

Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

**GERD: Langzeitnebenwirkungen einer lebenslangen
Einnahme von Protonenpumpenhemmern**

T. Frieling

**Zellkultursysteme als Basis der Therapieentwicklung
für die chronische Hepatitis C**

S. Bühler, R. Bartenschlager

Alkoholische Hepatopathie

G. Millonig

Angeborene Cholestasen

G. Zollner

Aktuelle Bilder

Aktuelles

ACO-ASSO-Mitteilungen

Mammakarzinom: Pathologie

A. Reiner-Concin, S. F. Lax

Österreichische Gesellschaft
für Gastroenterologie und
Hepatologie

www.oeggh.at

Österreichische Gesellschaft
für Chirurgische Onkologie

www.aco-asso.at



ÖGGH



Austrian Society
of Surgical Oncology



Aktuelle Ausgabe
Neuere Ausgabe

9. Jahrgang 2011
Ältere Ausgabe

Nummer 4/2011

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

SPITZENLEISTUNG RESULTIERT AUS GESCHWINDIGKEIT, KRAFT³⁻⁵ UND AUSDAUER^{6,7}

- Das Original zum Generika-Preis⁸
- Leistung in der grünen Box mit allen Packungsgrößen⁹



PANTOLOC®
POCKET PACK
 ATTRAKTIV. PRAKTISCH. KOMPAKT.

NYCOMED

Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: Pantoloc® 20 mg-Filmtabletten: 1 magensaftresistente Tablette enthält 20 mg Pantoprazol (als Natrium Sesquihydrat) sowie 1,06 Mikrogramm Sojaöl. Sonstige Bestandteile: Natriumcarbonat, Mannitol, Crospovidon, Povidon K90, Calciumstearat, Hypromellose, Povidon K25, Propylenglycol, Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1), Polysorbat 80, Natriumdodecylsulfat, Triethylcitrat, Schellack, rotes, schwarzes und gelbes Eisenoxid (E172), Sojalecithin, Titandioxid (E171), Antifoam DC 1510 (Dimeticon Emulsion). **Pantoloc® 40 mg-Filmtabletten:** 1 magensaftresistente Filmtablette enthält 40 mg Pantoprazol (als Natrium Sesquihydrat) sowie 1,06 Mikrogramm Sojaöl. Sonstige Bestandteile: Natriumcarbonat, Mannitol, Crospovidon, Povidon K90, Calciumstearat, Hypromellose, Povidon K25, Propylenglycol, Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1), Polysorbat 80, Natriumdodecylsulfat, Triethylcitrat, Schellack, rotes, schwarzes und gelbes Eisenoxid (E172), Sojalecithin, Titandioxid (E171), Antifoam DC 1510 (Dimeticon Emulsion). **Pantoloc® 40 mg-Trockenstechampulle:** Jede Durchstechflasche enthält 40 mg Pantoprazol (als Natrium Sesquihydrat). Sonstige Bestandteile: 1 mg Natriumedetat und 0,24 mg Natriumhydroxid. Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Ampulle, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“. **Anwendungsgebiete: Pantoloc® 20 mg-Filmtabletten:** Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren: Symptomatische Behandlung der gastro-ösophagealen Refluxkrankheit. Langzeitbehandlung und Rezidivprophylaxe bei Refluxösophagitis. Erwachsene: Prävention der durch nicht-selektive, nicht steroidale Antirheumatika (NSARs) induzierten gastroduodenalen Ulzera bei Risikopatienten, die einer kontinuierlichen Behandlung mit diesen Arzneimitteln bedürfen. **Pantoloc® 40 mg-Filmtabletten:** Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren: Refluxösophagitis. Erwachsene: Eradikation von *H. pylori* in Kombinationstherapie mit geeigneten Antibiotika bei Patienten mit durch *H. pylori* verursachten Ulcera. Magengeschwür und Zwölffingerdarmgeschwür. Zollinger-Ellison-Syndrom und andere Erkrankungen, die mit einer pathologischen Hypersekretion von Magensäure einhergehen. **Pantoloc® 40 mg-Trockenstechampulle:** Refluxösophagitis, Magengeschwür und Zwölffingerdarmgeschwür, Zollinger-Ellison-Syndrom und andere Erkrankungen, die mit einer pathologischen Hypersekretion von Magensäure einhergehen. **Gegenanzeigen:** **Pantoloc® 20 mg-Filmtabletten:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, substituierte Benzimidazole, Sojaöl oder einen der sonstigen Bestandteile. **Pantoloc® 40 mg-Filmtabletten:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, substituierte Benzimidazole oder einen der sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Protonenpumpenhemmer. ATC-Code: A02BC02. Inhaber der Zulassung: Nycomed Pharma GmbH, 1120 Wien. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Informationen zu Besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. [0710]

Inhalt

Editorial	5
M. Peck-Radosavljevic	
GERD: Langzeitnebenwirkungen einer lebenslangen Einnahme von Protonenpumpenhemmern	7
T. Frieling	
Zellkultursysteme als Basis der Therapieentwicklung für die chronische Hepatitis C	14
S. Bühler, R. Bartenschlager	
Alkoholische Hepatopathie	23
G. Millonig	
Angeborene Cholestasen	30
G. Zollner	
Aktuelle Bilder	
Rezidiv eines Morbus Crohn	34
W. Schima	
Aktuelles	
Magenschutz: Ein Dauerbrenner in der ärztlichen Praxis	35
Aktuelles	
Ergebnisse der ersten Interimsanalyse einer nicht-interventionellen Studie mit Sorafenib bei Patienten mit hepatozellulärem Karzinom (INSIGHT)	36
T. Reiberger	
Hinweise für Autoren	40
Impressum	37
ACO-ASSO-Mitteilungen	
Editorial	41
D. Kandoler	
Pathologie	42
A. Reiner-Concin, S. F. Lax	



Nexavar®

beim Hepatozellulären
Karzinom...
...nimmt den Tumor
in die Zange:

- Kontinuierliche und gezielte Tumorkontrolle¹
- Signifikant verlängertes Überleben¹

Zulassung: Hepatozelluläres Karzinom
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.

Referenz: 1. Llovet et al. JCO 2007; Vol 25; No. 18S, LBA1

Das wirksame Prinzip bei fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und Hepatozellulärem Karzinom

Fachkurzinformation siehe Seite 28



Oral

Nexavar®
Sorafenib Filmtabletten

Editorial

Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen!

In Ihren Händen halten Sie die 4. Ausgabe des *Journals für gastroenterologische und hepatologische Erkrankungen* aus dem Jahr 2011. Diesmal finden Sie darin einen hochinteressanten und höchst praxisrelevanten Beitrag zur Langzeitanwendung von Protonenpumpenhemmern, wie sie bei uns in Österreich durchaus häufig vorkommt. Auch wenn die Anwendung von PPIs langfristig sehr sicher ist und die entsprechenden Langzeitnebenwirkungen erst durch sehr große Studien überhaupt nachgewiesen werden konnten, so kommen sie dennoch vor. Deshalb gilt auch für den Einsatz von PPIs das Diktum, dass Medikamente nur mit entsprechender Indikation verabreicht werden sollten, insbesondere wenn es sich um Langzeitanwendungen handelt.

Daneben finden Sie sehr interessante Hintergrundinformationen zur Entwicklung der sich gerade im Stadium der Zulassung befindlichen gezielten Therapien zur Behandlung der Hepatitis C, für welche die Entwicklung des Replikonsystems und anderer Zellkultursysteme im Bereich der Hepatitis C die entscheidende Voraussetzung gebildet haben.

Ergänzt wird die Ausgabe durch eine sehr schöne Übersicht über die Therapie der alkoholischen Lebererkrankung, welche nach wie vor in Österreich die wichtigste Lebererkrankung darstellt und durch einen Beitrag über relativ seltene, aber in der Praxis dennoch immer wieder vorkommende angeborene Defekte im Bereich des Galletransports.

Ich hoffe, wir können Ihnen auch diesmal wieder viel Wissenswertes übermitteln und wünsche Ihnen viel Spaß bei der Lektüre.

Mit freundlichen Grüßen,

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



Herausgeber: Markus Peck-Radosavljevic, Wien

Redaktion:

Arnulf Ferlitsch, Wien
(Editorial Associate)

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. Gschwanter, 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



Keine Kunst bei CED!*

Salofalk®

* Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

www.medizinpartner.at/Gastroenterologie

Fachkurzinformation siehe Seite 45



GERD: Langzeitnebenwirkungen einer lebenslangen Einnahme von Protonenpumpenhemmern

T. Frieling

Kurzfassung: Protonenpumpenhemmer (PPI) werden weltweit aufgrund von Fehlindikationen zu häufig und in zu hohen Dosen verschrieben. Hierbei können PPI selbst die Symptome erzeugen, die sie eigentlich behandeln sollen. Leitliniengerechte Indikationen für den Langzeiteinsatz von PPI sind die gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD) mit „Step-down“- , „On-demand“- bzw. „alternierender“ Therapie, die Blutungsprophylaxe bei Notwendigkeit einer längerfristigen Therapie mit traditionellen nicht-steroidalen Antirheumatika (tNSAR) und unter Therapie auftretenden gastrointestinalen Blutungen bzw. bei Vorliegen mindestens eines Risikofaktors (Alter > 60 Jahre, männliches Geschlecht, frühere gastrointestinale Blutung/Ulzera, orale Antikoagulation, Therapie mit Kortikosteroiden), die Notwendigkeit einer längerfristigen Therapie mit Acetylsalicylsäure (ASS) und unter Therapie auftretender gastrointestinaler Blutung, die längerfristige Therapie mit ASS und COX-2-Hemmern und eine Anamnese mit gastrointestinaler Blutung bzw. Vorliegen eines Risikofaktors und die längerfristige Einnahme von ASS und tNSAR bzw. ASS und Clopidogrel.

PPI sollten auch aufgrund ihrer potenziellen Langzeitnebenwirkungen zurückhaltend eingesetzt werden. Hierbei ist die Datenlage bei Osteoporose und Knochenbrüchen uneinheitlich. Der Pathomechanismus ist unbekannt und eine klare Wirkung auf die Knochendichte besteht nicht. Eine allgemeine Empfehlung für eine Osteoporesprophylaxe unter PPI-Langzeittherapie kann daher nicht ausgesprochen werden.

Beim Einsatz von PPI zur Blutungsprophylaxe sollten die leitliniengerechten Indikationen beachtet werden. Es besteht eine Interaktion von PPI und Clopidogrel über Cytochrom-P450-Enzyme (CYP). Das klinische Risiko ist gering und kontrollierbar, zumal die Präparate aufgrund ihrer kurzen Halbwertszeit zeitversetzt (12–15 h) gegeben werden können.

Die Minderung der Säurebarriere des Magens kann zu einem moderaten bis deutlich erhöhten Risiko für gastrointestinale Infektionen wie bakterielle Dünndarmfunktionsstörungen, bakterielle Diarrhöen, Infektionen mit Salmonellen, Campylobacter, Clostridium difficile und Parasiten (z. B. Giardia lamblia) und bei der Leberzirrhose zu

einer erhöhten Rate von spontan bakteriellen Peritonitiden bzw. eines hepatorenenalen Syndroms führen. Extraintestinale Infektionen äußern sich durch ein moderat erhöhtes Risiko für ambulante Pneumonien. Im Gegensatz hierzu ist die PPI-Langzeittherapie nicht mit einem erhöhten Risiko für die Bildung einer atrophischen Gastritis, von Magen-, neuroendokrinen oder kolorektalen Tumoren assoziiert. Die marginale Beeinflussung der Resorption von Vitamin B₁₂, Vitamin C und Eisen durch PPI spielt in der klinischen Routine keine Rolle. Eine Beziehung zwischen Säurehemmung und dem Auftreten einer eosinophilen Ösophagitis bzw. von Nahrungsalergien durch verminderten Abbau bzw. vermehrter Mukosaaufnahme von Allergenen durch erhöhte Permeabilität während der Säuresuppression wird vermutet, ist aber bisher nicht schlüssig nachgewiesen.

Schlüsselwörter: Protonenpumpenhemmer, Osteoporose, Antikoagulation, Clopidogrel, Infektion, Malabsorption, Allergie

Abstract: GERD: Long-Term Side Effects of Treatment with Proton Pump Inhibitors.

Proton pump inhibitors (PPI) are extensively used worldwide for long-term treatment and too frequently prescribed because of inadequate indications or doses according to the current guidelines. Interestingly, PPI may cause symptoms that they are actually supposed to treat. Indications for long-term PPI treatment are gastroesophageal reflux disease (GERD) with “step down”, “on demand”, and “alternating” therapies, prophylaxis for gastrointestinal bleeding during long-term therapy with traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs (tNSAID), and occurrence of gastrointestinal bleeding or presence of at least one risk factor (age > 60 years, male gender, history of former gastrointestinal bleeding/ulcus, need for oral anticoagulation, therapy with glucocorticoids), need for long-term treatment with acetylsalicylic acid (ASS) and occurrence of gastrointestinal bleeding, long-term treatment with ASS and COX-2-inhibitors, and history of gastrointestinal bleeding or presence of at least one risk factor, long-term treatment with ASS and tNSAR or ASS and clopidogrel.

Because of their potential side effects restrictive use of PPIs is mandatory. However, information in the literature on the PPI-associated risk for osteoporosis and fractures is conflicting. In addition, the pathomechanism is still unknown and a clear relation of PPI to changes in bone density is not evident. Therefore, a general recommendation about the need for osteoporosis prophylaxis under long-term PPI therapy is not yet feasible.

Indications of PPI use for bleeding prophylaxis should be in accordance with the respective guidelines. Since the metabolism of both PPIs and clopidogrel involves cytochrome P 450 enzymes (CYP), potential interactions may occur. However, these interactions have minor clinical relevance. In addition, the presence of both PPI and clopidogrel in the bloodstream is short-lived and time-delayed intake by 12–15 h should prevent any competitive inhibition of the CYP metabolism and clinically relevant interactions.

Diminution of the gastric acid barrier may lead to a risk for gastrointestinal infections ranging from moderate to considerable, bacterial diarrhea, and infections with salmonella, campylobacter, clostridium difficile, and parasites (eg, giardia lamblia). In liver cirrhosis, PPI may increase the risk of spontaneous bacterial peritonitis and hepatorenal syndrome. A moderate risk for extraintestinal infections includes the development of community-acquired pneumonia. In contrast, long-term PPI therapy is not associated with an elevated risk for the development of atrophic gastritis, gastric cancer, neuroendocrine tumors, or colorectal cancer. The modest effect of PPI on the resorption of vitamin B₁₂, vitamin C, and ferrum is without clinical relevance in daily practice. An association between PPI and eosinophilic esophagitis or food allergies has been suggested, but not proven so far, because of a diminished degradation and increased mucosal uptake of allergens during acid suppression. **J Gastroenterol Hepatol Erkr 2011; 9 (4): 7–13.**

Key words: proton pump inhibitor, osteoporosis, anticoagulation, clopidogrel, infection, malabsorption, allergy

■ Hintergrund

Die gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD) wird durch einen gesteigerten gastroösophagealen Reflux mit hierdurch

bedingter signifikanter Störung des gesundheitsbezogenen Wohlbefindens (Lebensqualität) und dem Risiko zu organischen Komplikationen definiert [1]. GERD ist mit einer Prävalenz von 10–20 % eine häufige Erkrankung und hat in den

Eingelangt am 19. Juli 2010; angenommen nach Revision am 19. Mai 2011; Pre-Publishing Online am 4. August 2011

Aus der Medizinischen Klinik II, Helios-Klinikum Krefeld, Deutschland

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Thomas Frieling, Medizinische Klinik II (Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie, Infektiologie, Neurogastroenterologie, Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin), Helios-Klinikum Krefeld, D-47805 Krefeld, Lutherplatz 40; E-Mail: thomas.frieling@helios-kliniken.de

vergangenen Jahrzehnten für alle Manifestationsformen zugenommen. GERD manifestiert sich in etwa $\frac{2}{3}$ als nicht-erosive (NERD) und in ca. 30 % als erosive Refluxerkrankung (ERD) und kann zu Reflux-Ulzera, Barrett-Ösophagus bzw. einer extraösophagealen Symptomatik führen. Hierbei korrelieren klinisch weder das Vorhandensein noch die Schwere der Entzündung (NERD vs. ERD) mit dem Ausmaß der Beschwerden, der Beeinträchtigung der Lebensqualität, dem Ansprechen auf Protonenpumpenhemmer-Therapie oder nachweisbaren anderen Empfindlichkeiten gegen Säureexposition [1].

Nach Sicherung von GERD als Ursache der Symptome sollten die Ziele einer modernen Antireflux-Therapie eine Symptomkontrolle mit Verbesserung der Lebensqualität, eine Verbesserung objektiv messbarer Kontrollparameter und eine möglichst ursächliche Behandlung von GERD sein. Protonenpumpenhemmer (PPI) erfüllen diese Ziele nur teilweise, da durch sie der Reflux im Wesentlichen nur symptomatisch behandelt wird und PPI nur marginale Effekte auf den wesentlichen Pathomechanismus von GERD, nämlich die Verbesserung der insuffizienten gastroösophagealen Barrierefunktion, haben. Trotz dieser Einschränkung führt die Therapie mit PPI in etwa 90 % zu einer Symptomreduktion bzw. Beschwerdefreiheit.

■ Indikationen für eine PPI-Langzeittherapie

GERD führt nach Absetzen der initialen PPI-Therapie zu einer hohen Rezidivrate. Daher ist in vielen Fällen eine Langzeitbehandlung durch eine bedarfsadaptierte Behandlung mit alternierender PPI-Dosis alle 2–3 Tage bzw. einer Bedarfsmedikation („on demand“) zur Erhaltung der Symptombefreiheit notwendig. Weitere Indikationen (Tab. 1) für eine PPI-Langzeittherapie sind nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) die Prophylaxe einer oberen gastrointestinalen Blutung bei Pati-

Tabelle 1: Indikationen für eine PPI-Langzeittherapie [2].

Klinische Situation	Therapie/Risikofaktoren
Rezidivierender Reflux	Refluxtherapie – „step down“ – „on demand“ – „alternierend“
Längerfristige Therapie mit traditionellen nicht-steroidalen Antirheumatika (tNSAR)	Unter Therapie auftretende gastrointestinale Blutung Vorliegen mindestens eines Risikofaktors für eine gastroduodenale Ulkuserkrankung – Alter > 60 Jahre – Männliches Geschlecht – Frühere gastrointestinale Blutung – Frühere gastroduodenale Ulzera – Orale Antikoagulation – Therapie mit Kortikosteroiden
Längerfristige Therapie mit Acetylsalicylsäure (ASS)	Unter Therapie auftretende gastrointestinale Blutung
Längerfristige Therapie mit ASS und COX-2-Hemmer	Anamnese mit gastrointestinaler Blutung Risikofaktoren
Längerfristige Therapie mit ASS und nicht-steroidalen Antirheumatika (tNSAR)	In jedem Fall
Längerfristige Therapie mit ASS und Clopidogrel	In jedem Fall

enten mit Notwendigkeit einer längerfristigen Therapie mit traditionellen nicht-steroidalen Antirheumatika (tNSAR) und das Vorliegen mindestens eines Risikofaktors für eine gastroduodenale Ulkuserkrankung, nämlich Alter > 60 Jahre, männliches Geschlecht, eine frühere gastrointestinale Blutung, frühere gastroduodenale Ulzera, orale Antikoagulation bzw. eine Therapie mit Kortikosteroiden. Ebenfalls sollte bei Notwendigkeit einer langfristigen Acetylsalicylsäure- (ASS-) Therapie bzw. Behandlung mit tNSAR und einer hierunter aufgetretenen gastrointestinalen Blutung mit einer PPI-Dauertherapie begonnen werden und bei positiver Testung eine *Helicobacter-pylori*-Eradikation erfolgen [2].

Durch ihren exzellenten säurehemmenden Effekt gehören PPI weltweit und auch in Deutschland zu den am häufigsten verordneten Medikamenten. So stieg in Deutschland die durchschnittliche Tagesdosis von 200 Millionen im Jahre 1997 auf 1,385 Milliarden im Jahr 2007 und hat sich somit versechsfacht [3]. Dieser enorme Anstieg an Verordnungen wird allerdings nicht durch ihren indizierten Einsatz bei der Reflux-ösophagitis, der Ulkustherapie und -prophylaxe bzw. der *Helicobacter*-Eradikation bedingt, sondern wesentlich durch die unkritische Verabreichung von PPI in Krankenhäusern, ihre Weiterverordnung nach Krankenhausentlassung, durch zu hohe Dosierungen in der Langzeittherapie bzw. ihre Gabe bei funktionellen Abdominal- und Lifestyle-bedingten Beschwerden [4–8]. Dieser unkritische Langzeiteinsatz von PPI hat neben den hieraus resultierenden ökonomischen Belastungen im Gesundheitswesen dazu geführt, dass zunehmend auch potenzielle Nebenwirkungen der PPI in den Blickpunkt der Diskussion gelangen. Diese potenziellen Nebenwirkungen beinhalten die Erhöhung des Frakturrisikos durch Störungen des Knochenstoffwechsels, die Interaktion mit Antikoagulantien (Clopidogrel), die Resorptionsstörung von Vitamin B₁₂, Vitamin C und Eisen, die Entwicklung einer Magenschleimhautatrophie, die Förderung von Infektionen wie Pneumonien, *Campylobacter*-assoziierten Darmentzündungen bzw. von *Clostridium-difficile*-Infektionen, die Induktion von Tumoren bzw. die zunehmende Häufigkeit von Allergien.

Die Diskussion über die Langzeittherapie mit PPI erfährt einen interessanten Aspekt durch Hinweise, dass die säureblockierende PPI-Therapie selbst die Symptome hervorrufen kann, gegen die sie eigentlich gerichtet ist. So entwickeln gesunde Probanden ohne Refluxbeschwerden unter einer PPI-Therapie, wahrscheinlich durch eine überschießende Säurebildung nach Absetzen der PPI (Säure-Rebound), signifikant häufiger Sodbrennen, saures Aufstoßen oder Dyspepsie [9–11].

■ PPI und Osteoporose

Die Osteoporose ist mit bis zu 20 % betroffener Menschen > 50 Jahre eine in westlichen Ländern häufig zu findende Erkrankung [12–15]. Sie ist der Hauptrisikofaktor für Frakturen der Hüfte, Schenkelhalse, Wirbelkörper und Unterarme. Als Risikofaktoren für die Osteoporose gelten weiße Rasse, geringer Body-Mass-Index (BMI), Rauchen, wenig körperliche Bewegung und weibliches Geschlecht [16–18]. Neben Kortikosteroiden und Antiepileptika werden neuerdings auch PPI als Medikamente mit einer erhöhten Assoziation mit Hüftfrakturen diskutiert [19, 20].

Es wird vermutet, dass ein saures Milieu im Magen und proximalen Duodenum wesentliche Voraussetzung für die Freisetzung von freiem Kalzium aus der Nahrung und eine suffiziente Kalziumresorption ist. Aus diesem Grunde müsste eine Säurehemmung zu einer Störung der Kalziumresorption führen. Diese Annahme wurde bisher noch nicht durch Langzeitstudien überprüft, die den Effekt von PPI auf die Kalziumresorption untersuchten. Zurzeit liegen nur Kurzzeitstudien mit kleinen Fallzahlen und teilweise unphysiologischen Untersuchungsbedingungen vor, sodass diese Frage derzeit nicht ausreichend beantwortet werden kann [21]. Interessant sind in diesem Zusammenhang Hinweise, dass unter einer Omeprazol-Behandlung die Urin-Kalziumausscheidung abnimmt und der Knochenaufbau möglicherweise durch Hemmung der Osteoklasten-Protonenpumpen gesteigert werden kann [22].

Es liegen mittlerweile zahlreiche retro- bzw. prospektive Fallkontroll- und Querschnittsstudien vor, die eine erhöhte Frakturrate von Hüfte, Wirbelkörper und Hand unter der Therapie mit PPI, aber auch mit Histamin-2-Rezeptorantagonisten (H2RA) vermuten lassen (Tab. 2) [20, 23–28]. Hierbei zeigen einige Studien eine Korrelation zwischen PPI-Dosis und Frakturrisiko [20, 23, 24]. In einer neueren Studie [28] konnte allerdings kein Zusammenhang zwischen PPI und Osteoporose bzw. Knochendichte nachgewiesen werden. In dieser großen Querschnittsstudie [28] wurden Daten von 69.000 Personen in der „Manitoba Bone Mineral Density“-Datenbank über 5 Jahre analysiert. Hierbei ergab sich auch keine Korrelation zwischen einer Osteoporose und den eingenommenen PPI-Standarddosen. In einer weiteren, kürzlich erschienen prospektiven Studie [29]

an > 130.000 postmenopausalen Frauen war die Einnahme von PPI nicht mit einem erhöhten Risiko für Hüftfrakturen und mit nur einem moderaten Risiko für Wirbelkörper- bzw. Unterarm- und Handgelenksfrakturen assoziiert (Tab. 2). Ein Einfluss auf die Knochendichte konnte nicht nachgewiesen werden. Ein Grund für die in der Literatur zu findenden widersprüchlichen Ergebnisse mag sein, dass das Frakturrisiko (Odds Ratio) mit der Dauer der PPI-Einnahme zunimmt [19, 20] und in einigen Studien erst nach 6–7 Jahren evident wird [20]. Eine endgültige Einordnung eines gesteigerten Knochenabbaus bzw. einer erhöhten Frakturrate durch PPI-Langzeiteinnahme ist daher zurzeit anhand der Literatur nicht möglich. Insbesondere Patienten mit langzeitiger Hochdosis-PPI-Therapie sollten aber auf diese potenzielle Langzeitnebenwirkung hingewiesen werden. In die US-amerikanischen Fachinformationen von Protonenpumpenhemmern soll jetzt ein Hinweis auf das möglicherweise erhöhte Frakturrisiko unter PPI-Einnahme aufgenommen werden [30]. Die klinische Bedeutung einer Osteoporose-Prophylaxe bei PPI-Langzeittherapie ist ebenfalls unklar.

■ PPI, Plättchenhemmung und Anti-koagulation

Die PPI-Langzeittherapie bei Notwendigkeit zur Plättchenhemmung bzw. Antikoagulation ist etabliert. So empfiehlt die DGVS-Konsensuskonferenz [2] die PPI-Dauertherapie bei einer Kombination von ASS mit tNSAR bzw. COX-2-Inhibitoren und Hinweisen auf frühere gastrointestinale Blutungen bzw.

Tabelle 2: Literaturübersicht zu Studien mit PPI.

Referenz	Studiendesign	Land/Dauer/Fraktur	Fälle/Kontrollen	PPI/H2RA	OR/PPI-Tagesdosis	≥ 1	≥ 2	≥ 3	≥ 4	≥ 5	≥ 6	≥ 7
[19]	Retrospektiv Fallkontrolle	Kanada 1996–2004 Hüfte, WK, Hand	15.792 47.289	PPI		0,99	0,94	0,92	1,05	1,16	1,28	1,29
[20]	Prospektiv Fallkontrolle	England 1987–2003 Hüfte	13.556 135.386	PPI H2RA	1,40 (≤ 1,75) 2,65 (> 1,75) 1,23	1,2 2	1,4 1	1,5 4	1,5 9			
[23]	Prospektiv Fallkontrolle	Dänemark 1981–2001 Alle Frakturen	124.655 373.962	PPI H2RA	1,16 (< 25) 1,34 (25–99) 1,14 (≥ 100) 0,88 1,02							
[24]	Retrospektiv Fallkontrolle	USA 10 Jahre Hüfte	33.752 130.471	PPI H2RA	1,30 2,39 (> 1,5) 1,18							
[25]	Prospektiv Fallkontrolle	Europa 1999–2007 WK	1211 1364	PPI	3,20							
[26]	Prospektiv Fallkontrolle	USA 1991–1993 Hüfte	356 402	H2RA	2,50							
[27]	Retrospektiv Fallkontrolle	England 1995–2005 Hüfte	5512 10.923	H2RA	0,90							
[28]	Retrospektiv Querschnitts- studie	Kanada 2000–2007 Hüfte, WK	2193 5527	PPI	Hüfte/WK1 1–1750 751–1500 ≥1750 1,00/0,97 1,02/0,8 0,86/0,79							
[29]	Prospektiv Befragung	USA 7,8 Jahre	130.487	PPI	Hüfte 1,00 WK 1,26 U-Arm/Handgelenk 1,25							

H2RA: Histamin-2-Rezeptorantagonisten; WK: Wirbelkörper; U-Arm: Unterarm
Unterlegte Zeilen: erhöhtes Frakturrisiko unter PPI/H2RA

Tabelle 3: DGVS-empfohlener risikoadaptierter Einsatz von PPI bei der dualen Therapie mit ASS und Clopidogrel [35].

	Gastrointestinales Risiko		
	Niedrig	Hoch Alter > 60 Schwere Begleiterkrankung Systemisches Glukokortikoid	Sehr hoch Ulkusanamnese Ulkus unter PPI-Therapie Duale Plättchenhemmung plus Antikoagulation Mehrere Faktoren, die ein hohes Risiko definieren
Kardiovaskuläres Risiko			
Hoch	PPI möglich	PPI sinnvoll	PPI obligat
Sehr hoch Akutes Koronarsyndrom Hauptstamm- oder Mehrgefäßintervention Intervention bei reduzierter linksventrikulärer Funktion Z. n. Stent-Thrombose	PPI vermeiden	PPI sinnvoll	PPI obligat

Risikofaktoren bzw. in jedem Fall bei einer gleichzeitigen Therapie mit ASS und tNSAR (Tab. 1). Im Falle einer gastrointestinalen Blutung unter ASS-Therapie sollte keine Umstellung auf Clopidogrel erfolgen, sondern eine begleitende Behandlung mit PPI begonnen werden. Eine PPI-Langzeittherapie ist ebenfalls immer bei der dualen Behandlung mit ASS und Clopidogrel indiziert [2].

Kürzliche Untersuchungen lassen eine Interaktion zwischen PPI und Clopidogrel vermuten. Dies beruht auf retrospektiven Berichten, dass Patienten mit akutem Koronarsyndrom (ACS) unter der gleichzeitigen Therapie mit Clopidogrel und PPI eine höhere Rate an Todesfällen durch erneutes ACS, Rehospitalisation und Gefäßeingriffe hatten [31]. Eine Erklärung mag die Interaktion zwischen Clopidogrel und PPI am Cytochrom P450 (CYP), und zwar am CYP2C19, sein. Clopidogrel wird durch CYP2C19 in seine aktive Form umgewandelt. Sowohl Clopidogrel als auch seine aktive Form haben nur eine kurze Halbwertszeit, die bereits nach 2 Stunden in den unteren messbaren Bereich fällt. Die langfristige plättchenhemmende Wirkung der aktiven Form von Clopidogrel wird hierbei durch seine irreversible Bindung an den Plättchenrezeptor bedingt. CYP2C19 spielt auch eine wesentliche Rolle beim Abbau von PPI, so dass eine kompetitive Hemmung am CYP2C19 durch Clopidogrel und PPI stattfinden und hierdurch die Umwandlung von Clopidogrel in seine aktive Form gemindert sein kann.

Diese Ergebnisse haben 2009 zu entsprechenden Stellungnahmen der European Medicines Agency (EMA), der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärztekammer (AKdÄ) und der Federal Drug Administration (FDA) geführt, in denen vor der gleichzeitigen Gabe von Clopidogrel und PPI gewarnt und gegebenenfalls die Umstellung auf einen H-2-Rezeptorantagonisten empfohlen wird [32].

Die aktuelle Datenlage rechtfertigt derartige Stellungnahmen aber nicht mehr: So basieren die Berichte über eine mögliche Interaktion zwischen Clopidogrel und PPI im Wesentlichen auf nicht-randomisierten Beobachtungsstudien, deren statistische Validität angezweifelt werden muss [33]. In einer randomisierten placebokontrollierten Studie [34] konnte kein negativer Effekt auf kardiovaskuläre Ereignisse von PPI unter Clopidogrel-Therapie nachgewiesen werden. Es liegen zurzeit also keine verlässlichen Daten vor, die eine klinisch relevante Interaktion von Clopidogrel und PPI vermuten lassen. Hierbei sind die verschiedenen PPI vergleichbar. Nach einer neuen Empfehlung der DGVS und der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) [35] sollte aber bei Patienten mit Indikation für Clopidogrel und

PPI auf Omeprazol verzichtet werden, da hier in pharmakologischen Studien eine Abschwächung der Clopidogrel-Wirkung beschrieben wurde. Diese Interaktionen könnten bei Pantoprazol, Esomeprazol und Rabeprazol geringer ausgeprägt sein, so dass unter pharmakologischen Aspekten Pantoprazol und Rabeprazol am wenigsten bedenklich sind [35]. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit von Clopidogrel ist eine zusätzliche Sicherheit durch die um 12–15 Stunden zeitversetzte Gabe von PPI vor dem Frühstück und Clopidogrel am späten Abend bzw. PPI vor dem Abendessen und Clopidogrel am Mittag zu erzielen [35]. Die Umstellung auf H-2-Rezeptorantagonisten sollte nicht durchgeführt werden, da sie den PPI bei der Ulkusprophylaxe unterlegen und aufgrund ihrer Tachyphylaxieproblematik für eine Dauertherapie nicht geeignet sind [35]. Tabelle 3 zeigt den von der DGVS-DGK [35] empfohlenen risikoadaptierten Einsatz von PPI bei dualer Therapie mit ASS und Clopidogrel. Die Empfehlung der DGVS-S3-Leitlinie [2], eine längerfristige Therapie mit ASS und Clopidogrel immer mit einem PPI zu begleiten (Tab. 1), wurde durch die aktuelle DGVS-DGK-Empfehlung [35] modifiziert, bei niedrigem gastrointestinentalem Risikoprofil und hohem kardiovaskulärem Risiko die PPI-Gabe kritisch zu hinterfragen bzw. bei sehr hohem kardiovaskulärem Risiko zu vermeiden (Tab. 3).

■ PPI und Infektionen

Die Studien zur Beurteilung der Wirkung einer PPI-Langzeittherapie auf Infektionen sind widersprüchlich und müssen mit Vorsicht interpretiert werden. Die Magensäure hat eine wichtige Barrierefunktion gegen bakterielle Infektionen. So weisen Patienten mit Hypo- bzw. Achlorhydrie, Patienten nach Gastrektomie bzw. Patienten unter einer Säurehemmung durch H-2-Rezeptorantagonisten eine erhöhte Besiedlung mit pathogenen Keimen bzw. eine erhöhte Rate an gastrointestinalen bakteriellen Kolonisationen auf (Tab. 4). Auch bei der Säurehemmung durch PPI zeigen mehrere Studien eine Assoziation zwischen einer PPI-Therapie und gastrointestinalen Infektionen. Auch wird eine erhöhte Rate an bakteriellen Dünndarmfeybesiedlungen beschrieben, die aber in den meisten Fällen ohne klinische Relevanz sind [36]. Darüber hinaus zeigen sich moderate bis deutliche Assoziationen zwischen PPI-Therapie und einer bakteriellen Diarrhö bzw. einer Infektion mit Salmonellen, Campylobacter, Clostridium difficile bzw. Parasiten (z. B. Giardia lamblia) [37–40]. Hierbei scheint auch die Therapie der Clostridium-difficile-Infektion durch PPI beeinträchtigt zu werden [41]. Wichtig erscheint, dass Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose unter einer PPI-Therapie ein deutlich erhöhtes

tes Risiko einer spontanen bakteriellen Peritonitis aufweisen, die deren Prognose entscheidend verschlechtern kann. So entwickelten 69 % der Patienten nach prähospitaler Einnahme von PPI eine spontane bakterielle Peritonitis, aber nur 31 % der Kontrollen [42]. Ebenfalls wird bei diesen Patienten über das erhöhte Auftreten eines hepatorenalen Syndroms berichtet [43, 44]. PPI, die bei Patienten mit Leberzirrhose häufig unter der irrtümlichen Vorstellung einer Ösophagusvarizenblutungsprophylaxe über einen längeren Zeitraum verschrieben werden, sollten insbesondere bei fortgeschrittener Leberzirrhose aus diesen Gründen in der Langzeittherapie nicht eingesetzt werden. Ebenfalls sollte auf eine Dosisanpassung aufgrund der verlängerten Halbwertszeit geachtet werden.

Die Regurgitation von bakteriell kontaminiertem Mageninhalt mit Kontakt zum Tracheobronchialsystem könnte die Rate an ambulanten Pneumonien erhöhen. Studien zeigen in der Tat, dass eine moderate Assoziation mit etwa 2-fach erhöhtem Risiko zwischen PPI-Therapie und ambulanten Pneumonien besteht [36, 37, 45]. Hierbei scheinen insbesondere Patienten ≤ 65 Jahre betroffen zu sein.

■ PPI und Malabsorption von Vitamin B₁₂, Vitamin C und Eisen

Die Säurehemmung kann die Freisetzung von Cobalamin aus den Nahrungsproteinen vermindern bzw. durch bakterielle Dünndarmfehlbesiedlung den bakteriellen Verbrauch erhöhen, sodass weniger Vitamin B₁₂ resorbiert werden kann. Dies hat in der Praxis wahrscheinlich keine Relevanz, da die berichteten Cobalamin-Blutspiegel beim Menschen unter einer Säurehemmung zwar vermindert waren, aber noch im niedrig-normalen Bereich lagen und somit vom Körperspeicher kompensiert werden müssten. Die Wirkung von PPI auf die Vitamin-B₁₂-Resorption ist also moderat. Allenfalls bei älteren Patienten mit einer Vitamin-B₁₂-reduzierten Diät sollte auf die Möglichkeit einer verminderten Vitamin-B₁₂-Resorption unter Gabe von PPI geachtet werden.

Auch die Eisen- bzw. die Vitamin-C-Resorption sind vom sauren Milieu abhängig. So wird die Eisenresorption durch Magensäure deutlich erhöht und bei Achlorhydrie, atrophischer Gastritis, Magenresektion und Vagotomie vermindert. Das Säuremilieu hat in der normalen Klinik für die ausreichende Eisen- bzw. Vitamin-C-Resorption aber keinerlei Bedeutung und klinisch relevante Resorptionsstörungen unter der Einnahme von PPI wurden nicht berichtet [36–38].

Tabelle 4: Erhöhtes Risiko von Infektionen unter PPI-Therapie.

Gastrointestinale Infektionen
– Bakterielle Dünndarmfehlbesiedlung
– Bakterielle Diarrhöen
– Salmonellen
– Campylobacter
– Clostridium difficile
– Parasiten (Giardia lamblia)
Leberzirrhose
– Spontane bakterielle Peritonitis
– Hepatorenales Syndrom
Pneumonien

■ PPI und atrophische Gastritis/Tumor-entwicklung (NET, Magenkarzinom, kolorektales Karzinom)

Die Säurehemmung führt im Magen zu einer Hypergastrinämie aus antralen G-Zellen und zu einer Hyperplasie der ECL-Zellen („enterchromaffine-like cells“). Gastrin hat trophische Effekte auf Zellen im gesamten Gastrointestinaltrakt. Diese Regulierung findet auch beim Menschen und besonders intensiv bei einer Helicobacter-pylori-Infektion statt. Eine PPI-Langzeittherapie führt aber, entgegen früheren Vorstellungen, nach den aktuellen Leitlinien der DGVS nicht zu einer erhöhten Rate der Entwicklung einer atrophischen Gastritis [2]. Ebenso finden sich beim Menschen keinerlei Anhaltspunkte für die gehäufte Entwicklung von neuroendokrinen Tumoren (NET), Magen- oder kolorektalen Karzinomen [36–38].

■ PPI und Allergien

Kürzliche Publikationen, die die zunehmende Häufigkeit von eosinophiler Ösophagitis bzw. Nahrungsalergien analysieren, lassen vermuten, dass PPI das Auftreten von allergischen Erkrankungen beeinflussen könnten [46, 47]. Diese Überlegungen beruhen auf Untersuchungen, die eine verminderte Degradation von Nahrungsalergenen durch peptische Verdauung bei Säurehemmung aufzeigen. Zusätzlich gibt es Hinweise, dass PPI die gastrointestinale Mukosapermeabilität erhöhen und hierdurch die Aufnahme von nicht-degradierten Eiweißallergenen erleichtern könnten [48–50]. So konnte bei Patienten mit 3-monatiger antisekretorischer Medikation ein Anstieg der IgE-Antikörper und ein Neuauftreten nahrungsspezifischer IgE-Antikörper nachgewiesen werden. Eine ätiologische Beziehung zwischen der Langzeiteinnahme von PPI und dem Auftreten einer eosinophilen Ösophagitis ist zurzeit aber noch spekulativ und muss durch größere Studien abgeklärt werden.

■ Relevanz für die Praxis und Fragen

PPI werden zu häufig bzw. zu hoch dosiert und unter falschen Indikationen verschrieben.

Die Datenlage zum Zusammenhang zwischen der Einnahme von PPI und Osteoporose (Frakturen) ist nicht sicher und somit die klinische Relevanz unklar.

Es besteht eine mögliche Interaktion mit Clopidogrel durch den gemeinsamen Abbauweg Cytochrom P450 (CYP2C19), jedoch nur mit geringer klinischer Relevanz, eventuell ist eine zeitversetzte Gabe von 12–15 h von Clopidogrel und PPI erforderlich.

Es besteht ein moderates bis deutliches Risiko für

- gastrointestinale Infektionen (bakterielle Dünndarmfehlbesiedlung, bakterielle Diarrhöen, Salmonellen, Campylobacter, Clostridium difficile, Parasiten [Giardia lamblia])
- Leberzirrhose (spontane bakterielle Peritonitis, hepatorenales Syndrom)
- Pneumonien

Es gibt keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer atrophischen Gastritis bzw. für eine Tumorentwicklung (NET, Magenkarzinom, kolorektales Karzinom) und PPI-Einnahme beim Menschen, somit auch keine klinische Relevanz.

Es findet sich eine marginale Beeinflussung der Resorption von Vitamin B₁₂, Vitamin C und Eisen unter der Einnahme von PPI, aber keine klinische Relevanz.

Es besteht ein nachgewiesener Effekt der Säurehemmung auf den Abbau und die Aufnahme von Allergenen, eine Beziehung zwischen PPI und eosinophiler Ösophagitis bzw. Nahrungsalergien ist unklar.

1. Welche Aussage ist richtig?

- H-2-Rezeptorantagonisten sind effektiver bei der Blutungsprophylaxe als PPI.
- Bei dualer Plättchenhemmung und Notwendigkeit einer Säurehemmung muss immer auf einen H-2-Rezeptorantagonisten umgestellt werden.
- PPI und Clopidogrel sollten zeitversetzt (12–15 h) eingenommen werden.

2. Welche Aussage ist falsch?

- PPI werden zu häufig verordnet.
- PPI induzieren Tumoren.
- PPI können Infektionen verursachen.

3. Welche Aussage ist richtig?

- Der Einfluss von PPI auf die Osteoporose und die Frakturgefährdung ist zurzeit noch unklar.
- PPI vermindern klinisch relevant die Resorption von Vitaminen und Eisen.
- Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und dualer Plättchenhemmung benötigen immer PPI.

Lösung

Interessenkonflikt

Der Autor verneint einen Interessenkonflikt.

Literatur:

- Schepp W, Allescher HD, Frieling T, et al. Themenkomplex I: Definitionen, Epidemiologie und natürlicher Verlauf Gastroösophageale Refluxkrankheit – Ergebnisse einer evidenzbasierten Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. *Z Gastroenterol* 2005; 43: 163–4.
- Fischbach W, Malfetherheimer P, Hoffmann JC, et al. S3-Leitlinie *Helicobacter pylori* und gastroduodenale Ulkuserkrankung. *Z Gastroenterol* 2009; 47: 68–102.
- Eine Information der Kassenärztlichen Vereinigung Bayerns. Arzneimittel im Blickpunkt – Protonenpumpeninhibitoren auf dem Vormarsch. Arzneimittel im Blickpunkt 2009; 18 (Stand: 11. Februar 2009).
- Pham CQ, Regal RE, Bostwick TR, et al. Acid suppressive therapy use on an inpa-

tient internal medicine service. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 1261–6.

- Grant K, Al-Adhami N, Tordoff J, et al. Continuation of proton pump inhibitors from hospital to community. *Pharm World Sci* 2006; 28: 189–93.

- Walker NM, McDonald J. An evaluation of the use of proton pump inhibitors. *Pharm World Sci* 2001; 23: 116–7.

- Grimmsmann T, Schwabe U, Himmel W. The influence of hospitalisation on drug prescription in primary care – a large-scale follow-up study. *Eur J Clin Pharmacol* 2007; 63: 783–90.

- Arzneimittelbrief 2008; 42: 49.

- Reimer C, Søndergaard B, Hilsted L, et al. Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volun-

teers after withdrawal of therapy. *Gastroenterology* 2009; 137: 80–7.

- McColl KE, Gillen D. Evidence that proton-pump inhibitor therapy induces the symptoms it is used to treat. *Gastroenterology* 2009; 137: 20–2.

- Forgacs I, Loganayagam A. Overprescribing proton pump inhibitors. *BMJ* 2008; 336: 2–3.

- Looker AC, Orwoll ES, Johnston CC Jr, et al. Prevalence of low femoral bone density in older U.S. adults from NHANES III. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 1761–8.

- Hannan EL, Magaziner J, Wang JJ, et al. Mortality and locomotion 6 months after hospitalization for hip fracture: risk factors and risk-adjusted hospital outcomes. *JAMA* 2001; 285: 2736–42.

- Browner WS, Pressman AR, Nevitt MC, et al. Mortality following fractures in older women. The study of osteoporotic fractures. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1521–5.

- Hallberg I, Rosenqvist AM, Kartous L, et al. Health-related quality of life after osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2004; 15: 834–41.

- Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 1995; 332: 767–73.

- Ensrud KE, Cauley J, Lipschutz R, et al. Weight change and fractures in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch Intern Med* 1997; 157: 857–63.

- Gregg EW, Cauley JA, Seeley DG, et al. Physical activity and osteoporotic fracture risk in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med* 1998; 129: 81–8.

- Targownik LE, Lix LM, Metge CJ, et al. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. *CMAJ* 2008; 179: 319–26.

- Yang YX, Lewis JD, Epstein S, et al. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* 2006; 296: 2947–53.

- Insogna KL. The effect of proton pump-inhibiting drugs on mineral metabolism. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: S2–S4.

- Mizunashi K, Furukawa Y, Katano K, et al. Effect of omeprazole, an inhibitor of H⁺, K⁺-ATPase, on bone resorption in humans. *Calcif Tissue Int* 1993; 53: 21–5.

- Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Has mortality after a hip fracture increased? *J Am Geriatr Soc* 2007; 55: 1720–6.

- Corley DA. Proton pump inhibitors, H₂ antagonists, and risk of hip fracture: a large population-based study. *Gastroenterology* 2009; 136: A70.

- Roux C, Briot K, Gossec L, et al. Increase in vertebral fracture risk in postmenopausal women using omeprazole. *Calcif Tissue Int* 2009; 84: 13–9.

- Grisso JA, Kelsey JL, O'Brien LA, et al. Risk factors for hip fracture in men. Hip fracture Study Group. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 786–93.

- Kaye JA, Jick H. Proton pump inhibitor use and risk of hip fractures in patients without major risk factors. *Pharmacotherapy* 2008; 28: 951–9.

- Targownik LE, Lix LM, Leslie WD. Proton pump inhibitor use is not associated with osteoporosis or accelerated bone mineral density loss. *Gastroenterology* 2010; 138: 896–904.

- Gray SL, LaCroix AZ, Larson J, et al. Less is more. Proton pump inhibitor use,

hip fracture, and change in bone mineral density in postmenopausal women. Results from the women's health initiative. *Arch Intern Med* 2010; 170: 765–71.

- FDA Drug Safety Communication. Possible increased fractures of the hip, wrist, and spine with the use of proton pump inhibitors, 25. Mai 2010; <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm213206.htm> [gesehen 08.06.2011].

- Ho PM, Maddox TM, Wang L, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA* 2009; 301: 937–44.

- Anditsch M. Aktuelles: Interaktion Clopidogrel und PPI. *J Kardiologie* 2009; 16: 11–2.

- Bhatt DL, Cryer B, Contant CF, et al. COGENT: a prospective, randomized, placebo-controlled trial of omeprazole in patients receiving aspirin and clopidogrel. Abstract: Transvascular Cardiovascular Therapeutics Annual Meeting, September 2009.

- Laine L, Hennekens C. Proton pump inhibitor and clopidogrel interaction: fact or fiction? *Am J Gastroenterol* 2009; 10: 1–8.

- Fischbach W, Darius H, Gross M, et al. Gleichzeitige Anwendung von Thrombozytenaggregationshemmern und Protonenpumpenhemmern (PPIs). Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK). *Z Gastroenterol* 2010; 48: 1156–63.

- Williams C, McColl KEL. Review article: proton pump inhibitors and bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 23: 3–10.

- Coté GA, Howden CW. Potential adverse effects of proton pump inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep* 2008; 10: 208–14.

- Tauseef A, Roberts DN, Tierney WM. Long-term safety concerns with proton pump inhibitors. *Am J Med* 2009; 122: 896–903.

- Dial MS. Proton pump inhibitor use and enteric infections. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: S10–S16.

- Howell MD, Novack V, Grgurich P, et al. Iatrogenic gastric acid suppression and the risk of nosocomial *Clostridium difficile* infection. *Arch Intern Med* 2010; 170: 784–90.

- Linsky A, Gupta K, Lawler EV, et al. Proton pump inhibitors and risk for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Arch Intern Med* 2010; 170: 772–8.

- Bajaj JS, Zadornova Y, Heuman DM, et al. Association of proton pump inhibitor therapy with spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1130–4.

- Campbell MS, Obstein K. Association between proton pump inhibitor use and spontaneous bacterial peritonitis. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 394–8.

- Northrup PG, Sundaram V, Fallon MB, et al. Coagulation in Liver Disease Group. Hypercoagulation and thrombophilia in liver disease. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 2–9.

- Vakil N. Acid inhibition and infections outside the gastrointestinal tract. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: S17–S20.

- Merwat SN, Spechler SJ. Might the use of acid-suppressive medications predispose to the development of eosinophilic esophagitis? *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1897–902.

- Prasad GA, Alexander JA, Schleck CD, et al. Epidemiology of eosinophilic esopha-

gitis over 3 decades in Olmsted County, Minnesota. Clin Gastroenterol Hepatol 2009; 7: 1055–61.

48. Mullin JM, Valenzano MC, Whitby M, et al. Esomeprazole induces upper gastrointestinal tract transmucosal permeability increase. Aliment Pharmacol Ther 2008; 28: 1317–25.

49. Mullin JM, Valenzano MC, Trembeth S, et al. Transepithelial leak in Barrett's esophagus. Dig Dis Sci 2006; 51: 2326–36.

50. Hopkins AM, McDonnell C, Breslin NP, et al. Omeprazole increases permeability across isolated rat gastric mucosa pre-treated with an acid secretagogue. J Pharm Pharmacol 2002; 54: 341–7.

Prof. Dr. med. Thomas Frieling

Geboren 1957. 1977–1983 Studium der Humanmedizin an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. 1983 Ärztliche Prüfung und Approbation, 1985 Promotion. 1988 Amerikanisches ECFMG-Examen für vorklinische und klinische Fächer. 1988–1990 Research Fellow, Department of Physiology, The Ohio State University, College of Medicine. 1992 Facharzt für Innere Medizin, 1993 Habilitation und Verleihung der Venia legendi (Innere Medizin). Seit 2000 Direktor der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie, Neurogastroenterologie, Infektiologie, Hämatologie und Onkologie am Klinikum Krefeld.



Fachkurzinformation zum nebenstehenden Inserat:

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: KREON 10.000 Einheiten – Kapseln: 1 Kapsel enthält: 150 mg Pankreatin entsprechend 10.000 Lipase-, 8.000 Amylase- und 600 Protease-Einheiten nach Ph.Eur.; Sonstige Bestandteile: Mikropellets: Macrogol 4000, Hypromellosephthalat, Cetylalkohol, Triethylcitrat, Dimeticon 1000; Kapselhülle: Oberteil: Gelatine, Natriumdodecylsulfat, Farbstoffe Titandioxid (E 171), Eisenoxid rot, gelb und schwarz (E 172); Unterteil: Gelatine, Natriumdodecylsulfat. **KREON 25.000 Einheiten – Kapseln:** 1 Kapsel enthält: 300 mg Pankreatin entsprechend 25.000 Lipase-, 18.000 Amylase- und 1.000 Protease-Einheiten nach Ph.Eur.; Sonstige Bestandteile: Mikropellets: Macrogol 4000, Hypromellosephthalat, Cetylalkohol, Triethylcitrat, Dimeticon 1000; Kapselhülle: Oberteil: Gelatine, Natriumdodecylsulfat, Farbstoffe Titandioxid (E 171), Eisenoxid rot und gelb (E 172); Unterteil: Gelatine, Natriumdodecylsulfat. **KREON 40.000 Einheiten – Kapseln:** 1 Kapsel enthält: 400 mg Pankreatin entsprechend 40.000 Lipase-, 25.000 Amylase- und 1.600 Protease-Einheiten nach Ph.Eur.; Sonstige Bestandteile: Mikropellets: Macrogol 4000, Hypromellosephthalat, Cetylalkohol, Triethylcitrat, Dimeticon 1000; Kapselhülle: Oberteil: Gelatine, Natriumdodecylsulfat, Farbstoffe Titandioxid (E 171), Eisenoxid rot, gelb und schwarz (E 172); Unterteil: Gelatine, Natriumdodecylsulfat. **KREON – Granulat:** 1 Beutel (= 499 mg Granulat) enthält: 300 mg Pankreatin, entsprechend 20.800 Lipase-, 20.800 Amylase- und 1.250 Protease-Einheiten nach Ph.Eur.; Sonstige Bestandteile: Macrogol 4000, Hypromellosephthalat, Cetylalkohol, Triethylcitrat, Dimeticon 1000. **Anwendungsgebiete:** Therapie der exokrinen Pankreasinsuffizienz bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen. Eine exokrine Pankreasinsuffizienz steht häufig mit folgenden Krankheitsbildern in Zusammenhang, aber ist nicht darauf beschränkt: – Mukoviszidose (cystischer Fibrose), – Chronische Pankreatitis, – Pankreasoperationen, – Magenresektion, – Bauchspeicheldrüsenkrebs, – Gastrointestinalen Bypassoperationen (z. B. Billroth II Resektion), – Verschluss des Bauchspeicheldrüsen- oder Gallenganges (z. B. durch einen Tumor), – Shwachman-Diamond Syndrom, – Akute Pankreatitis. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Pankreatin gewonnen aus Schweinepankreas bzw. nachgewiesener Schweinefleischallergie oder einen der sonstigen Bestandteile. **Wirkstoffgruppe:** ATC-Code: A09AA02; Pharmakotherapeutische Klasse: Enzymhaltige Zubereitungen; Multienzyme. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rp, apothekenpflichtig. **Inhaber der Zulassung:** Abbott Ges.m.b.H., 1230 Wien. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, zu Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und zu Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. Stand 09/2011.



Therapie der exokrinen Pankreasinsuffizienz

bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen

Kreon

In guten Händen

Fachkurzinformation siehe nebenstehend



z.B.: chronische Pankreatitis, akute Pankreatitis, Mukoviszidose*, nach Pankreasoperation, nach Magenoperation, Pankreaskarzinom

Zellkultursysteme als Basis der Therapieentwicklung für die chronische Hepatitis C

S. Bühler, R. Bartenschlager

Kurzfassung: Infektionen mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) führen überwiegend zu Persistenz. Obwohl die Primärinfektion zumeist asymptomatisch abläuft oder nur mit milden Symptomen assoziiert ist, stellt die persistente HCV-Infektion einen hohen Risikofaktor für die Entstehung schwerer Leberschäden, wie etwa Steatose, Fibrose, Leberzirrhose und das hepatozelluläre Karzinom, dar. Seit der ersten Klonierung des HCV-Genoms im Jahr 1989 wurden intensive Bemühungen unternommen, selektive Wirkstoffe für die antivirale Therapie zu entwickeln, was jedoch wegen des Fehlens adäquater Zellkultursysteme nur sehr langsam vorankam. Ein entscheidender Durchbruch war deshalb die Entwicklung des so genannten Replikonsystems, das auf der autonomen Vermehrung genetisch veränderter HCV-Minigenome in humanen Leberzellen beruht. Dieses System rekapituliert alle intrazellulären Schritte der Virusvermehrung und war deshalb ein entscheidendes Werkzeug für die Entwicklung HCV-spezifischer Wirkstoffe. Dazu gehören die Inhibitoren der NS3/4A-Protease, des NS5A-Replikationsfaktors und der NS5B-RNA-abhängigen RNA-Polymerase. Allerdings unterstützen Replikons keine Virusproduktion. Das wurde erst mit der molekularen Klonierung eines speziellen HCV-Isolats möglich, das sich mit hoher Effizienz in kultivierten humanen Hepatomazellen vermehrt und dabei infektiöse Viren produziert. Mithilfe dieser Kultursysteme konnten wichtige Einblicke in den HCV-Vermehrungszyklus gewonnen und weitere Angriffspunkte für die antivirale Therapie definiert werden. Dazu zählen auch zelluläre Faktoren, die das Virus für seine Vermehrung benötigt, wie etwa das Cyclophilin A oder die Micro-RNA-122. Am weitesten entwickelt sind

die beiden NS3/4A-Proteaseinhibitoren Telaprevir und Boceprevir, die erstmalig im Mai 2011 in den USA zur Behandlung von Infektionen mit Genotyp-1-Viren zugelassen wurden. Zum ersten Mal ist damit eine gezielte antivirale Therapie der chronischen Hepatitis C („specificity targeted antiviral therapy for hepatitis C“ [STAT-C], siehe Anhang) möglich. Diese Wirkstoffe, die in einer Dreifachkombination mit pegyliertem Interferon- α und Ribavirin gegeben werden, werden die Heilungsraten auf ca. 75 % steigern. Diese Therapie ist aber immer noch mit zahlreichen Nebenwirkungen assoziiert.

Schlüsselwörter: chronische Hepatitis C, Hepatitis-C-Virus, HCV-Zellkultursysteme, subgenomische Replikons, Stat-C, NS3-Proteaseinhibitoren

Abstract: Cell Culture Systems for the Hepatitis C Virus and Their Use for the Development of Antiviral Therapies for Chronic Hepatitis C. A hallmark of the hepatitis C virus (HCV) is its high propensity to establish persistence. Although acute infection is mild and most often asymptomatic, persistently infected individuals have a high risk to develop serious liver disease including fibrosis, steatosis, liver cirrhosis, and, eventually, hepatocellular carcinoma. Since the first molecular cloning of the HCV genome in 1989, attempts have been undertaken to develop a selective and potent antiviral therapy, but progress has been slow due to the lack of adequate cell culture systems to propagate the virus in the laboratory. In 1999, an important breakthrough was the generation of the replicon system that is based on genetically modified viral mini-genomes that replicate with high effi-

ciency in the human hepatoma cell line Huh7. This system mimics the intracellular steps of the viral replication cycle and thus has been used extensively to develop inhibitors of the HCV replicase, most notably the NS3/4A protease, the NS5B RNA-dependent RNA polymerase, and the NS5A replicase factor. However, replicons do not support production of infectious virus. This hurdle has only been overcome by the molecular cloning of a particular HCV isolate designated JFH-1 that is infectious for Huh7 cells, replicates to very high levels and produces infectious virus particles. By using these culture systems, important novel insights into the HCV replication cycle have been gained, culminating in an impressive number of drug candidates targeting viral, and more recently, also host cell factors such as cyclophilin A or microRNA-122 that are currently tested in clinical trials. Most advanced are 2 inhibitors of the NS3/4A protease (telaprevir and boceprevir) that were approved in May 2011 for combination therapy with pegylated interferon-alpha and ribavirin for chronic hepatitis C caused by infections with genotype-1 viruses. Thus, for the first time, specificity targeted antiviral therapy for hepatitis C (STAT-C) is available. These new armors in our arsenal to combat HCV infections will certainly increase the rate of therapy success, but there is still a long way to go until therapeutic modalities with low side-effects and high success rates will become available. **J Gastroenterol Hepatol Erkr 2011; 9 (4): 14–20.**

Key words: chronic hepatitis C, hepatitis C virus, HCV cell culture systems, subgenomic replicons, Stat-C, NS3 protease inhibitors

■ Einleitung

Die chronische Hepatitis C, verursacht durch eine persistente Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV), stellt nach wie vor ein wichtiges und weltweit bedeutendes medizinisches Problem dar. Den Angaben des Robert-Koch-Instituts zufolge leben in Deutschland bis zu 500.000 Personen, die chronisch mit dem HCV infiziert sind. Diese haben ein hohes Risiko für die Entwicklung schwerer Leberschäden, insbesondere einer Leberzirrhose oder eines hepatozellulären Karzinoms (HCC).

Eingelangt am 23. Mai 2011; angenommen nach Revision am 6. September 2011; Pre-Publishing Online am 20. Oktober 2011

Aus dem Department für Infektiologie, Molekulare Virologie, Universitätsklinikum Heidelberg, Deutschland

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. rer. nat. Ralf Bartenschlager, Department für Infektiologie, Molekulare Virologie, Universitätsklinikum Heidelberg, D-69120 Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 345; E-Mail: ralf_bartenschlager@med.uni-heidelberg.de

Die aktuelle Therapie beruht auf der Kombination von pegyliertem Interferon- α und Ribavirin („standard of care“ [SOC]). Allerdings hängt der Therapieerfolg von 2 wesentlichen Faktoren ab: Da ist zum einen der Genotyp des infizierenden HCV zu nennen. Aufgrund der hohen Genomvariabilität unterscheidet man 7 verschiedene Genotypen, die sich in ihrer Ansprechrate auf die SOC deutlich unterscheiden. So erreichen die Ausheilungsraten („sustained viral response“ [SVR]) bei Infektionen mit Genotyp-2- oder -3-Viren bis zu 90 %, wohingegen die SVR bei Infektionen mit Genotyp-1- oder -4-Viren bei nur etwa 50 % liegt [1]. Dabei ist anzumerken, dass die Genotypen 1 und zunehmend auch 4 in Westeuropa am häufigsten vorkommen. Der zweite, prognostisch bedeutsame Marker für die SVR ist ein genetischer Polymorphismus im Interleukin-28-B-Genlokus, der für das Interferon lambda kodiert [2–5]. Personen mit einem homozygoten „CC“-Genotyp erreichen eine SVR von bis zu ca. 80 %, während Infizierte mit einem homozygoten TT-Genotyp eine Heilungsrate von nur ca. 20–30 % aufweisen. Bemerkenswert ist, dass dieser Polymorphismus

nicht nur positiv prädiktiv für die SVR ist, sondern auch mit der Ausheilungsrate nach einer Akutinfektion korreliert. Wichtig ist außerdem, dass der Genotyp, der mit einer erhöhten Ausheilungsrate korreliert, in der europäischen Bevölkerung häufiger vorkommt als in der afrikanischen, was die unterschiedlichen Ansprechraten in diesen Bevölkerungsgruppen zumindest teilweise erklärt.

Der HCV-Replikationszyklus

Eine Besonderheit des HCV-Partikels ist die intensive Assoziation mit Komponenten des VLDL- („Very low-density lipoprotein“) Systems (Abb. 1). Das sind in hohem Maße Lipide, wie etwa Cholesterine und Triacylglycerole, sowie mehrere Apolipoproteine, insbesondere das ApoE [7–9]. Diese Beschaffenheit des Viruspartikels könnte die Rolle einiger der insgesamt 6 Oberflächenmoleküle erklären, die für die erfolgreiche HCV-Infektion benötigt werden [10]. Das Virus wird vermutlich durch primäre Bindung an Glykosaminoglykane sowie den LDL-Rezeptor an der Zelloberfläche gebunden, gefolgt von Interaktionen mit dem Scavenger-Rezeptor B1 und CD81. Anschließend erfolgen weitere Interaktionen, möglicherweise an den „tight junctions“, mit Claudin-1 und Occludin, vermutlich unter Ausbildung eines Rezeptorkomplexes. Die Ausbildung dieses Komplexes sowie die Fusion der Virushülle mit der Endosomenmembran scheint durch eine Signalkaskade beschleunigt zu werden, die durch Aktivierung des Rezeptors für den epidermalen Wachstumsfaktor ausgelöst wird [11].

Nach anschließender rezeptorvermittelter Endozytose wird das virale Genom in das Zytoplasma entlassen und am rauen endoplasmatischen Retikulum translatiert. Hierfür ist eine interne Ribosomeneintrittsstelle (IRES) in der 5'-nicht-translatierten Region (NTR) wichtig, die ebenso wie die 3'-NTR wichtige Signale für die RNA-Replikation enthält [12, 13]. Da das HCV-Genom nur ein Gen besitzt, wird initial ein so genanntes Polyprotein gebildet, das ko- und posttranslational durch virale und zelluläre Proteasen in mindestens 10 Proteine gespalten wird (zur Übersicht [14]). Das Kapsidprotein (Core) bildet zusammen mit den beiden Hüllproteinen E1 und E2 die Hauptbestandteile der HCV-Partikel. Das Protein p7, das zur Familie der Viroporine gehört, und das Nicht-Strukturprotein (NS) 2 sind für die Virusmontage („assembly“) essenziell [15–19]. NS2 fungiert auch als Protease, deren aktives Zentrum durch Homodimerisierung gebildet wird [16] und die die Spaltung zwischen NS2 und NS3 katalysiert. NS3 ist eine Serinprotease, die im Zusammenspiel mit ihrem Kofaktor NS4A als NS3/4A-Proteasekomplex ganz wesentlich an der Prozessierung des Polyproteins beteiligt ist. Des Weiteren verfügt NS3 über RNA-Helikase und NTPase-Aktivitäten. Das Membranprotein NS4B induziert in der infizierten Zelle massive Membranveränderungen, die als „membranous web“ bezeichnet werden [20–22] (Abb. 1). Diese Membranvesikel sind vermutlich der Ort der RNA-Replikation. Das Phosphoprotein NS5A hat vermutlich eine duale Funktion und wird sowohl für die RNA-Replikation als auch für die Virusmontage benötigt, was vermutlich durch den Phosphorylierungsstatus von NS5A reguliert wird [14]. NS5B ist die RNA-abhängige RNA-Polymerase und katalysiert die Amplifikation des viralen Genoms. Von dieser wird zunächst eine Minusstrang-RNA-Kopie erzeugt, die ihrerseits

als Matrize für die Herstellung zahlreicher (Plusstrang-) Genomkopien dient. Diese werden entweder für die Synthese neuer Polyproteine verwendet oder in neue Nachkommenviren eingebaut, deren Bildung vermutlich an der Oberfläche von Lipidtröpfchen beginnt [23]. Deren weitere Reifung ist eng an den VLDL-Synthese- und Sekretionsweg gekoppelt, wobei die Nachkommenviren sehr wahrscheinlich über den konstitutiven Sekretionsweg aus der Zelle ausgeschleust werden (Abb. 1).

HCV-Zellkultursysteme

Die Identifikation von HCV als ätiologisches Agens der chronischen Hepatitis C gelang erstmalig 1989 [24]. Dessen Vermehrung in Zellkulturen, eine unabdingbare Voraussetzung für die Entwicklung antiviraler Wirkstoffe, gelang jedoch erst 10 Jahre später und basierte auf der Nutzung genetisch modifizierter HCV-Minigenome, so genannter „subgenomischer Replikons“.

HCV-Replikonsystem

Unter einem Replikon versteht man *per definitionem* ein genetisches Element, das zur autonomen Vermehrung befähigt ist.

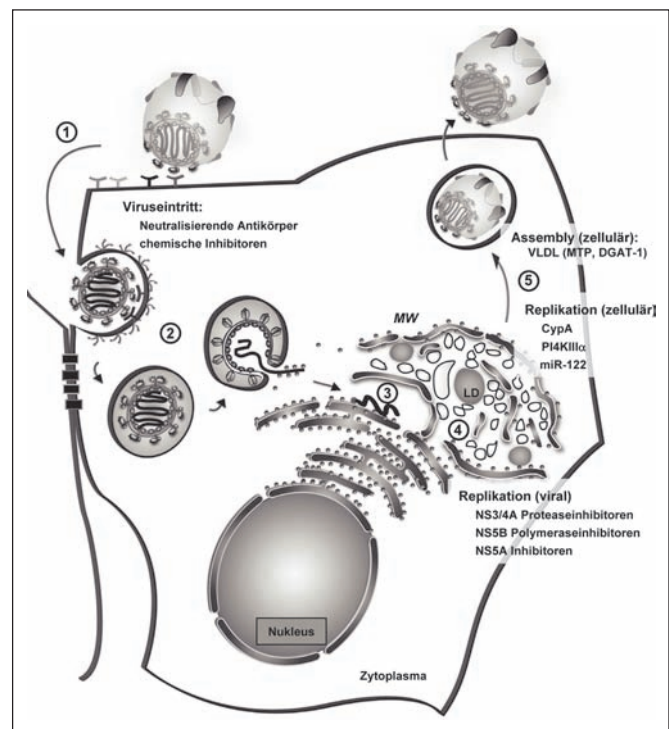


Abbildung 1: Die verschiedenen Stadien des HCV-Replikationszyklus. **1** Anheftung des Virus an die Oberfläche der Zielzelle. Die HCV-Lipovirionpartikel binden mit den viralen Glykoproteinen E1 und E2 sowie den inkorporierten zellulären Apolipoproteinen an die verschiedenen Oberflächenrezeptoren. **2** Rezeptorvermittelte Endozytose führt zur Clathrin-abhängigen Aufnahme von HCV. Der niedrige pH-Wert innerhalb des Endosoms (angedeutet durch die Dunkelfärbung) führt sehr wahrscheinlich zur Fusion der endosomalen Membran mit der Virushülle und damit zur Freisetzung des viralen RNA-Genoms in das Zytoplasma. **3** Die Translation der viralen RNA erfolgt am rauen endoplasmatischen Retikulum. Das entstehende Polyprotein wird ko- und posttranslational gespalten. Daran beteiligt ist auch die NS3/4A-Protease. **4** Die HCV-Replikation findet in so genannten „membranous webs“ (MW) statt, die aus Ansammlungen virusinduzierter Membranvesikel, ER-Membranen und Lipidtröpfchen (LD) bestehen. An der Oberfläche der Lipidtröpfchen beginnt vermutlich auch die Montage des Nukleokapsids, das durch Knospung in das ER-Lumen die Virushülle akquiriert. Dieser Prozess ist eng an den VLDL-Syntheseweg gekoppelt. **5** Die Freisetzung neuer Viruspartikel findet in enger Assoziation mit dem VLDL-Sekretionsweg statt. Angriffspunkte selektiver antiviraler Therapien sind entsprechend vermerkt und im Text genauer beschrieben. Modifizierter Nachdruck mit Genehmigung aus [6].

Dafür genügen im Fall von HCV die Proteine NS3, 4A, 4B, 5A und 5B sowie die 5'- und 3'-NTRs, während die übrigen viralen Proteine entbehrlich sind. Bei den ursprünglichen Replikons wurde die Region, die für die Proteine Core, E1, E2, p7 und NS2 kodiert, durch ein Gen ersetzt, das Resistenz gegen das Zellgift G418 verleiht. Diese selektionierbaren und subgenomischen HCV-Replikons wurden in Zellen der humanen Hepatomalinie Huh7 eingeschleust und in Anwesenheit von G418 kultiviert. Unter diesen Bedingungen konnten nur jene Zellen überleben, in denen das Replikon effizient replizierte, da nur diese Zellen das G418-Gen enthielten und das Zellgift abbauen konnten [25]. Auf diese Weise konnten Zelllinien hergestellt werden, in denen sich HCV-RNAs effizient vermehren. Da deren Vermehrung alle viralen Replikationsfaktoren benötigt, u. a. die NS3/4A-Protease, das NS5A-Protein und die NS5B-Polymerase, war damit die Grundlage für die Entwicklung selektiver Wirkstoffe geschaffen (zur Übersicht [26]).

Obwohl hocheffiziente Replikons unterschiedlicher Virusisolate und Genotypen entwickelt wurden, war es in keinem Fall möglich, infektiöse HCV-Partikel herzustellen, und zwar auch dann nicht, wenn vollständige HCV-Genome in die Zelle eingeschleust wurden. Dies ist durch die Akkumulation von „adaptiven“ Mutationen bedingt, die sich in selektionierbaren Replikons ansammeln und die RNA-Replikation zwar deutlich erhöhen, gleichzeitig aber die Virusmontage stören [27]. Verwendet man HCV-Isolate ohne diese adaptiven Mutationen, kann man zwar infektiöses HCV in Zellkulturen produzieren, deren Vermehrungspotenzial ist jedoch so gering, dass sie für Detailstudien nicht geeignet sind.

HCV-Pseudopartikelsystem (HCVpp)

Da die Infektion einer Zelle durch das HCV mit Replikons nicht studiert werden kann, dies aber z. B. für die Messung neutralisierender Antikörper essenziell ist, haben 2 Arbeitsgruppen unabhängig voneinander das so genannte HCV-Pseudopartikel- (HCVpp-) System entwickelt [28, 29]. Dabei handelt es sich um retrovirale Partikel, in deren Membranhülle die funktionalen HCV-Hüllproteine E1 und E2 eingebaut sind. Da die Spezifität der Infektion ganz wesentlich durch diese Hüllproteine vermittelt wird, eignet sich das System zur Untersuchung der Partikelbindung an und für die Aufnahme in die Zielzelle. Durch Insertion eines Markergens (z. B. „green fluorescent protein“ oder Luziferase) in den HCVpp-Vektor kann die Infektion der Zielzelle quantifiziert werden. Das HCVpp-System war von großer Bedeutung u. a. für die Entdeckung der HCV-Rezeptoren Claudin und Occludin [30, 31] sowie für die Charakterisierung neutralisierender Antikörper [32].

HCV-Zellkultursystem (HCVcc)

Die Entwicklung eines Kultursystems, mit dem alle Stadien der Virusvermehrung im Labor adressierbar sind, gelang erst mit der molekularen Klonierung eines speziellen Virusisolats, genannt JFH-1, da es aus dem Serum eines japanischen Patienten mit fulminanter Hepatitis C gewonnen wurde. Dieses JFH-1-Genom ist in der Lage, sich mit hoher Effizienz in menschlichen Hepatomazellen zu vermehren, ohne dass hierfür die Replikation steigernde Mutationen erforderlich sind [33]. Darüber hinaus unterstützt dieses Isolat die Produktion infektiöser HCV-Partikel [34]. Diese Eigenschaften sind bis heute einzigartig, da es trotz großer Bemühungen bisher nicht ge-

lungen ist, ein HCV-Isolat mit analogen Eigenschaften molekular zu klonen, und zwar auch dann nicht, wenn man als Ausgangsmaterial das Serum von Patienten mit fulminanter Hepatitis C verwendet. Die molekularen Ursachen für die hocheffiziente Replikation von JFH-1 sind noch nicht genau bekannt, es gibt aber Hinweise, dass bestimmte Eigenschaften der RNA-abhängigen RNA-Polymerase (das NS5B-Protein) eine wichtige Rolle spielen [35].

Um Viruspartikel anderer Genotypen in Zellkulturen produzieren zu können, wurden chimäre, von JFH-1 abgeleitete HCV-Genome entwickelt [36]. Dabei wurde die Genomregion in JFH-1, die für die Proteine Core bis NS2 kodiert, gegen die analoge Region anderer Virusgenome, die den Genotypen 1a, 1b, 2a, 3a, 4a oder 5a entsprechen, ausgetauscht [37–39]. Das effizienteste Genom, mit dem die größten Mengen infektiöser HCV-Partikel in Zellkulturen hergestellt werden können, nennt sich JC1 (abgeleitet von „Japanese chimera 1“) und es entspricht einer intragenotypischen Chimäre, mit der deutlich mehr Viruspartikel des Genotyps 2a hergestellt werden können als mit dem authentischen JFH-1-Genom selbst. Des Weiteren wurde von Yi et al. ein auf dem Genotyp 1a beruhendes Zellkultursystem entwickelt [40]. Allerdings ist die spezifische Infektiosität dieser Viren > 100-fach geringer als bei Genotyp-2a-Viren.

Neben dem HCV-Isolat ist auch die Zelle von entscheidender Bedeutung für die Etablierung von HCV-Zellkultursystemen. So gibt es eine Reihe von Huh7-Zellklonen, die auf effiziente HCV-RNA-Replikation selektioniert wurden, wie z. B. Huh7-LUNET [41] oder Huh7.5 [42]. Letztere eignen sich aufgrund der hohen Oberflächenexpression des HCV-Rezeptors CD81 besonders gut für die Kultivierung des HCV. Obwohl mit der Verfügbarkeit des JFH-1-Systems ein Studium des vollständigen HCV-Vermehrungszyklus im Zelllabor möglich ist, bleibt zu berücksichtigen, dass es sich um ein außergewöhnliches Virusisolat handelt, das zwar auch in vivo infektiös ist [34], dessen biologische Eigenschaften sich aber von denen anderer HCV-Genotypen durchaus unterscheiden können.

■ Antivirale Wirkstoffe zur spezifischen Blockade viraler Proteine

Mithilfe des Replikonsystems wurden in den vergangenen Jahren antivirale Wirksubstanzen identifiziert, die i. w. gegen 3 virale Zielstrukturen gerichtet sind: die NS3/4A-Protease, die NS5B-RNA-abhängige RNA-Polymerase und das NS5A. Diese Wirkstoffe ermöglichen ein direktes und gezieltes Eingreifen in den HCV-Replikationszyklus, da sie unmittelbar an der Biogenese der viralen Replikationsmaschinerie bzw. deren enzymatischer Aktivität angreifen und somit die Virusvermehrung unmittelbar zum Erliegen bringen. Dies steht im Gegensatz zur bisherigen Standardtherapie, die an keiner spezifischen viralen Zielstruktur angreift, sondern i. w. eine generalisierte Stärkung der Immunantwort des Infizierten hervorruft. So induziert das Interferon ganz wesentlich ein genetisches Programm, das die Zelle in einen antiviralen Status versetzt, der vor einer produktiven Infektion mit dem HCV schützt. Ob das Ribavirin diesen Effekt noch verstärkt oder auf andere Weise zum Therapieerfolg beiträgt, wird kontrovers diskutiert (Übersicht [43]).

Eine ausführliche Diskussion der Wirkprinzipien sowie der Vor- und Nachteile der verschiedenen Wirkstoffe ist hier aus Platzgründen nicht möglich. Dazu wurden zahlreiche Übersichtsartikel veröffentlicht, auf die wir die Leser verweisen [44–46]:

1. Inhibitoren der viralen Protease NS3/4A, wie etwa Telaprevir oder Boceprevir, inhibieren die Prozessierung des HCV-Polyproteins an den Spaltstellen NS3-4A, NS4A-4B, NS4B-5A und NS5A-5B. Die Proteasehemmer wirken nicht auf schon etablierte Replikationsstrukturen, da hier die proteolytische Spaltung schon stattgefunden hat, sondern hemmen deren Neubildung, die von dem ungespaltenen Polyprotein nicht vermittelt werden kann. Darüber hinaus restaurieren die Proteasehemmer vermutlich die Signaltransduktionskaskade, die für die Synthese von Typ-1-Interferon verantwortlich ist [47, 48]. Es ist denkbar, dass diese Rekonstitution einen zusätzlichen Beitrag zur Elimination des Virus leistet. Die neue Therapie, zugelassen für Infektionen mit Genotyp-1-Viren, ist eine Dreifachkombination aus einem der beiden Proteasehemmer, pegyliertem Interferon und Ribavirin. Die SVR bei Genotyp-1-Patienten kann dadurch auf ca. 70 % gesteigert werden [49].
2. Bei NS5B-Inhibitoren unterscheidet man nukleosidische und nicht-nukleosidische Inhibitoren. Nukleosidische Polymeraseinhibitoren binden im aktiven Zentrum der Polymerase, werden in die wachsende RNA eingebaut und blockieren so die RNA-Neusynthese durch Abbruch der RNA-Kette (Kettenabbruch; „chain termination“). Diese Inhibitoren haben eine extrem hohe genetische Barriere, weshalb man quasi keine Resistenzen im Replikationssystem oder in klinischen Studien gefunden hat. Man geht davon aus, dass die resistenzvermittelnden Mutationen die virale Fitness, d. h. die Replikationskompetenz, zu stark mindern. Demgegenüber zeigen die nicht nukleosidischen Polymeraseinhibitoren eine sehr niedrige Resistenzbarriere. Substanzen dieser Klasse binden an unterschiedliche (allosterische) Regionen der NS5B-Polymerase und führen zu deren Hemmung. Aufgrund der limitierten antiviralen Potenz und der schnellen Resistenzselektion werden Inhibitoren dieser Substanzklasse zukünftig vermutlich eine weniger wichtige Rolle spielen.
3. Inhibitoren gegen NS5A, dem bis heute keine enzymatische Aktivität zugeschrieben werden konnte, zeichnen sich durch eine enorm hohe antivirale Potenz aus. So genügt vermutlich ein Wirkstoffmolekül, um ca. 10–100 NS5A-Moleküle zu „neutralisieren“, weshalb man von einem dominant negativen Effekt dieser Inhibitoren spricht. Der Wirkmechanismus ist unbekannt, man nimmt jedoch an, dass es zu einer Hemmung von NS5A-Polymeren in der Zelle kommt. Der in der klinischen Erprobung am meisten fortgeschrittene Wirkstoff ist BMS-790052. Eine einmalige Gabe dieser Substanz war ausreichend, um die Viruslast innerhalb von 24 Stunden um mehr als den Faktor 1000 zu reduzieren [50].

Ein Problem bei fast allen o. g. Inhibitoren ist die schnelle Selektion auf therapieresistente Viren. Diese sind durch die hohe Virusproduktion bedingt (ca. 10^{12} HCV-Partikel/Tag) sowie die hohe Fehlerrate der NS5B-Polymerase (bis zu 10^{-5}). Rein rechnerisch werden pro Tag mehr als 10^{10} HCV-Genomvarianten generiert und es verwundert nicht, dass darunter auch solche sind, die *a priori* gegen antivirale Wirkstoffe resistent sind. Diese werden, ausreichende Replikationskompetenz voraus-

gesetzt, sehr schnell die Wildviruspopulation ersetzen, was sich klinisch als Anstieg der Virämie unter der Therapie („break-through“) manifestiert. Die Resistenzbarriere differiert zwischen den Wirkstoffklassen und ist bei den Proteaseinhibitoren der ersten Generation sehr niedrig, bei den nukleosidischen NS5B-Inhibitoren hingegen sehr hoch.

Ein weiteres Problem ist das Auftreten von Kreuzresistenzen. So führen beispielsweise die Mutationen R155K/T/Q oder A156S/T/V in der NS3/4A-Protease zu einer Resistenz gegen Telaprevir, Boceprevir und zahlreiche andere Proteaseinhibitoren. Initial haben diese Resistenzvarianten eine eingeschränkte Replikationskompetenz, unter andauernder Therapie kommt es jedoch zur Selektion von sekundären und tertiären Resistenzmutationen, die den Replikationsdefekt ausgleichen. Solche adaptierten Resistenzvarianten können sich dann vermutlich sehr lange im Körper halten, auch wenn die Therapie abgesetzt wird. Deshalb wird bei der zukünftigen Dreifachtherapie die engmaschige Bestimmung der Viruslast unter der Therapie eine wichtige Rolle spielen, um bei Therapieversagen die Selektion von angepassten Resistenzvarianten zu verhindern.

Aufgrund der hohen Nebenwirkungen von Interferon und Ribavirin und der zahlreichen Kontraindikationen wird die Interferon-freie Therapie der chronischen Hepatitis C der angestrebte Goldstandard sein. Dass dies grundsätzlich möglich sein kann, haben erste klinische Studien gezeigt. So führten Gane et al. [51] die erste Interferon-freie orale Kombinationstherapie bestehend aus den selektiven HCV-Inhibitoren RG7128, einem nukleosidischen Polymeraseinhibitor mit hoher Resistenzbarriere, und Danoprevir, einem Proteaseinhibitor mit niedriger Resistenzbarriere, bei Patienten mit chronischer HCV-Genotyp-1-Infektion durch (INFORM-1). Während der 14-tägigen Therapie zeigten fast alle Patienten eine deutliche Reduktion der Viruslast und es wurde kein „break-through“ beobachtet. Die Kombination beider Wirkstoffe war gut verträglich und kein Patient musste die Therapie abbrechen. Neuere Studien mit Kombinationen anderer selektiver Wirkstoffe lassen vermuten, dass eine Interferon-freie Therapie der chronischen Hepatitis C keine Fiktion, sondern eine realistische Möglichkeit ist.

■ Antivirale Wirksubstanzen gegen Wirtszellproteine

Die rasche Selektion von Therapieresistenzen ist ein großes Problem. Eine Alternative hierzu sind selektive Therapien, bei denen der Wirkstoff gegen ein Wirtszellprotein gerichtet ist, das für die HCV-Vermehrung essenziell ist. Hier ist die genetische Barriere besonders hoch, da sich unter dieser Therapie nur solche Virusvarianten entwickeln können, deren Replikation weniger abhängig vom jeweiligen zellulären Faktor ist. Auch diese Strategie wird bei der Entwicklung HCV-spezifischer Therapiestrategien verfolgt. Um den Eintritt der Viruspartikel in die Zielzelle zu verhindern, werden neutralisierende Antikörper sowie kleine organische Moleküle entwickelt, die die Interaktion der viralen Hüllproteine (E1/E2) mit den Wirtszellrezeptoren blockieren. Eine weitere Möglichkeit ist der Eingriff in den Prozess der Montage neuer Virionen, beispielsweise durch Hemmung des VLDL-Synthesewegs [52,

53]. Auch Statine zeigen in Zellkulturen eine antivirale Wirkung, die sich jedoch in Metaanalysen klinisch nicht bestätigt [54, 55].

Ein für die HCV-Replikation essenzielles Wirtszellprotein ist das Cyclophilin A (CypA) [56–60]. Dabei handelt es sich um ein Chaperon, das für die korrekte Faltung von Proteinen wichtig ist, indem es bestimmte Peptidbindungen isomerisiert. Es ist bekannt, dass Cyclosporin A, ein selektiver Inhibitor der Cyclophiline, die HCV-Replikation effizient inhibiert [61]. Man nimmt an, dass CypA an das NS5A bindet und auf diese Weise die Aktivität der viralen Replikase steigert. Durch konsequente Weiterentwicklung wurden Cyclosporinderivate entwickelt, die nicht mehr immunsuppressiv sind, sehr wohl aber CypA binden und damit die HCV-Replikation inhibieren [62]. Auch in klinischen Studien wurde gezeigt, dass die Zugabe von CypA-Inhibitoren zur SOC die Ansprechrate signifikant steigert, was CypA als Angriffsziel für die Therapie der chronischen Hepatitis C validiert [63, 64].

Neben CypA ist auch die zelluläre Kinase PI4KIII- α (Phosphatidylinositol-4-Kinase III- α) essenziell für die HCV-Replikation [65–71]. Dieses Enzym wird durch Bindung an NS5A in der Zelle zum Ort der Virusvermehrung rekrutiert und aktiviert. Es kommt zur übermäßigen Synthese von PI4-Phosphat, das für die Integrität des HCV-Replikationskomplexes essenziell ist [65]. Inhibitoren der PI4KIII- α führen demzufolge zu einer massiven Hemmung der HCV-Replikation.

Der dritte zelluläre Faktor, der für die HCV-Replikation essenziell ist, ist die Mikro- (mi-) RNA-122 [72]. Deren Expression ist leberspezifisch und sie steigert sowohl die Translation als auch die Replikation des HCV-Genoms [73]. Studien in Zellkulturen und in Schimpansen zeigen, dass die künstliche Reduktion der miRNA-122-Menge durch synthetische Oligonukleotide, die an diese miRNA binden und damit quasi kompetitiv hemmen, zu einer drastischen Hemmung der HCV-Replikation führt [72, 74]. Diese Studien belegen, dass sich zelluläre Faktoren, die für die Replikation eines Pathogens essenziell sind, als Angriffsstrukturen für eine Therapie nutzen lassen.

■ Relevanz für die Praxis und Fragen

Die chronische Hepatitis C ist ein bedeutsames medizinisches Problem. Die gegenwärtige Standardtherapie besteht aus pegyliertem Interferon α und Ribavirin, deren Erfolg jedoch in hohem Maße vom Genotyp des infizierenden Virus und bestimmten Polymorphismen des Patienten abhängt. Außerdem ist diese Therapie mit starken Nebenwirkungen verbunden, teuer und beinhaltet zahlreiche Kontraindikationen. Aufgrund dieser Limitationen wurden selektive Wirkstoffe entwickelt, wofür die Etablierung adäquater Zellkultursysteme für das HCV eine unabdingbare Voraussetzung war. Von großer Bedeutung war das Replikationssystem, das als erstes verfügbar wurde und das die intrazellulären Schritte der Virusvermehrung rekapituliert. Mithilfe dieses Systems wurden zahlreiche Wirkstoffe gegen die 3 Hauptangriffsziele, die NS3/4A-Protease, das NS5A und

die NS5B-RNA-Polymerase, entwickelt. Am weitesten fortgeschritten sind die NS3/4A-Proteaseinhibitoren Telaprevir und Boceprevir, die im Mai 2011 in den USA zugelassen wurden. Ein weiterer wichtiger Schritt war die Entwicklung eines Zellkultursystems, das die Produktion infektiöser HCV-Partikel im Labor erlaubt und das alle Schritte der Virusvermehrung rekapituliert. Mithilfe dieses Systems konnten wichtige Einblicke insbesondere in die frühen und späten Stadien der Virusvermehrung gewonnen und neue Angriffsziele für die Therapie der Hepatitis C definiert werden.

1. Was ist eines der Hauptangriffsziele selektiver Wirkstoffe gegen das Hepatitis-C-Virus?

- a) Core Protein
- b) NS5A
- c) E1-Protein
- d) 3'-NTR

2. Wie wirken die NS3/4A-Proteaseinhibitoren?

- a) Sie blockieren die Assoziation von NS3 mit NS4A.
- b) Sie beschleunigen die Assoziation von NS3 mit NS4A.
- c) Sie blockieren die Spaltung des Polyproteins und unterbinden somit die Neubildung von Replikationskomplexen.
- d) Sie blockieren die Spaltung des Polyproteins und unterbinden die Virusreifung.

3. Welche Aussage über nicht-nukleosidische Inhibitoren für die Hepatitis-C-Therapie trifft zu?

- a) Nicht-nukleosidische Inhibitoren hemmen die NS5B-Polymerase nicht, sondern werden in die replizierende RNA eingebaut und führen zum Kettenabbruch.
- b) Nicht-nukleosidische Inhibitoren binden direkt an die NS5B-Polymerase und führen zu deren allosterischer Hemmung.
- c) Nicht-Nukleoside binden direkt an das NS5A und führen zu dessen allosterischer Hemmung.
- d) Boceprevir gehört zur Klasse der nicht-nukleosidischen Inhibitoren.

4. Welche Aussage zur Entstehung der HCV-Resistenz trifft nicht zu?

- a) Die tägliche Virusproduktion ist enorm hoch und beträgt ca. 10^{12} Partikel pro Tag.
- b) Die Fehlerrate der NS5B-RNA-Polymerase ist sehr hoch und beträgt ca. 10^{-5} .
- c) Viele Resistenzvarianten sind schon vor der Therapie existent.
- d) Resistenzvarianten entstehen erst während der Therapie.

Lösung

Literatur:

1. Marcellin P. Hepatitis B and hepatitis C in 2009. *Liver Int* 2009; 29 (Suppl): 11–8.
2. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009; 461: 399–401.
3. Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, et al. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet* 2009; 41: 1105–9.
4. Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G, et al. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy. *Nat Genet* 2009; 41: 1100–4.

5. Thomas DL, Thio CL, Martin MP, et al. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature* 2009; 461: 798–801.
6. Alvisi G, Madan V, Bartenschlager R. Hepatitis C virus and host cell lipids: an intimate connection. *RNA Biology* 2011; 8: 258–69.
7. Jiang J, Luo G. Apolipoprotein E but not B is required for the formation of infectious hepatitis C virus particles. *J Virol* 2009; 83: 12680–91.
8. Merz A, Long G, Hiet MS, et al. Biochemical and morphological properties of hepatitis C virus particles and determination of their lipidome. *J Biol Chem* 2011; 286: 3018–32.
9. Bartenschlager R, Penin F, Lohmann V, et al. Assembly of infectious hepatitis C virus particles. *Trends Microbiol* 2011; 19: 95–103.
10. Burlone ME, Budkowska A. Hepatitis C virus cell entry: role of lipoproteins and cellular receptors. *J Gen Virol* 2009; 90: 1055–70.
11. Lupberger J, Zeisel MB, Xiao F, et al. EGFR and EphA2 are host factors for hepatitis C virus entry and possible targets for antiviral therapy. *Nat Med* 2011; 17: 589–95.
12. Friebe P, Lohmann V, Krieger N, et al. Sequences in the 5' nontranslated region of hepatitis C virus required for RNA replication. *J Virol* 2001; 75: 12047–57.
13. Friebe P, Bartenschlager R. Genetic analysis of sequences in the 3' nontranslated region of hepatitis C virus that are important for RNA replication. *J Virol* 2002; 76: 5326–38.
14. Poenisch M, Bartenschlager R. New insights into structure and replication of the hepatitis C virus and clinical implications. *Semin Liver Dis* 2010; 30: 333–47.
15. Steinmann E, Penin F, Kallis S, et al. Hepatitis C virus p7 protein is crucial for assembly and release of infectious virions. *PLoS Pathog* 2007; 3: e103.
16. Lorenz IC, Marcotrigiano J, Dentzer TG, et al. Structure of the catalytic domain of the hepatitis C virus NS2-3 protease. *Nature* 2006; 442: 831–5.
17. Jones CT, Murray CL, Eastman DK, et al. Hepatitis C virus p7 and NS2 proteins are essential for production of infectious virus. *J Virol* 2007; 81: 8374–83.
18. Jirasko V, Montserret R, Appel N, et al. Structural and functional characterization of nonstructural protein 2 for its role in hepatitis C virus assembly. *J Biol Chem* 2008; 283: 28546–62.
19. Jirasko V, Montserret R, Lee JY, et al. Structural and functional studies of nonstructural protein 2 of the hepatitis C virus reveal its key role as organizer of virion assembly. *PLoS Pathog* 2010; 6: e1001233.
20. Egger D, Wolk B, Gosert R, et al. Expression of hepatitis C virus proteins induces distinct membrane alterations including a candidate viral replication complex. *J Virol* 2002; 76: 5974–84.
21. Gosert R, Egger D, Lohmann V, et al. Identification of the hepatitis C virus RNA replication complex in huc-7 cells harboring subgenomic replicons. *J Virol* 2003; 77: 5487–92.
22. Paul D, Romero-Brey I, Gouttenoire J, et al. NS4B self-interaction through conserved C-terminal elements is required for the establishment of functional HCV replication complexes. *J Virol* 2011; 85: 6963–76.
23. Miyazaki Y, Atsuzawa K, Usuda N, et al. The lipid droplet is an important organelle for hepatitis C virus production. *Nat Cell Biol* 2007; 9: 1089–97.
24. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989; 244: 359–62.
25. Lohmann V, Körner F, Koch JO, et al. Replication of subgenomic hepatitis C virus RNAs in a hepatoma cell line. *Science* 1999; 285: 110–3.
26. Bartenschlager R, Sparacio S. Hepatitis C virus molecular clones and their replication capacity in vivo and in cell culture. *Virus Res* 2007; 127: 195–207.
27. Pietschmann T, Zayas M, Meuleman P, et al. Production of infectious genotype 1b virus particles in cell culture and impairment by replication enhancing mutations. *PLoS Pathog* 2009; 5: e1000475.
28. Bartosch B, Dubuisson J, Cosset FL. Infectious hepatitis C virus pseudo-particles containing functional E1-E2 envelope protein complexes. *J Exp Med* 2003; 197: 633–42.
29. Hsu M, Zhang J, Flint M, et al. Hepatitis C virus glycoproteins mediate pH-dependent cell entry of pseudotyped retroviral particles. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 7271–6.
30. Evans MJ, von Hahn T, Tschernig DM, et al. Claudin-1 is a hepatitis C virus co-receptor required for a late step in entry. *Nature* 2007; 446: 801–5.
31. Ploss A, Evans MJ, Gaysinskaya VA, et al. Human occludin is a hepatitis C virus entry factor required for infection of mouse cells. *Nature* 2009; 457: 882–6.
32. von Hahn T, Yoon JC, Alter H, et al. Hepatitis C virus continuously escapes from neutralizing antibody and T-cell responses during chronic infection in vivo. *Gastroenterology* 2007; 132: 667–78.
33. Kato T, Furusaka A, Miyamoto M, et al. Sequence analysis of hepatitis C virus isolated from a fulminant hepatitis patient. *J Med Virol* 2001; 64: 334–9.
34. Wakita T, Pietschmann T, Kato T, et al. Production of infectious hepatitis C virus in tissue culture from a cloned viral genome. *Nat Med* 2005; 11: 791–6.
35. Schmitt M, Scrima N, Radujkovic D, et al. A comprehensive structure-function comparison of hepatitis C virus strain JFH1 and J6 polymerases reveals a key residue stimulating replication in cell culture across genotypes. *J Virol* 2011; 85: 2565–81.
36. Pietschmann T, Kaul A, Koutsoudakis G, et al. Construction and characterization of infectious intragenotypic and intergenotypic hepatitis C virus chimeras. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 7408–13.
37. Gottwein JM, Bukh J. Cutting the gordian knot – development and biological relevance of hepatitis C virus cell culture systems. *Adv Virus Res* 2008; 71: 51–133.
38. Scheel TK, Gottwein JM, Jensen TB, et al. Development of JFH1-based cell culture systems for hepatitis C virus genotype 4a and evidence for cross-genotype neutralization. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 997–1002.
39. Jensen TB, Gottwein JM, Scheel TK, et al. Highly efficient JFH1-based cell-culture system for hepatitis C virus genotype 5a: failure of homologous neutralizing-antibody treatment to control infection. *J Infect Dis* 2008; 198: 1756–65.
40. Yi M, Villanueva RA, Thomas DL, et al. Production of infectious genotype 1a hepatitis C virus (Hutchinson strain) in cultured human hepatoma cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 2310–5.
41. Friebe P, Boudet J, Simorre JP, et al. Kissing-loop interaction in the 3' end of the hepatitis C virus genome essential for RNA replication. *J Virol* 2005; 79: 380–92.
42. Blight KJ, McKeating JA, Rice CM. Highly permissive cell lines for subgenomic and genomic hepatitis C virus RNA replication. *J Virol* 2002; 76: 13001–14.
43. Feld JJ, Hoofnagle JH. Mechanism of action of interferon and ribavirin in treatment of hepatitis C. *Nature* 2005; 436: 967–72.
44. Lemon SM, McKeating JA, Pietschmann T, et al. Development of novel therapies for hepatitis C. *Antiviral Res* 2010; 86: 79–92.
45. Sarrazin C, Zeuzem S. Resistance to direct antiviral agents in patients with hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* 2010; 138: 447–62.
46. Bihl F, Negro F. Treatment of chronic hepatitis C. *Minerva Med* 2009; 100: 459–65.
47. Bellecave P, Sarasin-Filipowicz M, Donze O, et al. Cleavage of mitochondrial antiviral signaling protein in the liver of patients with chronic hepatitis C correlates with a reduced activation of the endogenous interferon system. *Hepatology* 2010; 51: 1127–36.
48. Meylan E, Curran J, Hofmann K, et al. Cardif is an adaptor protein in the RIG-I antiviral pathway and is targeted by hepatitis C virus. *Nature* 2005; 437: 1167–72.
49. Asselah T, Marcellin P. New direct-acting antivirals' combination for the treatment of chronic hepatitis C. *Liver Int* 2011; 31 (Suppl 1): 68–77.
50. Gao M, Nettles RE, Belema M, et al. Chemical genetics strategy identifies an HCV NS5A inhibitor with a potent clinical effect. *Nature* 2010; 465: 96–100.
51. Gane EJ, Roberts SK, Stedman CA, et al. Oral combination therapy with a nucleoside polymerase inhibitor (RG7128) and danoprevir for chronic hepatitis C genotype 1 infection (INFORM-1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. *Lancet* 2010; 376: 1467–75.
52. Herker E, Harris C, Hernandez C, et al. Efficient hepatitis C virus particle formation requires diacylglycerol acyltransferase-1. *Nat Med* 2010; 16: 1295–8.
53. Gastaminza P, Cheng G, Wieland S, et al. Cellular determinants of hepatitis C virus assembly, maturation, degradation, and secretion. *J Virol* 2008; 82: 2120–9.
54. Delang L, Paeshuyse J, Vliegen I, et al. Statins potentiate the in vitro anti-hepatitis C virus activity of selective hepatitis C virus inhibitors and delay or prevent resistance development. *Hepatology* 2009; 50: 6–16.
55. Forde KA, Law C, O'Flynn R, et al. Do statins reduce hepatitis C RNA titers during routine clinical use? *World J Gastroenterol* 2009; 15: 5020–7.
56. Kaul A, Stauffer S, Berger C, et al. Essential role of cyclophilin A for hepatitis C virus replication and virus production and possible link to polyprotein cleavage kinetics. *PLoS Pathog* 2009; 5: e1000546.
57. Yang F, Robotham JM, Nelson HB, et al. Cyclophilin A is an essential cofactor for hepatitis C virus infection and the principal mediator of cyclosporine resistance in vitro. *J Virol* 2008; 82: 5269–78.
58. Chatterji U, Bobardt M, Selvarajah S, et al. The isomerase active site of cyclophilin A is critical for hepatitis C virus replication. *J Biol Chem* 2009; 284: 16998–7005.
59. Hanouille X, Badillo A, Wieruszkeski JM, et al. Hepatitis C virus NS5A protein is a substrate for the peptidyl-prolyl cis/trans isomerase activity of cyclophilins A and B. *J Biol Chem* 2009; 284: 13589–601.
60. Ciesek S, Steinmann E, Wedemeyer H, et al. Cyclosporine A inhibits hepatitis C virus nonstructural protein 2 through cyclophilin A. *Hepatology* 2009; 50: 1638–45.
61. Watashi K, Hijikata M, Hosaka M, et al. Cyclosporin A suppresses replication of hepatitis C virus genome in cultured hepatocytes. *Hepatology* 2003; 38: 1282–8.
62. Fischer G, Gallay P, Hopkins S. Cyclophilin inhibitors for the treatment of HCV infection. *Curr Opin Investig Drugs* 2010; 11: 911–8.
63. Fisiak R, Horban A, Gallay P, et al. The cyclophilin inhibitor Debio-025 shows potent anti-hepatitis C effect in patients coinfected with hepatitis C and human immunodeficiency virus. *Hepatology* 2008; 47: 817–26.
64. Lawitz E, Godofsky E, Rouzier R, et al. Safety, pharmacokinetics, and antiviral activity of the cyclophilin inhibitor NIM811 alone or in combination with pegylated interferon in HCV-infected patients receiving 14 days of therapy. *Antiviral Res* 2011; 89: 238–45.
65. Reiss S, Rebhan I, Backes P, et al. Recruitment and activation of a lipid kinase by hepatitis C virus NS5A is essential for integrity of the membranous replication compartment. *Cell Host Microbe* 2011; 9: 32–45.
66. Tai AW, Benita Y, Peng LF, et al. A functional genomic screen identifies cellular cofactors of hepatitis C virus replication. *Cell Host Microbe* 2009; 5: 298–307.
67. Vaillancourt FH, Pilote L, Cartier M, et al. Identification of a lipid kinase as a host factor involved in hepatitis C virus RNA replication. *Virology* 2009; 387: 5–10.
68. Borawski J, Trope P, Puyang X, et al. Class III phosphatidylinositol 4-kinase alpha and beta are novel host factor regulators of hepatitis C virus replication. *J Virol* 2009; 83: 10058–74.
69. Trotard M, Lepere-Douard C, Regnard M, et al. Kinases required in hepatitis C virus entry and replication highlighted by small interference RNA screening. *FASEB J* 2009; 23: 3780–9.
70. Berger KL, Cooper JD, Heaton NS, et al. Roles for endocytic trafficking and phosphatidylinositol 4-kinase III alpha in hepatitis C virus replication. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 7577–82.
71. Li Q, Brass AL, Ng A, et al. A genome-wide genetic screen for host factors required for hepatitis C virus propagation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 16410–5.
72. Jopling CL, Yi M, Lancaster AM, et al. Modulation of hepatitis C virus RNA abundance by a liver-specific microRNA. *Science* 2005; 309: 1577–81.

73. Henke JI, Goergen D, Zheng J, et al. microRNA-122 stimulates translation of hepatitis C virus RNA. *EMBO J* 2008; 27: 3300–10.

74. Lanford RE, Hildebrandt-Eriksen ES, Petri A, et al. Therapeutic silencing of microRNA-122 in primates with chronic hepatitis C virus infection. *Science* 2010; 327: 198–201.

75. Lamarre D, Anderson PC, Bailey M, et al. An NS3 protease inhibitor with antiviral effects in humans infected with hepatitis C virus. *Nature* 2003; 426: 186–9.

76. Lin K, Perni RB, Kwong AD, et al. VX-950, a novel hepatitis C virus (HCV) NS3-4A protease inhibitor, exhibits potent antiviral activities in HCV replicon cells. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 1813–22.

77. Malcolm BA, Liu R, Lahser F, et al. SCH 503034, a mechanism-based inhibitor of hepatitis C virus NS3 protease, suppresses polyprotein maturation and enhances the antiviral activity of alpha interferon in replicon cells. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 1013–20.

78. Afdhal NH, Curry M. Technology evaluation: a critical step in the clinical utilization of novel diagnostic tests for liver fibrosis. *J Hepatol* 2007; 46: 543–5.

79. Cooper C, Lawitz EJ, Ghali P, et al. Antiviral activity of the non-nucleoside polymerase inhibitor, VCH-759, in chronic hepatitis C patients: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, ascending multiple dose study. *Hepatology* 2007; 46 (Suppl 1): 864A.

Prof. Dr. Ralf Bartenschlager

Geboren 1958. Biologiestudium an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg. 1990 Promotion. 1991–1993 Post-doc bei der Hoffmann-La Roche AG, Basel, Schweiz. 1994–2000 Arbeitsgruppenleiter am Institut für Virologie, Universität Mainz. 1999 Habilitation an der Universität Mainz. 2000–2002 Professur für Molekulare Virologie am Institut für Virologie, Universität Mainz. Seit 2002 Professur für Molekulare Virologie an der Medizinischen Fakultät der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg.

Forschungsschwerpunkt: Biologie der Flaviviridae mit besonderem Fokus auf Hepatitis-C- und Dengue-Virus.



Anhang: Entwicklung der STAT-C („specifically targeted antiviral therapy for HCV“)

1999 Etablierung des ersten Zellkultursystems (das HCV-„Replikonsystem“), in dem die intrazellulären Schritte der HCV-RNA-Replikation *in cellulo* dargestellt werden können [25]. Dieses System erlaubte erstmalig die Testung HCV-spezifischer Inhibitoren, die an der intrazellulären Virusvermehrung angreifen (NS3-Protease; NS5A-Replikationsfaktor; NS5B-RNA-abhängige RNA-Polymerase).

2003 Erste Testung eines HCV-spezifischen antiviralen Wirkstoffes (NS3-Proteaseinhibitor) in einer klinischen Studie [75].

2005 Etablierung eines Zellkultursystems, in dem der vollständige HCV-Replikationszyklus *in cellulo* dargestellt werden kann [34]. Damit konnten erstmalig auch die frühen und späten Schritte der Virusvermehrung (der Viruseintritt, die Produktion infektiöser Viruspartikel und deren Ausschleusung aus der Zelle) untersucht werden. Entsprechende Inhibitoren sind in der (prä-) klinischen Entwicklung.

2006 Erste Beschreibung von VX-950 (Telaprevir) und SCH503034 (Boceprevir) als HCV-NS3-Proteaseinhibitoren [76, 77].

2007 Testung der ersten nukleosidischen und nicht-nukleosidischen NS5B-Inhibitoren in Patienten mit chronischer Hepatitis C [78, 79].

2010 Erste klinische Studie (INFORM-1) einer Interferon-/Ribavirin-freien Therapie, basierend auf der Kombination zweier HCV-spezifischer Inhibitoren: einem nukleosidischen Polymeraseinhibitor (RG7128) und einem Proteaseinhibitor (Danoprevir) [51].

2010 Erstbeschreibung der Entwicklung eines hocheffizienten NS5A-Inhibitors und dessen klinische Testung [50].

2011 Zulassung der Proteaseinhibitoren Telaprevir und Boceprevir in den USA.

BEI CHRONISCHER HEPATITIS

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



PEGASYS®

peginterferon alfa-2a (40KD)

WHAT IT TAKES TO SUCCEED

Roche

45. Jahrestagung mit 23. Fortbildungskurs 14. – 16. Juni 2012 – Messe Wels

Kongresspräsident: Peter Knoflach
Kongresssekretäre: Gerhard Aschl, Michael Gschwantler

Fortbildungskurs 14. Juni 2012
Thema: Der Gastroenterologe und das Mikroskop
Organisation: Peter Ferenci, Friedrich Wrba

Information:
Ärztzentrale med.info
1014 Wien, Helferstorferstraße 4, PF 155
Tel.: (+43/1) 531 16 70
Fax: (+43/1) 531 16 61
E-Mail: azmedinfo@media.co.at

Fachausstellung:
**MAW - Medizinische Ausstellungs-
und Werbegesellschaft**
1010 Wien, Freyung 6
Tel.: (+43/1) 536 63-42, Fax: (+43/1) 536 63-61
E-Mail: maw@media.co.at

www.oeggh.at

Alkoholische Hepatopathie

G. Millonig

Kurzfassung: Die alkoholische Hepatopathie umfasst ein breites Spektrum an Leberschäden und reicht von der reversiblen alkoholinduzierten Fettleber bis zur Leberzirrhose. Die akuteste Form der alkoholischen Leberschädigung ist die alkoholische Hepatitis, die häufig als entzündliche Veränderung auf einer bereits bestehenden Leberfibrose aufflackert. Schwere Formen der alkoholischen Hepatitis sind mit einer schlechten Prognose verbunden, die 1-Monats-Mortalitätsrate liegt bei 30–50 %. Neben absoluter Alkoholkarenz empfehlen die Therapierichtlinien, den Schweregrad der Hepatitis mit rechnerischen Prognosescores zu bestimmen, ernährungstherapeutische Maßnahmen zu ergreifen (hochkalorische Ernährung mit einem hohen Anteil an Protein), und bei Patienten mit errechnetem Hochrisikoprofil mit einer Steroidtherapie zu beginnen. Alternativ dazu (bei Kontraindikationen oder hepatorenalem Syndrom) ist Pentoxifyllin eine weitere Therapieoption. Sieben Tage nach Beginn der Steroidtherapie sollte das Therapieansprechen evaluiert und bei fehlender Besserung abgebrochen werden, um schwerwiegende

Nebenwirkungen zu mindern. Trotz Studien zur Therapie der alkoholischen Hepatitis seit über 40 Jahren sind die therapeutischen Möglichkeiten bescheiden und zu Beginn vielversprechende Studien ohne Effekt geblieben. Ein besseres pathophysiologisches Verständnis wäre daher dringend vonnöten, damit neue Therapieansätze identifiziert werden können.

Schlüsselwörter: Alkohol, Steatohepatitis, Steroide, Pentoxifyllin, Prognosescores

Abstract: Alcoholic Liver Disease. Alcoholic liver disease encompasses a wide variety of different patterns of liver damage. Most patients develop a fatty liver, however, only some of them proceed to steatohepatitis and liver cirrhosis. The most dangerous form is severe acute alcoholic hepatitis, where the patient develops massive intrahepatic inflammation mostly on top of a preexisting liver fibrosis. This acute-on-chronic liver damage results in a very poor prognosis and

causes 30-day mortality rates between 30 and 50 %. Therapeutic guidelines recommend immediate alcohol withdrawal, establishment of disease severity by specific prognostic scores and start with nutritional therapy (high-calory intake rich in protein). If the prognostic score indicates poor prognosis, steroid therapy is recommended. In patients where steroids are contraindicated or in those with a hepatorenal syndrome pentoxifyllin can be considered as an alternative. In case of steroids, the therapeutic response should be reevaluated on day 7 since a continued therapy beyond day 7 is not beneficial in non-responders but increases the risk of severe side effects (infections). Despite > 40 years of research, therapeutic approaches in severe alcoholic hepatitis are still limited. All studies with other drugs than steroids and pentoxifyllin failed and we urgently need more specific therapeutic targets as well as new and promising drugs. **J Gastroenterol Hepatol Erkr 2011; 9 (4): 23–8.**

Key words: alcohol, steatohepatitis, steroids, pentoxifyllin, prognostic scores

■ Einleitung

„Alkoholische Hepatopathie“ ist ein Sammelbegriff für verschiedene Formen der alkoholischen Leberschädigung. Während es bei schwerem regelmäßigem Alkoholkonsum > 80 g/Tag bei 90–100 % der Betroffenen zu einer Steatosis kommt [1], entwickeln nur 10–35 % davon eine Steatohepatitis [2–4], letztendlich gehen 8–20 % in eine alkoholische Leberzirrhose über [5] (Abb. 1). Rechnet man mit einer geschätzten Alkoholikerate von 5 % in Österreich, so kommt man auf doch beeindruckende Gesamtzahlen von 340.000 Alkoholikern, 34.000–119.000 Patienten mit Steatohepatitis und 27.000–68.000 Patienten, die mit einer alkoholischen Leberzirrhose enden.

Obwohl der Auslöser der alkoholischen Lebererkrankung eine chemisch einfache Monosubstanz – C_2H_5OH – ist, ist die Pathophysiologie der Leberschädigung komplex (empfohlene Reviews hierzu: [7, 8]). Es kommt zur Enzyminduktion (z. B. Cytochrom P450 2E1) und sekundär zu einer Kettenreaktion von veränderten metabolischen Prozessen, die letztlich im Zusammenspiel mit bisher nicht ganz geklärten endogenen (genetischen) und exogenen Faktoren (z. B. Ernährung, gleichzeitige HCV-Infektion) im ungünstigen Falle zu einer inflamma-

torischen Reaktion, der Steatohepatitis, und zu einer Fibrosebildung führen. Der Wechsel von der reinen Fettleber zur Steatohepatitis ist der wesentliche Schritt bezüglich der langfristigen Prognose der Leberschädigung, da ab diesem Moment sogar bei Abstinenz im Gegensatz zur reinen Fettleber nicht mehr von einer kompletten Reversibilität der Leberschädigung ausgegangen werden kann.

Die einzige spezifische Therapie für alle Stadien der alkoholischen Lebererkrankung ist die Abstinenz, ein weiterer Konsum von Alkohol bei einer bereits bestehenden Steatohepatitis oder Leberzirrhose verschlechtert die Prognose dramatisch. Bekanntlich ist die Alkoholkarenz jedoch ein schwieriges therapeutisches Unterfangen. Während der rein körperliche Ent-

Abbildung siehe Printausgabe

Eingelangt am 6. Dezember 2010; angenommen nach Revision am 10. März 2011; Pre-Publishing Online am 20. Oktober 2011

Aus dem Alkoholforschungszentrum der Universität Heidelberg und der Medizinischen Klinik, Krankenhaus Salem, Heidelberg, Deutschland

Korrespondenzadresse: PD Dr. med. Gunda Millonig, Alkoholforschungszentrum der Universität Heidelberg, D-69120 Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 365/107; E-Mail: gunda.millonig@uni-heidelberg.de

Abbildung 1: Verlauf der alkoholischen Lebererkrankung. Erstellt nach Daten aus [6].

zug mithilfe von z. B. Benzodiazepinen oder Chlormethiazol meist gut behandelt werden kann, ist vor allem der Erhalt der Abstinenz das Problem, denn mit den derzeitigen Therapie-strategien ist nur ein geringer Prozentsatz der Patienten nach der Therapie langfristig „trocken“. Je nach Studie variieren die Zahlen zwischen 5 % und 60 % Erfolgsrate nach Therapie, wobei eine schwedische Studie mit dem längsten mittleren Beobachtungszeitraum von 20 Jahren eine Abstinenzrate von 20 % ergab [9], was vielleicht eine realistische Zahl sein könnte.

■ Prognose der alkoholischen Hepatopathie

Die Prognose der alkoholischen Hepatopathie ist ausgezeichnet, solange es sich um eine Fettleber handelt. Hier ist die Schädigung nach Beendigung des Alkoholkonsums nach 4–6 Wochen vollständig reversibel [5]. Im Allgemeinen suchen jedoch Patienten den Arzt wegen der alkoholischen Leberschädigung erst auf, wenn es zu Komplikationen gekommen ist. Der klinische Zustand und die Art der Komplikationen zu diesem Zeitpunkt sind für die Prognose ausschlaggebend, je nach Studie wird eine 5-Jahres-Mortalität von 50–85 % angegeben. Folgende Faktoren sind mit einer schlechten Prognose assoziiert:

1. Fortgesetzter Alkoholkonsum
2. Histopathologische Veränderungen, wie gemischt mikrovessikulär-makrovessikuläre Steatose, Steatohepatitis (insbesondere Infiltration mit neutrophilen Granulozyten) oder Steatohepatitis mit bereits etablierter Leberzirrhose
3. Laborveränderungen, wobei hier insbesondere einem Abfall der Lebersynthese mit Anstieg von Bilirubin und Abfall der Prothrombinzeit eine besondere Rolle zukommt. Neben den Lebersyntheseparametern ist auch eine Leukozytose ein *signum mali ominis*, insbesondere, wenn diese auch nach dem Alkoholentzug bestehen bleibt.

Das schwerwiegendste Krankheitsbild des Spektrums der alkoholischen Lebererkrankungen ist die schwere alkoholische Hepatitis, bei der eine akut entzündliche Aktivität meist auf dem Boden einer vorbestehenden Fibrose eine akute hepatische Dekompensation verursacht. Nachdem die Therapie dieses Krankheitsbildes die größte Herausforderung für den Hepatologen ist, soll der Rest dieses Artikels der alkoholischen Hepatitis gewidmet werden.

■ Klinisches Erscheinungsbild

Klinisch präsentiert sich der Patient mit schwerer alkoholischer Hepatitis häufig mit Ikterus, Bauchschmerzen im rechten obe-

ren Quadranten, Anorexie und erhöhter Temperatur. Aszites und Enzephalopathie weisen auf eine zugrunde liegende fortgeschrittene Leberfibrose hin [10]. Die Prognose von Patienten mit schwerer alkoholischer Hepatitis ist schlecht, Ikterus, Aszites und Enzephalopathie sind Indikatoren für eine geringe Restleberfunktion. Anhand von rechnerischen Modellen wurde versucht, die Prognose zu präzisieren, vor allem in Hinblick auf die Entscheidung, welche Patienten von einer Therapie (in erster Linie mit Steroiden) profitieren könnten.

■ Prognoseindizes (Abb. 2)

Nach Maddrey [11] kann die Berechnung des so genannten „Diskriminationsfaktors“ (DF) die Prognose abschätzen: $DF = (4,6 \times [\text{Prothrombinzeit} - \text{Kontrollprothrombinzeit}]) + \text{Serumbilirubin}$. Wird ein $DF > 32$ berechnet, so ist die Prognose als schlecht einzustufen (mit einer 1-Monats-Mortalität von 35 % ohne und 45 % mit gleichzeitig vorhandener hepatischer Enzephalopathie).

Neben dem Diskriminationsfaktor nach Maddrey kann auch noch der „Model for End-Stage Liver Disease“- (MELD-) Score zur Prognoseabschätzung für die alkoholische Hepatitis verwendet werden, welcher ursprünglich für TIPS-Patienten [12] entwickelt worden war. Hierbei werden Bilirubin, Kreatinin und INR-Werte nach einem statistisch basierten Algorithmus miteinander verrechnet. Ein MELD-Score von 11 weist eine Sensitivität von 86 % und eine Spezifität von 81 % in der Vorhersage der 30-Tages-Todesrate der alkoholischen Hepatitis auf [12, 13].

Ein weiterer Score für die Prognoseabschätzung der alkoholischen Hepatitis ist der „Glasgow Alcoholic Hepatitis Score“ (GAHS) [14]. Dieser bezieht in seine Berechnungen Alter des Patienten, Bilirubin, Prothrombinzeit und Leukozytenzahl ein. Die einzige vergleichende Studie zeigte allerdings eine höhere Sensitivität von Madderays Diskriminationsfaktor und dem MELD-Score verglichen mit dem GAH-Score [15].

Als letztes rechnerisches Modell soll das Lille-Modell (<http://www.lillemodel.com>) vorgestellt werden, welches 7 Tage nach Beginn einer Steroidtherapie bei alkoholischer Hepatitis zur Anwendung kommt, um den Behandlungserfolg abzuschätzen. In diesem Modell werden Alter, Nierenfunktion, Albumin, Prothrombinzeit, Bilirubin und die Veränderung des Bilirubinwerts zwischen Tag 1 und Tag 7 zusammengefasst. Ein signifikanter Abfall von Bilirubin am Tag 7 ist mit einem deutlich besseren Überleben assoziiert (83 % Überlebensrate vs. 23 % bei fehlendem Bilirubinabfall) [16, 17].

Diskriminierungsfunktion (DF) = $4,6 \times (PT_{\text{Patient}} [\text{in sek}] - PT_{\text{Kontrolle}} [\text{in sek}]) + \text{Bilirubin (mg/dl)}$

„Model for End-Stage Liver Disease“ (MELD):

$MELD = 9,57 \times \log_e (\text{Krea mg\%}) + 3,78 \times \log_e (\text{Bili mg\%}) + 11,2 \times \log_e (\text{INR}) + 6,43$

Lille-Modell:

$Lille = 3,19 - 0,101 \times (\text{Alter [Jahre]}) + 0,147 \times (\text{Albumin Tag 0 [g/l]}) + 0,0165 \times (\text{Bili Tag 1 } [\mu\text{mol/l}] - \text{Bili Tag 7 } [\mu\text{mol/l}]) - (0,206 \times \text{Nierensuffizienz j/n}) - 0,0065 \times (\text{Bili Tag 0 } [\mu\text{mol/l}]) - 0,0096 \times \text{INR}$

Abbildung 2: Prognoseabschätzung.

Tabelle 1: Studien zur Steroidtherapie.

Autor, Jahr [Referenz]	n	Steroiddosis	Dauer (d)	Tot Placebo	Tot Steroid
Porter, 1971 [22]	20	Prednisolon 40 mg i.v. + Tapering	43	7/9	6/11
Helman, 1971 [30]	37	Prednisolon 40 mg p.o. + Tapering	42	6/17	1/20
Campra, 1973 [28]	54	Prednisolon 0,5 mg/kg p.o. + Tapering	42	9/25	7/29
Blitzer, 1977 [31]	28	Prednisolon 40 mg p.o. + Tapering	26	5/16	6/12
Lesesne, 1978 [21]	14	Prednisolon 40 mg p.o. + Tapering	44	7/7	2/7
Shumaker, 1978 [27]	27	Prednisolon 80 mg p.o. + Tapering	47	7/15	6/12
Maddrey, 1978 [11, 26]	55	Prednisolon 40 mg p.o.	30	6/31	1/24
Depew, 1980 [26]	28	Prednisolon 40 mg p.o. + Tapering	42	7/13	8/15
Theodossi, 1982 [24]	55	Prednisolon 1 g	3	16/28	17/27
Mendenhall, 1984 [25]	178	Prednisolon 60 mg p.o. + Tapering	30	50/88	55/90
Bories, 1987 [32]	45	Prednisolon 40 mg p.o.	30	2/21	1/24
Carithers, 1989 [29]	66	Prednisolon 32 mg p.o. + Tapering	42	11/31	2/35
Ramond, 1992 [23]	61	Prednisolon 40 mg p.o.	28	16/29	4/32

In den unterlegten Studien fanden sich signifikante Unterschiede zugunsten einer Steroidtherapie.

■ Therapie der schweren alkoholischen Hepatitis

Die derzeit aktuellsten Therapieempfehlungen finden sich von der „American Association of the Study of the Liver“ (AASLD), welche im Jahr 2010 unter der Leitung von O’Shea überarbeitet herausgegeben wurden [18]. Gleich vorweg muss gesagt werden, dass die Therapie der alkoholischen Hepatitis ein trauriges Kapitel ist: Die meisten randomisiert-kontrollierten Interventionsstudien verliefen ohne Erfolg. Dies gilt für alle Therapieversuche mit Antioxidantien, für ernährungstherapeutische Ansätze, wie die totale parenterale Ernährung, Vitaminsupplementation, die Gabe von verzweigtkettigen Aminosäuren oder anabole Steroide (empfehlenswertes Review: [19]). Im Folgenden werden daher nur diejenigen weiterführenden Therapieoptionen besprochen, die auf randomisiert-kontrollierten Daten basieren.

Basismaßnahmen

Basis jeglicher Therapie muss natürlich immer die absolute Alkoholkarenz sein. Entzugerscheinungen sind daher entsprechend zu behandeln. Da Patienten mit schwerer alkoholischer Hepatitis fast stets unter- oder mangelernährt sind und insbesondere der Thiamin- (Vitamin-B₁-) Mangel mit den Folgen einer Wernicke-Enzephalopathie droht, sollte auf jeden Fall sofort Thiamin substituiert werden (100 mg i. v. für einige Tage, gefolgt von 50–100 mg oral). Da Patienten mit alkoholischer Hepatitis immunkompromittiert sind, sind eine sorgfältige Fokussuche durchzuführen und eventuelle Infektionen antibiotisch zu behandeln.

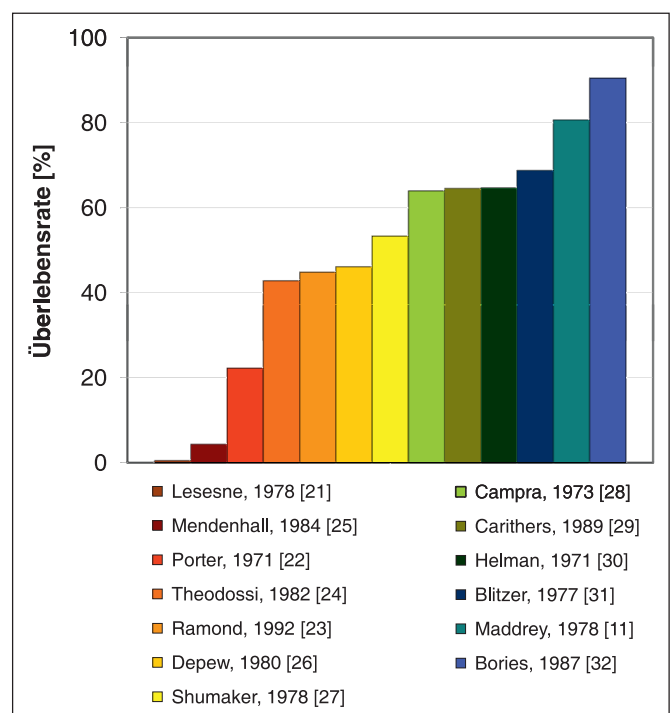
Ernährungstherapie

In einer Studie an 363 Patienten mit alkoholischer Hepatitis wurde 1985 von Mendenhall gezeigt, dass 100 % der Patienten zumindest eine Proteinmangelernährung zeigen, teilweise auch kombiniert mit Kalorienmangel, und dass die Mangelernährung mit der Prognose hochsignifikant korrelierte [10]. Diese Daten gaben zu verschiedenen ernährungstherapeutischen Studien Anlass, von denen jedoch keine eine verbesserte Überlebensrate bei akuter alkoholischer Hepatitis erbrachte. Da allerdings in einer Studie eine Subgruppenanalyse ergab, dass jene Patienten einen Überlebensvorteil hatten, die unter enteraler

Ernährung auf eine positive Stickstoffbilanz kamen [20], wurde die enterale hochkalorische und proteinreiche Ernährung in die Therapieempfehlungen aufgenommen. Die AASLD empfiehlt in den Therapierichtlinien 2010 eine Energiezufuhr von 35–40 kcal/kg Körpergewicht (KG) und eine Proteinzufuhr von 1,2–1,5 g/kg KG, die optimalerweise auf mehrere kleine Mahlzeiten pro Tag aufgeteilt werden sollten. Empfohlen wird auch eine Spätmahlzeit, um die Nüchternphasen mit anabolem Stoffwechsel kurz zu halten.

Steroide

Steroide wurde in insgesamt 13 randomisiert-kontrollierten Studien verwendet (Tab. 1, Studien mit positivem Effekt von Steroiden sind unterlegt). Hierbei zeigte ziemlich genau die Hälfte der Studien einen positiven Effekt auf das Überleben der Patienten mit alkoholischer Hepatitis, während die andere Hälfte – und darunter diejenigen Studien mit den größten Pati-

**Abbildung 3:** Überleben in der Placebo-Kontrollgruppe.

entenzahlen – keinen Vorteil einer Steroidgabe nachwies. Sieht man sich die Studien etwas näher an, so zeigt sich allerdings eine große Heterogenität der eingeschlossenen Patienten, die insbesondere in der Überlebensrate der unbehandelten Kontrollgruppen zum Ausdruck kommt (Abb. 3): Da die Überlebensrate der unbehandelten Patienten je nach Studie zwischen 0 % und 90 % liegt, ist es schwierig, den Therapieerfolg der Steroide zu vergleichen. Diese Heterogenität verhinderte auch in Metaanalysen eine überzeugende Auswertung: Von 5 Metaanalysen fielen 3 zugunsten eines positiven Steroideffekts [33–35] aus, während 2 andere diesen nicht nachvollziehen konnten [36, 37]. In der Studie von Rambaldi et al. konnte allerdings herausgearbeitet werden, dass eine Subgruppe von Patienten, nämlich jene mit hepatischer Enzephalopathie und/oder DF ≥ 32 , von Steroiden profitierte [37]. Die Hauptkomplikationen unter Steroidtherapie waren Infekte, die für die ohnehin immun-kompromittierten Patienten letal endeten. Die nach 13 Studien bestehende Pattsituation zwischen Steroidgegnern und -befürwortern erhielt neuen Schwung mit einer Re-Analyse der Originaldaten der 3 größten Steroidstudien mit Patienten von vergleichbarem Schweregrad der Hepatitis (DF ≥ 32), die von Mathurin 2002 veröffentlicht wurde [38]. Hier zeigte sich, dass die Patienten, die mit Steroiden behandelt wurden, ein signifikant besseres 1-Monats-Überleben hatten (84,6 % vs. 65 %) [38]. In 2 Folgearbeiten kristallisierten die Autoren auch heraus, welche Patienten von einer Steroidtherapie profitierten: Es waren jene, die innerhalb der ersten 7 Tage einen Bilirubinabfall aufwiesen [16]. Aus dieser Erkenntnis wurde das „Lille-Modell“ entwickelt, welches erlaubt, Steroid-Non-Responder nach 7 Tagen Kortisontherapie anhand von fehlendem Bilirubinabfall zu identifizieren und die Therapie einzustellen, um zumindest die Nebenwirkungsrate so niedrig wie möglich zu halten [17]. Aus diesen Daten heraus lautet die derzeitige Empfehlung der AASLD: Bei schwerer alkoholischer Hepatitis (DF ≥ 32) und fehlenden Kontraindikationen (unbehandelte, schwere systemische Infektionen) sollten 40 mg Prednisolon oral über 4 Wochen, gefolgt von einer Ausschleichperiode von 2–4 Wochen verabreicht werden. Am Tag 7 nach Therapiebeginn sollte anhand des Lille-Modells (<http://www.lillemodel.com>) der Therapieerfolg reevaluiert und bei Therapieversagen die Steroidtherapie beendet werden. Ein bisher ungelöstes Problem ist die Tatsache, dass sich diese Empfehlungen nur auf Patienten ohne Infektionen oder gastrointestinale Blutung beziehen, sodass es im Ermessen des behandelnden Arztes liegt, wie er Patienten mit diesen Komplikationen behandelt.

Antizytokintherapie

Pentoxifyllin

Pentoxifyllin ist ein nicht-selektiver Phosphodiesterasehemmer, der zusätzlich die Synthese und Freisetzung von TNF- α blockiert. Im Tierversuch wurden außerdem antifibrotische Eigenschaften nachgewiesen. Für Pentoxifyllin existiert nur eine einzige publizierte, randomisiert-kontrollierte Studie, in die 101 Patienten mit schwerer alkoholischer Hepatitis eingeschlossen worden waren [39]. Diese zeigt einen deutlichen Überlebensvorteil von Pentoxifyllin mit einer Mortalitätsreduktion von 40 %. Insbesondere Patienten mit hepatorenalem Syndrom profitierten von dieser Therapie. Ein Cochrane-Review stellte hingegen fest, dass 4 weitere Studien wohl in Abstractform publiziert wurden, aber nie in vollständiger Manu-

skriptform, und geht damit von einem hohen „publication bias“ aus [40]. Die Empfehlungen der AASLD lauten derzeit: Bei Kontraindikationen gegen Steroide oder bei hepatorenalem Syndrom im Rahmen der alkoholischen Hepatitis kann Pentoxifyllin in der Dosierung 3 $\times$ 400 mg oral für 4 Wochen verabreicht werden.

Infliximab

Nach 2 vielversprechenden Pilotstudien [41, 42] wurden in einer größer angelegten Studie Steroide in Kombination mit Infliximab gegen Steroide plus Placebo getestet [43]. Diese Studie wurde wegen schwerer Nebenwirkungen vorzeitig abgebrochen und bedeutete vorerst das Ende des Einsatzes von Anti-TNF- α -Antikörpern.

Kombinationstherapie bzw. sequenzielle Therapie

Eine Studie, in der Steroid-Non-Responder frühzeitig auf Pentoxifyllin umgestellt wurden, zeigte keinen Überlebensvorteil gegenüber der ebenfalls wirkungslosen Weiterbehandlung mit Steroiden [44].

Lebertransplantation bei Patienten mit akuter alkoholischer Hepatitis

Während die derzeitige Transplantationsstrategie eine Mindestabstinenzphase von 6 Monaten für Patienten mit alkoholischer Leberzirrhose vorsieht, laufen in Frankreich momentan Studien zur Frühtransplantation bei Patienten, die nach 7 Tagen keine Besserung auf Steroidtherapie aufweisen. Voraussetzung dafür ist die Einsicht der Patienten in die Alkoholproblematik, ein stabiles soziales Umfeld und eine gute Compliance. Im Mittel warten diese Patienten 23 Tage bis zur Listung und 35 Tage bis zur Transplantation. Der Überlebensvorteil der frühtransplantierten Patienten im Vergleich zur historischen Kontrollgruppe, welche nur mit Steroiden behandelt wurde, war mit 75 % vs. 35 % eindeutig. Das Risiko eines Alkoholrezidivs nach Lebertransplantation war mit 5 % vergleichbar mit dem Rezidivrisiko von Patienten mit 6-monatiger Abstinenz vor Transplantation (persönliche Mitteilung J. C. Duclos-Vallee, 2010). Diese Studie beinhaltet natürlich große ethische Sprengkraft, da die Diskussion um Alkoholismus als Krankheit oder als selbstverursachte Schädigung entfacht wird. Wie auch immer die letztendliche Entscheidung ausgehen wird: Die Endergebnisse dieser Studie werden jedenfalls mit Spannung erwartet.

■ Zusammenfassung

Zusammenfassend bleiben weiterhin viele Fragen in der Therapie der schweren alkoholischen Hepatitis offen und ungeklärt. Der Bedarf an wirkungsvollen Therapien ist ungebrochen, allerdings ist möglicherweise vor dem Schritt zu neuen Therapeutika ein verbessertes Verständnis der molekularen Pathogenese notwendig, um neue Ansatzpunkte zu identifizieren. Sieht man sich die Therapieempfehlungen der AASLD 2010 an, so findet sich ein Algorithmus, der deutlich einfacher erscheint, als die Originaldaten suggerieren. In Ermangelung von Alternativen ist er aber wohl das Beste, woran wir uns derzeit in der Therapie der schweren alkoholischen Hepatitis halten können. Eine Verbesserung der therapeutischen Optionen wäre jedoch dringend nötig.

■ Relevanz für die Praxis und Fragen

Eine schwere alkoholische Steatohepatitis hat eine schlechte Prognose und sollte stationär behandelt werden. Drei wesentliche Punkte sind hierbei relevant:

1. Eine aggressive Behandlung von möglichen Infekten, da Patienten mit alkoholischer Steatohepatitis als immunkompromittiert angesehen werden müssen.
2. Eine hochkalorische Ernährung mit ausreichend Protein, da Patienten mit schwerer alkoholischer Steatohepatitis immer eine Fehl-/Mangelernährung zeigen.
3. Der Entschluss zur Gabe von Steroiden, falls der Patient anhand der Risikoscores in das Hochrisikoprofil fällt.

1. Welches klinische Zeichen ist nicht typisch für die schwere alkoholische Hepatitis?

- a) Ikterus
- b) Anorexie
- c) Bauchschmerzen im rechten Oberbauch
- d) Caput medusae

2. Welche Vitaminsubstitution ist beim Alkoholiker besonders relevant?

- a) Vitamin K
- b) Vitamin A
- c) Vitamin B₁
- d) Vitamin C

3. Welcher Laborwert spielt keine Rolle bei der Berechnung des Diskriminationsfaktors nach Maddrey?

- a) Albumin
- b) Prothrombinzeit
- c) Bilirubin

Lösung

■ Interessenkonflikt

Die Autorin verneint einen Interessenkonflikt.

Literatur:

1. Crabb DW. Pathogenesis of alcoholic liver disease: newer mechanisms of injury. *Keio J Med* 1999; 48: 184–8.
2. Christoffersen P, Nielsen K. Histological changes in human liver biopsies from chronic alcoholics. *Acta Pathol Microbiol Scand A* 1972; 80: 557–65.
3. Mendenhall CL. Alcoholic hepatitis. *Clin Gastroenterol* 1981; 10: 417–41.
4. Trabut JB, Plat A, Thepot V, et al. Influence of liver biopsy on abstinence in alcohol-dependent patients. *Alcohol Alcohol* 2008; 43: 559–63.
5. Mendenhall CL. Anabolic steroid therapy as an adjunct to diet in alcoholic hepatic steatosis. *Am J Dig Dis* 1968; 13: 783–91.
6. Mueller S, Millonig G, Seitz HK. Alcoholic liver disease and hepatitis C: a frequently underestimated combination. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 3462–71.
7. Tilg H, Diehl AM. Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1467–76.
8. Lieber CS. Alcoholic fatty liver: its pathogenesis and mechanism of progression to inflammation and fibrosis. *Alcohol* 2004; 34: 9–19.
9. Nordstrom G, Berglund M. A prospective study of successful long-term adjustment in alcohol dependence: social drinking versus abstinence. *J Stud Alcohol* 1987; 48: 95–103.
10. Mendenhall C, Bongiovanni G, Goldberg S, et al. VA Cooperative Study on Alcoholic Hepatitis. III: Changes in protein-calorie malnutrition associated with 30 days of hospitalization with and without enteral nutritional therapy. *J Parenter Enteral Nutr* 1985; 9: 590–6.
11. Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, et al. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1978; 75: 193–9.
12. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, et al. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2000; 31: 864–71.
13. Sheth M, Riggs M, Patel T. Utility of the Mayo End-Stage Liver Disease (MELD) score in assessing prognosis of patients with alcoholic hepatitis. *BMC Gastroenterol* 2002; 2: 2.
14. Forrest EH, Evans CD, Stewart S, et al. Analysis of factors predictive of mortality in alcoholic hepatitis and derivation and validation of the Glasgow alcoholic hepatitis score. *Gut* 2005; 54: 1174–9.
15. Forrest EH, Morris AJ, Stewart S, et al. The Glasgow alcoholic hepatitis score identifies patients who may benefit from corticosteroids. *Gut* 2007; 56: 1743–6.
16. Mathurin P, Abdelnour M, Ramond MJ, et al. Early change in bilirubin levels is an important prognostic factor in severe alcoholic hepatitis treated with prednisolone. *Hepatology* 2003; 38: 1363–9.
17. Louvet A, Naveau S, Abdelnour M, et al. The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. *Hepatology* 2007; 45: 1348–54.
18. O'Shea RS, Dasarthy S, McCullough AJ. Alcoholic liver disease. *Hepatology* 2010; 51: 307–28.
19. Stickel F, Hoehn B, Schuppan D, et al. Review article: Nutritional therapy in alcoholic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 357–73.
20. Calvey H, Davis M, Williams R. Controlled trial of nutritional supplementation, with and without branched chain amino acid enrichment, in treatment of acute alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 1985; 1: 141–51.
21. Lesesne HR, Bozyski EM, Fallon HJ. Treatment of alcoholic hepatitis with encephalopathy. Comparison of prednisolone with caloric supplements. *Gastroenterology* 1978; 74: 169–73.
22. Porter HP, Simon FR, Pope CE 2nd, et al. Corticosteroid therapy in severe alcoholic hepatitis. A double-blind drug trial. *N Engl J Med* 1971; 284: 1350–5.
23. Ramond MJ, Poynard T, Rueff B, et al. A randomized trial of prednisolone in patients with severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 1992; 326: 507–12.
24. Theodossi A, Eddleston AL, Williams R. Controlled trial of methylprednisolone therapy in severe acute alcoholic hepatitis. *Gut* 1982; 23: 75–9.
25. Mendenhall CL, Anderson S, Garcia-Pont P, et al. Short-term and long-term survival in patients with alcoholic hepatitis treated with oxandrolone and prednisolone. *N Engl J Med* 1984; 311: 1464–70.
26. Depew W, Boyer T, Omata M, et al. Double-blind controlled trial of prednisolone therapy in patients with severe acute alcoholic hepatitis and spontaneous encephalopathy. *Gastroenterology* 1980; 78: 524–9.
27. Shumaker JB, Resnick RH, Galambos JT, et al. A controlled trial of 6-methylprednisolone in acute alcoholic hepatitis. With a note on published results in encephalopathic patients. *Am J Gastroenterol* 1978; 69: 443–9.
28. Campra JL, Hamlin EM Jr, Kirshbaum RJ, et al. Prednisone therapy of acute alcoholic hepatitis. Report of a controlled trial. *Ann Intern Med* 1973; 79: 625–31.
29. Carithers RL Jr, Herlong HF, Diehl AM, et al. Methylprednisolone therapy in patients with severe alcoholic hepatitis. A randomized multicenter trial. *Ann Intern Med* 1989; 110: 685–90.
30. Helman RA, Temko MH, Nye SW, et al. Alcoholic hepatitis. Natural history and evaluation of prednisolone therapy. *Ann Intern Med* 1971; 74: 311–21.
31. Blitzer BL, Mutchnick MG, Joshi PH, et al. Adrenocorticosteroid therapy in alcoholic hepatitis. A prospective, double-blind randomized study. *Am J Dig Dis* 1977; 22: 477–84.
32. Bories P, Guedj JY, Mirouze D, et al. [Treatment of acute alcoholic hepatitis with prednisolone. 45 patients]. *Presse Med* 1987; 16: 769–72.
33. Daures JP, Peray P, Bories P, et al. [Corticoid therapy in the treatment of acute alcoholic hepatitis. Results of a meta-analysis]. *Gastroenterol Clin Biol* 1991; 15: 223–8.
34. Reynolds TB, Benhamou J, Blake J, et al. Treatment of alcoholic hepatitis. *Gastroenterol Int* 1989; 2: 208–16.
35. Imperiale TF, McCullough AJ. Do corticosteroids reduce mortality from alcoholic hepatitis? A meta-analysis of the randomized trials. *Ann Intern Med* 1990; 113: 299–307.
36. Christensen E, Gluud C. Glucocorticoids are ineffective in alcoholic hepatitis: a meta-analysis adjusting for confounding variables. *Gut* 1995; 37: 113–8.
37. Rambaldi A, Saconato HH, Christensen E, et al. Systematic review: glucocorticosteroids for alcoholic hepatitis – a Cochrane Hepato-Biliary Group systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomized clinical trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 1167–78.
38. Mathurin P, Mendenhall CL, Carithers RL Jr, et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis (AH): individual data analysis of the last three randomized placebo controlled double blind trials of corticosteroids in severe AH. *J Hepatol* 2002; 36: 480–7.
39. Akriadiadis E, Botla R, Briggs W, et al. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000; 119: 1637–48.
40. Whitfield K, Rambaldi A, Wetterslev J, et al. Pentoxifylline for alcoholic hepatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (4): CD007339.
41. Spahr L, Rubbia-Brandt L, Frossard JL, et al. Combination of steroids with infliximab or placebo in severe alcoholic hepatitis: a randomized controlled pilot study. *J Hepatol* 2002; 37: 448–55.

42. Tilg H, Jalan R, Kaser A, et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody therapy in severe alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2003; 38: 419–25.

43. Naveau S, Chollet-Martin S, Dharancy S, et al. A double-blind randomized controlled trial of infliximab associated with

prednisolone in acute alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2004; 39: 1390–7.

44. Louvet A, Diaz E, Dharancy S, et al. Early switch to pentoxifylline in patients with severe alcoholic hepatitis is inefficient in non-responders to corticosteroids. *J Hepatol* 2008; 48: 465–70.

PD Dr. med. Gunda Millonig

Geboren 1976. 1994–1999 Medizinstudium an der Universität Innsbruck. Fortsetzung der wissenschaftlichen Arbeit als Postdoc am Institut für Experimentelle Pathologie in Innsbruck, ab 2001 Beginn der Facharztausbildung an der Universitätsklinik für Innere Medizin mit dem Schwerpunkt Gastroenterologie/Hepatology. 2005–2007 Forschungsaufenthalt am Beth Israel Deaconess Medical Center/Harvard Medical School in Boston. Seit 2007 an der Universität Heidelberg (Alkoholforschungszentrum und KH Salem) tätig, Habilitation für Innere Medizin 2011.



Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 4:

Nexavar 200 mg – Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält 200 mg Sorafenib (als Tosilat). **Liste der sonstigen Bestandteile:** Kern: Croscarmellose-Natrium, mikrokristalline Cellulose, Hypromellose, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.). Überzug: Hypromellose, Macrogol (3350), Titandioxid (E171), Eisen(III)-oxid (E 172). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Protein-Kinase-Inhibitoren, ATC-Code: L01XE05. **Anwendungsgebiete:** Leberzellkarzinom: Nexavar ist angezeigt zur Behandlung des Leberzellkarzinoms. Nierenzellkarzinom: Nexavar ist angezeigt zur 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. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Inhaber der Zulassung:** Bayer Schering Pharma AG, 13342 Berlin, Deutschland. **Verschreibungs-/Apothekenpflicht:** Rezeptpflichtig (NR), apothekenpflichtig. 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: Juli 2011.**

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 21:

Pegasys® 135 bzw. 180 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze. Pegasys® 135 bzw. 180 Mikrogramm Injektionslösung in einem Fertigpen. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Eine Fertigspritze/ein Fertigpen enthält Peginterferon alfa-2a* 135 bzw. 180 Mikrogramm. Jede Fertigspritze/jeder Fertigpen mit 0,5 ml Lösung enthält 135 bzw. 180 Mikrogramm Peginterferon alfa-2a*. Die Stärke bezieht sich auf die Menge des Interferon alfa-2a Anteils von Peginterferon alfa-2a ohne Berücksichtigung der Pegylierung. *Der arzneilich wirksame Bestandteil, Peginterferon alfa-2a, ist ein kovalentes Konjugat des Proteins Interferon alfa-2a, das mittels rekombinanter DNA-Technologie in *Escherichia coli* mit bis-[Monomethoxy-Polyethylenglykol] hergestellt wird. Die Wirksamkeit dieses Arzneimittels sollte nicht mit der Wirksamkeit anderer pegylierter oder nicht pegylierter Proteine derselben therapeutischen Klasse verglichen werden. Für weitere Informationen siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitt 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften“. Sonstiger Bestandteil: Benzylalkohol (10 mg/1 ml). **Anwendungsgebiete:** Chronische Hepatitis B: Pegasys ist indiziert zur Behandlung der HBeAg-positiven und HBeAg-negativen chronischen Hepatitis B bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung, mit Nachweis viraler Replikation, erhöhten GPT-Werten und histologisch verifizierter Leberentzündung und/oder -fibrose (siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ und 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften“). Chronische Hepatitis C: Pegasys ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer Hepatitis C, deren Serum HCV-RNA-positiv ist, einschließlich Patienten mit kompensierter Zirrhose und/oder mit einer klinisch stabilen HIV-Begleitinfektion (siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“). Pegasys wird bei Patienten mit chronischer Hepatitis C am besten in Kombination mit Ribavirin angewendet. Die Kombination von Pegasys und Ribavirin ist indiziert bei unvorbehandelten Patienten und bei Patienten, bei denen eine vorhergehende Therapie mit Interferon alfa (pegyliert oder nicht pegyliert) alleine oder in der Kombinationstherapie mit Ribavirin versagt hat. Die Monotherapie ist hauptsächlich bei einer Intoleranz oder Kontraindikationen gegen Ribavirin indiziert. **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, alfa-Interferone oder einen der sonstigen Bestandteile. – Hepatitis als Autoimmunerkrankung. – Schwere Dysfunktion der Leber oder dekompensierte Leberzirrhose. – Neugeborene und Kleinkinder bis zu 3 Jahren, da das Arzneimittel Benzylalkohol enthält (siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ zu Benzylalkohol). – Schwere vorbestehende Herzerkrankung in der Anamnese, einschließlich instabiler oder unkontrollierter Herzerkrankung in den vergangenen sechs Monaten (siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“). – Die Anwendung von Pegasys ist bei HIV-HCV-Patienten mit Zirrhose und einem Child-Pugh-Wert ≥ 6 kontraindiziert, es sei denn, dies beruht ausschließlich auf einer indirekten Hyperbilirubinämie, die durch Arzneimittel wie Atazanavir und Indinavir verursacht wurde. – Anwendung von Pegasys in Kombination mit Telbivudin (siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“). Wenn Pegasys in Kombination mit Ribavirin angewendet werden soll, beachten Sie bezüglich der Kontraindikationen zu Ribavirin auch die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) von Ribavirin. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Natriumchlorid, Polysorbat 80, Benzylalkohol (10 mg/1 ml), Natriumacetat, Essigsäure, Wasser für Injektionszwecke. **Inhaber der Zulassung:** Roche Registration Limited, 6 Falcon Way, Shire Park, Welwyn Garden City, AL7 1TW, Vereinigtes Königreich. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Immunstimulanz/Cytokin, ATC-Code: L03AB11. **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen sowie Informationen zu Schwangerschaft und Stillzeit und zu Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

Konstellationen erkennen.



HEPATIC ENCEPHALOPATHY



Das Risiko einer hepatischen Enzephalopathie steckt in jeder chronischen Lebererkrankung. Für die Diagnose ist die Kombination der Symptome entscheidend.

Bei 4 von 5 Patienten wird die hepatische Enzephalopathie nicht entdeckt.

Die Leitsymptome der hepatischen Enzephalopathie – Konzentrations- und Schlafstörungen, Müdigkeit, Störungen der Feinmotorik, Abgeschlagenheit und Vigilanzstörungen – resultieren häufig aus erhöhten Ammoniakspiegeln aufgrund verringelter Entgiftungsleistung der Leber.

Hepa-Merz® – die Standardtherapie bei chronischen Lebererkrankungen mit den Symptomen einer hepatischen Enzephalopathie:

- senkt schnell und nachhaltig erhöhte Ammoniakspiegel
- verbessert Lebensqualität und mentale Leistungsstörungen
- ist nachgewiesen wirksam und gut verträglich

Hepa-Merz® Granulat. Wirkstoff: L-Ornithin-L-aspartat. Anwendungsgebiete: Zur Senkung erhöhter Ammoniakspiegel im Blut bei akuten und chronischen Lebererkrankungen und durch Lebererkrankungen hervorgerufenen Störungen der Hirnfunktion (hepatische Enzephalopathie). Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen einen Bestandteil, Fructoseunverträglichkeit od. ernste Nierenfunktionsstörungen. Hilfsstoffe: Fructose, Natriumcyclamat, Saccharin-Natrium, Citronensäure, Aromastoffe, Polyvidon, Farbstoff E110. Pharmazeutischer Unternehmer: Merz + Co GmbH, Eckenheimer Landstr. 100, D-60318 Frankfurt/Main. Wirkstoffgruppe: A05B Leberpräparate, lipotrope Präparate. Weitere Angaben zu den Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Wechselwirkungen sowie Nebenwirkungen sind der „Austria-Codex-Fachinformation“ zu entnehmen.
MERZ PHARMA AUSTRIA GMBH, Guglgasse 17, A-1110 Wien.



Hepa-Merz®
L-ornithine-L-aspartate

THERAPIE, DIE WIRKUNG ZEIGT

Angeborene Cholestasen

G. Zollner

Kurzfassung: Angeborene Cholestasen sind seltene Erkrankungen, die zumeist bereits in frühester Kindheit auftreten und durch genetische Defekte hepatobiliärer Transportsysteme oder durch eine gestörte Entwicklung des Gallengangsystems bedingt sind. Mutationen in Transportsystemen verursachen hereditäre Cholestasesyndrome, wie die progressive familiäre intrahepatische Cholestase, das Dubin-Johnson-Syndrom und die zystische Fibrose. Eine gestörte Entwicklung des Gallengangsystems kann die biliäre Atresie, das Alagille-Syndrom, die kongenitale Leberfibrose, die Caroli-Erkrankung oder das Caroli-Syndrom verursachen. Die Diagnosestellung ist schwierig und kann auch den Einsatz invasiver Techniken (z. B. endoskopisch retrograde Cholangiographie, Leberbiopsie) zusätzlich zu physikalischer Untersuchung, Labor, bildgebenden Verfahren und molekulargenetischen Analysen erforderlich machen. Die Therapie dieser Erkrankungen umfasst den Einsatz von Ursodeoxycholsäure, chirurgische Eingriffe wie z. B. die Kasai-Portoenterostomie bei der biliären Atresie oder bei Versagen dieser Maßnahmen die Lebertransplantation. Angeborene Cholestasen sind auch zunehmend für den Erwachsenen-Gastroenterologen/Hepatologen von Bedeutung, da immer mehr pädiatrische Patienten das Erwachsenen-

alter erreichen und sich milde Verläufe oder Schwachformen dieser Erkrankungen auch erst im Erwachsenenalter manifestieren können. Zusätzlich konnte eine Assoziation von diversen Defekten hepatobiliärer Transportsysteme mit „klassischen Cholestasen“ des Erwachsenenalters bewiesen werden. So finden sich Polymorphismen in Transportergenen bei der Schwangerschaftscholestase oder der medikamentös induzierten Cholestase als pathogenetische Kofaktoren. Diese Defekte können auch den Verlauf von primär biliärer Zirrhose und primär sklerosierender Cholangitis beeinflussen.

Schlüsselwörter: Alagille-Syndrom, biliäre Atresie, progressive familiäre intrahepatische Cholestase, Caroli-Syndrom, hepatobiliäre Transportsysteme

Abstract: Congenital Cholestasis. Congenital cholestatic syndromes are rare diseases usually occurring in early infancy. These diseases are caused by hereditary defects in genes encoding for hepatobiliary transport systems (causing cholestasis syndromes like progressive familial intrahepatic cholestasis, cystic fibrosis, or the Dubin Johnson syndrome), in genes involved in

embryogenesis (Alagille syndrome) or defects affecting bile duct development (biliary atresia, Caroli disease, Caroli syndrome, congenital hepatic fibrosis). The diagnostic workup of congenital cholestatic syndromes consists of physical examination, laboratory and imaging studies, and sometimes invasive procedures like endoscopic retrograde cholangiography or liver biopsy. Treatment options include ursodeoxycholic acid, surgical procedures (eg, Kasai portoenterostomy for biliary atresia) and liver transplantation for progressive liver disease. However, some patients may not become symptomatic until adulthood and paediatric patients may nowadays reach adulthood making these diseases important for gastroenterologists and hepatologists. Moreover, increasing numbers of polymorphisms in genes encoding for transport systems are recognized as cofactors in the pathogenesis of a variety of adult cholestatic disorders (eg, intrahepatic cholestasis of pregnancy or drug-induced cholestasis) or as modifiers of disease progression (eg, primary sclerosing cholangitis or primary biliary cirrhosis). **J Gastroenterol Hepatol Erkr 2011; 9 (4): 30–3.**

Key words: Alagille syndrome, biliary atresia, progressive familial intrahepatic cholestasis, Caroli syndrome, hepatobiliary transport systems

■ Einleitung

Angeborene Cholestasen sind seltene Erkrankungen, welche zumeist durch embryonale Fehlbildungen des Gallengangsystems oder durch genetische Defekte von Transportsystemen der Hepatozyten oder Cholangiozyten verursacht werden. Auch ein Alpha-1-Antitrypsin-Mangel oder die sehr seltenen Defekte der Gallensäurebiosynthese können eine Cholestase im Kindesalter verursachen. Fortschritte in Zellbiologie und Molekulargenetik in den vergangenen 10 Jahren konnten die pathophysiologischen Mechanismen dieser angeborenen Erkrankungen aufdecken und das daraus gewonnene Wissen trug auch entscheidend zum Verständnis der Physiologie der Gallebildung bei. Angeborene Cholestasen manifestieren sich zumeist bereits in der Neonatalperiode, können aber auch erst bei älteren Kindern oder bei Erwachsenen auftreten. Einer Erstmanifestation im Erwachsenenalter liegt meist eine Schwachform eines genetischen Defekts zugrunde, welche lange Zeit inapparent bleibt und erst durch eine weitere Noxe (wie zum Beispiel durch

Medikamente oder durch einen veränderten Sexualhormonspiegel in der Schwangerschaft) Krankheitsrelevanz erlangt [1]. Da diese genetischen Defekte somit nicht nur pädiatrische Patienten betreffen und Kinder mit angeborenen Cholestasen nunmehr ein verbessertes Überleben aufweisen, erlangen diese Erkrankungen auch für Internisten bzw. Gastroenterologen/Hepatologen zunehmend Bedeutung.

■ Hereditäre Defekte hepatobiliärer Transportsysteme

Hepatobiliäre Transportsysteme sind für die hepatische Aufnahme und Exkretion verschiedenster endo- und exogener Substanzen wie Gallensäuren, Phospholipiden, Cholesterin, Bilirubin oder Medikamenten verantwortlich und somit für die Galleproduktion unverzichtbar [2]. Mutationen dieser Transportsysteme können zu angeborenen Cholestasesyndromen wie der autosomal rezessiv vererbten, progressiven, familiären intrahepatischen Cholestase (PFIC) führen (Abb. 1). Es können 3 klinisch verschiedene Typen unterschieden werden, die durch spezifische Transporterdefekte hervorgerufen werden:

1. PFIC-1 (Byler'sche Erkrankung) wird durch eine Mutation im Aminophospholipid-Transporter FIC1 hervorgerufen (Abb. 1) und führt bereits in frühester Kindheit zu einer Leberzirrhose [4]. Weniger ausgeprägte Formen verursachen die benigne rezessive intrahepatische Cholestase Typ 1

Eingelangt am 9. Dezember 2010; angenommen am 10. Januar 2011; Pre-Publishing Online am 15. Februar 2011

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

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

(BRIC-1), die durch rezidivierende Episoden von Cholestase und Juckreiz gekennzeichnet ist. Es kann angenommen werden, dass PFIC-1 und BRIC-1 Teil eines kontinuierlichen Spektrums einer Erkrankung sind, die durch FIC1-Defekte verursacht wird. Da FIC1 nicht nur in der Leber sondern auch in anderen Organsystemen exprimiert wird, finden sich auch extrahepatische Manifestationen wie Malabsorption mit Diarrhö, Pankreatitis und Nephrolithiasis.

2. PFIC-2 liegt eine Mutation der kanalikulären Gallensalz-exportpumpe BSEP zugrunde (Abb. 1) [5]. Schwachformen dieser Erkrankung resultieren ebenso wie FIC1-Defekte in einer benignen, rekurrenten intrahepatischen Cholestase (Typ 2, BRIC-2).
3. Mutationen der kanalikulären Phospholipid-Exportpumpe MDR3 verursachen PFIC-3 [6]. Das Fehlen von Phospholipiden, die unter physiologischen Bedingungen mit Cholesterin und toxischen Gallensäuren gemischte Mizellen bilden und somit die Gallensäuretoxizität vermindern, verursacht einen Gallengangschaden mit biliärer Fibrose und Gallengangsproliferation.

Die in der Neonatalperiode oder in frühester Kindheit auftretenden PFIC sind insgesamt seltene Erkrankungen, Schwachformen mit Defekten in den entsprechenden Genen aber deutlich häufiger. Träger von Genpolymorphismen oder Mutationen, die *per se* nicht krankheitsrelevant sind, können durch Exposition mit einer zusätzlichen Noxe eine cholestatische Lebererkrankung entwickeln. Solche cholestatischen Noxen umfassen Medikamente (medikamentös induzierte Cholestase), Zytokine (sepsis-induzierte Cholestase) sowie einen veränderten Sexualhormonspiegel in der Schwangerschaft (Schwangerschaftscholestase) (Tab. 1). Genetische Varianten von FIC1, BSEP und MDR3 sind mit der Schwangerschaftscholestase assoziiert (Übersicht in [7]). Auch neigen Patientinnen mit Schwangerschaftscholestase in

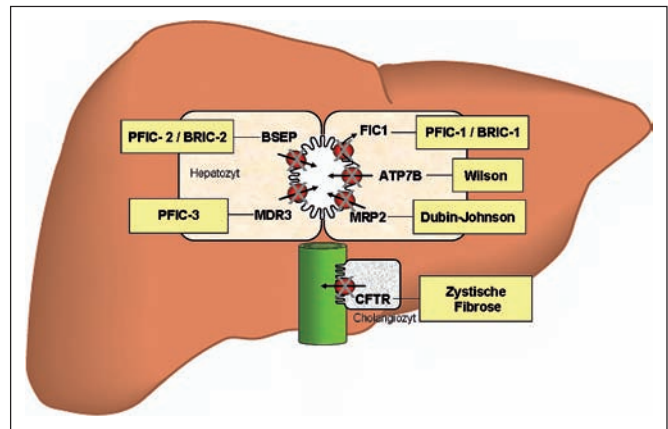


Abbildung 1: Hereditäre Transporterdefekte als Ursache angeborener Cholestasen. Schematische Darstellung zweier Hepatozyten, die einen Gallenkanalikus umgeben, und eines Gallengangs mit Cholangiozyt. Mod. nach [3]. Abdruck mit Genehmigung des Springer-Verlages.

ATP7B: Kupfer-Exportsystem; BRIC: benigne rezidivierende intrahepatische Cholestase; BSEP: kanalikuläre Gallensalzexportpumpe; CFTR: Chloridkanal; FIC1: kanalikuläre Aminophospholipid-Flippase; MDR3: kanalikuläre Phospholipidexportpumpe; MRP2: kanalikulärer Bilirubinexporter; PFIC: progressive familiäre intrahepatische Cholestase.

weiterer Folge zur Entwicklung chronischer Lebererkrankungen, von Gallensteinen und sogar einer Leberzirrhose [8]. Dem könnten MDR3-Defekte zugrunde liegen, die wie beim Syndrom der „Low Phospholipids-Associated Cholelithiasis“ (LPAC) Gallenblasen- und Gallengangssteine verursachen [9] (Tab. 1). Aufgrund des durch MDR3-Defekte bedingten Mangels an Phospholipiden in der Galle wird die Galle lithogener und die Entstehung von Cholesteringallensteinen begünstigt. Intrahepatische Gallensteine könnten über längere Zeiträume zu einer biliären Fibrose und Zirrhose führen [10]. Andererseits wurde gezeigt, dass Patienten mit MDR3-Defekten zu chronischen Lebererkrankungen neigen und auch Patienten mit unklaren cholestatischen Lebererkrankungen in bis zu 1/3 der Fälle MDR3-Mutationen aufweisen [9, 11–13]. BSEP- und MDR3-Varianten

Tabelle 1: Gendefekte als Ursache angeborener Cholestasen und Assoziation mit cholestatischen Lebererkrankungen des Erwachsenenalters. Mod. nach [7].

Gen	Funktion	Angeborene Cholestasesyndrome	Assoziation mit Cholestasen des Erwachsenenalters
FIC1	Kanalikuläre Aminophospholipid-Flippase	– Progressive familiäre intrahepatische Cholestase Typ 1 (PFIC-1) – Benigne rezidivierende intrahepatische Cholestase Typ 1 (BRIC-1)	– Schwangerschaftscholestase
BSEP	Kanalikuläre Gallensalzexportpumpe	– Progressive familiäre intrahepatische Cholestase Typ 2 (PFIC-2) – Benigne rezidivierende intrahepatische Cholestase Typ 2 (BRIC-2)	– Schwangerschaftscholestase – Medikamentös-toxische Cholestase – Ev. Beeinflussung des Krankheitsverlaufs der PBC
MDR3	Kanalikuläre Phospholipid-Flippase	Progressive familiäre intrahepatische Cholestase Typ 3 (PFIC-3)	– Schwangerschaftscholestase – Medikamentös-toxische Cholestase – „Low Phospholipids-Associated Cholelithiasis“- (LPAC-) Syndrom
MRP2	Kanalikulärer Bilirubinexporter	Dubin-Johnson-Syndrom	Schwangerschaftscholestase
CFTR	Chloridkanal	Zystische Fibrose	PSC
JAG1 Notch-2	Jagged-1, Ligand für Notch-Rezeptor (reguliert diverse embryonale Entwicklungsprozesse)	Alagille-Syndrom	
„Tight junction protein 2“	„Tight Junction Protein“	Hypercholanämie	–
Claudin-1	„Tight Junction Protein“	Neonatale sklerosierende Cholangitis mit Ichthyose	–

PSC: primär sklerosierende Cholangitis

spielen auch bei medikamentös induzierten Cholestasen eine Rolle und sind möglicherweise für die Krankheitsprogression von primär sklerosierender Cholangitis (PSC) und primär biliärer Zirrhose (PBC) von Bedeutung (Übersicht in [7]) (Tab. 1).

Sowohl die zystische Fibrose (CF), die sich als neonatale Cholestase manifestieren kann, als auch der Morbus Wilson werden durch Mutationen hepatischer Transportsysteme verursacht (Abb. 1). Mutationen des „Zystischen Fibrose Transmembran Regulatorgens“ (CFTR), welches für einen Chloridkanal kodiert, verursachen die zystische Fibrose [14]. Durch die gestörte Chlorid- und die daran gekoppelte Bikarbonatsekretion entsteht in den Gallenwegen ein abnorm visköses Sekret, welches ein breites Spektrum an Lebererkrankungen verursachen kann. Dieses reicht von einer neonatalen Cholestase über eine sklerosierende Cholangitis bis hin zur Leberzirrhose. Auch Gallensteine treten gehäuft auf. Die Expression von CFTR in vielen anderen Organsystemen erklärt das Erscheinungsbild als Multi-systemerkrankung. Das verbesserte Überleben von CF-Patienten hat zur Folge, dass auch im Erwachsenenalter hepatische Manifestationen zunehmend häufiger gesehen werden. CFTR-Varianten sind weiters mit der Krankheitsprogression der PSC assoziiert (Tab. 1) [15, 16].

■ Gestörte Gallengangsentwicklung und Malformationen der Duktalplatte

Biliäre Atresie, Alagille-Syndrom, kongenitale Leberfibrose, Caroli-Syndrom und die Caroli-Erkrankung sind Folgen einer gestörten Gallengangsentwicklung. Die häufigste dieser Erkrankungen ist die biliäre Atresie (ca. 10:100.000 Geburten). Diese betrifft die extrahepatischen Gallenwege, manifestiert sich nach der 2. Lebenswoche mit Ikterus und Hepatomegalie und führt unbehandelt zu Leberzirrhose und Tod im ersten Lebensjahr [17]. Ein entzündlicher Schaden führt zu Sklerose und Obliteration der Gallenwege. Die Ätiologie dieser Erkrankung ist weitgehend unklar. Die Portoenterostomie nach Kasai (Anastomose einer Jejunumschlinge an die Leberpforte oder an die Gallenblase) stellt die Therapie der biliären Atresie dar. Sollte diese Operation den Galleabfluss nicht wiederherstellen können, ist eine Lebertransplantation erforderlich. Durch diese Maßnahmen überleben ca. 90 % aller Patienten [17].

Das autosomal dominant vererbte Alagille-Syndrom (1:100.000) ist durch eine Hypoplasie der intrahepatischen Gallenwege gekennzeichnet [18]. Ein Ikterus und oft quälender Juckreiz treten in den ersten 6 Lebensmonaten auf [19]. Dem Alagille-Syndrom liegen Mutationen des Jagged-1- oder des Notch-2-Gens zugrunde, welche für die Embryonalentwicklung von Bedeutung sind [18] (Tab. 1). Es findet sich daher nicht nur eine gestörte Gallengangsentwicklung, auch andere Organsysteme wie Herz (Pulmonalstenose), Skelett (Rippen- und Wirbelkörperabnormalitäten), Augen und Nieren sind betroffen. Alagille-Patienten weisen typischerweise eine 3-eckige Facies mit breiter Stirn und spitzem Kinn auf.

Malformationen der Duktalplatte, dem embryonalen Vorläufer des Gallengangssystems, verursachen die kongenitale Leberfibrose, das Caroli-Syndrom und die Caroli-Erkrankung. Die Duktalplatte besteht aus einer zylindrischen Zellschicht,

die einen kleineren Portalvenenast umgibt. In der 12. Gestationswoche bilden sich aus der Duktalplatte die inter- und intralobulären Gallengänge aus. Bei Malformationen der Duktalplatte fehlt diese Umbildung und die embryonalen Strukturen persistieren. Dadurch ist die Masse an Gallengängen und portalem Bindegewebe erhöht [20]. Die kongenitale Leberfibrose mit Gallengangsproliferation und das durch Dilatation kleiner Gallenwege gekennzeichnete Caroli-Syndrom sind Konsequenzen einer Duktalplattenmalformation im Bereich der interlobulären Gallenwege [21]. Die ausgeprägte portale Fibrose bedingt eine portale Hypertonie und Gallengangsstrikturen, welche rezidivierende Cholangitiden begünstigen. Caroli-Syndrom und kongenitale Leberfibrose sind mit der autosomal rezessiven polyzystischen Nierenerkrankung (ARPKD) assoziiert. Die seltene Caroli-Erkrankung weist Ektasien oder Dilatationen der großen intrahepatischen Gallenwege auf. Rezidivierende Cholangitiden und Komplikationen der portalen Hypertonie (insbesondere das Auftreten einer Ösophagusvarizenblutung) sind Indikationen für eine Lebertransplantation bei Malformationen der Duktalplatte.

■ Diagnostik

Die Abklärung neonataler Cholestasen umfasst ein Standardlabor inklusive Serum-Gallensäuren, eine klinische Untersuchung, bildgebende Verfahren (Sonographie, MR, ev. CT), eine Cholangiographie (ERCP/MRCP), Leberbiopsie und molekulargenetische Analysen. Manchmal sind zusätzliche Fehlbildungen (z. B. Herzfehler beim Alagille-Syndrom, Nierenzysten beim Caroli-Syndrom oder der Leberfibrose) oder spezifische Laborkonstellationen (z. B. niedrige GGT bei PFIC-1 und -2) hinweisend für die Diagnose. Die Diagnosestellung ist aber schwierig. Zum Nachweis von Mutationen in Transportergenen bei Verdacht auf PFIC oder beim Alagille-Syndrom können molekulargenetische Untersuchungen veranlasst werden. Im Erwachsenenalter ist vor allem die Diagnostik hinsichtlich MDR3-Defekten bei Patienten mit Schwangerschaftscholestase, medikamentös-toxischer Cholestase, aber auch bei unklaren Cholestasen sinnvoll, da diese nicht selten mit MDR3-Polymorphismen assoziiert sind. Da MDR3-Defekte mit progredienten Lebererkrankungen bis hin zur Leberzirrhose einhergehen können, sollten diese Patienten in Observanz bleiben (z. B. durch regelmäßige Labor- und Sonographiekontrollen). Bezüglich der Kontrollintervalle oder einer eventuellen prophylaktischen Therapie mit Ursodeoxycholsäure gibt es derzeit keinerlei Empfehlungen. Eine jährliche Kontrolle ist aber sicherlich ausreichend und bei Fehlen von laborbiochemischen Cholestasezeichen kann auch eine prophylaktische Therapie mit Ursodeoxycholsäure in keiner Weise empfohlen werden.

■ Zusammenfassung

Angeborene Cholestasen waren bisher vorwiegend für Pädiater von Relevanz. Durch ein verbessertes Überleben dieser Patienten, die heute oft das Erwachsenenalter erreichen können, durch die Erkenntnis, dass sich einige dieser Erkrankungen auch erst viel später manifestieren können, sowie die Assoziation von Schwachformen genetischer Defekte mit typischen adulten Cholestasen haben diese Erkrankungen auch für Internisten und

Gastroenterologen/Hepatologen Bedeutung erlangt. Es ist zu erwarten, dass in den nächsten Jahren immer mehr cholestatische Erkrankungen diversen Gendefekten, die im Kindesalter eine Rolle spielen, pathogenetisch zugeordnet werden können.

■ Relevanz für die Praxis und Fragen

Angeborene Cholestasen sind seltene Erkrankungen, denen meist eine gestörte Gallengangsentwicklung oder genetische Defekte hepatobiliärer Transportsysteme zugrunde liegen. Meist manifestieren sich diese Erkrankungen bereits im Kindesalter. Milde Verläufe und „Schwachformen“ können aber auch erst im Erwachsenenalter auftreten. Polymorphismen in Genen hepatobiliärer Transportsysteme sind mit cholestatischen Erkrankungen des Erwachsenenalters wie der Schwangerschaftscholestase, medikamentötoxischen Cholestase u. a. assoziiert und können die diesen Erkrankungen zugrunde liegenden Pathomechanismen zumindest zum Teil erklären. Auch können solche Polymorphismen als „disease modifiers“ den Krankheitsverlauf von primär biliärer Zirrhose und primär sklerosierender Cholangitis beeinflussen.

1. Welche dieser angeborenen Erkrankungen beruht auf einer gestörten Entwicklung des Gallengangs?

- Progressive familiäre intrahepatische Cholestase Typ II
- Dubin-Johnson-Syndrom
- Kongenitale Leberfibrose
- Zystische Fibrose

2. Welche Lebererkrankung des Erwachsenenalters ist nicht mit Mutationen oder Polymorphismen hepatobiliärer Transportsysteme assoziiert?

- Gallensteine
- Schwangerschaftscholestase
- Zystische Fibrose
- Alagille-Syndrom

3. Welche angeborene Cholestase kann nicht durch genetische Analysen diagnostiziert werden?

- Progressive familiäre intrahepatische Cholestase Typ 1
- Progressive familiäre intrahepatische Cholestase Typ 2
- Biliäre Atresie
- Alagille-Syndrom

Lösung

■ Interessenkonflikt

Der Autor verneint einen Interessenkonflikt.

Literatur:

- Wagner M, Zollner G, Trauner M. New molecular insights into the mechanisms of cholestasis. *J Hepatol* 2009; 51: 565–80.
- Trauner M, Boyer JL. Bile salt transporters: molecular characterization, function, and regulation. *Physiol Rev* 2003; 83: 633–71.
- Zollner G, Trauner M. Molecular mechanisms of cholestasis. *Wien Med Wochenschr* 2006; 156: 380–5.
- Bull LN, van Eijk MJ, Pawlikowska L, et al. A gene encoding a P-type ATPase mutated in two forms of hereditary cholestasis. *Nat Genet* 1998; 18: 219–24.
- Strautnieks SS, Bull LN, Knisely AS, et al. A gene encoding a liver-specific ABC transporter is mutated in progressive familial intrahepatic cholestasis. *Nat Genet* 1998; 20: 233–8.
- de Vree JM, Jacquemin E, Sturm E, et al. Mutations in the MDR3 gene cause progressive familial intrahepatic cholestasis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 282–7.
- Zollner G, Trauner M. Mechanisms of cholestasis. *Clin Liver Dis* 2008; 12: 1–26.
- Ropponen A, Sund R, Riikonen S, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy as an indicator of liver and biliary diseases: a population-based study. *Hepatology* 2006; 43: 723–8.
- Jacquemin E, de Vree JM, Cresteil D, et al. The wide spectrum of multidrug resistance 3 deficiency: from neonatal cholestasis to cirrhosis of adulthood. *Gastroenterology* 2001; 120: 1448–58.
- Trauner M, Fickert P, Wagner M. MDR3 (ABCB4) defects: a paradigm for the genetics of adult cholestatic syndromes. *Semin Liver Dis* 2007; 27: 77–98.
- Jacquemin E. Role of multidrug resistance 3 deficiency in pediatric and adult liver disease: one gene for three diseases. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 551–62.
- Lucena JF, Herrero JI, Quiroga J, et al. A multidrug resistance 3 gene mutation causing cholelithiasis, cholestasis of pregnancy, and adulthood biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 2003; 124: 1037–42.
- Ziol M, Barbu V, Rosmorduc O, et al. ABCB4 heterozygous gene mutations associated with fibrosing cholestatic liver disease in adults. *Gastroenterology* 2008; 135: 131–41.
- Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science* 1989; 245: 1066–73.
- Sheth S, Shea JC, Bishop MD, et al. Increased prevalence of CFTR mutations and variants and decreased chloride secretion in primary sclerosing cholangitis. *Hum Genet* 2003; 113: 286–92.
- Pall H, Zielenski J, Jonas MM, et al. Primary sclerosing cholangitis in childhood is associated with abnormalities in cystic fibrosis-mediated chloride channel function. *J Pediatr* 2007; 151: 255–9.
- Chardot C. Biliary atresia. *Orphanet J Rare Dis* 2006; 1: 28.
- Colombo C, Okolicsanyi L, Strazzabosco M. Advances in familial and congenital cholestatic diseases. Clinical and diagnostic implications. *Dig Liver Dis* 2000; 32: 152–9.
- Suchy FJ. Neonatal cholestasis. *Pediatr Rev* 2004; 25: 388–96.
- Desmet VJ. Congenital diseases of intrahepatic bile ducts: variations on the theme “ductal plate malformation”. *Hepatology* 1992; 16: 1069–83.
- Desmet VJ. Ludwig symposium on biliary disorders – part I. Pathogenesis of ductal plate abnormalities. *Mayo Clin Proc* 1998; 73: 80–9.

PD Dr. med. Gernot Zollner

Geboren 1974. Studium der Humanmedizin an der Karl-Franzens-Universität Graz bis 1999, 2000–2008 Ausbildung zum Facharzt für Innere Medizin und Gastroenterologie/Hepatology an der Universitätsklinik für Innere Medizin an der Medizinischen Universität Graz, 2009 Habilitation im Fach Innere Medizin.

Forschungsschwerpunkte: molekulare Mechanismen der Cholestase, Regulation hepatobiliärer Transportsysteme durch ligandenaktivierte Kernrezeptoren, Entwicklung neuer therapeutischer Ansätze zur Behandlung cholestatischer Lebererkrankungen.



Wir danken den Reviewern 2011

E. Aigner, B. Blaha, W. Eisterer, A. Ferlitsch, M. Ferlitsch, F. Fitzal, M. Gschwantler, J. Hammer, F. Herbst, U. Holzinger, C. Kölblinger, F. Längle, G. Oberhuber, W. Petritsch, A. Püspök, R. Schmid, W. Sieghart, R. Stauber, M. Wichlas

Aktuelle Bilder: Rezidiv eines Morbus Crohn

W. Schima

A10077
Softlink

Ein 40-jähriger Patient mit bekanntem M. Crohn wurde mit heftigen krampfartigen Schmerzen unter dem Verdacht eines Rezidivs zum CT-Enteroklysma zugewiesen. Das CT-Enteroklysma zeigte eine erweiterte Ileoözkalresektion im Sinne einer Hemikolektomie mit einer Anastomose im Colon transversum. Es fand sich eine deutliche entzündliche Verdickung des neoterminalen Ileums (Abb. 1) mit ausgeprägter prästenotischer Dilatation des vorgeschalteten Dünndarms auf ca. 6 cm Lumenweite. Die CT zeigte auch multiple, reaktiv vergrößerte Lymphknoten im Mesocolon bzw. Mesenterium (Abb. 1). Aufgrund des längerstreckigen Befalls des neoterminalen Ileums und der deutlichen Stenose wurde von einem konservativen Therapieversuch Abstand genommen und das entzündliche Segment reseziert.

Beim CT-Enteroklysma werden nach Legen einer naso-jejunalen Sonde ca. 1500–2000 ml Methylzellulose-Lösung in den Dünndarm instilliert, um eine optimale Distension zu erzielen. Die kontrastmittelverstärkte MDCT zeigt dann mit hoher Ge-

naugigkeit entzündliche Veränderungen des Dünndarms und Stenosen sowie Fisteln. Eine Alternative zum CT-Enteroklysma ist CT-Enterographie ohne Sonde: Der Patient muss dabei die 1500–2000 ml trinken. Die CT-Enterographie ist dem CT-Enteroklysma hinsichtlich der Beurteilbarkeit des Dünndarms unterlegen, allerdings ist sie für ein Follow-up gut geeignet. Heutzutage ist das MR-Enteroklysma bei entsprechender Verfügbarkeit und Expertise vor allem bei jungen Crohn-Patienten dem CT aufgrund der fehlenden Strahlenexposition vorzuziehen.

Korrespondenzadresse:

Prim. Univ.-Doz. Dr. Wolfgang Schima, MSc
Abteilung für Radiologie und bildgebende Diagnostik
KH Göttlicher Heiland
A-1170 Wien, Dornbacher Straße 20–28
E-Mail: wolfgang.schima@khgh.at und
Abteilung für Radiologie, Herz-Jesu-Krankenhaus
A-1030 Wien, Baumgasse 20A

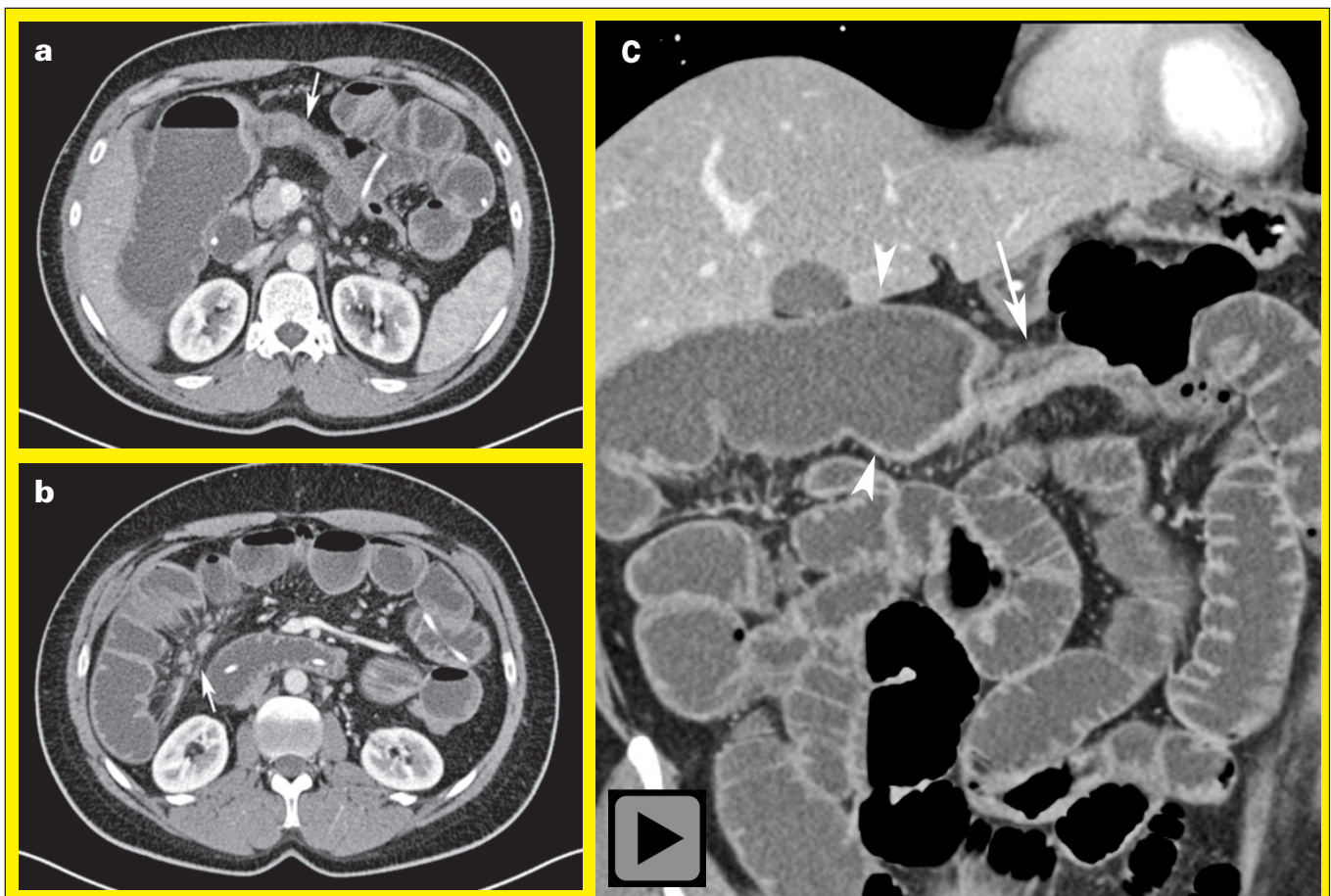


Abbildung 1: (a) Das CT-Enteroklysma zeigt eine längerstreckige Entzündung des neoterminalen Ileums (Pfeil). (b) Es finden sich mehrere, reaktiv vergrößerte lokoregionäre Lymphknoten. (c) Die 3D-Rekonstruktion entlang des neoterminalen Ileums („curved planar reconstruction“) zeigt anschaulich die Länge des entzündlichen Segments (Pfeil) sowie die ausgeprägte prästenotische Dilatation (Pfeilspitzen).

Den entsprechenden Film finden Sie unter **t t t+hrm+^q,>.-44**
oder mittels Eingabe von 10077 in ein Suchfeld auf www.kup.at

Aktuelles: Magenschutz: Ein Dauerbrenner in der ärztlichen Praxis

In Österreich werden jedes Jahr 25 Mio. Packungen von Medikamenten mit einem potenziellen gastrointestinalen Blutungsrisiko verordnet. Die Verschreibungstendenz ist steigend. Das Blutungsrisiko für nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) ist bekannt. Thrombozytenaggregationshemmer (TAH), und hier vor allem Aspirin, werden wesentlich häufiger verordnet, das Blutungsrisiko jedoch unterschätzt [1].

Bei der dualen Plättchenhemmung mit ASS und Clopidogrel besteht eine erhöhte Gefahr für schwere, insbesondere gastrointestinale Blutungen. Daher empfiehlt der österreichische Konsensus „Thrombozytenaggregationshemmer und Magenschutz“ die Dauermedikation von Protonenpumpenhemmern (PPI) als Magenschutz [2].

Seit einiger Zeit werden jedoch Wechselwirkungen zwischen dem P2Y₁₂-Antagonisten Clopidogrel und PPIs diskutiert. Unter den Cytochrom-P450-Enzymen spielt die Isoform 2C19 eine entscheidende Rolle bei der Aktivierung des Prodrugs Clopidogrel. Der PPI Omeprazol kann als CYP2C19-Inhibitor Einfluss auf die Aktivierung haben und somit die thrombozytenaggregationshemmende Wirkung von Clopidogrel herabsetzen [3]. Ein Klasseneffekt für Protonenpumpenhemmer wurde daher diskutiert.

Die Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) empfiehlt nun in einem gemeinsamen Positionspapier mit der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) eine PPI-Komedikation mit Pantoprazol, Esomeprazol oder Rabeprazol. Bei diesen könnten Interaktionen ge-

ringer ausgeprägt sein oder ganz fehlen. Dies ergab die Analyse der aktuellen Literatur durch die Gesellschaften. Laut Positionspapier ist der Einsatz von Pantoprazol oder Rabeprazol am wenigsten bedenklich [3].

Im März 2010 hat auch die europäische Zulassungsbehörde EMA eine Stellungnahme zur Interaktionsproblematik von PPIs und Clopidogrel publiziert, in der sie darauf hinweist, dass sowohl mit Omeprazol als auch mit Esomeprazol eine relevante Wechselwirkung auftreten kann und daher ein entsprechender Hinweis in die Fachinformation aufgenommen werden soll. Gleichzeitig ist aber nicht von einem Klasseneffekt auszugehen, sodass dieser Warnhinweis nicht auf andere Protonenpumpenhemmer auszuweiten ist [4].

Literatur:

1. Weiss W. Thrombozytenaggregationshemmer und Magenschutz: Konsensus 2008 und Update 2009. J Gastroenterol Hepatol Erkr 2010; 8: 19–21.
2. Konsensusstatement Thrombozytenaggregationshemmer und Magenschutz. Current Principles in Medicine 2008; 1.
3. Fischbach W, Darius H, Gross M, et al. Gleichzeitige Anwendung von Thrombozytenaggregationshemmern und Protonenpumpeninhibitoren (PPIs). Z Gastroenterol 2010; 48: 1156–63.
4. <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Plavix/17494810en.pdf> [gesehen 23.08.2011].

Weitere Informationen:

Nycomed Deutschland GmbH

Dr. Wolfgang Gessele

D-78467 Konstanz

Moltkestraße 4

E-Mail: wolfgang.gessele@nycomed.com

Aktuelles: Ergebnisse der ersten Interimsanalyse einer nicht-interventionellen Studie mit Sorafenib bei Patienten mit hepatozellulärem Karzinom (INSIGHT)

T. Reiberger

Ganten TM, Schott E, Göhler T, et al. First interim results from a non-interventional study in hepatocellular carcinoma patients treated with sorafenib – the INSIGHT study. Präsentiert von Dr. Ganten im Rahmen der gemeinsamen Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Onkologie in Basel (30.09.–04.10.2011).

Sorafenib ist ein oraler Multikinase-Inhibitor mit antiproliferativen und antiangiogenetischen Eigenschaften, der – wie in 2 Phase-III-Studien (SHARP [1] und Asia-Pacific [2]) gezeigt – das Überleben bei Patienten mit hepatozellulärem Karzinom (HCC) signifikant verlängert hat. Nachdem jedoch in Studien zumeist nur selektionierte Patienten behandelt werden, ist es auch sehr wichtig, Daten aus der täglichen Praxis („real-life“) zu erheben. INSIGHT ist eine prospektive nicht-interventionelle Beobachtungsstudie, die in insgesamt 170 Zentren in Deutschland und Österreich durchgeführt wird. Der primäre Endpunkt ist die Evaluierung der Sicherheit einer Sorafenib-Therapie bei HCC-Patienten in der täglichen Praxis. Nach Einholen einer Einverständniserklärung können bis inklusive Juni 2012 in den Zentren alle Patienten, die für eine systemische Therapie mit Sorafenib infrage kommen, in die INSIGHT-Studie inkludiert werden. Alle 2–4 Monate werden Nebenwirkungen, Begleitmedikation und Tumorstatus evaluiert.

Beginnend mit März 2008 wurden bis zur ersten Zwischenauswertung im Dezember 2010 insgesamt 423 auswertbare Patienten eingeschlossen (mittleres Alter: 68 Jahre, 84 % männlich). Der Performancestatus (ECOG) lag in 32 % der Patienten (n = 134) bei 0, in 50 % (n = 212) bei 1 und in 17 % (n = 70) bei 2. Der Child-Pugh-Status war wie folgt verteilt: A: 73 % (n = 191), B: 23 % (n = 61), C: 4 % (n = 10). Die Barcelona-Klassifizierung (BCLC) für Patienten mit HCC war A: 12,5 % (n = 53), B: 23,6 % (n = 100), C: 51,1 % (n = 216) und D: 2,1 % (n = 9). Bei 10,6 % (n = 45) war das BCLC-Stadium unbekannt. Im Vergleich zur SHARP-Zulassungsstudie (Tab. 1) wurden in der

INSIGHT-„Real-life“-Studie auch BCLC-A- und -D-Patienten mit Sorafenib behandelt und wesentlich mehr Patienten mit Child-Pugh-B-Stadium (23 % vs. 5 %) und auch einige mit Child-Pugh-C-Stadium (4 % vs. < 1 %) behandelt.

Die Ätiologie der zugrunde liegenden Lebererkrankung war bei 42 % Alkoholabusus (n = 180), bei 15 % Hepatitis C (n = 61), bei 10 % Hepatitis B (n = 41) und bei 20 % unbekannt (n = 83). Extrahepatische Metastasen wiesen 35 % (n = 150) der Patienten auf und bei 23 % (n = 97) bestand bereits ein Gefäßeinbruch des HCCs. Hier bestand im Vergleich zur SHARP-Studie bei weniger Patienten eine extrahepatische Metastasierung (35 % vs. 53 %) und auch weniger Gefäßinvasionen (23 % vs. 36 %).

Vor Beginn der Sorafenib-Therapie wurden bei 21 % der Patienten (n = 89) eine chirurgische Resektion, bei 25 % (n = 104) eine TACE (transarterielle Chemoembolisation), bei 3 % (n = 12) eine PEI (perkutane Ethanolinjektion) und bei 5 % (n = 25) eine Radiofrequenzablation durchgeführt. In Bezug auf die durchgeführten Vortherapien bestanden keine wesentlichen Unterschiede zur SHARP-Studie.

Die Sorafenib-Startdosis betrug zu 65,2 % (n = 276) 800 mg/d, zu 2,1 % (n = 9) 600 mg/d, zu 27 % (n = 114) 400 mg/d und zu 5,7 % (n = 24) 200 mg/d. Bei der Sorafenib-Therapiedauer gab es große Variationen: So gab es Patienten, die Sorafenib für < 4 Wochen (≈ 11 %), für 4–8 Wochen (≈ 18 %), für 8–12 Wochen (≈ 10 %) oder für 12–16 Wochen (≈ 13 %) einnahmen. Andererseits nahmen ca. 15 % der Patienten Sorafenib > 40 Wochen ein. Da es sich um eine Zwischenanalyse handelt, ist zu erwähnen, dass sich zum Zeitpunkt der Auswertung noch 129 von 143 Patienten unter Sorafenib-Therapie befanden.

Die häufigsten Nebenwirkungen (Tab. 2) in der INSIGHT-Studie bestanden in Diarrhö (29 %), Nausea (6 %), Gewichtsverlust (2 %), Müdigkeit (7 %), Hand-Fuß-Syndrom (14 %) und

Tabelle 1: Krankheitsparameter von mit Sorafenib behandelten Patienten

	INSIGHT	SHARP
Patienten gesamt (n)	423	299
BCLC-Stadium, n (%)		
A	53 (12,5)	–
B	100 (23,6)	54 (18)
C	216 (51,1)	244 (82)
D	9 (2,1)	–
Unbekannt	45 (10,6)	–
Child-Pugh-Status, n (%)		
A	262 (100)	299 (100)
B	191 (73)	284 (95)
C	61 (23)	14 (5)
D	10 (4)	1 (< 1)

Tabelle 2: Übersicht über behandlungsbedingte Medikamentennebenwirkungen (Inzidenz > 5 %) in der INSIGHT-Studie (n = 423 [%]).

	Alle Grade	Grad 3	Grad 4
Gastrointestinale Störungen			
Diarrhö	123 (29)	15 (4)	3 (< 1)
Nausea	26 (6)	3 (< 1)	–
Allgemeine Störungen			
Gewichtsverlust	9 (2)	2 (< 1)	–
Müdigkeit	28 (7)	4 (1)	1 (< 1)
Hautprobleme			
Hand-Fuß-Hautreaktion	60 (14)	9 (2)	1 (< 1)
Exanthem	21 (5)	1 (< 1)	–

Exanthemen (5 %). Insgesamt wurde bei der INSIGHT-Studie im Vergleich zur SHARP-Studie eine geringere Anzahl an Sorafenib-assoziierten Nebenwirkungen (NW: 60 % vs. 80 %) und auch an generell aufgetretenen schwerwiegenden NW (44 % vs. 52 %) beobachtet, wobei innerhalb der schwerwiegenden Sorafenib-assoziierten NW (11 % vs. 13 %) kein Unterschied festgestellt wurde.

Die Zwischenauswertung der INSIGHT-Studie zeigte eine vorläufige mediane Zeit bis zur Progression (Tumorstadium) von 4 Monaten (im Vergleich zur SHARP-Studie mit 5,5 Monaten) und ein vorläufiges Gesamtüberleben von 13,7 Monaten (SHARP-Studie mit vergleichsweise 10,7 Monaten).

Fazit

Zusammenfassend kommen die Autoren zu dem Schluss, dass in der nicht-interventionellen INSIGHT-Studie – also in einem „Real-life“-Setting – Patienten sich öfters in einem höheren Child-Pugh-Stadium präsentieren und dass Patienten mit BCLC-Stadien A/B in der täglichen Praxis ebenfalls mit Sorafenib behandelt werden. Insgesamt sehen die Autoren zum Zeitpunkt der Zwischenanalyse keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf Sorafenib-assoziierte Neben-

wirkungen im Vergleich zur SHARP-Zulassungsstudie. Ein vorläufiges medianes Überleben von 13,7 Monaten ist, so die Autoren, ein vielversprechendes Ergebnis dieser Interimsanalyse der INSIGHT-Studie, die noch bis Juni 2012 weitere Patienten einschließen wird.

Literatur:

1. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378–90.
2. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in

the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 25–34.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Thomas Reiberger
Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie
Universitätsklinik für Innere Medizin III
Medizinische Universität Wien
A-1090 Wien
Währinger Gürtel 18–20
E-Mail: thomas.reiberger@meduniwien.ac.at

Lösung von S. 12: 1c; 2b; 3a
Lösung von S. 18: 1b; 2c; 3b; 4d
Lösung von S. 27: 1d; 2c; 3a
Lösung von S. 33: 1c; 2d; 3c

Impressum

Herausgeber:

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, Produktion, Anzeigen, Vertrieb:

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

Lektorat: Krause & Pachernegg GmbH
Mag. Irene Schinnerl.

Layout: Creativstudio Fohler
2380 Perchtoldsdorf.

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

Verlagspostamt: A-3002 Purkersdorf
P. b. b. 03Z035263M

Erscheinungsort: 3003 Gablitz.

Erscheinungsweise: 4 × im Jahr.

Abonnement: bei 4 Ausgaben im Jahr
Euro 36,– inkl. Porto + MwSt.

Urheberrecht: Mit der Annahme eines Beitrages zur Veröffentlichung erwirbt der Verlag vom Autor alle Rechte, insbesondere das Recht der weiteren Vervielfältigung zu gewerblichen Zwecken mit Hilfe photomechanischer 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.

Immer informiert über den I



<http://www.kup.at/gastroenterologie/mobile/>

**Schneller und einfacher Zugriff auf
alle relevanten Inhalte**

Inhalt der aktuellen Ausgabe!

Die mobile Version bietet den einfachen Zugriff auf Volltext, Summary, Praxisrelevanz, Fragen zum Text und alle Abbildungen.

Es muss keine App oder ein zusätzliches Programm heruntergeladen werden – einfach den Link

<http://www.kup.at/gastroenterologie/mobile/>
eingeben und schmökern!

Die aktuelle Ausgabe des
JOURNALS FÜR GASTROENTEROLOGISCHE
UND HEPATOLOGISCHE ERKRANKUNGEN
für Ihr Smartphone:
www.kup.at/gastroenterologie/mobile/

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 interdisziplinären 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 oder Vortrags 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)
- Angabe einiger **deutscher Schlüsselwörter und englischer Key words**.
- Deutsche **Zusammenfassung** (max. 25 Manuskriptzeilen)
- **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 Beitrags zusammengefasst werden sowie 1–3 Fragen zum Verständnis des Texts gestellt werden. Online ist die Praxisrelevanz neben Volltext und Summary über einen direkten Link abrufbar!

- **Fragen zum Text:** Im Anschluss an den Artikel sollen 3–5 praxisrelevante Fragen formuliert werden, deren Lösung durch das Studium des Texts gegeben ist. Fragen und Antworten sind online 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 (4): 26–9.

Bücher:

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

- **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.
- **Interessenkonflikt:** Bitte geben Sie evtl. bestehende Interessenkonflikte, die sich auf die Gegenwart und die letzten 3 zurückliegenden Jahre beziehen, an.
Beispiele:
Interessenkonflikt: Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.
Interessenkonflikt: Der korrespondierende Autor weist auf folgende Beziehungen hin: Prof. Dr. Mustermann ist als Referent für die Firma XY tätig / erhält ein Beraterhonorar von der Firma XY.
- **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 sollten ggf. mit Hinweis Pfeilen gekennzeichnet sein.

4. Einsendung von Manuskripten

Das Manuskript sollte auf DIN A4-Standardpapier mit Laserdrucker ausgedruckt werden, mit beidseitig breitem Rand, 1½-zeilig. Die Einreichung des Manuskripts erfolgt in einfacher Ausfertigung an den Verlag; zusätzlich ist eine Einreichung per E-Mail erforderlich. Auch bei Einreichung per E-Mail bitte unbedingt ein Manuskript per Post zusenden, da durch die Übertragung Fehler entstehen können!

5. Korrekturfahren

Der federführende Autor erhält nach der Annahme des Manuskripts zur 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.

6. Autorenexemplare

Der federführende Autor erhält 10 komplette Belegexemplare.

**Krause & Pachernegg GmbH,
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
Tel. +43(0)2231/61 258-0
Fax +43(0)2231/61 258-10**

**Homepage:
www.kup.at/gastroenterologie**

Interdisziplinäre Onkologie

Ein offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft für Chirurgische Onkologie (ACO-ASSO)

VORSTAND:

Präsident:

Univ.-Prof. Dr. Thomas Grünberger

Past President:

Univ.-Prof. Dr. Dietmar Öfner-Velano

Generalsekretär:

Univ.-Prof. Dr. Hubert Hauser

Kassier:

Prim. Univ.-Prof. Dr. Jörg
Tschmelitsch

PR-Medienreferentin:

Univ.-Prof. Dr. Daniela Kandioler

Schriftführer:

PD Dr. Paul Sungler

Dr. Reza Asari

Univ.-Prof. Dr. Michael Gnant

Dr. Michael Knauer, Ph.D., FEBS

Prof. Dr. Dr. h.c. P. M. Schlag

Univ.-Prof.

Dr. Sebastian Schoppmann

Schriftleitung:

Univ.-Prof. Dr. Daniela Kandioler

Univ.-Klinik für Chirurgie

Medizinische Universität Wien

Währinger Gürtel 18–20

A-1090 Wien

E-Mail:

daniela.kandioler@meduniwien.ac.at

Homepage:

<http://www.aco-asso.at>



**Austrian Society
of Surgical Oncology**

Editorial

Zum Jahresausklang schließen wir auch den ersten Teil der umfangreichen Sektion zum Mammakarzinom des ACO-ASSO-Manuals mit einem Beitrag zur Pathologie von A. Reiner-Concin und S. F. Lax ab. Mehr Wissenswertes zu diesem und anderen Karzinomen folgt dann 2012 unter geänderten Vorzeichen ...

Wie bereits erwähnt, erhält jedes ACO-ASSO-Mitglied ein Exemplar der Neuauflage des Manuals kostenlos, unter <http://www.aco-asso.at/manual/mitglieder> finden Sie Informationen sowie eine Bestellmöglichkeit bei Bedarf nach Zusatzexemplaren oder für Nicht-Mitglieder.

Damit bleibt mir nur noch, Ihnen frohe Festtage und einen gelungenen Start in das Jahr 2012 zu wünschen!

Ihre

Univ.-Prof. Dr. Daniela Kandioler, MBA
Schriftleiterin

Pathologie

A. Reiner-Concin, S. F. Lax

■ Allgemeine Anforderungen an die histologische Untersuchung von Mammapräparaten

Für alle Präparate ist die Ischämiezeit möglichst kurz zu halten und soll im Idealfall 10 Minuten nicht übersteigen, um einen möglichst optimalen Erhaltungszustand und eine möglichst gute Beurteilbarkeit des Gewebes zu gewährleisten. Außerdem führt eine verlängerte Ischämiezeit zu einem Abbau von DNA bzw. RNA und einer Denaturierung von Proteinen, wodurch die Untersuchung wesentlicher molekularpathologischer Parameter entscheidend beeinflusst werden kann. Bei einem verlängerten Transportweg > 10–15 Min. ist eine Kühlung (z. B. durch Transport in einem isoliertem Behälter mit Eis) empfehlenswert. Idealerweise sollten alle Operationspräparate in unfixiertem und intaktem (nicht eingeschnittenem) Zustand an die Pathologie eingesendet werden. Dadurch sind eine eventuell erforderliche intraoperative Untersuchung, die Asservierung von unfixiertem Gewebe für die Tumorbank, die Markierung der Resektionsflächen mittels Farbe und die rasche und sachgemäße Fixierung gewährleistet. Sollte eine Fixierung des Präparates durch den Operateur erforderlich sein, so muss diese unter Verwendung von phosphatgepuffertem Formalin in adäquater Konzentration erfolgen. Biopsien sind immer sofort in phosphatgepuffertem Formalin zu fixieren. Die Fixierungszeit muss in allen Fällen mindestens 12 h und soll maximal 48 h betragen. Dies ist unabdingbare Voraussetzung für eine verlässliche Bestimmung molekularpathologischer Faktoren wie z. B. der Steroidhormonrezeptoren und des HER-2/neu [1].

Die Herstellung der pathologisch-radiologischen Korrelation ist unerlässlich. Daher ist in jedem Fall das Mammographiebild bzw. das Präparatradiogramm als Orientierungshilfe für den Pathologen zur Kontrolle der Entfernung der Zielläsion zur

histologischen Untersuchung mitzusenden oder die Korrelation im Rahmen des Tumor-Boards herzustellen.

■ Pathologie der präoperativen Diagnostik

Im Rahmen der präoperativen Diagnostik sind die Core-Nadel-Biopsie (CNB) und vakuumassistierte Biopsie (VANB) breit akzeptiert. Bei der Biopsie von Herdläsionen (z. B. Knoten) sollten 3–5 Gewebszylinder gewonnen werden, bei der Vakuumtechnik zumindest 15–20 Gewebszylinder. Die Feinnadel-Aspirations-Biopsie hat vor allem wegen der höheren Rate an falsch-negativen Befunden an Akzeptanz verloren und wird nur mehr äußerst selten angewendet.

Anforderungen an die histologische Aufarbeitung

Das mittels Biopsien gewonnene Gewebe ist zur Gänze in Paraffin einzubetten. Eine Diagnostik im Gefrierschnitt ist für durch CNB oder VANB gewonnenes Gewebe ungeeignet und daher obsolet, da die Beurteilbarkeit des Gewebes eingeschränkt sein kann, die Verwendung für immunhistochemische oder molekularpathologische Analysen beeinträchtigt wird und kleine Läsionen verloren gehen können. VANB zur Entfernung von Mikrokalk bzw. Diagnostik nicht-palpabler Läsionen sind unbedingt einer Präparatradiographie zu unterziehen. Die Kenntnis der Präparatradiographie ist für den Pathologen zur Erstellung der histologisch-radiologischen Korrelation erforderlich.

Histologische Beurteilung

Die B-Klassifikation beruht auf der Empfehlung der „European Working Group for Breast Screening Pathology“ der Europäischen Kommission und ist in Europa in Ländern mit qualitätsgesichertem, organisiertem Mammographiescreening breit akzeptiert [2].

Tabelle 1: Histologische Beurteilung anhand der B-Klassifikation

Klassifikation	Definition	Empfehlung
B1	Nicht interpretierbares oder normales Gewebe, z. B. Artefakte, Blutungen	Weitere Diagnostik erforderlich
B2	Benigne Läsion, z. B. Fibroadenom, fibrozystische Veränderungen, Fettgewebsnekrosen, Abszess, Zylinderzellmetaplasie oder Zylinderzellhyperplasie ohne Atypien	Diagnostik abgeschlossen
B3	Läsion mit unsicherem malignem Potenzial – Papilläre Läsionen – Radiäre Narbe, komplexe sklerosierende Adenose – Lobuläre intraepitheliale Neoplasie – Atypische duktale Hyperplasie – Phylloides-Tumor – Zylinderzellmetaplasie oder Zylinderzellhyperplasie mit Atypien	Interdisziplinäres Konsilium! Weitere Therapie erst nach interdisziplinärem Konsilium erlaubt! In der Regel weitere diagnostische Biopsie nötig
B4	Verdacht auf Malignität, z. B. tumorverdächtige Zellen an der Außenfläche der Stanze, tumorverdächtige Zellen in Blutgerinnsel	Weitere diagnostische Biopsie erforderlich (Rebiopsie oder offene Biopsie) Keine sofortige Therapie erlaubt!
B5	Maligne Läsion B5a DCIS/auch: lobuläre Neoplasie (CLIS) pleomorpher Subtyp G3 oder lobuläre Neoplasie mit Komedonekrosen B5b Invasives Karzinom B5c Maligne, Invasion nicht sicher beurteilbar B5d Anderes Malignom (z. B. Lymphom)	Therapie erforderlich

Die Zuordnung erfolgt entsprechend den in Tabelle 1 angeführten B-Kategorien in Analogie zur BI-RADS-Klassifikation. Diese dienen als Ergänzung zur üblichen histologischen Diagnose in Textform einer verbesserten radiologisch-pathologischen Korrelation und einem standardisierten Vorgehen. Bei den Kategorien B1 und B2 ist immer eine Korrelation des histologischen und mammographischen Bildes erforderlich, um festzustellen, ob das Gewebe für die Läsion repräsentativ ist. Bei den Kategorien B3 und B4 ist immer eine interdisziplinäre Konferenz vor Therapie erforderlich. Bei der Kategorie B5 ist immer eine weiterführende Therapie erforderlich.

■ Histopathologische Diagnostik von Operationspräparaten

Orientierung des operativen Präparates

Jedes entfernte Gewebe muss mit Angabe der Seite der Brust eingesendet werden und mittels Fadenmarkierung (mindestens 3 Fäden) orientiert sein. Beispielsweise:

1. Lange Fadenmarkierung zentral (mamillenwärts)
2. Kurze Fadenmarkierung peripher (unter Angabe der Richtung: z. B. kranial, medial etc.)
3. Doppelte Fadenmarkierung Richtung Haut (ventral) oder M. pectoralis (dorsal)

Idealerweise wird die topographische Lage des Resektats anhand einer Skizze durch den Operateur näher erläutert.

Zustand des Präparates

1. Anzustreben ist ein Resektat, d. h. die Läsion in einem Stück operativ zu entfernen.
2. Das Präparat ist keinesfalls einzuschneiden.
3. Allfällige Nachresektate sind zweifelsfrei durch Fäden so zu markieren, dass klar ist, wo der neue Resektionsrand liegt (z. B. Fadenmarkierung an der Seite der neuen Resektionsfläche).
4. Die Farbstoffmarkierung sämtlicher Präparate und Resektionsränder erfolgt durch den Pathologen.

Resektionsrand

Der Abstand des Karzinoms zum Resektionsrand ist exakt unter Angabe von Millimetern zu definieren. Das bezieht sich auf invasive und nicht-invasive Karzinome. Die Messung ist makroskopisch und/oder mikroskopisch zulässig.

■ Intraoperative Diagnostik/Gefrierschnitt-diagnostik

Palpable Läsionen

Die intraoperative Gefrierschnittdiagnostik ist bei palpablen Läsionen ≥ 1 cm verlässlich anwendbar. Insgesamt beträgt die Sensitivität 90 % und die Spezifität 97 %. Diskrepanzen zwischen Gefrierschnittdiagnostik und nachfolgender Diagnostik im Paraffinschnitt betragen bezüglich Dignität und Typisierung der Läsion 1–2 % und stellen vor allem falsch-negative intraoperative Diagnosen dar. Die Einführung von präoperativer Diagnostik durch CNB und VANB hat zu einer deutlichen Reduktion der intraoperativen Gefrierschnittdiagnostik geführt. Die Gefrierschnittuntersuchung bleibt jenen Fällen vorbehalten,

in denen eine präoperative CNB/VANB technisch unmöglich war oder eine unklare Diagnose erbracht hat.

Untersuchung der Resektionsränder

Die intraoperative Schnittrandbeurteilung mithilfe der Gefrierschnittdiagnostik wird breit angewendet. Allerdings beträgt die Sensitivität hierfür nur 86 % und die Spezifität 83 %. Das wird auf Probleme bei der Gefrierschnittverarbeitung von fettreichem Parenchym und auf nur kleine intraduktale Tumoran-teile am Schnittrand zurückgeführt, die im Sinne eines „Sampling error“ im Gefrierschnitt nicht enthalten sind.

Sentinel-Lymphknoten

Sentinel-Lymphknoten können im intraoperativen Gefrierschnitt untersucht werden, wenn dies eine unmittelbare Auswirkung auf die operative Therapie darstellt. Die Treffsicherheit liegt hierbei zwischen 79 und 98 %. Vor allem sind falsch-negative Diagnosen möglich.

Nicht-palpable Läsionen und intraduktale Karzinome/Mikrokalk

Die intraoperative Gefrierschnittuntersuchung muss in allen Fällen von nicht-palpablen Tumoren/Läsionen, bei präoperativer Diagnose eines DCIS in der Core-Nadel-Biopsie oder bei Mikrokalk in der Mammographie ohne Herdbefund unterlassen werden.

Letztendlich bleibt es dem Pathologen überlassen, ob er im Rahmen der intraoperativen Untersuchung Gewebe für einen Gefrierschnitt verwendet oder es bei einer makroskopischen Beurteilung belässt. Im Einzelfall ist eine gute Kommunikation zwischen Operateuren und Pathologen Grundlage für einen reibungslosen Ablauf.

Neoadjuvante Therapie und Gefrierschnitt

Eine rezente Analyse an der Medizinischen Universität Wien zeigte, dass durch neoadjuvante Therapie hervorgerufene Veränderungen am Gewebe einen ungünstigen Einfluss auf die Genauigkeit des intraoperativen Gefrierschnitts zu haben scheinen [3].

■ Operationspräparate nach neoadjuvanter Therapie

Voraussetzung für die adäquate histologische Beurteilung von Operationspräparaten nach neoadjuvanter Therapie ist die radiologische Markierung der Lokalisation des ursprünglichen Tumorsitzes. Zusätzlich ist eine Angabe über Uni- bzw. Multifokalität des Tumors erforderlich. Besonders Fälle mit kompletter Tumorremission sind histologisch schwierig zu beurteilen. Da jedoch gerade die komplette Remission einen prognostisch günstigen Faktor darstellt, ist die Markierung des Tumorsitzes zur adäquaten histologischen Beurteilung unbedingt erforderlich. In der Regel ist das Tumorbett komplett in Paraffin einzubetten, idealerweise das gesamte Präparat in Serie. Das Ansprechen des Karzinoms auf die neoadjuvante Therapie soll nach einem der publizierten Schemata beurteilt werden. Die „European Working Group for Breast Screening Pathology“ empfiehlt das Schema von Pinder [4]. Danach wird eine residuale intraduktale Tumorkomponente der Gruppe der

kompletten Response zugeordnet. Zusammenfassend sollen folgende Faktoren im histologischen Befund enthalten sein:

1. Vorhandensein von invasivem und/oder *In-situ*-Karzinom
2. Histologischer Tumortyp des residualen invasiven Karzinoms
3. Tumorgroße des residualen invasiven Karzinoms und Größe des fibrotischen Nidus
4. Therapieeffekt am invasiven und *In-situ*-Karzinom
5. Vorhandensein oder Fehlen von Multifokalität des Karzinoms
6. Beurteilung der Therapiereponse nach publiziertem Schema
7. Abstand zum Resektionsrand in mm
8. Pathologisches Tumorstadium – μ pT nach UICC
9. Regressionsgrading
10. Anzahl der entfernten und der befallenen Lymphknoten – μ pN nach UICC

Tumorgrad, Steroidhormonrezeptoren und HER-2/neu sind vorzugsweise am Gewebe der prätherapeutischen Biopsie zu bestimmen, eine Wiederholung am Operationspräparat ermöglicht die exakte Typisierung des Residualtumors.

Regressionsgrading

Es gibt zahlreiche Systeme zur Bestimmung des Ausmaßes der Tumorregression (Regressionsgrad), von denen aber bis dato keines international als alleiniger Goldstandard gilt. Das einfachste System ist jenes der UICC, das zwischen totaler, partieller und keiner Tumorregression unterscheidet. Ein komplexes System, das auch den Regressionsgrad der Lymphknoten mit einbezieht, wurde von Symmans et al. [5] publiziert.

■ Anforderungen an den histopathologischen Tumorbefund

Die histologische Klassifikation von Läsionen der Mamma erfolgt nach den derzeit gültigen Kriterien gemäß „WHO Classification of the Breast and Female Genital Organs“ [6].

Im Befund sind für alle Karzinome immer folgende Kriterien anzugeben:

1. Histologischer Tumortyp des invasiven bzw. intraduktalen Karzinoms.
2. Im Fall eines invasiven Karzinoms Angabe einer eventuell vorhandenen *In-situ*-Komponente (extensive intraduktale Komponente [EIC]).
3. Tumorgading nach Elston und Ellis für invasive Karzinome – an einer EIC kann ein nukleäres Grading fallweise durchgeführt werden.
4. Tumorgroße in mm (Durchmesser der invasiven Tumorkomponente und des gesamten Tumors inklusive EIC).
5. Pathologisches Tumorstadium (pT) nach UICC [7].
6. Abstand zum Resektionsrand in mm sowohl für invasives Karzinom als auch für DCIS/EIC.

7. Lymph- und Blutgefäßinvasion.
8. Steroidhormonrezeptoren (Östrogen- und Progesteronrezeptor nach anerkanntem semiquantitativem Graduierungsschema) für invasives Karzinom und DCIS, EIC muss nicht eigens ausgewiesen werden.
9. HER-2/neu-Status mittels Scoring bzw. ISH-Test (FISH/SISH/CISH) nach den ASCO/CAP-Guidelines für invasive Karzinome – nur am invasiven Karzinom relevant, nicht für DCIS oder EIC.
10. Bei Multizentrität Zahl der Herde und Abstand der Herde zueinander.
11. Anzahl der entfernten und der befallenen Lymphknoten – pN nach UICC.
12. Bei Sentinel-Lymphknotenbiopsien Beurteilung nach der TNM-Klassifikation UICC [7] unter Angabe von (sn) und Berücksichtigung der Kriterien für isolierte Tumorzellen (pN0 i⁻ oder pN0 i⁺).

Für intraduktale Karzinome zusätzlich bzw. alternativ:

- Nukleärer Tumorgrad
- Stellungnahme zum Vorhandensein von Mikrokalk

■ Pathohistologische Aufarbeitung von Mammapräparaten

Siehe Qualitätsstandards „Mamma“ der Österreichischen Gesellschaft für Pathologie [8].

Eine regelmäßige Teilnahme an externen Ringversuchen zur Qualitätssicherung der Bestimmung molekularpathologischer Parameter (Steroidhormonrezeptoren und HER-2/neu) in international anerkannten Organisationen (UKNEQAS, NORDIQC) und in nationalen Programmen ist empfehlenswert.

Literatur:

1. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, et al.; American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. Arch Pathol Lab Med 2007; 131: 18–43.
2. Perry N, Broeders M, de Wolf C, et al. (eds). European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. 4th ed. Office for Official Publications of the European Communities, Luxemburg, 2006.
3. Riedl O, Fitzal F, Mader N, et al. Intraoperative frozen section analysis for breast-conserving therapy in 1016 patients with breast cancer. EJSO 2008; 35: 264–70.
4. Pinder SE, Provenzano E, Earl H, et al. Laboratory handling and histology reporting of breast specimens from patients who have received neoadjuvant chemotherapy. Histopathology 2007; 50: 409–17.
5. Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. J Clin Oncol 2007; 25: 4414–22.
6. Tavassoli FA, Devilee P (eds). World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. IARC Press, Lyon, 2003.
7. Wittekind C, Meyer HJ (Hrsg). TNM-Klassifikation maligner Tumore. 7. Aufl. International Union Against Cancer, Wiley-Blackwell, 2010.
8. Reiner A. ÖGP-Qualitätsstandards in der Pathologie: 3.8 Mammapräparate. 2001. <http://www.pathology.at/images/stories/file/Standards/QSMamma.pdf> [gesehen 15.03.2010].

Bezeichnung des Arzneimittels: Salofalk 1 g/Sprühstoß Rektalschaum. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** 1 Sprühstoß enthält 1,0 g Mesalazin. **Anwendungsgebiete:** Behandlung von leichter aktiver Colitis ulcerosa des Sigmoids und Rektums. **Gegenanzeigen:** Salofalk Rektalschaum darf nicht angewendet werden bei – vorbestehender Überempfindlichkeit gegen Salicylsäure, deren Derivate oder einen der sonstigen Bestandteile – schweren Leber- und Nierenfunktionsstörungen – bestehendem Ulcus ventriculi und Ulcus duodeni – hämorrhagischer Diathese. Salofalk Rektalschaum darf bei Kindern unter 12 Jahren nicht angewendet werden. **Vorsicht:** Salofalk Rektalschaum sollte bei Asthmatikern mit Vorsicht eingesetzt werden, da das im Schaum enthaltene Sulfid Überempfindlichkeitsreaktionen hervorrufen kann. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Aminosalicylsäure und ähnliche Mittel. ATC-Code: A07EC02. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Natriummetabisulfid (E223), Cetylstearylalkohol, Polysorbat 60, Natriumedetat, Propylenglycol, Treibgase: Propan, Butan, 2-Methylpropan. **Inhaber der Zulassung:** Dr. Falk Pharma GmbH, Leinenweberstr. 5, 79108 Freiburg, Deutschland. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Informationen zu den Abschnitten Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Stand der Information:** Juni 2007

Bezeichnung des Arzneimittels: Salofalk 4 g-Klysmen. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** 1 Klyisma zu 60 g (58,32 ml) enthält 4 g Mesalazin (5-Aminosalicylsäure; 5-ASA). Sonstige Bestandteile: 0,16 g Sulfid, 60 mg Natriumbenzoat. **Anwendungsgebiete:** Therapie des akuten Schubs bei chronischen Entzündungen des Dickdarms (Colitis ulcerosa, chronische unspezifische Colitis) und des Enddarms (Proctosigmoiditis, hämorrhagische Proctitis). **Gegenanzeigen:** Salofalk-Klysmen dürfen nicht angewendet werden bei: – vorbestehender Überempfindlichkeit gegen Mesalazin, Salicylsäure, deren Derivate oder einen der sonstigen Bestandteile (z. B. Benzoate, Sulfid) – schweren Leber- und Nierenfunktionsstörungen – bestehenden Ulcus ventriculi und Ulcus duodeni – hämorrhagischer Diathese – Bronchialasthmatikern, da eine Überempfindlichkeitsreaktion auf Sulfid möglich ist. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antiinflammatorisches Darmtherapeutikum, Aminosalicylsäure und ähnliche Mittel. ATC-Code: A07EC02. **Liste der sonstigen Bestandteile:** 60 mg Natriumbenzoat (E 211) und 280,8 mg Kaliumdisulfid (E 224, entsprechend 160 mg SO₂) als Konservierungsmittel, Kaliumacetat, Xanthangummi, Carbomer, Dinatrium edetat, gereinigtes Wasser. **Inhaber der Zulassung:** Merck GmbH, Zimbaggasse 5, 1147 Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Informationen zu den Abschnitten Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Stand der Information:** August 2007

Bezeichnung des Arzneimittels: Salofalk 500 mg-Filmtabletten. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** 1 Filmtablette enthält 500 mg Mesalazin (5-Aminosalicylsäure; 5-ASA). Sonstige Bestandteile: 48 mg Natrium. **Anwendungsgebiete:** – Akutbehandlung und Rezidivprophylaxe der Colitis ulcerosa – Akutbehandlung des Morbus Crohn. **Gegenanzeigen:** Salofalk 500 mg-Filmtabletten dürfen nicht eingenommen werden bei: – vorbestehender Überempfindlichkeit gegen Mesalazin, Salicylsäure, deren Derivate oder einen der sonstigen Bestandteile – schweren Leber- und Nierenfunktionsstörungen – bestehenden Ulcus ventriculi und Ulcus duodeni – hämorrhagischer Diathese. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antiinflammatorisches Darmtherapeutikum, Aminosalicylsäure und ähnliche Mittel. ATC-Code: A07EC02. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Natriumcarbonat, Glycin, Povidon, mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose Natrium, Siliciumdioxid, Calciumstearat, Hypromellose, Eudragit E und L, Talkum, Macrogol 6000, Titandioxid (E 171), Eisenoxidgelb (E 172). **Inhaber der Zulassung:** Merck GmbH, Zimbaggasse 5, 1147 Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Informationen zu den Abschnitten Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Stand der Information:** August 2007

Bezeichnung des Arzneimittels: Salofalk 500 mg-Zäpfchen. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** 1 Zäpfchen enthält 500 mg Mesalazin (5-Aminosalicylsäure; 5-ASA). **Anwendungsgebiete:** Akuttherapie chronischer Entzündungen des Dickdarms (Colitis ulcerosa, chronische unspezifische Colitis) und des Enddarms (Proctosigmoiditis, hämorrhagische Proctitis). **Gegenanzeigen:** Salofalk 500 mg-Zäpfchen dürfen nicht angewendet werden bei: – vorbestehender Überempfindlichkeit gegen Mesalazin, Salicylsäure, deren Derivate oder einen der sonstigen Bestandteile – schweren Leber- und Nierenfunktionsstörungen – bestehenden Ulcus ventriculi und Ulcus duodeni – hämorrhagischer Diathese. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antiinflammatorisches Darmtherapeutikum, Aminosalicylsäure und ähnliche Mittel. ATC-Code: A07EC02. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Hartfett, Docusat-Natrium, Cetylalkohol. **Inhaber der Zulassung:** Merck GmbH, Zimbaggasse 5, 1147 Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Informationen zu den Abschnitten Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Stand der Information:** August 2007

Bezeichnung des Arzneimittels: Ursofalk-Kapseln / Ursofalk-orale Suspension. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** **Ursofalk-Kapseln:** 1 Hartkapsel enthält 250 mg Ursodeoxycholsäure. **Ursofalk-orale Suspension:** 5 ml (entsprechend 1 Messlöffel) enthalten 250 mg Ursodeoxycholsäure. Sonstige Bestandteile: Natrium: 5 ml Suspension enthält 0,50 mmol (11,39 mg) Natrium. **Anwendungsgebiete:** – Auflösung von Cholesterin-Gallensteinen der Gallenblase. Die Gallensteine dürfen auf dem Röntgenbild keine Schatten geben und sollten nicht größer als 15 mm im Durchmesser sein, und die Gallenblase muss trotz Gallenstein(en) funktionsfähig sein. – Symptomatische Behandlung der primär biliären Zirrhose, solange keine dekompensierte Leberzirrhose vorliegt. **Gegenanzeigen:** Ursofalk-Kapseln / Ursofalk-orale Suspension dürfen nicht angewendet werden bei – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Ursodeoxycholsäure oder einen der sonstigen Bestandteile – akuten Entzündungen der Gallenblase und der Gallenwege – Verschluss der Gallenwege (Cholelithiasis- oder Zystikusverschluss). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Gallentherapie, ATC-Code: A05AA02. **Liste der sonstigen Bestandteile:** **Ursofalk-Kapseln:** Maisstärke, Siliciumdioxid, kolloidal, wasserfrei, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Gelatine, Titandioxid, Natriumlaurylsulfat, Wasser, gereinigt. **Ursofalk-orale Suspension:** Benzoesäure, gereinigtes Wasser, Xylit, Glycerol, Mikrokristalline Cellulose, Carmellose-Natrium, Propylenglycol, Natriumcitrat, Natriumcyclamat, Citronensäure, Natriumchlorid, Zitronenaroma. **Inhaber der Zulassung:** Merck GmbH, Zimbaggasse 5, 1147 Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Informationen zu den Abschnitten Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Stand der Information:** Februar 2009

NEU – unabhängig vom In

Das JOURNAL

a

Editorial

Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen!

In Ihren Händen halten Sie die 4. Ausgabe des *Journals für gastroenterologische und hepatologische Erkrankungen* aus dem Jahr 2011. Diesmal finden Sie darin einen hochinteressanten und höchst praxisrelevanten Beitrag zur Langzeitanwendung von Protonenpumpenhemmern, wie sie bei uns in Österreich durchaus häufig vorkommt. Auch wenn die Anwendung von PPIs langfristig sehr sicher ist und die entsprechenden Langzeitnebenwirkungen erst durch sehr große Studien überhaupt nachgewiesen werden konnten, so kommen sie dennoch vor. Deshalb gilt auch für den Einsatz von PPIs das Diktum, dass Medikamente nur mit entsprechender Indikation verabreicht werden sollten, insbesondere wenn es sich um Langzeitanwendungen handelt.

Daneben finden Sie sehr interessante Hintergrundinformationen zur Entwicklung der sich gerade im Stadium der Zulassung befindlichen gezielten Therapien zur Behandlung der Hepatitis C, für welche die Entwicklung des Replikonsystems und anderer Zellkultursysteme im Bereich der Hepatitis C die entscheidende Voraussetzung gebildet haben.

Ergänzt wird die Ausgabe durch eine sehr schöne Übersicht über die Therapie der alkoholischen Lebererkrankung, welche nach wie vor in Österreich die wichtigste Lebererkrankung darstellt und durch einen Beitrag über relativ seltene, aber in der Praxis dennoch immer wieder vorkommende angeborene Defekte im Bereich des Galletransports.

Ich hoffe, wir können Ihnen auch diesmal wieder viel Wissenswertes übermitteln und wünsche Ihnen viel Spaß bei der Lektüre.

Mit freundlichen Grüßen

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



Herausgeber: Markus Peck-Radosavljevic, Wien

Redaktion:

Arnulf Ferlitsch, Wien
(Editorial Association)

Schriftleitung:

Heinz Hammer, Graz
Johann Hammer, Wien
Hubert Hauser, Graz
Gabriele Kerschbaum, Wien
Christian Kerschbaum, Wien
Georg Oberhuber, Tübingen

Andreas Poppe, Wien
Walter Raimann, Wien
Wolfgang Schmeis, Wien
Wolfgang Schmeis, Wien
Hans Thig, Halle

Michael Trauner, Wien
Peter Wankersmayer, Wien
Peter Weiss, Wien
Johannes Zacherl, Wien
Christian Zacherl, Wien

Wissenschaftlicher Beirat:

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

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

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

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

ternet:

**FÜR GASTROENTEROLOGISCHE UND
HEPATOLOGISCHE ERKRANKUNGEN
auf Ihrem Tablet oder ebook-Reader!**

**Die komplette aktuelle Ausgabe
in einer Datei zum Download
und Abspeichern für Ihren
ebook-Reader, Tablet oder
Ihr elektronisches Archiv**

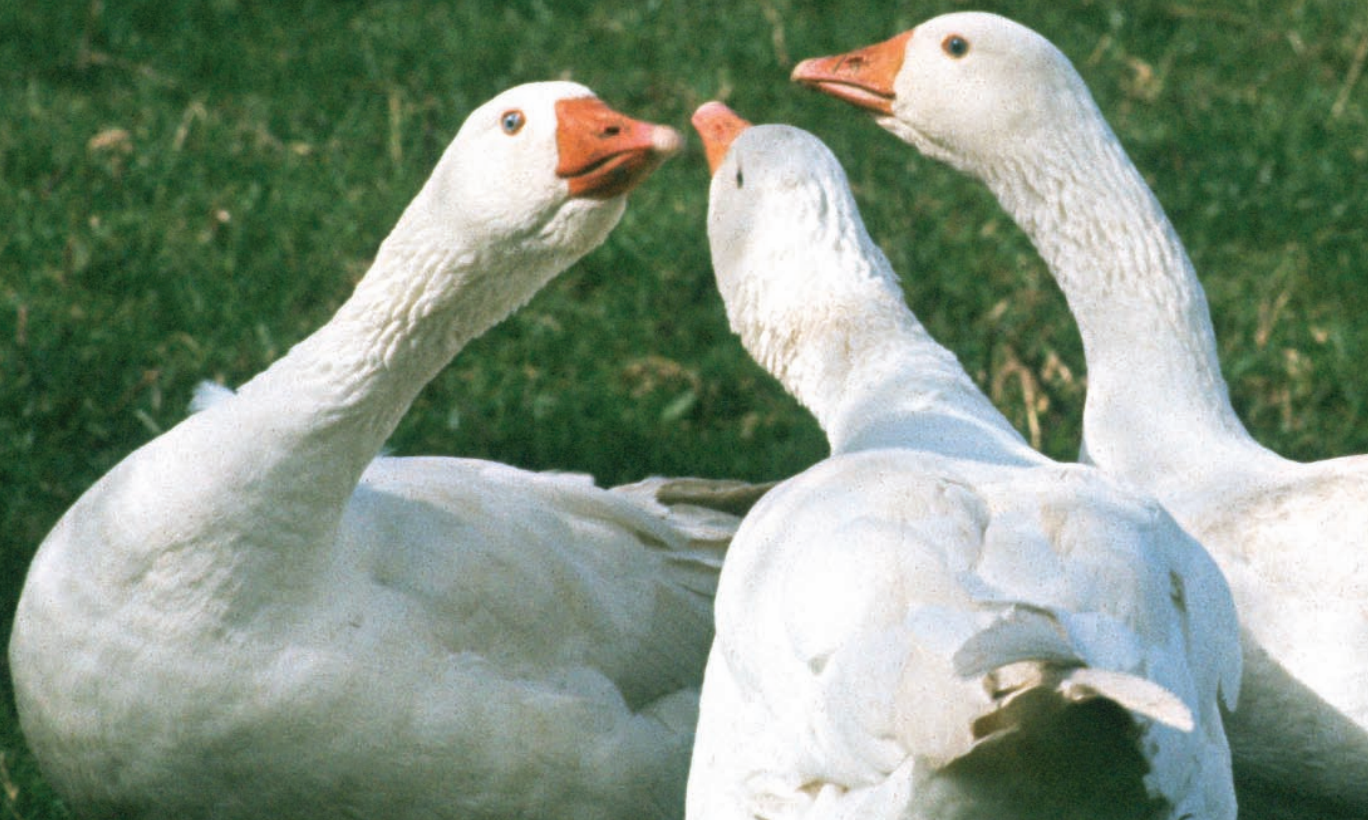
**Die aktuelle Ausgabe des
JOURNALS FÜR
GASTROENTEROLOGISCHE UND
HEPATOLOGISCHE ERKRANKUNGEN
für Ihren ebook-Reader oder Tablet
zum Download:**

**[http://www.kup.at/download/
gastroenterologie.html](http://www.kup.at/download/gastroenterologie.html)**

**Benutzername: gastroenterologie
Passwort: gastroenterologie**

Es hat sich herumgesprochen:

Ursofalk nützt, weil es die Leber schützt.



Die Gabe von Ursodesoxycholsäure verändert die Zusammensetzung der Gallensäuren und vermindert damit deren Toxizität für die Leber. Dies manifestiert sich auch in der Senkung erhöhter Leberenzyme.

Ursofalk nützt, weil es die Leber schützt.

www.medizinpartner.at

Ursofalk®

Fachkurzinformation siehe Seite 45

