

Inhalative Glucocorticoide unter antiretroviraler Therapie

Piotr Cichoń, Leonie Meemken, Armin Rieger, Alexander Zoufaly



Glucocorticosteroide (GCS) werden in der Pulmologie häufig verwendet. Die inhalativen Glucocorticosteroide (ICS) gelten aufgrund ihrer starken antiinflammatorischen Wirkung als Sockel der modernen Therapie des Asthma bronchiale sowie der fortgeschrittenen Stadien der COPD. Für die Behandlung einer COPD- und Asthma-Exazerbation werden die GCS gerne systemisch verabreicht.

Zur Zeit sind in Österreich als ICS Fluticason, Beclometason, Budesonid und Ciclesonid erhältlich, Mometason wird als topisch intranasal verwendet.

FALLBEISPIEL

Ein 48-jähriger Patient mit einer HIV-Infektion seit 1998, kommt relativ unregelmäßig zum Arzt. Er hatte bis 2005 eine CD4-Zellzahl von 350 c/μL, zum jetzigen Zeitpunkt beträgt seine CD4-Zellzahl 142 c/μL und die Viruslast 84.000 c/mL. Er beginnt die antiretrovirale Therapie mit Tenofovir/Emtricitabin und Lopinavir/Ritonavir. Ausserdem hat er eine COPD und eine arterielle Hypertonie. Seine Begleittherapie wird auf folgende Medikamente umgestellt: Salmeterol, Tiotropium, Fluticason, Valsartan, Hydrochlorothiazid.

Nach einen Monat berichtet der Patient über eine Gewichtszunahme von 25 kg innerhalb von 2 Wochen. Das Gesicht hat sich zu einem Mondgesicht verändert, er klagt über abdominale Streifen und eine abdominale Fettgewebszunahme. Seine Muskeln sind schwach und seine COPD bzw. Hypertonie verschlechtert sich.

Eine Differenzialanalyse des Labors zeigte niedrige morgendliche Kortisol-Spiegel (0,3 ug/ml) und einen niedrigen ACTH Wert (<5 pmol/l). Ein abdominaler CT Scan zeigte eine normal imponierende Nebenniere und das Gehirn MRT zeigte eine normale Hypophysenmorphologie¹.

Wirksamkeit

Relevante Unterschiede in der klinischen Wirksamkeit zwischen den verschiedenen ICS sind nicht belegt. Unterschiede bestehen in der stoffspezifischen Wirkstärke. Es fehlen qualifizierte Vergleichsstudien, die die relative Wirkstärke der einzelnen ICS miteinander verglichen.

Es gibt auch keine offiziellen Richtlinien zur Auswahl zwischen den verschiedenen Substanzen. Die Auswahl orientiert sich am Applikationssystem, dem aktuellen Zustand des Patienten und seiner Fähigkeit dieses Inhalationsgerät zu bedienen, da diese Patienten-abhängigen Faktoren den Therapieerfolg wesentlich beeinflussen. In normalen Dosen und richtig inhaliert gelten die unterschiedlichen Präparate in der Praxis meistens als gleichwirksam. Die unterschiedlichen Dosen zum Erreichen des gleichen Effektes sind in der Tabelle 1 gelistet.

Cushing-Syndrom

Die Symptome dieses Patienten weisen auf erhöhte Glucocorticoid-Spiegel im Körper hin, die als Cushing Syndrom bezeichnet werden. Frühe Anzeichen dieses Symptomkomplexes sind eine progrediente Gewichtszunahme mit Fettgewebeablagerung

im Gesicht („Mondgesicht“, Exophthalmus), Nacken („Büffelnacken“), Stamm (typischerweise supraclaviculär), mit gleichzeitigem Muskelschwund der Extremitäten und ähnelt in dieser Hinsicht stark dem Lipodystrophie-Syndrom.

Durch Hautatrophie wird die Haut-Gefäßzeichnung verstärkt, Hauthämatome sind häufiger. Weiters werden rote Hautstreifen (Striae rubrae), Akne und Hirsutismus beobachtet. Es kommt zur Glucose-Stoffwechselstörung bis hin zum Diabetes mellitus, Kaliurie und Hypokaliämie. Es entwickelt sich eine arterielle Hypertonie.

Aufgrund einer erhöhten Infektanfälligkeit treten Hautmykosen und Intertrigo häufiger auf.

Neben Hormonstörungen mit Amenorrhöen und Libidoverlust, wird auch Lethargie, Muskelschwäche (Kortison-induzierte Myopathie) und depressive Verstimmung beobachtet.

Die im Beispiel beschriebene Verschlechterung der COPD könnte entweder die Folge einer Reduktion der Atemmuskulatur sein (Kortison-induzierte Myopathie), oder eines respiratorischen Infektes (Immunabwehrstörung durch Kortison).

Die Laborwerte bestätigen den Verdacht eines exogenen Cushing-Syndroms. Im Gegensatz zum Gesunden, bei dem in den Morgenstunden ein physiologischer Anstieg des Kortisolspiegels beobachtet wird, wurde bei diesem Patienten ein niedriges Plasmakortisol gemessen.

Andererseits wäre der Kortisolspiegel beim endogenen Cushing-Syndrom (Folge einer Kortisol-Überproduktion durch ein Hypophysen-Adenom oder Nebennierenrinden-Adenom bzw. einer ektopten Produktion durch neoplastische Zellen) stets erhöht, mit gestörtem circadianen Rhythmus.

Wann tritt ein Cushing-Syndrom auf?

Ein Cushing-Syndrom tritt auf, wenn entweder die Schwellendosis eines therapeutisch applizierten Glucocorticoids überschritten wurde, oder das Glucocorticoid im Körper kumuliert, sodass Glucocorticoid-Spiegel im Blut erhöht sind. Obwohl in etlichen großen Studien eine Schwellendosis für die Entwicklung des Cushing Syndroms zwischen 5 und 7,5 mg Prednison-äquivalent lag, war das Cushing-Risiko auch mit der Therapie-dauer und der Gesamtdosis assoziiert. Der Hyperkortisolismus kann schon nach einem Monat Therapie auftreten. Das Risiko hängt auch von der individuellen Sensibilität des Patienten ab.

Als weitere Folge der Therapie mit den GCS, muss man in etlichen Fällen mit einer **Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHNR-Achse)** rechnen.

Durch das negative Feedback nach exogener Zufuhr von GCS (in diesem Fall des inhalierbaren Fluticason, das durch die Interaktion mit Lopinavir/Ritonavir **extrem** kumuliert) kommt es zur konsekutiven Reduktion der körpereigenen CRH- und ACTH-Produktion. Daraus resultiert eine Unterfunktion der Nebennierenrinde mit dem niedrigen Kortisol-Morgenspiegel.

Ein Adenom im Bereich der Hypophyse oder Nebenniere (als alternative Ätiologie des Cushing-Syndroms) ist bei unauffälligem Abdomen-CT-Scan und normalem GehirnMRT unwahrscheinlich.

Wann tritt die Suppression der HHNR-Achse auf?

Es hängt von der Dosis und Dauer der Therapie ab:

Unklares Risiko:

überphysiologische Dosis (10-20 mg/Tag) über mehr als 6 Wochen
physiologische Dosis (<10 mg täglich) über mehrere Wochen

Niedriges Risiko:

tägliche Therapie unter 3 Wochen Dauer mit jeder Dosis sowie intermittierende Therapie mit einer niedrigen Dosis (<10 mg Prednisonäquivalent jeden 2. Tag).

Hohes Risiko:

ab 20 mg Prednisonäquivalent/Tag über 3 Wochen sowie alle Patienten die Cushing Syndrom entwickelt haben.

Nebenwirkungsspektrum der Glucocorticoide

Generell wird zwischen lokalen und den systemischen Nebenwirkungen unterschieden. Bei den ICS treten die lokalen Nebenwirkungen am häufigsten auf:

1. **Dysphonie**, nach Absetzen von ICS reversibel.
2. **Oropharyngeale Candidose**
3. Seltener **Husten und Halsirritationen** sowie
4. Kontaktdermatitis perioral

Systemisch ist die mögliche Hemmwirkung auf die **Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse** zu beachten. Sie tritt am häufigsten bei einer Fluticason-Dosis > 800µg/Tag

Tabelle 1: Dosierungen und Applikationsart

ICS	DOSIERUNGEN	APPLIKATIONSART
Beclomethason CFC und DPI	niedrige Dosis: 200–500 µg, mittlere Dosis: > 500–1000 µg, hohe Dosis: > 1000µg	ältere Dosieraerosolpräparate sowie Pulverinhalator
Beclomethason HFA	niedrige Dosis: 100 – 200 µg, mittlere Dosis: 200 – 400 µg, hohe Dosis: > 400 µg	neue Dosieraerosolpräparate
Budesonid	niedrige Dosis: 200–400 µg, mittlere Dosis: > 400–800 µg, hohe Dosis: > 800	Dosieraerosol, Pulverinhalator
Ciclesonid	niedrige Dosis: 80–160 µg, mittlere Dosis: 160–320 µg, hohe Dosis: > 320 µg	Dosieraerosol
Fluticason inhalativ	niedrige Dosis: 100–250 µg, mittlere Dosis: > 250–500 µg, hohe Dosis: > 500	Dosieraerosol, Pulverinhalator
Mometason	niedrige Dosis: 200 µg, mittlere Dosis: > 200–400 µg, hohe Dosis: > 400–800 µg	Nasenspray

auf und wird durch Interaktionen mit CYP3A4-Inhibitoren verstärkt.

Bezüglich **Osteoporose und Frakturrisiko** bei Erwachsenen zeigten viele Studien eine beschleunigte Reduktion der Knochendichte, besonders bei Frauen nach Menopause. Nur wenige Studien haben einen kleinen aber signifikanter Anstieg des Frakturrisikos gezeigt. Daher gilt Vorsicht bei Patienten, die ein mittleres Risiko von Osteoporose aufweisen (aktives Screening und Monitoring mit Densitometrie, medikamentöse und nicht-pharmakologische Prophylaxe).

Studien mit Patienten, die hohe ICS Dosen über längere Zeit inhalieren, zeigten ein leicht erhöhtes Risiko für einen Augen-Hochdruck und Katarakt. Ein Monitoring durch einen Augenarzt ist sinnvoll.

Obwohl viele Untersuchungen eine geringe Risikoerhöhung einer Pneumonie gefunden haben, wurde keine damit verbundene Mortalitätsteigerung nachgewiesen.

Bei niedrigen Dosen ICS (bis 400 µg Budesonid-Äquivalent pro Tag) spielen systemische Nebenwirkungen keine Rolle.

Auslöser für erhöhte Medikamentenspiegel und Nebenwirkungen

Das Risiko von Nebenwirkungen hängt von der Dosis, Potenz, Pharmakokinetik, Bioverfügbarkeit und Halbwertszeit, individueller Sensibilität des Patienten und von seiner Mitarbeit, Inhalationstechnik und dem Applikationssystem ab. Gleichzeitige Anwendung von intranasalen GCS beim allergischen Asthma bronchiale erhöht das Nebenwirkungs-Risiko.

Inhalationstechnik und Geräte

Die Auswahl der Substanz und des Inhalationsgerätes orientiert sich an dem aktuellen Zustand des Patienten und seiner Fähigkeit das Inhalationsgerät zu bedienen.

Die Wirkstoffdeposition im Bronchialsystem wird durch die korrekte Anwendung der Inhalationssysteme entscheidend beeinflusst. Dabei ist zu berücksichtigen, dass es für die verschiedenen Inhalationssysteme unterschiedliche Inhalationstechniken und Atemmanöver gibt:

Dosieraerosol ohne Spacer:

Ein langsamer tiefer Atemzug (dann Atem anhalten).

Dosieraerosol mit Spacer:

Langsame tiefe Inspiration über mehrere Atemzüge (dann Atem anhalten).

Pulverinhalator:

Rasche tiefe Inspiration (dann Atem anhalten).

Vernebler:

Langsame tiefe Inspiration, normale Expiration.

Weitere praktische Tipps über Inhalationstechnik finden sie auf: www.atemwegsliga.de/richtig-inhalieren.html.

Vor Verschreibung eines Inhalationssystems ist sicher zu stellen, dass der Patient geschult wurde und die korrekte Handhabung demonstriert hat.

Für die Langzeittherapie sollte möglichst nur ein Typ eines Dosieraerosols oder Pulverinhalators verordnet werden. Die korrekte

Handhabung ist regelmäßig zu überprüfen, besonders bei einer klinischen Verschlechterung, bei Dosiserhöhung und vor einem Wechsel des bisherigen Inhalationssystems.

Pharmakokinetik

Inhalierbare und intranasale Corticosteroide wie Beclomethason, Budesonid, Ciclesonid, Fluticason und Mometason werden alle größtenteils über das Isoenzym CYP3A4 abgebaut und können theoretisch mit CYP3A4-Inhibitoren wie Ritonavir, Cobicistat aber auch Makrolid-Antibiotika (z.B. Clarithromycin) oder den Azol-Antimykotika (v.a. Ketoconazol und Itraconazol) interagieren. Die erhöhten Glucocorticoid-Spiegel können eine Steroid Akkumulation, eine adrenale Suppression und ein Cushing Syndrom hervorrufen².

Da die Datenlage zu dem Interaktionspotential zwischen inhalierbaren bzw. intranasalen Corticosteroiden und der ART gering ist, können bisher nur die existierenden PK-Studien, die Case Reports und pharmakokinetischen Profile bei der Auswahl der Medikamente helfen.

Folgende Parameter vermindern das Interaktionspotential:

1. eine geringe systemische Aufnahme, die durch die relative Bindungsaffinität eines Glucocorticoids zum Rezeptor (RRA) gemessen wird. Es kann mit einer verminderten nasalen Passage, einer verminderten Lungen Rezeptor Bindung und einer verminderten Wirkung übersetzt werden.
2. geringe orale Bioverfügbarkeit. Sie ist das Ausmaß, in dem ein Arzneistoff ins Blut geht und in diesem Fall Nebenwirkungen verursachen kann.
3. höhere Proteineiweißbindung, was zu einer geringeren Fraktion von ungebundenem Arzneistoff führt und die Diffusion ins Gewebe verhindert
4. kürzere Halbwertszeit
5. niedrigere Lipophilie, was eine geringere Distribution ins Gewebe zur Folge hat².

Fluticason

Pk-Studie: Bei gesunden Probanden wurde ein Anstieg der Fluticason-Spiegel um das 350-fache bei intranasaler Einnahme von Fluticason und 100 mg RTV alle 12 Stunden gemessen³.

Case reports: Die überwiegende Anzahl von Fallberichten beschreibt ein Interaktionspotential zwischen Fluticason und Ritonavir. 2013 wurden 51 Fälle gezählt, 45 mit inhalierbarem Fluticason und 2 mit intranasalem. Die inhalierbaren Dosen lagen bei 200–2000 ug/Tag, die intranasalen bei 200–800 ug/Tag. Die maximale tägliche Dosis bei dem inhalierbaren Aerosol ist 880 ug/Tag und 2000 ug/Tag für die orale Pulver Inhalation. Die empfohlene Dosis für Fluticasonfuroat und -propionat liegt bei 110 ug/Tag bzw. 200 ug/Tag. Die nasalen Dosen waren höher als empfohlen, inhalierbare Dosen lagen in dem empfohlenen Rahmen.

Die Symptome traten zwischen 10 Tagen bis 5 Jahre später auf. Die Symptome variierten: Gesichtsschwellungen, Mondgesicht, Hirsutismus im Gesicht, zentrale Adipositas, Gewichtszunahme, Buffalo hump, abdominale Streifen und leichte Hautblutungen. Eine Reduktion der CD4-Zellen mit oropharyngealer Candidose wird beschrieben. Bei Patienten über 60 Jahren wurde über Osteonekrosen der Hüften, der Wirbelknochen und Oberschenkelbrüche bzw. schweren Hypertensionen berichtet.

Bei 85% der Fälle wurde Fluticason zum Zeitpunkt der Diagnose einer adrenalen Insuffizienz und Cushing Syndrom gleich abgesetzt. Bei 90 % der Patienten verschwanden die Symptome durch Wechsel der Therapie.²

Pharmakologisches Profil: Das Interaktionspotential von Fluticason ist besonders stark ausgeprägt, weil es im Vergleich

UNSERE EXPERTEN



Piotr Cichoń, Leonie Meemken, Armin Rieger, Alexander Zoufaly

Tabelle 2: Übersicht Interaktionspotential der ICS mit der ART

ICS	KOMMENTAR
Fluticason	Interaktionspotential erhöht, besitzt die höchste Anzahl von Fallberichten über Cushing Syndrome unter HIV-PIs.
Budesonid	Interaktionspotential erhöht. Vereinzelte Fallberichte über Cushing Syndrome unter HIV-PIs Regime.
Mometason	Keine beschriebenen Fälle
Ciclesonid	Aufgrund theoretischer Überlegungen Interaktionspotential gering; keine beschriebenen Fälle
Beclomethason	Interaktionspotential gering, PK-Studie, die Kombinierbarkeit belegt; keine beschriebenen Fälle

zu Beclomethason und Budesonid die stärkste Glucocorticoid-Rezeptor Bindung mit einer langen Halbwertszeit von 10,5 h besitzt. Es ist sehr lipophil, dreimal so lipophil wie Beclomethason und 300-fach lipophiler als Budesonid, was zu einem größeren Verteilungsvolumen führt. Weiter wird es ausschließlich über das Isoenzym CYP 3A4 abgebaut. Diese Faktoren tragen dazu bei, dass die Häufigkeit von systemischen Fluticason Akkumulationen erhöht ist.

Budesonid

Case reports: Auch mit Budesonid werden cushingnoid Symptome unter Ritonavir, Clarithromycin und Itraconazol beschrieben⁴. Eine 48-jährige Frau litt beispielsweise unter einem Cushing Syndrom bei gleichzeitiger Einnahme von Budesonid und Darunavir/Ritonavir. Die Diagnose stellte eine besondere Herausforderung dar, da sich die klinischen Merkmale mit denen einer Lipodystrophie unter einem HIV-PI sehr ähnlich waren⁵.

Mometason

Für Mometason gibt es weder PK-Studien, noch Case reports, die über Interaktionen berichten.

Pharmakologisches Profil: Mometason zeichnet sich in in-vitro-Studien durch eine sehr hohe Bindungsaffinität für den humanen Glucocorticoid-Rezeptor aus. Eine vergleichbar hohe Affinität weist nur Fluticason auf. Es besitzt wie Fluticason eine hohe Lipophilie, aber eine geringe orale Bioverfügbarkeit.

Ciclesonid

Für Ciclesonid gibt es weder PK-Studien noch Case reports, die über Interaktionen berichten.

Pharmakologisches Profil: Ciclesonid ist ein Prodrug. Da es erst im Lungengewebe in seinen aktiven Metaboliten umge-

wandelt wird, ist die Bioverfügbarkeit gering. Es weist eine geringe Bindungsaffinität zu Glucocorticoid-Rezeptoren auf. Ciclesonid wird über Esterasen zum aktiven Metaboliten überführt, welcher über CYP3A4 und CYP2D6 abgebaut wird.

Daten deuten bei Ciclesonid daraufhin, dass die körpereigene Kortisolproduktion weniger beeinflusst wird als unter Fluticason^{11,12}. Dies ist auf die hohe Plasmaproteinbindung des aktiven Metaboliten und die Abwesenheit anderer zurückzuführen.

Beclomethason

PK-Studie: In einer randomisierten open-label Studie bekamen 30 Gesunde für 14 Tage 160 µg Beclomethason zweimal pro Tag (BID). Am Tag 15 wurden die Probanden in drei Gruppen aufgeteilt. Unter DRV/r 600 mg/100 mg BID kam es zu keinem Spiegelanstieg von Beclomethason 17-monopropionat (17-BMP), dem aktiven Metabolit von Beclomethason und zu keiner adrenalen Suppression. Unter Ritonavir 100 mg BID stiegen die 17-BMP-Spiegel um das Zweifache an, was zwar klinische Relevanz besitzt aber keine adrenale Suppression zur Folge hatte. Der Autor schlussfolgerte, dass eine Kombination mit DRV/r möglich und Beclomethason gegenüber Fluticason zu bevorzugen ist. Für die anderen HIV-PIs ist Beclomethason wahrscheinlich auch sinnvoll. Doch aufgrund der pharmakokinetischen Besonderheiten jedes HIV-PIs ist ein engmaschiges Monitoring sinnvoll.

Pharmakologisches Profil

Beclomethason kann die meisten Kriterien eines geringen Interaktionspotentials erfüllen. Es ist ein Prodrug, besitzt eine niedrige Rezeptor Bindungsaffinität, eine niedrige Lipophilie, eine kurze Halbwertszeit, eine geringe orale Bioverfügbarkeit und ist weniger stark abhängig vom Isoenzym CYP3A4.

KLINISCHES MANAGEMENT DIESES FALLES

Patienten, die eine Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse entwickeln, können nach plötzlichem Absetzen oder zu schneller Dosisreduktion der GCS ein Kortison-Entzugssyndrom erleiden. Es kann sich mit Antriebslosigkeit, depressiver Verstimmung, Myalgien, Asthenie, Kopfschmerzen, Anorexie, Gewichtsverlust, Fieber und Hautschuppen manifestieren und ähnelt einem Addison-Syndrom.

Besondere Vorsicht wird in Stress-Situationen geboten, wie Verletzungen oder chirurgische Eingriffe. Eine systemische Verabreichung der sog. Stressdosis eines GCS kann dann indiziert sein.

Deshalb sollte die notwendige Reduktion der ICS-Therapie stufenweise über längere Zeit erfolgen – im Intervall von 1–2 Wochen.

Danach sollte das inhalative Kortison je nach Möglichkeit ganz abgesetzt werden und nur während der Exazerbationen verwendet werden.

Nach den aktuellen COPD-Richtlinien sollte versucht werden, dass ICS als Dauertherapie abzusetzen, da es nur bei Patienten mit hohem Exazerbationsrisiko (GOLD Stadium C und D) indiziert ist. Eine Kombination eines langwirksamen Beta-2-Sympatomimetikums mit einem langwirksamen Anticholinergikum ist bei vielen Patienten eine gut wirksame Alternative – es werden gerade etliche Kombinationspräparate auf dem Markt eingeführt.

Als Bedarfsmedikation bei Symptom-Verschlechterung bietet ein rasch wirksames Beta-2-Sympatomimetikum z.B. Salbutamol, noch besser in Kombination mit dem rasch wirksamen Anticholinergikum Ipratropim eine zusätzliche Hilfe, die mehrmals täglich verwendet werden kann.

Wenn eine gleichzeitige Verabreichung eines ICS mit der ART nicht zu vermeiden ist, sollte die niedrigste Dosis eines ICS gewählt werden, das ein geringes Interaktionspotential mit der ART aufweist. Die besten Daten liegen gerade für Beclomethason vor.

Abschließend ist zu sagen, dass auch für Dexamethason Augentropfen und Triamcinoloninjektionen diese Art von Interaktionen bereits beschrieben wurden und auch hier auf cushingoide Symptome geachtet werden sollte.

Quellen

1. Fachbeispiel Clin Pharmacology Workshop Sorrento April 2010.
2. Saag KG, Furst DE. Major side effects of systemic glucocorticoids. www.uptodate.com; aufgeschlagen am 17.4.2015
3. Saag KG, Furst DE, Barnes PJ. Major side effects of inhaled glucocorticoids. www.uptodate.com; aufgeschlagen am 17.4.2015
4. Gerok W, Huber C, Meinertz T, Zeidler H (Herausgeber). Die Innere Medizin. Referenz für den Facharzt. 11. Auflage, 2007. Schattauer Verlag.
5. Saberi P1, Phengrasamy T, Nguyen DP. Inhaled corticosteroid use in HIV-positive individuals taking protease inhibitors: a review of pharmacokinetics, case reports and clinical management. *HIV Med.* 2013 Oct;14(9):519-29.
6. Blondin MC1, Beauregard H, Serri O. Iatrogenic Cushing syndrome in patients receiving inhaled budesonide and itraconazole or ritonavir: two cases and literature review. *Endocr Pract.* 2013 Nov-Dec;19(6):e138-41
7. Boyd, S.; Hadigan, C.; Pau, A.; Kovacs, J.; Alfaro, R.; Chairez, C., et al., editors. DRV/r Does Not Significantly Increase Plasma Concentrations of Orally Inhaled Beclomethasone in Healthy Volunteers (Poster #611); 19th CROI; Seattle WA. 2012. 44.
8. Hernando-López E2, Blanco-Ramos JR3 [Iatrogenic adrenal insufficiency secondary to an interaction between ritonavir and inhaled fluticasone. A review of the literature]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014 Dec;32(10):662-5.
9. Laube BL, et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur Respir J* 2011; 37: 1308–1331
10. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma, 2. Auflage. 2009. <http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/asthma>
11. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of chronic Obstructive Pulmonary Disease (Updated 2014). www.goldcopd.com
12. Global Initiative For Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention (Updated 2015). www.ginasthma.org
13. Margolin L, Cope DK, Bakst-Sisser R, Greenspan J. The Steroid Withdrawal Syndrome: A Review of the Implications, Etiology, and Treatments. *J Pain Symptom Manage* 2007;33:224-228.
14. Vortrag David Back. Patients living with HIV and polymedication. Are we underestimating the burden of drug-drug interaction. European Virology Meeting, Lissabon 2014, April 2014

BESUCHEN SIE UNS AUF DER WEBSEITE www.meettheexperts.at

Es ist ein Service der ÖAG, der Ärzten die Möglichkeit bietet, Fachärzten verschiedener Disziplinen Anfragen oder Rückfragen zu unseren Newsletter zu stellen. Trotz ihrer verschiedenen Fachrichtungen haben sie alle einen Bezug zur HIV-Therapie. Wir freuen uns auf Ihre Anfragen.

IMPRESSUM:

ÖSTERREICHISCHE AIDS GESELLSCHAFT, Buchfeldgasse 4/14, 1080 Wien

Ansprechpartnerin für das Projekt Meet the Experts: Leonie Meemken, info@meettheexperts.at

Die Informationen sind nach bestem Wissen recherchiert worden. Durch die fortschreitende Forschung auf dem Gebiet HIV/Hepatitis kann keine Verantwortung und Haftung für die Vollständigkeit und Richtigkeit der Newsletter-Inhalte übernommen werden.