatitis D Virus RNA at Week 24 of Pegylated Interferon Therapy and Outcome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; Jun 1: e-pub ahead of print.
- Guedj J, Rotman Y, Cotler SJ, et al. Understanding early serum hepatitis D virus and hepatitis B surface antigen kinetics during pegylated interferon-alpha therapy via mathematical modeling. *Hepatology* 2014; 60: 1902–10.
- Wolters LM, van Nunen AB, Honkoop P, et al. Lamivudine-high dose interferon combination therapy for chronic hepatitis B patients co-infected with the hepatitis D virus. *J Viral Hepat* 2000; 7: 428–34.
- Lau DT, Doo E, Park Y, et al. Lamivudine for chronic delta hepatitis. *Hepatology* 1999; 30: 546–9.

72. Yurdaydin C, Bozkaya H, Onder FO, et al. Treatment of chronic delta hepatitis with lamivudine vs lamivudine + interferon vs interferon. *J Viral Hepat* 2008; 15: 314–21.

73. Yurdaydin C, Bozkaya H, Gurel S, et al. Famciclovir treatment of chronic delta hepatitis. *J Hepatol* 2002; 37: 266–71.

74. Garripoli A, Di Marco V, Cozzolongo R, et al. Ribavirin treatment for chronic hepatitis D: a pilot study. *Liver* 1994; 14: 154–7.

75. Kabacam G, Onder FO, Yakut M, et al. Entecavir treatment of chronic hepatitis D. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 645–50.

76. Kabacam G, Dalekos GN, Cakaloglu Y, et al. Pegylated interferon-based treatment in patients with advanced liver disease due to chronic delta hepatitis. *Turk J Gastroenterol* 2012; 23: 560–8.

77. Mederacke I, Yurdaydin C, Grosshennig A, et al. Renal function during treatment with adefovir plus peginterferon alfa-2a vs either drug alone in hepatitis B/D co-infection. *J Viral Hepat* 2012; 19: 387–95.

78. Calle Serrano B, Manns MP, Wedemeyer H. Hepatitis delta and HIV infection. *Semin Liver Dis* 2012; 32: 120–9.

79. Sheldon J, Ramos B, Toro C, et al. Does treatment of hepatitis B virus (HBV) infection reduce hepatitis delta virus (HDV) replication in HIV-HBV-HDV-coinfected patients? *Antivir Ther* 2008; 13: 97–102.

80. Soriano V, Vispo E, Sierra-Enguita R, et al. Efficacy of prolonged tenofovir therapy on hepatitis delta in HIV-infected patients. *AIDS* 2014; 28: 2389–94.

81. Bordier BB, Ohkanda J, Liu P, et al. In vivo antiviral efficacy of prenylation inhibitors against hepatitis delta virus. *J Clin Invest* 2003; 112: 407–14.

82. Koh C, Canini L, Dahari H, et al. Oral prenylation inhibition with lonafarnib in chronic hepatitis D infection: a proof-of-concept randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2A trial. *Lancet Infect Dis* 2015; 15: 1167–74.

83. Urban S, Bartenschlager R, Kubitz R, Zoulim F. Strategies to inhibit entry of HBV and HDV into hepatocytes. *Gastroenterology* 2014; 147: 48–64.

84. Ni Y, Lempp FA, Mehrle S, et al. Hepatitis B and D viruses exploit sodium taurocholate co-transporting polypeptide for species-specific entry into hepatocytes. *Gastroenterology* 2014; 146: 1070–83.

85. Urban S, Bogomolov P, Voronkova N, et al. A proof-of-concept Phase 2a clinical trial with HBV/HDV entry inhibitor Mycludex B. 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver (AASLD 2014). Boston, November 07–11, 2014.

86. Mederacke I, Filmann N, Yurdaydin C, et al. Rapid early HDV RNA decline in the pe-

ripheral blood but prolonged intrahepatic hepatitis delta antigen persistence after liver transplantation. *J Hepatol* 2012; 56: 115–22.

87. Smedile A, Casey JL, Cote PJ, et al. Hepatitis D viremia following orthotopic liver transplantation involves a typical HDV virion with a hepatitis B surface antigen envelope. *Hepatology* 1998; 27: 1723–9.

88. Rosenau J, Kreutz T, Kujawa M, et al. HBsAg level at time of liver transplantation determines HBsAg decrease and anti-HBs increase and affects HBV DNA decrease dur-

ing early immunoglobulin administration. *J Hepatol* 2007; 46: 635–44.

89. Giersch K, Helbig M, Volz T, et al. Persistent hepatitis D virus mono-infection in humanized mice is efficiently converted by hepatitis B virus to a productive co-infection. *J Hepatol* 2014; 60: 538–44.

90. Samuel D, Muller R, Alexander G, et al. Liver transplantation in European patients with the hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med* 1993; 329: 1842–7.

Anika Wranke

Geboren 1989. 2009–2015 Medizinstudentin der Medizinischen Hochschule Hannover. Seit 2012 Erstellung ihrer Dissertation zum Thema „Hepatitis Delta: Evaluierung neuer Biomarker zur Vorhersage des Krankheitsverlaufs“ in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. med. Heiner Wedemeyer.



Die 1er-Formel bei Diarrhö



Bioflorin® – schneller als der Durchfall

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



Aktuelle Bilder: Pseudomyxoma peritonei als Zufallsbefund bei einer Hernien-Operation

W. Schima¹, D. Reinwald-Jaksche², T. Bachleitner-Hofmann³, H. Regele⁴

¹Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, KH Göttlicher Heiland, KH der Barmherzigen Schwestern Wien und Sankt Josef-Krankenhaus, Wien, ²Chirurgische Abteilung, KH Göttlicher Heiland, Wien, ³Klin. Abteilung für Allgemeinchirurgie, Universitätsklinik für Chirurgie, Medizinische Universität Wien, ⁴Klinisches Institut für Pathologie, Medizinische Universität, Wien

■ Fallbericht

Ein 71-jähriger Patient mit bekannter Inguinalhernie rechts wurde zur geplanten Hernien-Operation in TAPP-Technik (transabdominelle präperitoneale Patch-Technik) zugewiesen. Präoperativ wurde noch eine Sonographie zur Evaluierung der Bruchpforte und des Bruchinhaltes durchgeführt. Diese zeigte eine 2,6 cm breite Bruchpforte der rechten Inguinalregion

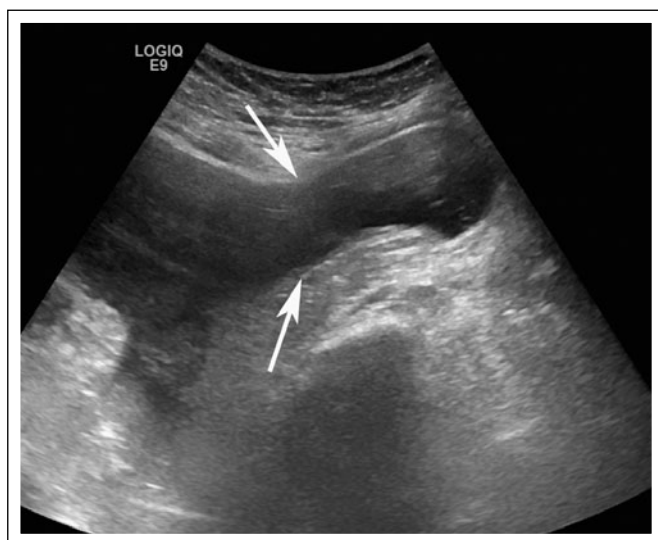


Abbildung 1: Die Sonographie der rechten Leistenregionen zeigt die breite Bruchpforte (Pfeile) und Aszites-artige Flüssigkeit, welche in den Bruchsack reicht.

und freie Flüssigkeit im Unterbauch, welche als Aszites interpretiert wurde, wobei diese Flüssigkeit durch den Inguinalkanal in die Hernie reichte (Abb. 1). Eine Herniation von Darm-



Abbildung 2: Intraoperativ zeigen sich nahe dem Bruchsack am Peritoneum weißliche Knötchen und ein Schleimsee, der zur zytologischen Aufarbeitung abgesaugt wurde.

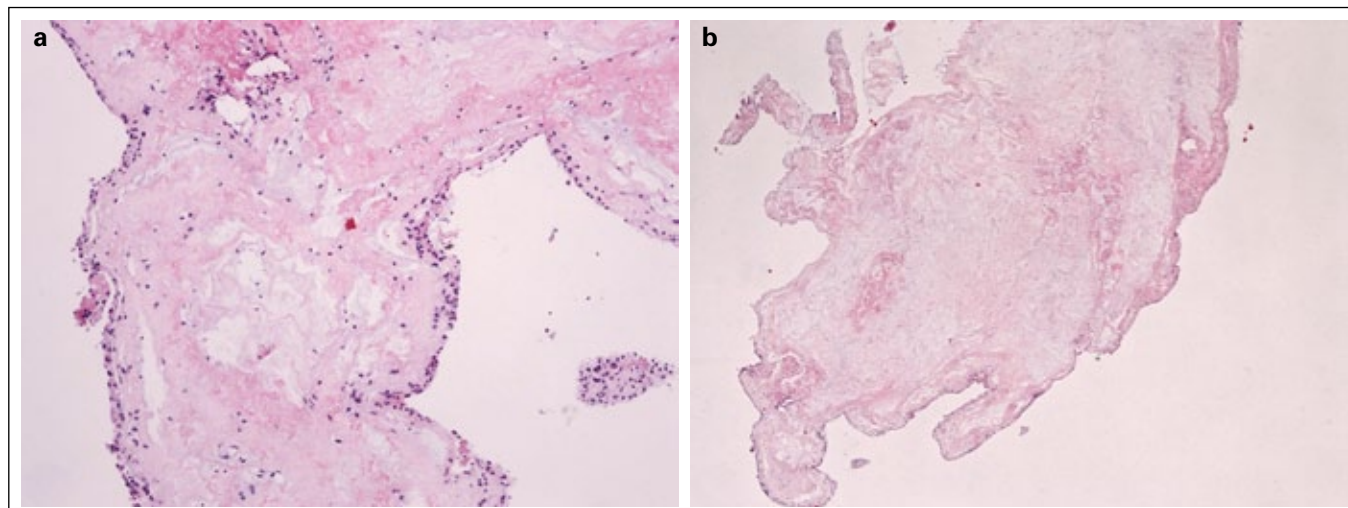


Abbildung 3A, B: Histologisch findet sich äußerst zellarmes mukoid aufgelockertes Bindegewebe mit multifokalen Schleimansammlungen und nur spärlich eingestreuten Immunzellen sowie Mesothelzellen an der Oberfläche. Auch mittels Immunhistochemie sind keine Epithelzellen als mögliche Quelle der Schleimbildung darstellbar. Ein neoplastischer Prozess ist somit am vorliegenden Material nicht nachweisbar.

schlingen konnte weder in Ruhelage noch während Valsalva-Manöver nachgewiesen werden. Während der Operation zeigte sich nun intraabdominell in der rechten Inguinalhernie das Vorliegen von weißen Knötchen am Peritoneum, welche umgeben waren von ca. 15 cm großen Auflagerungen gallertigen Inhalts (Abb. 2). Es wurden die gallertige Masse zur Zytologie- und Histologiegewinnung abgesaugt und der Bruchsack in Shouldice-Technik verschlossen.

Während das Ergebnis der Zytologie inkonklusiv war, konnte histologisch eine peritoneale muzinöse Läsion nachgewiesen werden (Abb. 3), wobei auf Grund der Lokalisation im rechten Unterbauch die Appendix als Ursprungsregion vermutet wurde. Es wurde daraufhin eine Kontrastmittel-verstärkte MDCT des Abdomens durchgeführt. Diese zeigte eine 7 cm große, wandverkalkte Mukozele der Appendix mit umschriebenen flüssigkeitsähnlichen Retentionen im rechten Unterbauch und auch rechts subphrenisch. Es wurde der Verdacht auf ein Pseudomyxoma peritonei in Folge einer rupturierten Mukozele geäußert (Abb. 4).

Daraufhin wurde nach histologischer und radiologischer Abklärung die operative Sanierung des Pseudomyxoms geplant. Es wurde entsprechend den Leitlinien [1] eine Peritonektomie mit Entfernung der befallenen Organe (Hemikolektomie, tiefe vordere Rektumresektion, Splenektomie, Omentektomie, Cholecystektomie) in Kombination mit einer hyperthermen intraperitonealen Chemotherapie (HIPEC) mit Mitomycin C und Doxorubicin durchgeführt. Damit konnte eine nahezu komplette Zytoreduktion der peritonealen Absiedelungen erzielt werden.



Abbildung 4A: Die Kontrastmittel-verstärkte MDCT in axialer Schichtführung zeigt die deutlich distendierte, zum Teil schalig wandverkalkte Appendix (Pfeile).

■ Diskussion

Das Pseudomyxoma peritonei ist definiert durch eine meist diffuse Ansammlung von großen Mengen muzinös-gelatinösen Materials am Peritoneum. Die zwei häufigsten Ausgangspunkte stellen die Appendix und die Ovarien dar. Während die Ruptur einer Mukozele der Appendix mit konsekutiver Verschleppung schleimbildender Zellen ins Peritoneum meist benigne ist (entweder durch Obstruktion des Appendix-Orificiums oder durch ein Zystadenom der Appendix bedingt), ist

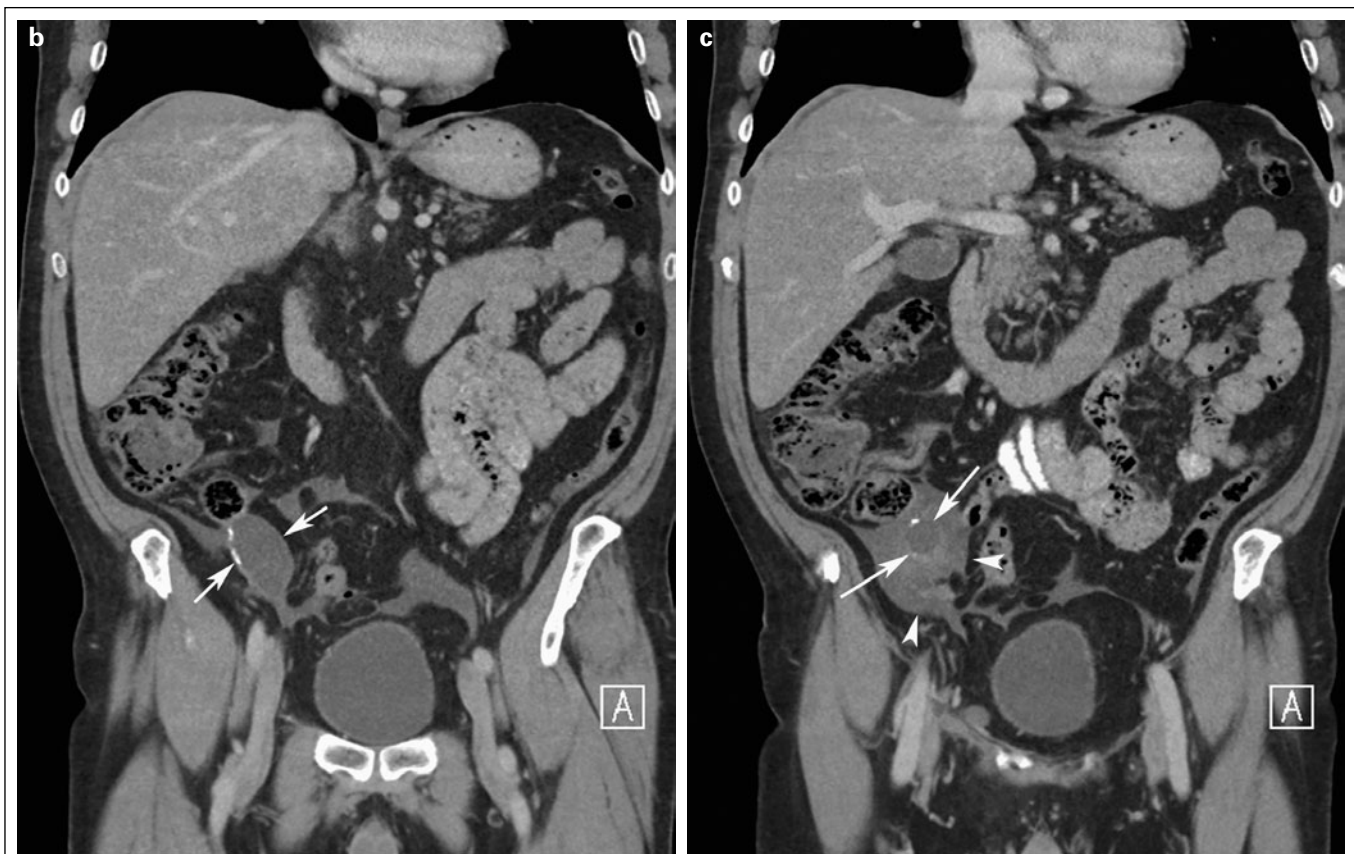
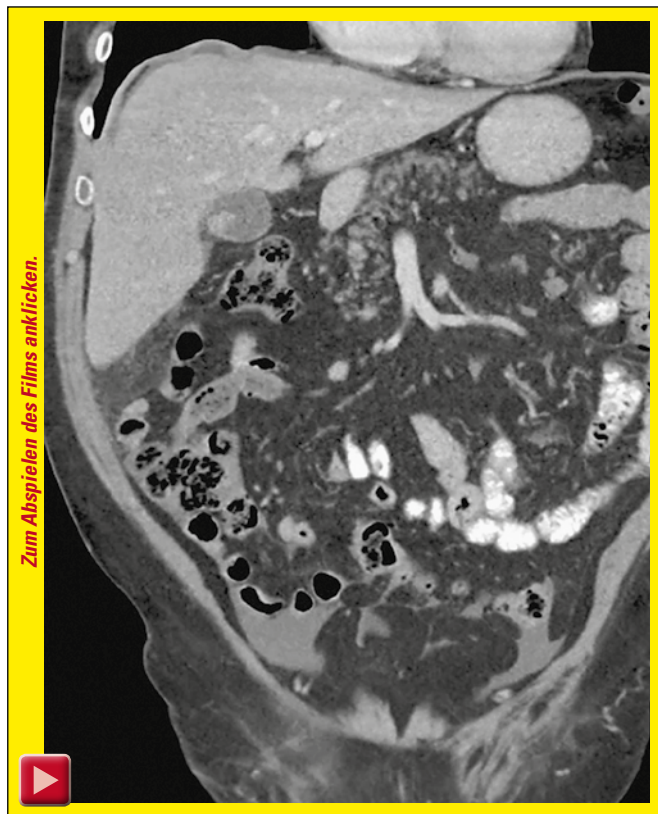


Abbildung 4B, C: Koronale Schichten der MDCT zeigen anschaulich die Mukozele der Appendix (Pfeile) und die abgekapselt imponierenden Flüssigkeitsansammlungen im Peritoneum (Pfeilspitzen).



Video 1: Die Kontrastmittel-verstärkte MDCT zeigt die zum Teil schalig wandverkalkte Mukozele der Appendix im rechten Unterbauch, welche von einer umschriebenen Flüssigkeitsansammlung (dem Pseudomyxoma) umgeben ist. Es zeigen sich auch noch weitere Retentionen im linken Unterbauch sowie perihepatisch-subphrenisch.

das Pseudomyxoma peritonei bei Ruptur eines muzinösen-zystischen Tumors des Ovars meist maligne (muzinöses Zystadenokarzinom des Ovars als Ursache).

Radiologisch muss an diese Diagnose gedacht werden, wenn neben einer Mukozele der Appendix auch umschriebene, eher gekämmt imponierende liquide Retentionen im Peritoneum gefunden werden. Typisch ist auch, dass diese liquiden Retentionen im fortgeschrittenen Stadium zu einer Impression der Oberfläche von Leber und anderen viszerale Organen führen, was in der CT zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung von Aszites hilft.

Literatur:

1. Bachleitner-Hofmann T, Zitt M, Jäger T, et al. Leitlinie zur Behandlung von Patienten mit peritonealen Neoplasmen mittels zytoreduktiver Chirurgie und hyperthermer intraperitonealer Chemotherapie in Österreich. <http://www.aco-asso.at/publikationen/leitlinie-zur-behandlung-von-peritonealen-neoplasmen> (accessed 2015-09-30)

Korrespondenzadresse:

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

*Die entsprechenden Filme finden Sie unter www.kup.at/A13126
 oder mittels Eingabe von A13126 in ein Suchfeld auf www.kup.at
 (Zum Abspielen der Filme ist die Installation des Adobe Flash Players erforderlich)*

Fachkurzinformation zum Inserat auf der gegenüberliegenden Seite und zum Text auf Seite 27

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 aktiven 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, Dybendal Alle 10, 2630 Taastrup, Dänemark. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Informationen zu Besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** [0414]

TREAT WITH PRECISION

ENTYVIO® - das erste darmselektive Biologikum

für Patienten mit Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn*



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

- **Anhaltende klinische Remission nach 52 Wochen¹**

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

- **Einzigartiger neuer Wirkmechanismus¹**

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

- **Günstiges Sicherheitsprofil¹**

Nebenwirkungsrate auf Placeboniveau

- **1 Dosierung für alle Patienten¹**

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

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



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

 **Entyvio®**
vedolizumab

Für Sie gelesen

Zusammengefasst von Dr. H. Baminger

■ Impact of sorafenib dosing on outcome from the European patient subset of the GIDEON study

Daniele B. et al. *Future Oncol* 2015; 11: 2553–62.

Einleitung

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist das häufigste primäre Leberkarzinom, das fünfthäufigste Karzinom weltweit und die dritthäufigste Ursache von karzinombedingten Todesfällen [1, 2]. Auch aufgrund des weltweiten Anstieges der Hepatitis-C-Fälle wird ein Anstieg der HCC-Fälle erwartet [3].

In der Vergangenheit wurde von 5-Jahres-Überlebensraten von 60–70 % in ausgewählten Kohorten mit guter Prognose berichtet, dennoch haben Patienten mit einer fortgeschrittenen, nicht resezierbaren Erkrankung eine schlechte Prognose und begrenzte Behandlungsoptionen [4].

Sorafenib ist ein oraler Multikinasehemmer, der auf VEGFR, PDGFR und Elemente der RAF/MEK/ERK-Pfade wirkt [5]. Sorafenib war die erste systemische Therapie zur Verbesserung des Gesamtüberlebens (OS) bei Patienten mit fortgeschrittenem HCC [6]. Sorafenib wurde durch EMA und FDA nach der SHARP-Studie [6, 7] zugelassen, in welcher von durchschnittlichen Tagesdosen bei Sorafenib von $710,5 \pm 142,1$ mg und bei Placebo von $774,8 \pm 65,4$ mg berichtet wurde. Die medianen Dosierungen betrugen bei Sorafenib 797,3 mg und bei Placebo 800,0 mg [7]. Die zugelassene Dosierung beträgt daher 800 mg/Tag, wiewohl in manchen Fällen zur besseren Verträglichkeit und zur Senkung der Inzidenz von unerwünschten Ereignissen (AEs) mit einer niedrigeren Dosierung begonnen wird [8].

Die GIDEON- (Global Investigation of therapeutic DEcisions in HCC and Of its treatment with sorafeNib) Studie [9] wurde nach der Zulassung durch die EMA durchgeführt, um die Sicherheit von Sorafenib bei Patienten mit nicht resezierbarem HCC in der klinische Routine zu evaluieren [10].

Der vorliegende Beitrag stellt die finale Analyse zu Dosierung und Sicherheit in der europäischen Subpopulation der GIDEON-Studie dar.

Patienten und Methode

In die Studie aufgenommen wurden Patienten mit dokumentiertem oder bestätigtem nicht resezierbarem HCC, einer Lebenserwartung von zumindest 8 Wochen, ohne vorangegangene Sorafenib-Therapie, die Kandidaten für eine systemische Therapie waren und für die die Entscheidung zur Sorafenib-Behandlung gefällt wurde.

GIDEON war eine internationale, prospektive, nicht interventionelle Open-label-Studie, weshalb die Zuordnung zu einer bestimmten Sorafenib-Dosierung nicht durch das Studienprotokoll vorgegeben wurde, sondern eine Entscheidung der teilnehmenden Prüfarzte war.

Das primäre Ziel der Studie war die Evaluierung der Sicherheit von Sorafenib bei Patienten mit nicht resezierbarem HCC in der klinischen Praxis. Dosierung, Behandlungsdauer etc. wurden bei Baseline und/oder beim Follow-up evaluiert. Die AEs wurden nach den CTCAE-Kriterien klassifiziert.

Resultate

Insgesamt wurden 3.371 Patienten aus 39 Ländern in die Studie aufgenommen, die europäische Untergruppe umfasste 1.113 Patienten aus 22 Ländern. Die meisten europäischen Patienten waren männlich (83,3 %) und Kaukasier (74,8 %). Das mediane Alter lag bei 66,0 Jahren (Range: 15–94). 82,4 % der Patienten begannen mit 800 mg/d, 15,4 % mit 400 mg/d und 2,2 % erhielten eine andere Dosierung. Jene Patienten, die die 800 mg/d-Startdosis erhielten, hatten weniger Dosisunterbrechungen (23,7 % vs. 26,9 %), -modifikationen (43,3 % vs. 57,9 %) und -steigerungen (12,1 % vs. 39,8 %), dafür jedoch eine höhere Zahl an Dosis-

reduktionen (39,1 % vs. 25,7 %) als die 400 mg/d-Gruppe. Die mediane Behandlungsdauer war bei der 800 mg/d-Gruppe länger (18,0 vs. 13,0 Wochen).

Patienten mit der 400 mg/d-Startdosierung hatten eine höhere Inzidenz von AEs (95,9 % vs. 87,8 %) sowie höhere Raten von medikamentenbedingten AEs (73,7 % vs. 68,8 %) und schweren AEs (57,3 % vs. 44,5 %). Die häufigsten AEs waren Diarrhoe, Erschöpfung und Hand-Fuß-Hautreaktion (HFSR).

Das mediane OS war in der 800 mg/d-Gruppe länger (12,1 Monate; 95 % CI: 10,5–13,8) als in der 400 mg/d-Gruppe (9,4 Monate; 95 % CI: 6,3–12,6). Die mediane Zeit bis zur Progression war in beiden Gruppen ähnlich (6,5 vs. 6,2 Monate).

Diskussion

Im vorliegenden Real-Life-Setting startete mit 82,4 % die überwiegende Mehrheit der Patienten mit der empfohlenen Dosis von 800 mg/d. Diese Patienten hatten eine längere Behandlungsdauer, weniger Unterbrechungen und ein längeres OS als jene mit einer Dosis von 400 mg/d. Die AE-Profile der beiden Gruppen waren nicht signifikant unterschiedlich, außer einer höheren Inzidenz von HFSR in der 800 mg/d-Gruppe (21,4 % vs. 14,6 %).

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie sind konsistent mit jenen der SHARP-Studie [6] und auch weitgehend vergleichbar mit jenen der INSIGHT-Studie, einer prospektiven, nicht interventionellen Studie mit HCC-Patienten (n = 791) in der klinischen Routine in Deutschland und Österreich [11]. Auch die Ergebnisse der SOFIA-Beobachtungsstudie [12], in der 296 Patienten mit fortgeschrittenem HCC bei Initiierung 800 mg/d Sorafenib erhielten, stimmen mit den Sicherheits- und Effektivitätsergebnissen der GIDEON-Studie überein.

Konklusion

Die vorliegenden Daten zeigen, dass Patienten, welche zu Beginn die emp-

fohlene Dosis von 800 mg/d Sorafenib erhalten haben, eine längere Behandlungsdauer und ein längeres Überleben aufweisen als jene, welche zu Beginn 400 mg/d erhielten.

Die Autoren der Studie schlagen daher vor, dass die zugelassene Dosis von 800 mg/d Sorafenib die Startdosierung für Patienten sein sollte und diese dann individuell je nach Auftreten und Schwere der AEs angepasst werden kann.

Literatur:

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127: 2893–917.

2. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013; 49: 1374–403.

3. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004; 127: S35–S50.

4. Bruix J, Sherman M, Llovet JM et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001; 35: 421–30.

5. Wilhelm SM, Adnane L, Newell P et al. Preclinical overview of sorafenib, a multikinase inhibitor that targets both Raf and VEGF and PDGF receptor tyrosine kinase signaling. *Mol Cancer Ther* 2008; 7: 3129–40.

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

7. Bruix J, Raoul JL, Sherman M et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: subanalyses of a Phase III trial. *J Hepatol* 2012; 57: 821–9.

8. Kim JE, Ryoo BY, Ryu MH et al. Sorafenib dose escalation in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2012; 82: 119–25.

9. ClinicalTrials Database: NCT00812175. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00812175>

10. Lencioni R, Marrero J, Venook A et al. Design and rationale for the non-interventional Global Investigation of Therapeutic DECisions in Hepatocellular Carcinoma and Of its Treatment with Sorafenib (GIDEON) study. *Int J Clin Pract* 2010; 64: 1034–41.

11. Ganten TM, Stauber R, Schott E et al. Final analysis of overall survival per subgroups of HCC patients in the prospective, noninterventional INSIGHT study treated with sorafenib. *Ann Oncol* 2014; 25 (Suppl 4): Abstract 728P.

12. Iavarone M, Cabibbo G, Piscaglia F et al. Field-practice study of sorafenib therapy for hepatocellular carcinoma: a prospective multicenter study in Italy. *Hepatology* 2011; 54: 2055–63.

Fachkurzinformation siehe unten

Korrespondenzadresse:

Dr. Helmut Baminger

E-Mail: office@korrekturwerkstatt.at

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text und zum Inserat auf Seite 6

Nexavar 200 mg – Filmtabletten Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält 200 mg Sorafenib (als Tosilat). **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettenkern: Croscarmellose-Natrium, mikrokristalline Cellulose, Hypromellose, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.). Tablettenüberzug: Hypromellose, Macrogol (3350), Titandioxid (E171), Eisen(III)-oxid (E 172). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antineoplastische Mittel, Protein-Kinase- Inhibitoren, ATC-Code: L01XE05. **Anwendungsgebiete:** 1. Behandlung des Leberzellkarzinoms, 2. Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, bei denen eine vorherige Interferon-alpha- oder Interleukin-2- basierte Therapie versagt hat oder die für solch eine Therapie nicht geeignet sind, 3. Behandlung von Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, differenziertem (papillär/follikulär/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom, welches gegenüber radioaktivem Jod refraktär ist. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Vorsichtsmaßnahmen und/oder vorübergehende oder dauerhafte Unterbrechung der Behandlung erfordern:** Blutdruck regelmäßig überprüfen und, falls erforderlich, behandeln (mögliches Auftreten von arterieller Hypertonie, in der Regel leicht bis mäßig, in früher Phase der Behandlung). Bei schwerer oder andauernder Hypertonie oder hypertensiver Krise (trotz eingeleiteter antihypertensiver Therapie) dauerhafte Unterbrechung der Nexavar-Behandlung erwägen. Erhöhtes Blutungsrisiko möglich; falls eine Blutung ärztliche Behandlung erfordert, ggf. Nexavar-Behandlung dauerhaft unterbrechen. Bei Auftreten von kardialen Ischämien und/oder Herzinfarkt vorübergehende oder dauerhafte Unterbrechung der Behandlung erwägen (erhöhte Inzidenz von kardialen Ischämien/Herzinfarkten). Sorafenib ist mit Vorsicht bei Patienten anzuwenden, die eine QTc-Verlängerung haben oder entwickeln könnten. Eine regelmäßige Überwachung (Elektrokardiogramme, Bestimmung der Elektrolyte) ist zu erwägen. Bei Auftreten von gastrointestinaler Perforation (bei weniger als 1 % der Patienten berichtet) Nexavar-Behandlung unterbrechen. Sorafenib-Exposition könnte bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung erhöht sein. Bei gleichzeitiger Einnahme von Warfarin oder Phenprocoumon regelmäßige Änderungen von Prothrombinzeit und INR-Werten sowie das Auftreten von Blutungen überwachen (Berichte von seltenen Blutungsereignissen oder Erhöhungen der INR-Werte bei gleichzeitiger Warfarin-Einnahme). Es wurden keine Untersuchungen zur Wundheilung durchgeführt; vor größeren chirurgischen Eingriffen vorsorglich Behandlung vorübergehend unterbrechen. Fälle von Nierenversagen wurden bei Älteren berichtet (Überwachung der Nierenfunktion erwägen). Für Patienten mit hohem Risiko gem. MSKCC-Prognose-Kategorie (Nierenzellkarzinom) liegt keine Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses vor. Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Anwendung mit Arzneimitteln, die vorwiegend über UGT1A1 (z. B. Irinotecan) oder UGT1A9 metabolisiert bzw. ausgeschieden werden. Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Anwendung mit Docetaxel. Das Risiko reduzierter Sorafenib-Plasmakonzentrationen sollte berücksichtigt werden, bevor eine Behandlung mit Antibiotika begonnen wird. Bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom der Lunge, die mit Sorafenib kombiniert mit Platin-basierten Chemotherapien behandelt wurden, wurde eine höhere Mortalität berichtet. Aufgr. des potenziellen Blutungsrisikos sollte vor der Anwendung von Sorafenib bei Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom (DTC) eine tracheale, bronchiale und ösophageale Infiltration mit einer lokal begrenzten Therapie behandelt werden. Bei der Anwendung von Sorafenib bei Patienten mit DTC wird eine engmaschige Überwachung des Kalziumspiegels im Blut empfohlen. Eine schwere Hypokalzämie sollte korrigiert werden, um Komplikationen wie QT-Verlängerung oder Torsade de pointes zu vermeiden. Bei der Anwendung von Sorafenib bei Patienten mit DTC wird eine engmaschige Überwachung der TSH-Spiegel empfohlen. Schleimhautentzündung, vorübergehender Anstieg der Transaminasen. **Gelegentl.:** Überempfindlichkeitsreakt. (inkl. Hautreakt., Urtikaria), anaphylaktische Reaktion, Hyperthyreose, Dehydrierung, reversible posteriore Leukoencephalopathie, hypertensive Krise, interstitielle Lungenerkrankungs-ähnliche Ereignisse (Pneumonitis, Strahlen-Pneumonitis, akute Atemnot, usw.), Pankreatitis, Gastritis, gastrointestinale Perforationen, Bilirubinanstieg, Gelbsucht, Cholezystitis, Cholangitis, Ekzem, Erythema multiforme, Gynäkomastie, vorübergehender Anstieg d. alkalischen Phosphatase im Blut, INR anormal, Prothrombinspiegel anormal. Selten: Angiodödem, QT-Verlängerung, Arzneimittel-induzierte Hepatitis, Recall-Strahlendermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, leukozytoklastische Vaskulitis, toxische epidermale Nekrolyse, Rhabdomyolyse, Nephritisches Syndrom. **Nicht bekannt:** Enzephalopathie. **Inhaber der Zulassung:** Bayer Pharma AG, 13342 Berlin, Deutschland. **Verschreibungs-/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Weitere Angaben zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.** **Stand der Information:** 11/2014.

Bioflorin® – Hohe Akzeptanz und nachgewiesene Wirkung bei Antibiotika-assoziiierter Diarrhö (AAD)

98,36 % der Ärzte beurteilen die Wirksamkeit von Bioflorin® in der Prophylaxe der Antibiotika-assoziierten Diarrhö als „sehr gut“ bis „gut“. Über 80 % der Ärzte und Patienten schätzen die Patientenakzeptanz und Compliance bei Einnahme von Bioflorin® als Begleitmedikation zu einer Antibiotika-Therapie als „sehr gut“ bis „gut“ ein. Das sind die überzeugenden Ergebnisse einer neuen nicht-interventionellen Studie (NIS), die eben veröffentlicht wurde [1].



gemäß der ärztlichen Verordnung eingenommen und auch den 2-Stunden-Abstand eingehalten haben. Die Wirksamkeit von Bioflorin® wurde in 86,58 % der Fälle als „sehr gut“ und in 11,78 % als „gut“ beurteilt.

„Diese nicht-interventionelle Studie zeigt, dass die Begleittherapie mit diesem Probiotikum eine hohe Patientenakzeptanz und Compliance aufweist. Somit ist neben der richtigen Indikationsstellung für die Einleitung einer Antibiotika-Therapie mit der begleitenden Diarrhö-Prophylaxe mit Enterococcus faecium SF68® (Bioflorin®) ein wichtiger Schritt zum sinnvollen Einsatz von Antibiotika und ihren Begleittherapien getan“, schließt Prof. Hammer aus diesen Daten [1].

Der menschliche Darm beinhaltet eine enorme Vielfalt an Bakterien, die als komplexes Ökosystem interagieren. Die Einnahme von Antibiotika verändert die bakterielle Darmflora und kann Diarrhö verursachen [2]. „Die begleitende Verabreichung eines wissenschaftlich evaluierten probiotischen Arzneimittels ist eine nachgewiesene effektive Diarrhö-Prophylaxe“, so Univ.-Prof. Dr. Heinz F. Hammer, Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie der Univ.-Klinik für Innere Medizin, Graz. Prof. Hammer macht in diesem Zusammenhang allerdings auf zwei Umstände aufmerksam: „Erstens, nicht jedes Probiotikum hat die gleiche Wirkung, was bedeutet, dass nur solche Probiotika zu verwenden sind, für die es einen wissenschaftlichen Wirkungsnachweis gibt. Zweitens, die Compliance der Einnahme muss sichergestellt sein.“

NIS-Bioflorin® 2014

Bei der NIS-Bioflorin® handelt es sich um eine nicht-interventionelle Studie mit dem Ziel, das Wissen über die Anwendung des probiotischen Arzneimittels Enterococcus faecium SF68® (Bioflorin®) in der ärztlichen Praxis durch die gesammelten Erfahrungen zu erweitern. An der NIS nahmen 92 Ärzte und 379 Patienten teil. Das Thema Compliance der Patienten in der Einnahme von Bioflorin® bzw. im Einhalten eines 2-Stunden-Abstandes zwischen der Einnahme von Antibiotikum und Probiotikum wurde mittels Ärzefragebogen sowie mittels Aufzeichnung der Einnahmen durch die Patienten erhoben.

Die Auswertung der Fragebögen hat ergeben, dass mehr als 80 % der Patienten hoch-compliant waren, d.h. Bioflorin®

Literatur:

1. Hammer HF. 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): 20–4.
2. Reisinger EC et al. Antibiotika-assoziierte Diarrhoe. Dtsch Med Wochenschr 2004; 129 (S2): S111–13.

Fachkurzinformation untenstehend

Weitere Informationen:

Sanova Pharma GesmbH
Mag. Susanne Baumgartner
Medical Affairs Managerin
A-1110 Wien, Haidestraße 4
E-Mail:
susanne.baumgartner@sanova.at

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text und zum Inserat auf Seite 17

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

Viekirax® und Exviera® zur Behandlung chronischer Hepatitis C wird ab 1. Oktober 2015 von der Krankenkasse erstattet

- Viekirax & Exviera sind ab sofort in der „gelben Box“.
- Sechs klinische Phase III-Zulassungsstudien zeigen Heilungsraten von 95 bis 100 Prozent bei Genotyp 1 Patienten (GT1) und 100 Prozent Heilungsraten bei Genotyp 4 Patienten (GT4) [1].
- In Österreich sind ca. 40.000 Personen mit HCV infiziert [5].

Wien, am 29.09.2015 – Ab dem 1. Oktober 2015 befinden sich die Präparate Viekirax® und Exviera®, die zur Behandlung einer chronischen Hepatitis-C-Virus Infektion (HCV) zugelassen sind, in der Gelben Box (RE1) des Erstattungskodex. Ein gutes Sicherheitsprofil [1] wurde durch das robuste klinische Entwicklungsprogramm der AbbVie HCV-Therapie bestätigt. Mit der Erstattung wird Betroffenen der Zugang zu einer patientenfreundlichen Therapieoption erleichtert. Ärzte haben ab jetzt eine einfache und sichere Option zur Behandlung der Hepatitis-C-Virus-Infektion.

„Mit der Erstattung von Viekirax® & Exviera® in Österreich können wir betroffenen Menschen mit Hepatitis C vom Genotyp 1 und Genotyp 4 eine Therapiemöglichkeit anbieten, die große Aussicht auf Heilung mit sich bringt“, erklärt Ingo Raimon, General Manager, AbbVie Österreich. „Das ist ein wichtiger Meilenstein in unserem Bekenntnis, die Gesundheit der Bevölkerung zu verbessern, indem wir unsere Forschung zur Entwicklung von innovativen Arzneimitteln führen.“

In Österreich sind rund 40.000 Personen von dieser Viruserkrankung betroffen [5]. Etwa 160 Millionen Menschen sind weltweit mit dem Hepatitis-C-Virus infiziert. Sechs verschiedene Subtypen – sogenannte Genotypen (GT) – sind bekannt [2, 3]. GT1 ist am häufigsten, wobei die Untergruppen GT1a in den USA und GT1b in Europa vorherrschend sind [4]. 52 % der Patienten in Österreich sind mit dem Genotyp 1b infiziert [5]. Bei 10–20 % der Patienten führt die Infektion im Laufe der Zeit zu einer fortgeschrittenen Lebererkrankung, wie Leberfibrose oder kompensierter Leberzirrhose [2].

Über Viekirax® + Exviera®

Die Europäische Kommission (EMA) hat Viekirax® 12,5 mg/75 mg/50 mg Filmtabletten + Exviera® 250 mg Filmtabletten zur Behandlung von Patienten mit chronischer Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) vom Genotyp 1 (GT1) zugelassen, einschließlich Patienten mit kompensierter Zirrhose. Viekirax® wurde von der EMA zur Behandlung von Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 4 (GT4) zugelassen.

Viekirax® besteht aus der Fixdosiskombination Paritaprevir 150 mg (NS3/4A-Protease-Inhibitor), Ritonavir 100 mg und Ombitasvir 25 mg (NS5A-Inhibitor) und wird einmal täglich mit einer Mahlzeit eingenommen. Exviera® besteht aus Dasabuvir 250 mg (nichtnukleosidischer NS5B-Polymerase-Inhibitor) und wird zweimal täglich mit oder ohne Ribavirin (RBV) eingenommen. Die Behandlungsdauer von Viekirax® + Exviera®



Mein Chef setzt mich wieder voll im Job ein.*

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

Meine vielen Krankenstandstage sind Geschichte.¹⁻³



HUMIRA® – Ein vertrauter Weg bei Morbus Crohn

Referenzen:

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

Fachkurzinformation auf Seite 30.

abbvie

beträgt 12 Wochen mit oder ohne RBV. Bei GT1a-Patienten mit kompensierter Leberzirrhose wird eine Therapiedauer von 24 Wochen empfohlen [2].

Paritaprevir wurde im Zuge der bestehenden Zusammenarbeit zwischen AbbVie und Enanta Pharmaceuticals zu HCV-Protease-Inhibitoren und Therapieregimen mit Protease-Inhibitoren entdeckt. Der Wirkstoff Paritaprevir wurde in weiterer Folge von AbbVie zur Verwendung in Kombination mit anderen Prüfpräparaten zur HCV-Therapie entwickelt.

Weitere Informationen sind der Fachinformation zu entnehmen bzw. Informationen zum klinischen Entwicklungsprogramm von AbbVie zu HCV finden Sie unter www.clinicaltrials.gov.

Über AbbVie

AbbVie ist ein globales, forschendes BioPharma-Unternehmen. Mission des

Unternehmens ist es, mit seiner Expertise, seinem einzigartigen Innovationsansatz und seinen engagierten Mitarbeitern neuartige Therapien für einige der komplexesten und schwerwiegendsten Krankheiten der Welt zu entwickeln und bereitzustellen. Zusammen mit seiner hundertprozentigen Tochtergesellschaft Pharmacyclics beschäftigt AbbVie weltweit mehr als 28.000 Mitarbeiter und vertreibt Medikamente in mehr als 170 Ländern. In Österreich ist AbbVie mit rund 130 Mitarbeitern in Wien vertreten.

Weitere Informationen zum Unternehmen finden Sie unter www.abbvie.at und www.abbvie.com oder folgen Sie @ AbbVieNews auf Twitter oder besuchen Sie unsere Karriereseite auf Facebook.

Literatur:

1. Viekirax + Exviera Fachinformation, Stand 07/2015

2. Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. Clin Microbiol Infect 2011; 17: 107–15.

3. Centers for Disease Control and Prevention; <http://www.cdc.gov/hepatitis/hcv/hevfaq.htm#d4>; (Zugriff: 10. August 2015)

4. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. J Hepatol 2014; 60: 392–420.

5) Bruggmann P et al. Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in selected countries. J Viral Hepat 2014; 21 (Suppl 1): 5–33.

Fachkurzinformationen untenstehend

Weitere Information:

AbbVie GmbH

Mag. (FH) Barbara Ranzenhofer

Tel. 01/20589212

E-Mail:

barbara.ranzenhofer@abbvie.com

ATHCV150538-11082015

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text und zum Inserat auf Seite 8

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. **GEFÄHRDUNGSANZEIGEN:** 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 vaginalen Ringen 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, Methylergometrin, 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), Mitotán, 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, Propylenglykollimonolaurat, Sorbitanlaurat, Hochdisperses Siliciumdioxid (E 551), Natriumstearylfumarat. Filmüberzug: Poly(vinylalkohol) (E 1203), Polyethylenglykol 3350, Talkum (E 553b), Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid (E 172). **NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS:** AbbVie Ltd, Maidenhead, SL6 4XE, Vereinigtes Königreich **VERTRETUNG DES ZULASSUNGSINHABERS IN ÖSTERREICH:** AbbVie GmbH, 1230 Wien **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:** 07/2015

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. **GEFÄHRDUNGSANZEIGEN:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Anwendung ethinylestradiolhaltiger Arzneimittel wie etwa die in den meisten oralen Kombinationskontrazeptiva oder kontrazeptiven vaginalen Ringen 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), Mitotán, 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(i)), Lactose-Monohydrat, Copovidon, Croscarmellose-Natrium, Hochdisperses Siliciumdioxid (E 551), Magnesiumstearat (E 470b). Filmüberzug: Poly(vinylalkohol) (E 1203), Titandioxid (E 171), Polyethylenglykol 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 4UB, Vereinigtes Königreich **VERTRETUNG DES ZULASSUNGSINHABERS IN ÖSTERREICH:** AbbVie GmbH, 1230 Wien **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:** 07/2015

Vedolizumab (Entyvio®): Erste darmselektive Strategie bei CED*

H. Leitner

Mit Vedolizumab steht seit vergangenem Jahr ein neues, darmselektives Medikament zur Behandlung von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) zur Verfügung. Im umfangreichen GEMINI-Studienprogramm wurden Wirksamkeit und Sicherheit von Vedolizumab bei M. Crohn und Colitis ulcerosa evaluiert.

In den letzten Jahren hat die Forschung bezüglich der CED große Fortschritte gemacht. So sind heute mehr als 200 Suszeptibilitätsgene für M. Crohn und Colitis ulcerosa (CU) bekannt [1, 2]. „Eine entscheidende Rolle neben der Genetik spielen vor allem Umweltfaktoren, allen voran die intestinale Mikrobiota“, sagt **Priv.-Doz. Dr. Alexander Moschen, Universitätsklinik für Innere Medizin I, Innsbruck**. Im gesunden Darm interagiert die intestinale Mikrobiota mit dem Immunsystem des Darmes im Sinne einer Homöostase [3]. Kommt es zu einer Störung, etwa durch eine Salmonellen-Infektion, werden entzündliche Prozesse in Gang gesetzt und die Mikrobiota stark verändert. „Der gesunde Darm ist in der Lage, das Mikrobiom wieder in den ursprünglichen Zustand zu versetzen. Bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen kommt es allerdings zu einer Perpetuierung von Entzündungsprozessen, die einander aufschaukeln, und das Wiederherstellen der Homöostase ist nicht mehr möglich“, erklärt Moschen.

Bei Patienten mit CED ist die Mikrobiota verändert, wobei die Schwere der Erkrankung mit dem Grad der Veränderung korreliert [4]. Eine zentrale Einflussgröße auf die Mikrobiota ist die Ernährung. Moschen: „Alles, was wir essen, verändert die Mikrobiota und kann daher als Präbiotikum bezeichnet werden.“ Ernährungstherapien wie Elementar- oder Polymerdiäten sind ja beim Morbus Crohn des Kindes und des Erwachsenen wirksam [5].

Colitis ulcerosa

Mit Vedolizumab steht seit vergangenem Jahr ein neues, darmselektives Medikament zur Behandlung von CED zur Verfügung. Vedolizumab ist ein humanisierter monoklonaler IgG1-Antikörper, der $\alpha 4\beta 7$ -Integrin bindet, das bei der Inflammation eine zentrale Rolle spielt. Die Wirksamkeit von Vedolizumab wurde in drei placebokontrollierten klinischen Studien bei Patienten mit CU (GEMINI I) [6] und M. Crohn (GEMINI II und III) [7, 8] untersucht. Darüber hinaus wird derzeit in GEMINI LTS die Langzeitsicherheit von Vedolizumab geprüft.

Primäre Endpunkte in den GEMINI-Studien waren klinischer Response (CU) bzw. klinische Remission (MC) nach Induktionstherapie (6 Wochen) sowie klinische Remission in der Erhaltungstherapie während 52 Wochen.

In GEMINI I [6] zeigten unter Vedolizumab 47,1 % der Patienten mit CU nach der Induktionsphase ein klinisches Ansprechen, während es im Placeboarm nur 25,5 % waren ($p < 0,001$). 16,9 % der Patienten in der Vedolizumab-Gruppe waren zu diesem Zeitpunkt in Remission und bei 40,9 % konnte eine Mukosaheilung festgestellt werden. Die Patienten mit klinischem Ansprechen auf Vedolizumab setzten die Therapie während der Erhaltungsphase fort oder wurden 1:1:1 auf Vedolizumab alle 8 Wochen, alle 4 Wochen oder in den Placeboarm randomisiert. Nach 52 Wochen zeigten 56,6 % der Patienten, die Vedolizumab alle 8 Wochen erhalten hatten, ein dauerhaftes Therapieansprechen, und die Rate an Mukosaheilung lag bei 51,6 %. „Aktuelle, im Rahmen der UEGW 2014 präsentierte Daten zeigen, dass diese Wirksamkeit auch über einen langen Zeitraum von 104 Wochen weitgehend erhalten bleibt [9]“, berichtet Univ.-Prof. Dr. Herbert Tilg, Universitätsklinik für Innere Medizin I, Innsbruck.

Morbus Crohn

In GEMINI II [7] und GEMINI III [8] wurden Patienten mit M. Crohn eingeschlossen, wobei mehr als 75 % der Patienten in GEMINI III bereits ein Versagen einer Anti-TNF-Therapie auf-

wiesen. Nach der Induktionsphase war in GEMINI II in Bezug auf die klinische Remission mit 14,5 % vs. 6,8 % ein signifikanter Vorteil in der Vedolizumab- gegenüber der Placebogruppe zu beobachten ($p = 0,02$). Während der Vorteil für Vedolizumab hinsichtlich CDAI-100-Ansprechens nach sechs Wochen nicht signifikant war (31,4 % vs. 25,7 %; $p = 0,2$), stieg der Therapieerfolg während der Erhaltungsphase kontinuierlich an, sodass in Woche 52 39 % der Patienten in klinischer Remission waren und 43,5 % ein CDAI-100-Ansprechen aufwiesen [7]. „Obwohl die GEMINI-II-Studie für diese Fragestellung nicht ausgelegt war, konnte in einer kleinen Fallzahl von Patienten mit Fisteln in 33 % nach 12 Monaten ein Fistelverschluss beobachtet werden“ [10], berichtet Tilg.

In GEMINI III konnte für Patienten mit vorangegangenen Versagen einer Anti-TNF-Therapie in Woche 6 hinsichtlich klinischer Remission zwar noch kein signifikanter Vorteil in der Vedolizumab-Gruppe beobachtet werden, die Auswertung der Daten in Woche 10 zeigte allerdings einen signifikanten Vorteil für Vedolizumab gegenüber Placebo (26,6 % vs. 12,1 %; $p = 0,001$) [8].

In Bezug auf die Sicherheit von Vedolizumab berichtet Tilg, dass über die erwartbaren unerwünschten Wirkungen wie Nasopharyngitis, Kopfschmerz und Arthralgien hinaus keine substanziellen Nebenwirkungen und Infektionen zu beobachten waren.

Quelle: „IBS/IBD – Was gibt es Neues“, Satellitensymposium im Rahmen der 48. Jahrestagung der ÖGGH, 19.06.2015, Salzburg.

Literatur:

1. Jostins L et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature* 2012; 491: 119–24.
2. Kaser A et al. Inflammatory bowel disease. *Annu Rev Immunol* 2010; 28: 573–621.
3. Tilg H, Moschen A. Food, immunity, and the microbiome. *Gastroenterology* 2015; 148: 1107–19.
4. De Cruz P et al. Characterization of the gastrointestinal microbiota in health and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 372–90.
5. O'Moráin C et al. Elemental diet as primary treatment of acute Crohn's disease: a controlled trial. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; 288: 1859–62.

*) Nachdruck aus Universum Innere Medizin 6/2015, mit Genehmigung von Medmedia

6. Feagan BG et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2013; 369: 699–710.
7. Sandborn WJ et al. v Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2013; 369: 711–21.
8. Sands BE et al. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology* 2014; 147: 618–27.

9. Feagan BG et al., Longterm efficacy of Vedolizumab therapy for ulcerative colitis. Kongressbeitrag UEGW 2014, Abstract PO206.
10. Feagan BG et al., Vedolizumab for the treatment of fistulising Crohn's disease: an exploratory analysis of data from GEMINI II. ECCO 2015, P508.

Fachkurzinformation siehe Seite 20

Weitere Information:



Astrid Strohmeyer
Takeda Pharma GmbH
Euro Plaza, Geb. F
A-1120 Wien, Technologiestraße 5
E-mail: Astrid.Strohmeyer@takeda.com

ENTPR07152

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 4. Umschlagseite

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]

Aktuelle Forschungen haben einen neuen Ansatz für die Migräne-Behandlung herausgefunden: Durch Stärkung der Darmbarriere mit speziell ausgewählten Darmbakterien können Migräne-Attacken deutlich gesenkt werden

Viele Betroffene spüren, was gleich auf sie zukommt: Regelmäßig wiederkehrende, anfallsartige oder pulsierende Kopfschmerzen. Dumpf oder stechend. Ein- oder beidseitig. Oft begleitet von Übelkeit, Erbrechen, Licht-, Lärm und Geruchsempfindlichkeit, aber auch von Darmproblemen wie Verstopfung. Die Migräne greift in den Alltag ein.

Die üblichen Medikamente zur Akuttherapie sind für Migräne-Patienten dauerhafte Wegbegleiter: Schmerzmittel und auch Mittel gegen die Übelkeit sind nicht mehr wegzudenken, um trotz eines Migräne-Anfalls im Alltag soweit als möglich „funktionieren“ zu können.

Darm-Leber-Hirn-Achse

Hochaktuelle Forschungen haben jetzt aber eine ganz neue Möglichkeit der Migräne-Behandlung aufgezeigt, die über die sogenannte „Darm-Leber-Hirn-Achse“ funktioniert: Das Blut aus dem gesamten Magen-Darm-Trakt wird in der Pfortader gesammelt und zuerst in die Leber transportiert, um von toxischen Stoffen befreit zu werden. Danach erst gelangt das so gereinigte Blut ins Herz und von dort weiter ins Gehirn, das so seine Nährstoffe erhält. Allerdings ist die Kapazität der Leber begrenzt! Durch unsere oft ungesunde Lebensweise (zu viel Zucker, Kaffee, Alkohol und Stress) kann im Darm ein sogenanntes „leaky gut“ entstehen, eine entzündete, durchlässige Darmschleimhaut, durch die enorme Mengen an Schad- und Giftstoffen ins Blut gelangen. Vor allem dann, wenn zu wenig aktive Darmbakterien vorhanden sind, um Reinigung und Schutz verlässlich durchzuführen. Die Leber schafft es dann nicht mehr, diese große Menge an schädlichen Stoffen vollständig abzubauen. Sie verbleiben somit im Blut und gelangen bis ins Gehirn. Normalerweise sitzen hier Fresszellen, die das Gehirn sauber und funktionsfähig erhalten. Diese „Mikroglia“ genannten Zellen sind aber in ihrer Reifung und Aktivierung von jenen Stoffen abhängig, die unsere Darmbakterien produzieren, nämlich Butyrat. Zu wenige probiotische Bakterien im Darm bedeutet somit eine Reduktion der „Säuberungstruppe“ im Gehirn, und das hat Stimmungsschwankungen, Kopfschmerzen und auch Migräne zur Folge.

fen befreit zu werden. Danach erst gelangt das so gereinigte Blut ins Herz und von dort weiter ins Gehirn, das so seine Nährstoffe erhält. Allerdings ist die Kapazität der Leber begrenzt! Durch unsere oft ungesunde Lebensweise (zu viel Zucker, Kaffee, Alkohol und Stress) kann im Darm ein sogenanntes „leaky gut“ entstehen, eine entzündete, durchlässige Darmschleimhaut, durch die enorme Mengen an Schad- und Giftstoffen ins Blut gelangen. Vor allem dann, wenn zu wenig aktive Darmbakterien vorhanden sind, um Reinigung und Schutz verlässlich durchzuführen. Die Leber schafft es dann nicht mehr, diese große Menge an schädlichen Stoffen vollständig abzubauen. Sie verbleiben somit im Blut und gelangen bis ins Gehirn. Normalerweise sitzen hier Fresszellen, die das Gehirn sauber und funktionsfähig erhalten. Diese „Mikroglia“ genannten Zellen sind aber in ihrer Reifung und Aktivierung von jenen Stoffen abhängig, die unsere Darmbakterien produzieren, nämlich Butyrat. Zu wenige probiotische Bakterien im Darm bedeutet somit eine Re-

duktion der „Säuberungstruppe“ im Gehirn, und das hat Stimmungsschwankungen, Kopfschmerzen und auch Migräne zur Folge.

Darmbarriere stärken

Daher ist die beste und natürlichste Option zur Behandlung der Migräne, die Darmbarriere zu stärken, und dies gelingt mit speziell ausgewählten Darmbakterien (OMNi-BiOTiC® MIGRAene*, erhältlich in Ihrer Apotheke): Wissenschaftliche Studien mit Migräne-Patienten konnten eindeutig belegen, dass bereits durch die achtwöchige Gabe von OMNi-BiOTiC® MIGRAene sowohl die Intensität als auch die Häufigkeit von Migräne-Attacken deutlich gesenkt werden konnte – und das ganz ohne unerwünschte Effekte.

* Diätetisches Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke (Bilanzierte Diät)

Weitere Information:

Institut Allergosan Pharmazeutische Produkte Forschungs- und Vertriebs-GmbH
A-8042 Graz, Schmiedlstraße 8a
E-mail: info@allergosan.at

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 2. Umschlagseite

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

Journal für Pneumologie

Neu – ab Ende November online

Themenheft **Pneumologische Rehabilitation**

Gast-Editor: **Dr. Ralf Harun Zwick, Wien**

Das e-Journal

Journal für Pneumologie

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

Die pneumologische Rehabilitation ist ein unverzichtbarer Teil in der Behandlungsstrategie der COPD und vieler anderer chronischer Lungenerkrankungen geworden. Die wissenschaftliche Evidenz ist im höchsten Evidenzgrad vorhanden. In der vorliegenden Ausgabe wird der derzeitige Stand der pneumologischen Rehabilitation in Österreich dargestellt und ein Ausblick in die Zukunft gemacht.



www.kup.at/pneumologie

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 25

BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: Humira 40 mg Injektionslösung in Fertigspritze, Humira 40 mg Injektionslösung im Fertigpen, Humira 40 mg/0,8 ml Injektionslösung zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen **ZUSAMMENSETZUNG:** Jede Einzeldosis-Fertigspritze mit 0,8 ml enthält 40 mg Adalimumab. Jede Einzeldosis mit 0,8 ml des Fertigpens enthält 40 mg Adalimumab. Jede Einzeldosis-Durchstechflasche mit 0,8 ml enthält 40 mg Adalimumab. Adalimumab ist ein rekombinanter humaner monoklonaler Antikörper, der in Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters exprimiert wird. **ANWENDUNGSGEBIETE:** Humira 40 mg/0,8 ml Injektionslösung zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen, Humira 40 mg Injektionslösung in Fertigspritze, Humira 40 mg Injektionslösung im Fertigpen: **Juvenile idiopathische Arthritis:** Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis: Humira ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis bei Patienten ab dem Alter von 2 Jahren, die nur unzureichend auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) angesprochen haben. Humira kann im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat oder, wenn die weitere Behandlung mit Methotrexat nicht sinnvoll ist, als Monotherapie angewendet werden (zur Wirksamkeit bei der Monotherapie siehe Abschnitt 5.1). 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 (siehe Abschnitt 5.1). **Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen:** Humira ist indiziert zur Behandlung der schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen (ab dem Alter von 4 Jahren), die nur unzureichend auf eine topische Therapie und Phototherapien angesprochen haben oder für die diese Therapien nicht geeignet sind. **Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen:** Humira ist indiziert zur Behandlung des schweren, aktiven Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen (ab dem Alter von 6 Jahren), die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie, einschließlich primärer Ernährungstherapie, einem Glukokortikoid und einem Immunsuppressivum, angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist. Zusätzliche Indikationen nur für Humira 40 mg Injektionslösung in Fertigspritze und Humira 40 mg Injektionslösung im Fertigpen: **Rheumatoide Arthritis:** Humira ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur Behandlung der mäßigen bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die nur unzureichend auf krankheitsmodifizierende Antirheumatika, einschließlich Methotrexat, angesprochen haben; Behandlung der schweren, aktiven und progressiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit Methotrexat behandelt worden sind. Humira kann im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat, oder wenn die weitere Behandlung mit Methotrexat nicht sinnvoll ist, als Monotherapie angewendet werden. Humira reduziert in Kombination mit Methotrexat das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Gelenkschädigungen und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit. **Axiale Spondylarthritis:** Humira ist indiziert zur Behandlung der schweren aktiven ankylosierenden Spondylitis bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben. **Axiale Spondylarthritis ohne Röntgennachweis einer AS:** Humira ist indiziert zur Behandlung der schweren axialen Spondylarthritis ohne Röntgennachweis einer AS, aber mit objektiven Anzeichen der Entzündung durch erhöhtes CRP und/oder MRT, bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf 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 (siehe Abschnitt 5.1) 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. **Hidradenitis suppurativa (Acne inversa):** Humira ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Hidradenitis suppurativa (HS) bei erwachsenen Patienten, die unzureichend auf eine konventionelle systemische HS-Therapie ansprechen. **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. **Colitis ulcerosa:** Humira ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf die konventionelle Therapie, einschließlich Glukokortikoide und 6-Mercaptopurin (6-MP) oder Azathioprin (AZA), unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist. **GEGENANZEIGEN:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Aktive Tuberkulose oder andere schwere Infektionen wie Sepsis und opportunistische Infektionen, mäßige bis schwere Herzinsuffizienz (NYHA Klasse III/IV). **SONSTIGE BESTANDTEILE:** Mannitol (Ph. Eur.), Citronensäure-Monohydrat, Natriumcitrat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke **NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS:** AbbVie Ltd, Maidenhead, SL6 4UB, Vereinigtes Königreich **VERTRETUNG DES ZULASSUNGSINHABERS IN ÖSTERREICH:** AbbVie GmbH, Wien **VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT:** NR, apothekenpflichtig. **PHARMAKOTHERAPEUTISCHE GRUPPE:** Immunsuppressiva, Tumornekrosefaktor alpha (TNF-alpha)-Inhibitoren. ATC-Code: L04AB04 **Informationen zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** **STAND DER INFORMATION:** 07/2015

Hinweise für Autoren – Richtlinien für die Abfassung von Manuskripten

1. Allgemeines

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

2. Aufbau des Manuskripts

Das Manuskript sollte folgende Teile beinhalten:

- Titel der Arbeit (ohne Abkürzungen) + Kurztitel
- Vornamen und Namen aller Autoren
- **Englisches Summary** und **englischer Titel** (max. 25 Manuskriptzeilen)
- Deutsche **Zusammenfassung** (max. 25 Manuskriptzeilen)
- Angabe einiger **deutscher Schlüsselwörter** und **englischer Key words**
- **Einleitung:** Beschreibung von Hintergrund und Zweck der Studie. Abkürzungen müssen bei ihrem ersten Erscheinen im Text erklärt werden.
- **Patienten und Methoden:** Präzise Beschreibung der untersuchten Patientengruppen, der vorgenommenen Untersuchungsmethoden, der Geräte und Materialien sowie der verwendeten statistischen Verfahren. Medikamente werden mit internationalen Freinamen („generic names“) erwähnt.
- **Ergebnisse:** Enthält die beobachteten, durch statistische Methoden gesicherten Ergebnisse, ohne diese jedoch zu diskutieren. Numerische Daten, die in Tabellen oder Abbildungen angeführt werden, sollten im Text nicht wiederholt werden.

- **Diskussion:** Hier sollten die Ergebnisse zusammengefasst, mit bisherigem Wissen verglichen sowie mögliche Schlussfolgerungen gezogen werden.
- **Relevanz für die Praxis:** Hier sollen in 3–5 Stichpunkten oder Kernsätzen die praxisrelevanten Aussagen des Beitrages zusammengefasst werden. Online ist die Praxisrelevanz neben Volltext und Summary über einen direkten Link abrufbar!
- **Literatur:** Die Literaturstellen sind nach der Reihenfolge ihres Erscheinens im Text zu ordnen und fortlaufend (mit arabischen Ziffern) zu nummerieren. Im Text werden die Nummern des Literaturverzeichnisses in eckigen Klammern [] angeführt. Das Literaturverzeichnis soll nur im Text angeführte Arbeiten enthalten und max. 30, bei Übersichten max. 90 Stellen beinhalten. Die Titel der Zeitschriften müssen entsprechend dem Index Medicus abgekürzt sein und das Literaturverzeichnis sollte folgende Form haben (in Anlehnung an: Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Br Med J 1982; 284: 1766–70):

Zeitschriften:

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

Bücher:

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

- **Geschlechterbezeichnung:** Zur leichten Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.
- **Interessenkonflikt:** Bitte geben Sie evtl. bestehende Interessenkonflikte, die sich auf die Gegenwart und die letzten 3 zurückliegenden Jahre beziehen, an.
- **Rechtschreibung:** Deutsche Rechtschreibung, nach Duden und Pschyrembel.
- **Autorenvorstellung mit Bild:** Ein kurzer beruflicher Werdegang mit Korrespondenzadresse und ein Passbild des federführenden Autors sollen mit dem Manuskript eingereicht werden.

3. Abbildungen, Tabellen, Filmsequenzen

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

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

4. Korrekturfahren

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

5. Autorenexemplare

Der federführende Autor erhält 10 komplette Belegexemplare.

Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
Tel. + 43 (0) 2231/61258-0
Fax + 43 (0) 2231/61258-10

Homepage:
www.kup.at/gastroenterologie

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

* Fachinformation Pantoloc 20mg/40mg - Filmtabletten, Stand der Information Oktober 2014