

Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

**Histologie der Refluxkrankheit und ihre Bedeutung
für die Entstehung des Barrett-Ösophagus**

N. I. Schneider, C. Langner

**Medikamentöse Standardtherapie des Chol-
angiokarzinoms und aktuelle Arzneimittelstudien**

N. Schweitzer, A. Vogel

Pathogenese und Genetik der Gallensteinbildung

S. Lamottke, et al.

RUBRIKEN

Aktuelle Bilder
Für Sie gelesen
Aktuelles
Pharma-News



Österreichische Gesellschaft
für Gastroenterologie und
Hepatologie

www.oeggh.at



ÖGGH

Österreichische Gesellschaft
für Chirurgische Onkologie

www.aco-asso.at

acoasso

Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology

www.kup.at/gastroenterologie

Indexed in EMBASE/Compendex, Geobase
and Scopus

Member of the



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



Science For A Better Life

Evidenz. Erfahrung. Effektivität.



Editorial	4
M. Peck-Radosavljevic	
Histologie der Refluxkrankheit und ihre Bedeutung für die Entstehung des Barrett-Ösophagus	5
N. I. Schneider, C. Langner	
Medikamentöse Standardtherapie des Cholangiokarzinoms und aktuelle Arzneimittelstudien	11
N. Schweitzer, A. Vogel	
Pathogenese und Genetik der Gallensteinbildung	18
S. Lamottke, P. Kovacs, A. Tönjes, H. Wittenburg	

RUBRIKEN

Aktuelle Bilder	
Dünndarmileus durch einen Erbsen-Bezoar	22
W. Schima, I. Haunold, E. Eisenhuber-Stadler, A. Klaus	
Für Sie gelesen	24
Veranstaltungskalender	25
Aktuelles	28
Pharma-News	30
Impressum	23

Titelbild: Mehrschichtiges Epithel (obere Bildhälfte) assoziiert mit klassischer becherzellhaltiger Barrett-Mukosa (untere Bildhälfte, original $\times 100$). Aus: N. I. Schneider, C. Langner, Histologie der Refluxkrankheit und ihre Bedeutung für die Entstehung des Barrett-Ösophagus, S. 7, Abb. 2d.

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 4. Umschlagseite:

Pegasys® 90 bzw. 135 bzw. 180 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze. Pegasys® 135 bzw. 180 Mikrogramm Injektionslösung in einem Fertigpen. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Fertigspritze/jeder Fertigpen mit 0,5 ml Lösung enthält 90 bzw. 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 mit bekannter Wirkung: Benzylalkohol (10 mg/1 ml).

Anwendungsgebiete: Chronische Hepatitis B: Pegasys ist indiziert zur Behandlung der Hepatitis-B-Envelope-Antigen (HBeAg)-positiven und HBeAg-negativen chronischen Hepatitis B (CHB) bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung, mit Nachweis viraler Replikation, erhöhten GPT-Werten und histologisch verifizierter Leberentzündung und/oder -fibrose (siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitte 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ und 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften“). Chronische Hepatitis C: Erwachsene Patienten: Pegasys ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer Hepatitis C (CHC), deren Serum Hepatitis-C-Virus-Ribonukleinsäure (HCV-RNA)-positiv ist. Dies schließt Patienten mit kompensierter Zirrhose und/oder mit einer klinisch stabilen HIV-Begleitinfektion ein (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 erwachsenen 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. Pädiatrische Patienten ab 5 Jahren: Pegasys ist in Kombination mit Ribavirin zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 5 Jahren mit bisher noch nicht behandelter chronischer Hepatitis C, die Serum-HCV-RNA-positiv sind, indiziert. Bei der Entscheidung, die Behandlung im Kindesalter zu beginnen, ist es wichtig zu beachten, dass die Kombinationstherapie zu Wachstumsverzögerungen führen kann. Die Reversibilität einer Wachstumshemmung ist ungewiss. Die Entscheidung für oder gegen eine Behandlung sollte von Fall zu Fall getroffen werden (siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“). **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, alfa-Interferone oder einen der sonstigen Bestandteile. – Hepatitis als Autoimmunerkrankung. – Schwere Dysfunktion der Leber oder dekompensierte Leberzirrhose. – 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“). – HIV-HCV-Patienten mit Zirrhose und einem Child-Pugh-Wert ≥ 6 , es sei denn, dies beruht ausschließlich auf einer indirekten Hyperbilirubinämie, die durch Arzneimittel wie Atazanavir und Indinavir verursacht wurde. – Kombination mit Telbivudin (siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“). – 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). – Pädiatrische Patienten mit gegenwärtigen schwerwiegenden psychiatrischen Erkrankungen oder solchen in der Vorgeschichte, insbesondere schwerer Depression, Selbstmordgedanken oder Suizidversuchen. 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, 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:** Immunstimulanzien, Interferon, 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.**

Oktober 2013



Editorial

Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen!

Ich freue mich sehr, dass das *Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen* inzwischen im 12. Jahr seines Bestehens ist und sich in dieser Zeit als fixer Bestandteil in der Landschaft der gastroenterologischen Fachmedien etablieren konnte.

In diesem Heft befassen sich die Kollegen aus Graz mit der Histologie der Refluxerkrankung und ihrer Bedeutung für die Entstehung des Barrett-Ösophagus. Dies ist ein seit langer Zeit sehr kontroversiell diskutiertes Thema, welches jedoch bei unseren Patienten immer wieder eine Reihe von Fragen aufwirft und auch mit nicht unerheblichen Ängsten assoziiert ist, die sachlich diskutiert werden müssen.

Ein weiterer Beitrag beschäftigt sich mit der medikamentösen Standardtherapie des Cholangiokarzinoms, welche, gemessen an erfolgreichen Phase-III-Studien, bis dato schlichtweg nicht existiert. Es besteht bei dieser in letzter Zeit gar nicht mehr so seltenen Tumorentität mit Sicherheit ein großer und bisher unzureichend gedeckter Bedarf an guten, prospektiven klinischen Studien und zuvor noch an richtungsweisender Grundlagenforschung, um solche Studien erfolgreich durchführen zu können. Die Kollegen aus Hannover geben uns dazu eine sehr schöne Übersicht.

Auch wenn das Problem grundsätzlich ein leicht lösbares ist, so ist die Pathogenese und die Genetik der Gallensteinbildung doch ein bisher nicht ausreichend beachtetes Thema, welches ebenfalls in diesem Heft thematisiert wird.

Die Zusammenfassung über die neue deutsche Leitlinie zur Therapie der chronischen Obstipation, ein für die klinische Praxis sehr relevanter Beitrag, rundet das Heft gut ab.

Ich wünsche Ihnen viel Spaß bei der Fortbildung mit diesem Heft,

Ihr

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

Herausgeber: Markus Peck-Radosavljevic, Wien

Redaktion:

Arnulf Ferlitsch, Wien
(Associate Editor)

Schriftleitung:

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

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

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

Wissenschaftlicher Beirat:

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

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

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

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

Histologie der Refluxkrankheit und ihre Bedeutung für die Entstehung des Barrett-Ösophagus

N. I. Schneider, C. Langner

Kurzfassung: Die gastroösophageale Refluxkrankheit ist weltweit eines der häufigsten Krankheitsbilder des Gastrointestinaltrakts. Sie hat eine große Bedeutung für die Betroffenen, auch stellt sie eine große Belastung für das Gesundheitswesen dar. Langdauernder chronischer Reflux ist die Hauptursache für den Barrett-Ösophagus, welcher eine präkanzeröse Läsion für das ösophageale Adenokarzinom ist. Die gastroösophageale Refluxkrankheit ist histologisch gekennzeichnet durch Verbreiterung der Basalzellen sowie dilatierte Interzellularspalten des Plattenepithels, Verlängerung der Stromapapillen und entzündliche Infiltration. Der Nachweis einer Kardiakmukosa am gastroösophagealen Übergang steht in Zusammenhang mit Reflux. Ihre Herkunft wird kontroversiell diskutiert, jedoch mehren sich Hinweise darauf, dass sie zum Teil metaplastischen Ursprungs ist. Das so genannte mehrschichtige Epithel (*multilayered epithelium*), ein Hybridepithel gekennzeichnet durch basales Plattenepithel und luminales Zylinderepithel, ist wahrscheinlich eine Vorläuferläsion der metaplastischen Kardiaskleimhaut sowie letztendlich des Barrett-Ösophagus. Der

histologische Nachweis von Becherzellen innerhalb des metaplastischen Zylinderepithels hängt ab von der Länge des betroffenen Segmentes und der Zahl entnommener Biopsate. Gemäß neueren Studien scheint das Krebsrisiko des metaplastischen Zylinderepithels unabhängig vom Nachweis von Becherzellen zu sein. Generell wird das Entartungsrisiko aber überschätzt.

Schlüsselwörter: Gastroösophagealer Übergang, gastroösophageale Refluxkrankheit, GERD, Ösophagus, Magen, Kardia, mehrschichtiges Epithel, Barrett-Ösophagus

Abstract: Histology of Gastroesophageal Reflux Disease with Focus on the Development of Barrett's Esophagus. Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a major health care problem worldwide and places a substantial burden on affected individuals. Long-lasting GERD is the main cause for Barrett's esophagus which is a premalignant condition for esophageal adenocarcinoma. Histologically, reflux esophagitis is

characterized by basal cell hyperplasia, papillary elongation, dilation of intercellular spaces, and inflammatory infiltration. The presence of cardiac mucosa at the gastroesophageal junction has been related to reflux esophagitis. Its pathogenesis is still controversial, but evidence is accumulating that it has at least in part a metaplastic origin. Multilayered epithelium, defined as hybrid epithelium consisting of basal squamous cells and luminal columnar epithelium, has been identified as a precursor lesion of metaplastic cardiac mucosa, and ultimately Barrett's esophagus. The recognition of goblet cells within the columnar-lined esophagus is related to the length of the involved segment and the amount of biopsies taken. According to newer studies, cancer risk may not be dependent on the identification of goblet cells, but it appears to be lower than previously believed. **J Gastroenterol Hepatol Erkr 2014; 12 (1): 5–10.**

Key words: gastroesophageal junction, gastroesophageal reflux disease, GERD, esophagus, stomach, metaplasia, cardiac mucosa, multilayered epithelium, Barrett's esophagus

■ Einleitung

Die gastroösophageale Refluxkrankheit ist eines der häufigsten Krankheitsbilder des Gastrointestinaltrakts. Sie besitzt eine große Bedeutung für die Bevölkerung, auch stellt sie eine große Belastung für das Gesundheitswesen dar [1]. Die klassischen Symptome der Refluxkrankheit sind Brennen hinter dem Brustbein sowie ein säuerlicher Geschmack im Mund. Zusätzlich können noch andere Symptome auftreten wie Oberbauchschmerzen oder Schlafstörungen durch nächtlichen Reflux [2, 3].

Endoskopisch zeigt die Refluxkrankheit ein breites Spektrum möglicher Befunde, von alleiniger Refluxsymptomatik ohne makroskopische Veränderungen (so genannte mikroskopische Ösophagitis bei Vorliegen histologischer Veränderungen) über die sichtbare Refluxösophagitis unterschiedlichen Ausprägungsgrades bis hin zu mukosalen Defekten, d. h. Erosionen und Ulzera [4]. Dabei ist der gastroösophageale Übergang eine typische Prädispositionsstelle für die Entwicklung einer Metaplasie, also die Umwandlung eines reifen Epithels in ein anderes reifes (an der betreffenden Stelle widerstandsfähigeres) Epithel auf dem Boden von chronischem Reiz und/oder chronischer Entzündung.

Persistierender Reflux ist die Hauptursache für die Entwicklung einer Zylinderepithelmetaplasie im distalen Ösophagus und damit auch für den Barrett-Ösophagus. Für dessen Diagnosestellung ist im deutschsprachigen Raum der histologische Nachweis einer intestinalen Metaplasie erforderlich [4], im Gegensatz zur Situation in anderen Teilen der Welt, vor allem Großbritannien und Japan [5, 6]. Der Barrett-Ösophagus ist eine fakultative Präkanzerose. Auf seinem Boden kann sich bei einem Teil der Betroffenen im Laufe der Jahre oder Jahrzehnte ein Adenokarzinom entwickeln [7].

Bei Patienten mit den Symptomen einer typischen unkomplizierten Refluxkrankheit wird eine Endoskopie nicht generell empfohlen, hier kann direkt mit Protonen-Pumpenhemmern (PPI) therapiert werden [8]. Der Stellenwert der Histologie in der Diagnosestellung der Refluxkrankheit ist überwiegend gering und Biopsate werden, selbst wenn eine endoskopische Untersuchung durchgeführt wird, nur selten entnommen. Als Gründe hierfür werden die geringe Sensitivität und Spezifität der histologischen Diagnose und zusätzlich eine hohe Interobserver-Variabilität angeführt [9, 10].

Patienten mit einer endoskopisch negativen Refluxkrankheit, die aber mikroskopische Veränderungen aufweisen, bilden eine große Gruppe. Daher wird es immer wichtiger, zuverlässige histologische Kriterien zur Beurteilung und Klassifikation der mikroskopischen Ösophagitis zu entwickeln bzw. die bestehenden zu standardisieren. Auch finden sich Hinweise darauf, dass mikroskopische Veränderungen des Plattenepithels bei Refluxpatienten nicht nur häufig anzutreffen sind, sondern auch dem positiven makroskopischen, also dem endo-

Eingelangt am 27. November 2013; angenommen nach Revision am 20. Jänner 2014; Pre-Publishing Online am 5. Februar 2014

Aus dem Institut für Pathologie, Medizinische Universität Graz, Österreich

Korrespondenzadresse: Univ.-Doz. Dr. med. Cord Langner, Institut für Pathologie, Medizinische Universität Graz, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 25; E-Mail: cord.langner@medunigraz.at

oskopischen Befund vorausgehen können [9, 11]. So bestehen histologische Veränderungen des Plattenepithels in 96 % der Patienten mit erosiver Ösophagitis, aber auch in 76 % der Patienten mit endoskopisch negativer Refluxkrankheit [12].

Diese Übersichtsarbeit zielt auf die Darstellung der Histologie der Refluxkrankheit mit Fokus auf die Entwicklung metaplastischer Veränderungen und deren Bedeutung für die Entstehung des Barrett-Ösophagus ab.

■ Histologie der Refluxkrankheit

Unter dem Einfluss von chronischem Reflux zeigt das Plattenepithel des distalen Ösophagus Veränderungen, welche unter dem Begriff „hyperregeneratorische Ösophagopathie“ zusammengefasst werden. Klassischerweise handelt es sich dabei um eine Verbreiterung der Basalzelllagen (normal < 15 % der Epithelbreite) und eine Verlängerung der Stromapapillen (normal < 50 % der Epithelbreite); beide Parameter sind Ausdruck erhöhter Regenerationsaktivität des Epithels [11, 13]. In den vergangenen Jahren erlangte der Nachweis dilatierter Interzellularräume besondere diagnostische Bedeutung. Für diese Veränderung wird eine von luminal einwirkende Schädigung verantwortlich gemacht [14–17]. Zusätzlich, häufig erst sekundär, kommt es zu einer Infiltration durch Entzündungs-

zellen, wobei eosinophile Granulozyten [18, 19], neutrophile Granulozyten [20] und mononukleäre Zellen [21, 22] beobachtet werden können (Abb. 1).

Die Auswertung dieser Parameter wurde im Jahre 2010 im Rahmen des „Esohisto-Projekts“ standardisiert. Zu diesem gehört neben exakten Definitionen für die einzelnen Parameter auch eine Graduierung des Schweregrades (0–2 Punkte) [9]. In einer zweiten Arbeit derselben Gruppe aus dem Jahre 2011 wird ergänzend ein Summscore für die histologische Diagnose „Ösophagitis“ vorgestellt [10]. Dieser Summscore setzt sich bausteinhaft aus den Schweregradbestimmungen folgender 4 Parameter zusammen: Verbreiterung der Basalzelllagen, Verlängerung der Stromapapillen, Dilatation der Interzellularräume und intraepitheliale eosinophile Granulozyten, da diese 4 Parameter aufgrund von Voruntersuchungen als besonders aussagekräftig erachtet wurden [10, 23].

Die Interobserver-Variabilität wurde für alle histologischen Parameter untersucht. Die diagnostische Übereinstimmung der Untersucher lag für die Verbreiterung der Basalzelllagen bei 73 %, für die Verlängerung der Stromapapillen bei 74 %, für die Dilatation der Interzellularräume bei 64 % und für die Infiltration durch eosinophile und neutrophile Granulozyten bei 83 % bzw. 97 %. Für den Summscore betrug sie 77 % [10].

Die Aussagekraft der Histologie für die Diagnose der Refluxkrankheit wird durch eine systematische prospektive Studie von Zentilin et al. gestützt: In dieser Studie zeigten 96 % der Patienten mit erosiver Refluxkrankheit einen pathologischen histologischen Befund. Bei endoskopisch negativer Refluxkrankheit zeigten 80 % der Patienten mit pathologischer pH-Messung sowie 58 % der Patienten ohne pathologische pH-Messung eindeutige histologische Veränderungen [12]. Die proliferativen Veränderungen des Plattenepithels (Verbreiterung der Basalzelllagen und die Verlängerung der Stromapapillen) wurden am häufigsten beobachtet, bei den intraepithelialen Entzündungszellen waren eosinophile Granulozyten häufiger zu finden als neutrophile Granulozyten. In der ProGERD-Studie waren die proliferativen Veränderungen des Plattenepithels, also die Verbreiterung der Basalzelllagen und die Verlängerung der Stromapapillen, assoziiert mit dem Schweregrad der Ösophagitis [24]. Unter einer Therapie mit PPI zeigen beide Parameter eine signifikante Rückbildung [25]. Gleichermassen geht die Dilatation der Interzellularräume unter einer Therapie mit PPI zurück, bei 92,1 % der Betroffenen innerhalb von 3 Monaten und bei 97,4 % innerhalb von 6 Monaten. Parallel dazu normalisieren sich auch die klinischen Symptome [15]. Diese Beobachtungen geben indirekte Hinweise darauf, dass die histologischen Veränderungen des Plattenepithels bei Patienten mit gastroösophagealer Refluxkrankheit in Beziehung zu einer abnormalen Säureexposition stehen [11].

Aus unserer Sicht zeigen diese Daten, dass die histologische Diagnose der Refluxkrankheit grundsätzlich möglich ist. Speziell bei Patienten mit nichterosiver oder endoskopisch negativer Refluxkrankheit stellt die histologische Untersuchung eine sinnvolle und dabei preisgünstige Ergänzung des üblichen diagnostischen Repertoires in der Diagnosestellung der Refluxkrankheit dar.

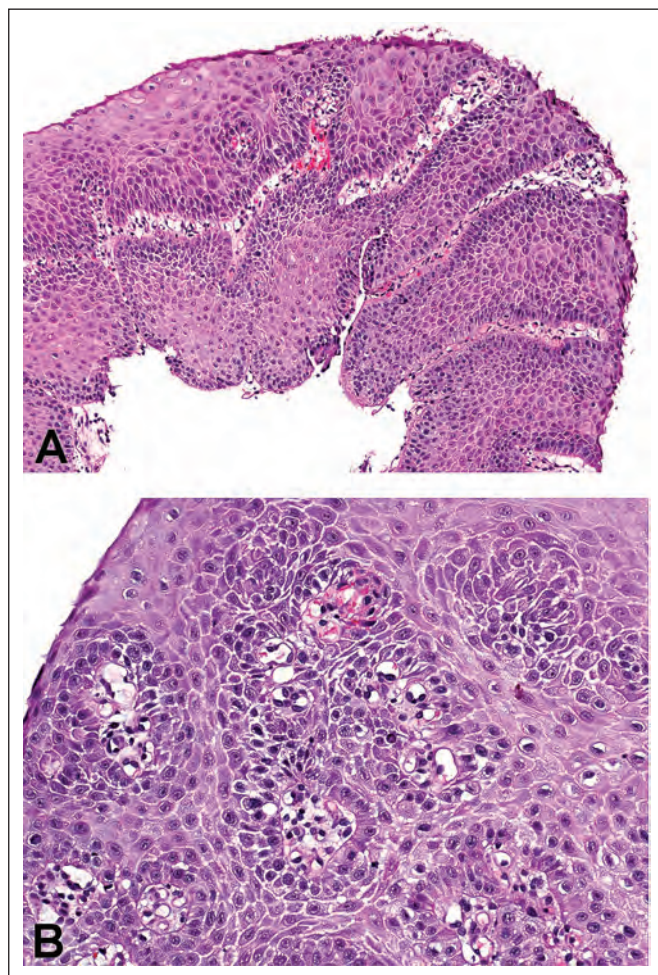


Abbildung 1: (a) Regeneratorische Veränderungen des Plattenepithels des Ösophagus bei chronischem Reflux (hyperregeneratorische Ösophagopathie) mit Verbreiterung der Basalzelllagen und Verlängerung der Stromapapillen (original $\times 100$). (b) Dilatation der Interzellularspalten und leichte entzündliche Infiltration (original $\times 200$).

■ Kardiamukosa: Teil des Magens oder des Ösophagus?

Histologisch kann das Zylinderepithel am gastroösophagealen Übergang anhand der in der Tiefe liegenden Drüsen in 3 unterschiedliche Formen unterteilt werden: Magenmukosa mit klassischen Beleg-, Haupt- und Nebenzellen (*oxyntic mucosa* [OM]), klassische Kardiamukosa mit homogenen mukoiden Drüsen (*cardiac mucosa* [CM]) und einen Mischtyp aus Magen- und Kardiamukosa (*oxyntocardiac mucosa* [OCM]) [26, 27].

Die Prävalenz der CM wurde in retrospektiven Biopsiestudien mit 62 % bzw. 67,5 % ermittelt [28, 29]. Bei Proben ausschließlich von Refluxpatienten kann sie in etwa 80 % der Fälle nachgewiesen werden [30]. Wird der gesamte gastroösophageale Übergang in chirurgischen Resektaten oder anhand von Autopsiepräparaten untersucht, wird in bis zu 100 % der Fälle eine CM, allerdings von zum Teil sehr unterschiedlicher Längenausdehnung gefunden [31–35].

Die Entstehung der CM ist derzeit ein heiß diskutiertes Thema. Traditionell wird die Kardia als der am weitesten proximal gelegene Teil des Magens betrachtet, d. h. Cardia ventriculi, und dieses die Studierenden der Medizin auch heute noch so gelehrt. Das Adenokarzinom in diesem Bereich wird als Kardiakarzinom bezeichnet mit dem Hintergrund eines gastralen Ursprungs, im Gegensatz zum Barrett-Adenokarzinom des distalen Ösophagus. In dieser traditionellen Betrachtungsweise wird davon ausgegangen, dass die distalen 1–2 cm des Ösophagus bereits physiologisch durch ein schleimbildendes Zylinderepithel ausgekleidet werden, um so eine Art „natürliche Pufferzone“ zwischen der säurebildenden Magenschleimhaut und dem ösophagealen Plattenepithel zu schaffen [36, 37].

Zahlreiche Studien, besonders aus der Arbeitsgruppe um Parakrama Chandrasoma aus Los Angeles, USA, wiesen in den vergangenen Jahren darauf hin, dass die CM das Ergebnis eines metaplastischen Prozesses darstellt und damit (ganz oder zumindest teilweise) erworben und in Wirklichkeit dem distalen Ösophagus zuzuordnen ist [31, 38]. Im Folgenden wird ein kurzer historischer Abriss gegeben: Bereits im Jahre 1997 beschrieben Öberg et al. [39] eine CM in 73,7 % sowie eine Entzündung der CM („Karditis“) in 96 % der Patienten mit Reflux- bzw. Oberbauchsymptomen. Das Vorhandensein der CM stand in Zusammenhang mit der endoskopischen Diagnose einer Ösophagitis und einer Schädigung des unteren Ösophagussphinkters. Eine Assoziation der CM mit erhöhter Säureexposition der Ösophagusschleimhaut wurde mittels 24-Stunden-pH-Manometrie nachgewiesen. Einige Jahre später zeigten Chandrasoma et al. [27], dass die Länge der CM (und der OCM) in Beziehung zum Ausmaß der Säureexposition steht. Die Autoren folgerten, dass der histologische Nachweis der CM (und der OCM) einen sensitiven Parameter für die Diagnose der gastroösophagealen Refluxkrankheit darstellt. Zusätzlich liefere die Länge der CM (> 2 cm vs. < 2 cm) einen Hinweis auf den Schweregrad der Refluxkrankheit. Ein Zusammenhang mit pathologischen Befunden im Magen, insbesondere der *Helicobacter*-Gastritis, besteht nicht [28].

Weitere Hinweise auf eine metaplastische Entstehung der CM ergaben Untersuchungen an Patienten nach Ösophagektomie [40, 41] oder Ösophagogastrrektomie [42]. Dort entwickelte sich, nachgewiesen in Biopsien des Rest-Ösophagus oberhalb der Anastomose, nach mehreren Monaten eine typische CM („Neo-Kardiamukosa“). Auch hier korrelierte die Länge des Zylinderepithels mit dem Schweregrad der Säureexposition [40].

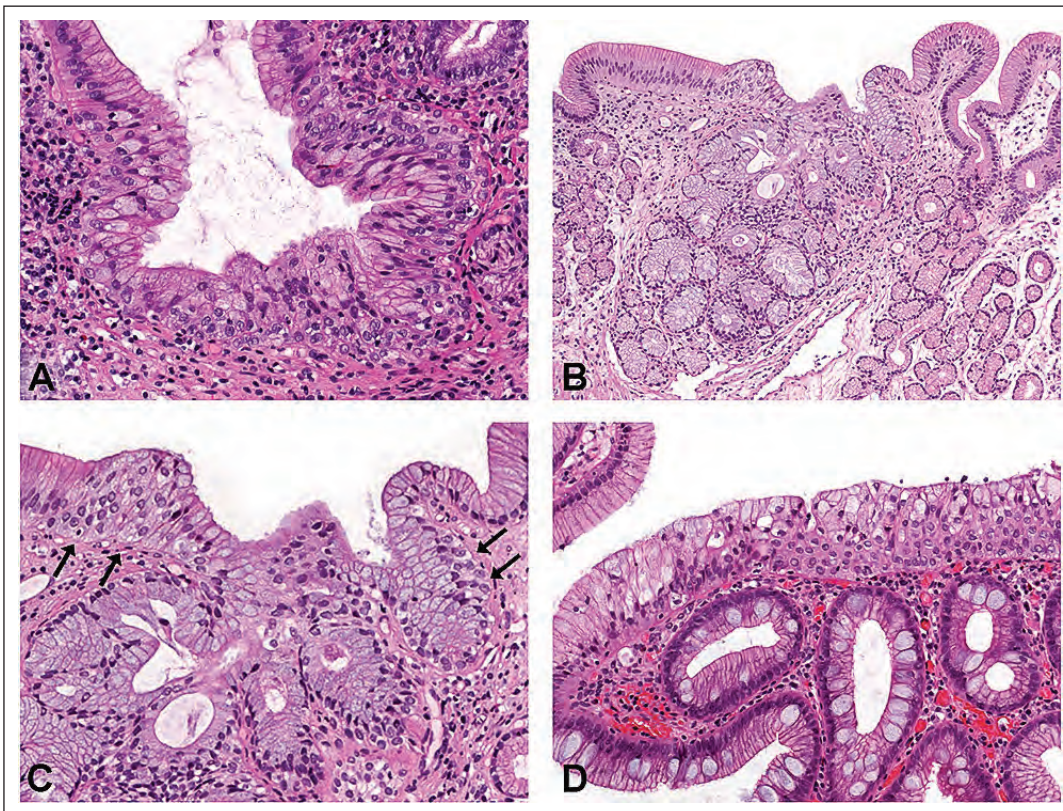


Abbildung 2: (a) Mehrschichtiges Epithel (*multilayered epithelium*) an der gastroösophagealen Grenze, charakterisiert durch basale Zellen mit plattenepithelialer Differenzierung und luminale Zylinderepithelien (original $\times 200$). (b, c) Kardiamukosa und mehrschichtiges Epithel (Pfeile) im Ausführungsgang eines Drüsenläppchens; Lokalisation der Biopsientnahme somit im distalen Ösophagus ([b] original $\times 100$; [c]: Ausschnitt von [b] original $\times 200$). (d) Mehrschichtiges Epithel (obere Bildhälfte) assoziiert mit klassischer becherzellohaltiger Barrett-Mukosa (untere Bildhälfte, original $\times 100$).

Autopsiestudien zum Thema zeigen widersprüchliche Ergebnisse: Drei Studien, die an Föten und Säuglingen sowie auch an Kindern und Jugendlichen (≤ 18 Jahre) durchgeführt wurden, ergaben eindeutige Hinweise dafür, dass die CM angeboren und somit nicht metaplastisch erworben ist, denn in allen 3 Studien war die CM in jeweils 100 % der Fälle nachweisbar [32, 35, 43]. Diese Ergebnisse stehen allerdings im Widerspruch zu 2 anderen Studien, welche keine Hinweise auf das physiologische Vorhandensein einer CM an der gastroösophagealen Grenzzone ergeben hatten [31, 33].

Zusammenfassend ist die CM aus unserer Sicht zumindest teilweise, wenn nicht zur Gänze das Ergebnis einer normalen embryologischen Entwicklung [44]. Allerdings finden sich eindeutige Hinweise auf dynamische Veränderungen am gastroösophagealen Übergang als Antwort auf eine Schädigung bei chronischem Reflux. Die Arbeitsgruppe um Robert Odze in Boston vertritt die These, dass die Schädigung des Plattenepithels und die nachfolgende Epithelregeneration zu einer gleichsam „adaptativen“ Längenausdehnung der CM führen [45]. Kürzlich konnte an asymptomatischen Freiwilligen gezeigt werden, dass die Länge der CM abhängig ist vom Ausmaß des so genannten „intrasphinkterischen“ Reflux und dabei direkt vom Bauchumfang beeinflusst wird [46].

Mit dieser Erkenntnis stellt sich natürlich die Frage, welche Konsequenz der histologische Nachweis einer CM an der gastroösophagealen Grenzzone für die Betroffenen hat. Obwohl eine Assoziation mit chronischem Reflux besteht, lässt sich eine Behandlungsbedürftigkeit nicht ableiten. Widersprüchliche Daten ergeben sich beim Thema Krebsrisiko, worauf noch eingegangen werden soll.

■ Mehrschichtiges Epithel und seine Bedeutung für die Entstehung des Barrett-Ösophagus

Das mehrschichtige Epithel (*multilayered epithelium*) am gastroösophagealen Übergang ist eine weitere Epithelform, die mit chronischem Reflux in Zusammenhang gebracht worden ist [47, 48]. Dieses Epithel weist histologische und immunhistochemische Merkmale einer Plattenepithel- und Zylinderepitheldifferenzierung auf (so genanntes Hybrid-Epithel) [49, 50]. So erkennt man basal gelegene Zellen mit plattenepithelialer Differenzierung, welche luminal durch ein muköses Zylinderepithel bedeckt werden (Abb. 2) [49].

Den Wert des mehrschichtigen Epithels als Marker für die Refluxkrankheit untersuchten bisher nur 2 Studien, jedoch mit gleichlautenden Ergebnissen. In einer Studie mit je 30 Reflux- und Kontrollpatienten zeigte das mehrschichtige Epithel eine höhere Prävalenz in der Gruppe der Refluxpatienten (30 % vs. 4 %; $p = 0,01$) und war mit neutrophil-granulozytärer Entzündungsreaktion assoziiert [47]. In einer anderen Studie wurde das mehrschichtige Epithel in 33 % der Patienten mit einem Barrett-Ösophagus oder Refluxkrankheit nachgewiesen, jedoch nicht in der gesunden Kontrollgruppe ($p < 0,05$) [48].

Doch scheint das mehrschichtige Epithel nicht nur als neuer Marker für die gastroösophageale Refluxkrankheit vielver-

sprechend zu sein, es steht auch in der Diskussion, in der Histogenese des Barrett-Ösophagus eine zentrale Rolle einzunehmen. Wir gehen heute davon aus, dass sich der Barrett-Ösophagus über 2 aufeinander aufbauende metaplastische Schritte wie folgt bildet: Der erste Schritt ist eine Umwandlung des Plattenepithels in ein nicht näher bestimmtes Zylinderepithel (*squamous-to-columnar metaplasia*) mit Drüsen vom Kardiotyp (siehe oben). Diese metaplastische Veränderung nimmt ihren Ursprung in ösophagealen Stammzellen (mutmaßlich lokalisiert im Bereich der Ausführungsgänge submukosaler Drüsen), wobei das mehrschichtige Epithel einen Zwischenschritt darstellt [49, 50]. Der zweite Schritt entspricht einer Umwandlung des neu entstandenen Zylinderepithels in ein Zylinderepithel mit Becherzellen (Abb. 2), die so genannte intestinale Metaplasie (*columnar-to-columnar metaplasia*). Der mutmaßliche Zwischenschritt dieser zweiten Umwandlung ist geprägt durch ein Zylinderepithel mit intestinaler Differenzierung (nachweisbar lediglich auf immunhistochemischer Ebene) ohne den Nachweis von Becherzellen [51].

■ Barrett-Ösophagus mit oder ohne Becherzellen – neoplastisches Potenzial?

Der Barrett-Ösophagus ist eine fakultative Präkanzerose. Die Tumorentstehung folgt einer „Metaplasie-Dysplasie-Karzinom-Sequenz“. Das Ausmaß des Risikos wurde lange überschätzt. In einer kürzlich erschienenen Übersichtsarbeit wird das jährliche Krebsrisiko für Patienten ohne Dysplasie mit 0,25 % angegeben [52]. Drei rezente populationsbasierte Studien aus Holland, Nordirland und Dänemark berichteten von einem noch niedrigeren jährlichen Risiko: Dieses betrug für alle Patienten 0,12–0,14 %, dabei für Frauen 0,05–0,08 % und für Männer 0,15–0,19 % [53–55]. Neben dem Geschlecht hat auch die Länge des Barrett-Ösophagus einen Einfluss auf das Krebsrisiko, so steigt mit zunehmender Länge des metaplastischen Segmentes das Risiko [56]. Wurde bei wiederholten endoskopischen Kontrollen allerdings keine Dysplasie detektiert, nimmt das Risiko ab [57].

Wie eingangs bereits ausgeführt, gilt derzeit im deutschsprachigen Raum der histologische Nachweis einer intestinalen Metaplasie als Voraussetzung für die Diagnose eines Barrett-Ösophagus [4]. Dabei ist der Nachweis von Becherzellen abhängig von der Länge des endoskopisch auffälligen Segmentes und der Zahl der daraus gewonnenen Biopsate. So konnten Gatenby et al. [58] zeigen, dass die Wahrscheinlichkeit, in einer endoskopisch diagnostizierten Zylinderepithelmetaplasie Becherzellen zu erfassen, um 10,3 % pro Zentimeter metaplastische Schleimhaut steigt, aber auch um 24 % pro entnommenem Biopsiepartikel. Nach einem Beobachtungszeitraum von 5 Jahren war bei 54,8 % der Patienten eine intestinale Metaplasie nachgewiesen worden, nach 10 Jahren bei > 90 %. Die Studie von Gatenby et al. legt nahe zu vermuten, dass bei endoskopisch nachgewiesener Zylinderepithelmetaplasie stets Becherzellen zu finden sind, wenn nur genügend Biopsate genommen werden.

Auch mehrten sich Hinweise, dass das Krebsrisiko der metaplastischen Schleimhaut unabhängig vom Nachweis von Be-

cherzellen ist [58, 59]. Chandrasoma et al. gehen jedoch von einer Tumorentstehung stets in intestinaler Metaplasie aus und sehen für den von Zylinderepithel ohne intestinale Metaplasie ausgekleideten Ösophagus kein nachweisbar erhöhtes Krebsrisiko [60, 61].

Dennoch ist man geneigt, den Überlegungen von Riddell und Odze [62] zu folgen, welche vorschlagen, die Diagnose eines Barrett-Ösophagus nicht mehr auf den histologischen Nachweis von Becherzellen zu stützen. Aber bereits ohne eine derartige Definitionsänderung wird die Diagnose eines Barrett-Ösophagus endoskopisch heute zu häufig gestellt [63]. Es ist zu vermuten, dass eine derartige Definitionsänderung (Becherzellen sind für die Diagnose nicht mehr erforderlich) zu einer erheblichen Zunahme der Zahl der Barrett-Diagnosen führt mit der Konsequenz einer Abnahme der klinischen Signifikanz dieser Diagnose. Man sollte auch nicht vergessen, dass der histologische Nachweis von Becherzellen in endoskopisch suszeptierter Zylinderepithelmetaplasie die einzige Möglichkeit bietet, die Qualität der endoskopischen Einschätzung zu überprüfen. Bereits heute kann die Kosteneffizienz einer regelmäßigen endoskopischen Überwachung von Patienten mit Barrett-Ösophagus kaum als gesichert betrachtet werden [64]. Zudem führt die regelmäßige Überwachung bislang nicht zu einer signifikanten Reduktion des Mortalitätsrisikos [65]. Der „Verzicht auf die Becherzelle“ könnte mithin die endoskopische Überwachung des Barrett-Ösophagus am Ende gänzlich infrage stellen.

■ Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

■ Relevanz für die Praxis und Fragen

- Die histopathologische Diagnose der Refluxkrankheit ist möglich; sie stützt sich auf traditionelle und neue Parameter. Der histologische Nachweis einer Kardiakumukosa am gastroösophagealen Übergang ist assoziiert mit gastroösophagealem Reflux.
- Das mehrschichtige Epithel (*multilayered epithelium*) am gastroösophagealen Übergang ist ein Hybridepithel aus basalem Plattenepithel und luminalem Zylinderepithel.
- Das mehrschichtige Epithel kann Ursprung des metaplastischen Zylinderepithels und damit der metaplastischen Kardiakumukosa sein, somit Marker für gastroösophagealen Reflux und Entstehungsort des Barrett-Ösophagus.
- Der Nachweis von Becherzellen in metaplastischem Zylinderepithel am gastroösophagealen Übergang korreliert mit der Länge des Segmentes und mit der Zahl der entnommenen Biopsate.
- Bei endoskopischem Nachweis einer Zylinderepithelmetaplasie ist das Dysplasie-/Karzinomrisiko verschiedenen Untersuchungen zufolge unabhängig vom histologischen Nachweis von Becherzellen. Die Daten sind jedoch widersprüchlich und generell wird das Entartungsrisiko überschätzt.

1. Histologische Diagnose der Refluxkrankheit: Welche der aufgeführten Veränderungen ist Ausdruck einer vermehrten Plattenepithelregeneration („hyperregeneratorische Ösophagopathie“)?

- a) Verbreiterung der Basalzellagen
- b) Dilatierte Interzellularräume
- c) Intraepitheliale eosinophile Granulozyten
- d) Intraepitheliale neutrophile Granulozyten

2. Wie ist das so genannte mehrschichtige Epithel an der gastroösophagealen Grenze aufgebaut?

- a) Basal Plattenepithel, luminal Zylinderepithel
- b) Basal Zylinderepithel, luminal Plattenepithel
- c) Basal Plattenepithel, luminal intestinale Metaplasie
- d) Basal intestinale Metaplasie, luminal Plattenepithel

3. Die Kardiakumukosa ist nicht assoziiert mit

- a) der endoskopischen Diagnose einer Ösophagitis
- b) einer erhöhten Säureexposition der Ösophagusschleimhaut
- c) einer Helicobacter-Gastritis
- d) Reflux- bzw. Oberbauchsymptomen

Lösung:
siehe Impressum

Literatur:

1. Toghanian S, Johnson DA, Stålhammar NO, et al. Burden of gastro-oesophageal reflux disease in patients with persistent and intense symptoms despite proton pump inhibitor therapy: A post hoc analysis of the 2007 national health and wellness survey. *Clin Drug Investig* 2011; 31: 703–15.
2. Lagergren J, Bergström R, Lindgren A, et al. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340: 825–31.
3. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, et al.; Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1900–20.
4. Koop H, Schepp W, Müller-Lissner S, et al. Gastroösophageale Refluxkrankheit – Ergebnisse einer evidenzbasierten Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. *Z Gastroenterol* 2005; 43: 163–4.
5. Playford RJ. New British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut* 2006; 55: 442.
6. Ogiya K, Kawano T, Ito E, et al. Lower esophageal palisade vessels and the definition of Barrett's esophagus. *Dis Esophagus* 2008; 21: 645–9.
7. de Jonge PJ, van Blankenstein M, Grady WM, et al. Barrett's esophagus: epidemiology, cancer risk and implications for management. *Gut* 2014; 63: 191–202.
8. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 308–28.
9. Fiocca R, Mastracci L, Riddell R, et al. Development of consensus guidelines for the histologic recognition of microscopic esophagitis in patients with gastroesophageal reflux disease: the Esohisto project. *Hum Pathol* 2010; 41: 223–31.
10. Yerian L, Fiocca R, Mastracci L, et al. Refinement and reproducibility of histologic criteria for the assessment of microscopic lesions in patients with gastroesophageal reflux disease: the Esohisto Project. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 2656–65.
11. Dent J. Microscopic esophageal mucosal injury in nonerosive reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 4–16.
12. Zentilin P, Savarino V, Mastracci L, et al. Reassessment of the diagnostic value of histology in patients with GERD, using multiple biopsy sites and an appropriate control group. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2299–306.
13. Ismail-Beigi F, Horton PF, Pope CE. Histological consequences of gastroesophageal reflux in man. *Gastroenterology* 1970; 58: 163–74.
14. Tobey NA, Carson JL, Alkiek RA, et al. Dilated intercellular spaces: a morphological feature of acid reflux-damaged human esophageal epithelium. *Gastroenterology* 1996; 111: 1200–5.
15. Calabrese C, Fabbri A, Bortolotti M, et al. Dilated intercellular spaces as a marker of esophageal damage: comparative results in gastro-oesophageal reflux disease with and without bile reflux. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 8: 525–32.
16. Vieth M, Fiocca R, Haringsma J, et al. Radial distribution of dilated intercellular spaces of the esophageal squamous epithelium in patients with reflux disease exhibiting discrete endoscopic lesions. *Dig Dis* 2004; 22: 208–12.
17. Caviglia R, Ribolsi M, Maggiano N, et al. Dilated intercellular spaces of esophageal epithelium in nonerosive reflux disease patients with physiological esophageal acid exposure. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 543–8.
18. Winter HS, Madara JL, Stafford RJ, et al. Intraepithelial eosinophils: A new diagnostic criterion for reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1982; 83: 818–23.
19. Brown LF, Goldman H, Antonioli DA. Intraepithelial eosinophils in endoscopic biopsies of adults with reflux esophagitis. *Am J Surg Pathol* 1984; 8: 899–905.

20. Ballem CM, Fletcher HW, Mc Kenna RD. The diagnosis of oesophagitis. Am J Dig Dis 1960; 5: 88–93.
21. Geboes K, Ectors N, Vantrappen G. Inflammatory disorders of the esophagus. Hepatogastroenterology 1991; 38: 26–32.
22. Wang HH, Mangano MM, Antonioli DA. Evaluation of T-lymphocytes in esophageal mucosal biopsies. Mod Pathol 1994; 7: 55–8.
23. Mastracci L, Spaggiari P, Grillo F, et al. Microscopic esophagitis in gastro-esophageal reflux disease: individual lesions, biopsy sampling, and clinical correlations. Virchows Arch 2009; 454: 31–9.
24. Vieth M, Peitz U, Labenz J, et al. What parameters are relevant for the histological diagnosis of gastroesophageal reflux disease without Barrett's mucosa? Dig Dis 2004; 22: 196–201.
25. Vieth M, Kulig M, Leodolter A, et al. Histological effects of esomeprazole therapy on the squamous epithelium of the distal esophagus. Aliment Pharmacol Ther 2006; 23: 313–9.
26. Paull A, Trier JS, Dalton MD, et al. The histologic spectrum of Barrett's esophagus. N Engl J Med 1976; 295: 476–80.
27. Chandrasoma PT, Lokuhetty DM, Demeester TR, et al. Definition of histopathologic changes in gastroesophageal reflux disease. Am J Surg Pathol 2000; 24: 344–51.
28. Chandrasoma P, Wijetunge S, Ma Y, et al. The dilated distal esophagus: a new entity that is the pathologic basis of early gastroesophageal reflux disease. Am J Surg Pathol 2011; 35: 1873–81.
29. Marsman WA, van Sandick JW, Tytgat GN, et al. The presence and mucin histochemistry of cardiac type mucosa at the esophagogastric junction. Am J Gastroenterol 2004; 99: 212–7.
30. Lenglinger J, Ringhofer C, Eisler M, et al. Histopathology of columnar-lined esophagus in patients with gastroesophageal reflux disease. Wien Klin Wochenschr 2007; 119: 405–11.
31. Chandrasoma PT, Der R, Ma Y, et al. Histology of the gastroesophageal junction: an autopsy study. Am J Surg Pathol 2000; 24: 402–9.
32. Kilgore SP, Ormsby AH, Gramlich TL, et al. The gastric cardia: fact or fiction? Am J Gastroenterol 2000; 95: 921–4.
33. Park YS, Park HJ, Kang GH, et al. Histology of gastroesophageal junction in fetal and pediatric autopsy. Arch Pathol Lab Med 2003; 127: 451–5.
34. Sarbia M, Donner A, Gabbert HE. Histopathology of the gastroesophageal junction: a study on 36 operation specimens. Am J Surg Pathol 2002; 26: 1207–12.
35. Derdoy JJ, Bergwerk A, Cohen H, et al. The gastric cardia: to be or not to be? Am J Surg Pathol 2003; 27: 499–504.
36. Hayward J. The lower end of the oesophagus. Thorax 1961; 16: 36–41.
37. Odze RD. Unraveling the mystery of the gastroesophageal junction: a pathologist's perspective. Am J Gastroenterol 2005; 100: 1853–67.
38. Chandrasoma P, Makarewicz K, Wickramasinghe K, et al. A proposal for a new validated histological definition of the gastroesophageal junction. Hum Pathol 2006; 37: 40–7.
39. Öberg S, Peters JH, DeMeester TR, et al. Inflammation and specialized intestinal metaplasia of cardiac mucosa is a manifestation of gastroesophageal reflux disease. Ann Surg 1997; 226: 522–30.
40. Öberg S, Johansson J, Wenner J, et al. Metaplastic columnar mucosa in the cervical esophagus after esophagectomy. Ann Surg 2002; 235: 338–45.
41. Lord RV, Wickramasinghe K, Johansson JJ, et al. Cardiac mucosa in the remnant esophagus after esophagectomy is an acquired epithelium with Barrett's-like features. Surgery 2004; 136: 633–40.
42. Hamilton SR, Yardley JH. Regenerative of cardiac type mucosa and acquisition of Barrett mucosa after esophagogastric resection. Gastroenterology 1977; 72: 669–75.
43. De Hertogh G, Van Eyken P, Ectors N, et al. On the existence and location of cardiac mucosa: an autopsy study in embryos, fetuses, and infants. Gut 2003; 52: 791–6.
44. Zhou H, Greco MA, Daum F, et al. Origin of cardiac mucosa: ontogenic consideration. Pediatr Dev Pathol 2001; 4: 358–63.
45. Glickman JN, Fox V, Antonioli DA, et al. Morphology of the cardia and significance of carditis in pediatric patients. Am J Surg Pathol 2002; 26: 1032–9.
46. Robertson EV, Derakhshan MH, Wirz AA, et al. Central obesity in asymptomatic volunteers is associated with increased intra-sphincteric acid reflux and lengthening of the cardiac mucosa. Gastroenterology 2013; 145: 730–9.
47. Wiczkorek TJ, Wang HH, Antonioli DA, et al. Pathologic features of reflux and Helicobacter pylori-associated carditis: a comparative study. Am J Surg Pathol 2003; 27: 960–8.
48. Glickman JN, Spechler SJ, Souza RF, et al. Multilayered epithelium in mucosal biopsy specimens from the gastroesophageal junction region is a histologic marker of gastroesophageal reflux disease. Am J Surg Pathol 2009; 33: 818–25.
49. Boch JA, Shields HM, Antonioli DA, et al. Distribution of cytokeratin markers in Barrett's specialized columnar epithelium. Gastroenterology 1997; 112: 760–5.
50. Shields HM, Rosenberg SJ, Zwas FR, et al. Prospective evaluation of multilayered epithelium in Barrett's esophagus. Am J Gastroenterol 2001; 96: 3268–73.
51. Hahn HP, Blount PL, Ayub K, et al. Intestinal differentiation in metaplastic, nongoblet columnar epithelium in the esophagus. Am J Surg Pathol 2009; 33: 1006–15.
52. Spechler SJ. Barrett esophagus and risk of esophageal cancer: a clinical review. JAMA 2013; 310: 627–36.
53. de Jonge PJ, van Blankenstein M, Looman CW, et al. Risk of malignant progression in patients with Barrett's esophagus: a Dutch nationwide cohort study. Gut 2010; 59: 1030–6.
54. Bhat S, Coleman HG, Yousef F, et al. Risk of malignant progression in Barrett's esophagus patients: results from a large population-based study. J Natl Cancer Inst 2011; 103: 1049–57.
55. Hvid-Jensen F, Pedersen L, Drewes AM, et al. Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus. N Engl J Med 2011; 365: 1375–83.
56. Anaparthi R, Gaddam S, Kanakadandi V, et al. Association between length of Barrett's esophagus and risk of high-grade dysplasia or adenocarcinoma in patients without dysplasia. Clin Gastroenterol Hepatol 2013; 11: 1430–6.
57. Gaddam S, Singh M, Balasubramanian G, et al. Persistence of nondysplastic Barrett's esophagus identifies patients at lower risk for esophageal adenocarcinoma: results from a large multicenter cohort. Gastroenterology 2013; 145: 548–53.
58. Gatenby PA, Ramus JR, Caygill CP, et al. Relevance of the detection of intestinal metaplasia in non-dysplastic columnar-lined esophagus. Scand J Gastroenterol 2008; 43: 524–30.
59. Kelty CJ, Gough MD, Van Wyk Q, et al. Barrett's esophagus: intestinal metaplasia is not essential for cancer risk. Scand J Gastroenterol 2007; 42: 1271–4.
60. Chandrasoma P, Wickramasinghe K, Ma Y, et al. Is intestinal metaplasia a necessary precursor lesion for adenocarcinomas of the distal esophagus, gastroesophageal junction and gastric cardia? Dis Esophagus 2007; 20: 36–41.
61. Chandrasoma P, Wijetunge S, DeMeester S, et al. Columnar-lined esophagus without intestinal metaplasia has no proven risk of adenocarcinoma. Am J Surg Pathol 2012; 36: 1–7.
62. Riddell RH, Odze RD. Definition of Barrett's esophagus: time for a rethink – is intestinal metaplasia dead? Am J Gastroenterol 2009; 104: 2588–94.
63. Ganz RA, Allen JL, Leon S, et al. Barrett's esophagus is frequently overdiagnosed in clinical practice: results of the Barrett's Esophagus Endoscopic Revision (BEER) study. Gastrointest Endosc 2013 [Epub ahead of print].
64. Gordon LG, Mayne GC, Hirst NG, et al. Cost-effectiveness of endoscopic surveillance of non-dysplastic Barrett's esophagus. Gastrointest Endosc 2014; 79: 242.e6–256.e6.
65. Corley DA, Mehtani K, Quesenberry C, et al. Impact of endoscopic surveillance on mortality from Barrett's esophagus-associated esophageal adenocarcinomas. Gastroenterology 2013; 145: 312–9.

Univ.-Doz. Dr. med. Cord Langner

Geboren 1962. Studium der Humanmedizin in Hannover und Bonn, Facharztausbildung in Kassel. 2000 Wechsel an das Institut für Pathologie der Medizinischen Universität Graz. Seit 2011 Vorsitzender der Working Group of Digestive Diseases der Europäischen Gesellschaft für Pathologie. Seit 2012 Koordinator des European Network of Gastrointestinal Pathology (www.medunigraz.at/ENGIP).



Fachkurzinformation zum Inserat auf der 2. Umschlagseite und zum Text auf Seite 26 und 27:

Nexavar 200 mg – Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält 200 mg Sorafenib (als Tosilat). **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettenkern: Croscarmellose-Natrium, mikrokristalline Cellulose, Hypromellose, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat (Ph. Eur.). Tablettenüberzug: Hypromellose, Macrogol (3350), Titandioxid (E171), Eisen(III)-oxid (E 172). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antineoplastische Mittel, Protein-Kinase-Inhibitoren, ATC-Code: L01XE05. **Anwendungsgebiete:** 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 Pharma AG, 13342 Berlin, Deutschland. **Verschreibungs-/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Weitere Angaben zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

Stand der Information: 02/2013.

Medikamentöse Standardtherapie des Cholangiokarzinoms und aktuelle Arzneimittelstudien

N. Schweitzer, A. Vogel

Kurzfassung: Cholangiokarzinome sind seltene Tumoren der Leber mit schlechter Prognose. Ein großer Teil der Patienten wird entweder von Beginn an oder im späteren Verlauf der Erkrankung mit Chemotherapie behandelt. Dieser Artikel fasst neben der aktuellen medikamentösen Standardtherapie und alternativen Therapieprotokollen die aktuellen Studien zur Chemotherapie des Cholangiokarzinoms zusammen. Es werden Ergebnisse zu klassischen Chemotherapien und

neue Therapieansätze aus dem Bereich der zielgerichteten molekularen Therapie diskutiert.

Schlüsselwörter: Cholangiokarzinom, Gallenwegstumoren, Gemcitabin, Chemotherapie, molekulare Therapie

Summary: Standard Drug Therapy and Ongoing Trials for Cholangiocarcinoma Treatment. Cholangiocarcinomas are rare tumors of

the liver with poor prognosis. Most patients receive chemotherapy during the course of the disease. This review summarizes standard medical treatment and effective treatment alternatives. Ongoing studies include conventional chemotherapy and targeted therapies. **J Gastroenterol Hepatol Erkr 2014; 12 (1): 11–7.**

Key words: cholangiocarcinoma, biliary tract cancer, chemotherapy, gemcitabine, targeted therapy

■ Einleitung

Cholangiokarzinome sind nach hepatozellulären Karzinomen die zweithäufigsten primären Lebertumoren. Insgesamt ist das Cholangiokarzinom eine seltene Erkrankung, aber die Inzidenz in den westlichen Ländern ist steigend und beträgt aktuell bis zu 1/100.000 [1–3]. Man unterscheidet intrahepatische von extrahepatischen Cholangiokarzinomen, daneben werden Gallenblasenkarzinome zu den Cholangiokarzinomen gezählt. Einzige kurative Therapie ist die Operation, wobei auch nach radikaler Resektion die Rezidivhäufigkeit hoch und die Langzeitprognose schlecht ist [4]. Hinzu kommt, dass bei einem großen Teil der Patienten bei Erstdiagnose bereits intra- oder extrahepatische Metastasen vorliegen oder der Tumor lokal fortgeschritten und deshalb häufig irresektabel ist. Auch von den Patienten, die primär operabel erscheinen, stellen sich intraoperativ ca. 35 % als inoperabel heraus [eigene Daten], sodass bei Erstdiagnose letztlich nur 25–35 % resektabel sind [5, 6]. Die Lebertransplantation als kurative Therapie ist bisher kein Standardverfahren zur Therapie des Cholangiokarzinoms, hat aber bei ausgewählten Patienten und neoadjuvanter Radiochemotherapie erfolgversprechende Überlebensraten gezeigt [7]. Ein großes Problem stellt die Organknappheit dar und die Listung zur Lebertransplantation ist bisher seltenen Ausnahmen vorbehalten.

Dies hat zur Folge, dass bei einem Großteil der Patienten mit Cholangiokarzinom palliative Therapieansätze zur Anwendung kommen. Auch wenn es aufgrund der geringen Prävalenz nur wenige Phase-III-Studien gibt und Cholangiokarzinome als wenig chemosensibel gelten [8–10], ist die Rolle der Chemotherapie am besten evidenzbasiert und hat einen festen Stellenwert in der palliativen Behandlung. Weitere Therapieansätze mit kleineren publizierten Fallzahlen und individueller Indikation sind die alleinige oder mit Chemotherapie kombinierte

Bestrahlung, lokoregionäre Therapien, wie die transarterielle Chemotherapie, und lokalablativ Verfahren, wie die photodynamische Therapie oder die intraduktale Radiofrequenzablation [11–17].

Neben der tumorspezifischen Therapie kommt der endoskopischen oder perkutanen Gallenwegdrainage zur Therapie/Prävention von Stenosen oder Verschlüssen von Gallenwegen besondere Bedeutung zu. Sie reduziert die Morbidität und Mortalität und verbessert die Lebensqualität durch Reduktion von Cholangitiden und Juckreiz und stellt damit auch eine wesentliche Voraussetzung für die Umsetzung von palliativen Therapiekonzepten dar [18–20]. In der palliativen Situation wird häufig die Anlage eines Metallstents favorisiert, um den bei Kunststoffstents regelmäßig erforderlichen Stentwechsel zu vermeiden [21].

■ Neoadjuvante Chemotherapie

Eine neoadjuvante Chemotherapie ist bislang kein etabliertes Therapiekonzept bei Gallenwegskarzinomen. In Einzelfällen kann allerdings bei primärer Inoperabilität und gutem Ansprechen auf eine Chemotherapie durch ein „Downsizing“ eine sekundäre Operabilität erreicht werden [7, 22].

■ Adjuvante/Additive Therapie

In den bislang publizierten retrospektiven Studien, die das Überleben nach kurativer Resektion untersuchen, liegt das 5-Jahres-Überleben bei nur 25–40 % [6, 16, 23–26]. Analog zu anderen Tumoren im Gastrointestinaltrakt stellt sich daher auch bei Gallenwegstumoren die Frage, ob durch eine kombinierte multimodale Therapie das Überleben der Patienten verbessert werden kann. Für den Vorteil einer adjuvanten Chemotherapie gibt es allerdings zum jetzigen Zeitpunkt keine überzeugenden Studien oder retrospektiven Fallserien. Eine randomisierte Phase-III-Studie zur adjuvanten Chemotherapie bei pankreatikobiliären Tumoren zeigte einen positiven Effekt einer postoperativen Chemotherapie mit Mitomycin C und 5-Fluorouracil (5-FU) bei Patienten mit Gallenblasenkarzinom nach nichtkurativer Resektion (Subgruppenanaly-

Eingelangt am 13. Mai 2013; angenommen nach Revision am 11. September 2013; Pre-Publishing Online am 18. November 2013

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

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. Arndt Vogel, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover, D-30625 Hannover, Carl-Neuberg-Straße 1; E-Mail: vogel.arndt@mh-hannover.de

se). In derselben Studie zeigte sich kein Vorteil einer adjuvanten Chemotherapie bei Gallenwegstumoren und papillären Tumoren [27]. In der ESPAC-3-Studie, einer randomisierten Phase-III-Studie für periampulläre Karzinome, wurden 5-FU + Folinsäure (FS) oder Gemcitabin als adjuvante Therapie mit der alleinigen Beobachtung verglichen [28]. Es zeigte sich in der primären Analyse kein signifikantes Überleben im Chemotherapiearm. Unter Berücksichtigung prognostischer Parameter wie Differenzierungsgrad und Lymphknotenbefall war der Unterschied signifikant mit besseren Ergebnissen für Gemcitabin.

Aktuell wird in der randomisierten Phase-III-AIO-Studie ACTICCA-1 in Deutschland die Wirksamkeit einer adjuvanten Chemotherapie mit Gemcitabin + Cisplatin untersucht. Zeitgleich wird in einer französischen Phase-III-Studie (FNCLCC-PRODIGE-12, NCT01313377) GEMOX (Gemitabin + Oxaliplatin) und in einer britischen Phase-III-Studie Capecitabin mit der alleinigen Beobachtung nach kurativer Resektion verglichen (NCT00363584). Der Frage nach einer adjuvanten Chemotherapie mit Gemcitabin nach Lebertransplantation bei Cholangiokarzinom (Patienten mit oder ohne PSC) wird in der randomisierten Pro-Duct-Studie (EudraCT-Nummer 201-020 480-21) nachgegangen. In dieser Studie werden 45 selektionierte Patienten mit Klatskin-Tumoren lebertransplantiert und anschließend 2:1 randomisiert.

Auch die Rolle der adjuvanten Bestrahlung oder kombinierten Radiochemotherapie ist bislang nicht klar definiert. Eine prospektive Studie zeigte keinen Vorteil einer postoperativen Bestrahlung bei extrahepatischen Cholangiokarzinomen [29] und eine weitere prospektive randomisierte Studie (EORTC-Studie) zum Pankreaskarzinom und periampullären Karzinom konnte keinen Überlebensvorteil nach adjuvanter Radiochemotherapie zeigen [30]. Zu dem gleichen Ergebnis kamen 2 retrospektive Studien [31, 32], u. a. eine Studie, in der 1491 Patienten mit extrahepatischem Cholangiokarzinom aus dem „Surveillance, Epidemiology, and End Results“- (SEER-) Programm untersucht wurden, davon 473 mit adjuvanter Radiotherapie [32]. Mehrere retrospektive Studien zeigten wiederum eine Verbesserung des Überlebens nach adjuvanter Radiotherapie [25, 33–36]. Diese konnte dann in einer Metaanalyse von 10 Kohortenstudien insbesondere für extrahepatische Cholangiokarzinome mit einer Hazard Ratio (HR) von 0,67 bestätigt werden [37]. In diesen Studien wurden häufig Patienten mit R1-Resektion und/oder Lymphknotenbefall eingeschlossen. Aktuell wird nur in 2 1-armigen Phase-II-Studien die Wirksamkeit einer kombinierten Radiochemotherapie untersucht (Gemitabin, Capecitabin und Radiotherapie, NCT00789958; Gemcitabin, Docetaxel und Radiotherapie + 5-FU, NCT00660699).

Zusammenfassend gibt es derzeit keine Empfehlung für eine adjuvante Therapie bei Cholangiokarzinomen. Insbesondere die aktuellen Phase-III-Studien werden demnächst zur Klärung der Frage nach einer adjuvanten Chemotherapie beitragen.

■ Palliative Chemotherapie

Aktuelle Standardtherapie in der Erstlinie

Lange Zeit war die Monotherapie mit Gemcitabin Standard in der Behandlung der fortgeschrittenen Cholangiokarzinome,

ohne dass je die Wirksamkeit in einer randomisierten Phase-III-Studie nachgewiesen worden wäre. In der 2010 veröffentlichten ABC-02-Studie, einer Phase-III-Studie mit 410 Patienten, wurde die Therapie mit Gemcitabin als Monotherapie mit einer Therapie mit Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin verglichen. Es wurden lokal fortgeschrittene und metastasierte Tumoren (intra- oder extrahepatisch, Gallenblasenkarzinom, Papillenkarcinom) eingeschlossen. Das mediane Überleben war in der Gemcitabin+Cisplatin-Gruppe signifikant länger als in der Gemcitabin-Monogruppe (11,7 vs. 8,1 Monate, HR: 0,64; 95%-Konfidenzintervall [CI]: 0,52–0,8; $p < 0,001$) ohne eine deutliche Zunahme der Toxizität [38]. Zu ähnlichen Ergebnissen kam eine japanische randomisierte Phase-II-Studie [39] und eine gepoolte Analyse klinischer Studien [40]. Die Kombinationstherapie mit Gemcitabin und Cisplatin gilt daher heute als Standardtherapie des nichtresektablen Cholangiokarzinoms in der Erstlinientherapie.

Wenn Kontraindikationen für eine Therapie mit Cisplatin bestehen, z. B. eine eingeschränkte Nierenfunktion, kann alternativ zu Cisplatin eine Therapie mit Oxaliplatin eingesetzt werden. Die Kombination Gemcitabin plus Oxaliplatin wurde in mehreren Phase-II-Studien untersucht und zeigte ebenfalls Effektivität (Gesamtüberleben [OS] 8,3–11 Monate) und Sicherheit [41–45]. Eine randomisierte Phase-III-Studie zum Gallenblasenkarzinom wies eine bessere Wirksamkeit von GEMOX im Vergleich zu rein supportiver Therapie oder 5-FU/FS nach ($n = 81$, OS 9,5 vs. 4,5 vs. 4,5 Monate; $p = 0,039$) [46]. In kleineren Studien haben Carboplatin [47, 48], Mitomycin C [49] und Docetaxel [50] ebenfalls eine gewisse Effektivität in Kombination mit Gemcitabin mit Ansprechraten von 31–36,7 %, 20 % bzw. 18,6 % gezeigt. Eine Monotherapie mit Gemcitabin erscheint allerdings weiterhin sinnvoll bei älteren oder komorbiden Patienten bzw. wenn der Performancestatus keine aggressive Therapie erlaubt, insbesondere da die Therapie mit Gemcitabin beim fortgeschrittenen Gallenwegskarzinom im Vergleich zur rein supportiven Therapie eine bessere Symptomkontrolle erlaubt [51].

Neben der Gemcitabin-basierten Chemotherapie haben sich Fluoropyrimidine, als Monotherapie oder kombiniert mit verschiedenen Substanzen, als wirksam bei Gallenwegstumoren gezeigt [52]. Die Kombinationen Gemcitabin und 5-FU [53–55] bzw. Gemcitabin und Capecitabin [56, 57] zeigten in Phase-II-Studien Ansprechraten von 9,5–33 % und 31–32 %. In der 2005 veröffentlichten Phase-III-Studie wurde Epirubicin, Cisplatin und infusionales 5-FU (ECF) mit 5-FU, Etoposid und Leucovorin (FELV) in der Erstlinientherapie verglichen ($n = 54$) [58]. Das mediane OS für ECF war 9,02 Monate (95%-CI: 6,46–11,51) und für FELV 12,03 Monate (95%-CI: 9,3–14,7); $p = 0,2059$). Die Ansprechraten waren in beiden Armen ähnlich (ECF 19,2 %, FELV 15 %) bei geringerer Toxizität von ECF. In einer randomisierten Phase-II-Studie wurde Mitomycin C + Capecitabin mit Mitomycin C + Gemcitabin verglichen. Mitomycin C + Capecitabin war tendenziell wirksamer mit einem medianen Gesamtüberleben von 9,25 vs. 6,7 Monaten [49]. Cisplatin [59–63], Carboplatin [64] und Oxaliplatin [65] wurden ebenfalls mit 5-FU und Capecitabin kombiniert. Es konnten Ansprechraten von 19–42,9 % erreicht werden [52]. Neben den genannten Substanzen wird aktuell Irinotecan in einer Kombinationschemotherapie geprüft, u. a. analog zum

Pankreaskarzinom mit 5-FU, FS und Oxaliplatin (FOLFIRINOX). Einarmige Phase-II-Studien hierzu laufen in Korea (NCT01494363) und den USA (NCT01643499). Es sind v. a. weitere randomisierte Phase-III-Studien notwendig, um bei optimalem Toxizitätsprofil die wirksamste Kombination zu ermitteln. In der einzigen derzeitigen Phase-III-Studie wird GEMOX vs. XELOX geprüft (Korea, NCT01470443).

Neue medikamentöse Therapieansätze

Wie auch in anderen Tumorentitäten wird aktuell die Wirkung von so genannten „small molecules“ oder auch zielgerichteten Therapien, „targeted therapies“, in vielen Studien und mit verschiedenen Ansatzpunkten/Zielstrukturen untersucht (Abb. 1). Bisher ist noch keine Substanz aus dieser Gruppe für die Therapie des Cholangiokarzinoms zugelassen.

Derzeit am besten untersucht ist die EGFR-Inhibition. Eine EGFR-Expression ist in Cholangiokarzinomen häufig, eine Überexpression jedoch nur bei 5–32 % beschrieben [66–68] und häufiger in intrahepatischen Cholangiokarzinomen. Im Gegensatz zum Pankreaskarzinom ist eine KRAS-Mutation (die für eine Resistenz gegenüber EGFR-Antikörpern spricht)

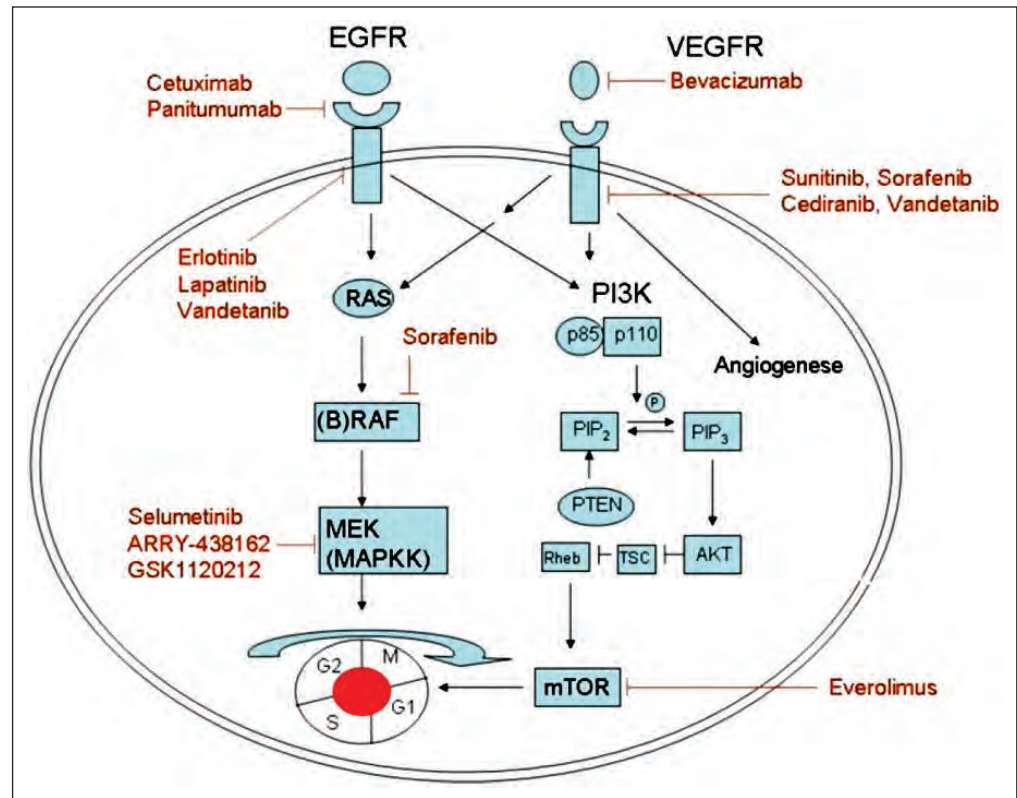


Abbildung 1: Signalwege und Angriffspunkte der molekularen Therapien beim Cholangiokarzinom. Erstellt nach Daten aus [65].
EGFR: epidermal growth factor receptor; **VEGFR:** vascular endothelial growth factor receptor; **RAS:** rat sarcoma protein; **PI3K:** Phosphatidylinositol-3-Kinase; **BRF:** v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1; **PIP2:** Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphat, **PIP3:** Phosphatidylinositol-3,4,5-Triphosphat; **MEK:** mitogen-activated protein kinase/extracellular-signal regulated kinase; **PTEN:** phosphatase and tensin homolog; **Rheb:** RAS homolog enriched in brain; **TSC:** tuberous sclerosis complex; **AKT:** protein kinase B; **mTOR:** mammalian target of rapamycin.

bei Cholangiokarzinomen deutlich seltener vorhanden. Die bisher verfügbaren Daten zum Einsatz von EGFR-Antikörpern lassen zumindest bei einem Teil der Patienten eine Wirksamkeit vermuten. In der 1-armigen Studie von Grünberger et al. wurden unter dem chimären EGFR-Antikörper Cetuximab in Kombination mit GEMOX Ansprechraten von 63 % erreicht mit einer Komplettremission bei 3 Patienten und einer sekundären Resektabilität von fast 30 % [69]. In dieser Studie war

Tabelle 1: Aktuelle Studien zur Prüfung zielgerichteter Therapien. Mod. nach [71].

Substanzen	Studientyp	Land	NCT-Nummer
GEMOX ± Cetuximab	Phase II, randomisiert	Taiwan	01267344
Gemcitabin + Cetuximab (ECHO, abgeschlossen)	Phase II, 1-armig	Belgien	00747097
GEMOX ± Cetuximab (BINGO, abgeschlossen)	Phase II, randomisiert	Frankreich	00552149
Gemcitabin/Cisplatin ± Panitumumab (PICCA), KRAS WT	Phase II, randomisiert	Deutschland	01320254
GEMOX + Panitumumab (KRAS WT), abgeschlossen	Phase II, 1-armig	USA	01308840
GEMOX ± Panitumumab (Vecti-BIL), Kras WT	Phase II, randomisiert	Italien	01389414
Gemcitabin/Irinotecan + Panitumumab	Phase II, 1-armig	USA	00948935
GEMOX/Capecitabin ± Panitumumab	Phase II, randomisiert	Dänemark	00779454
GEMOX ± Erlotinib	Phase III, randomisiert	Korea	01149122
GEMOX + Erlotinib	Phase Ib, 1-armig	USA	00987766
Erlotinib + Cetuximab	Phase I, 1-armig	USA	00397384
Erlotinib + Sorafenib	Phase II, 1-armig	USA	01093222
GSK1120212, GSK1120212 + Gemcitabin	Phase I	Japan	01324258
ARRY-438162, abgeschlossen	Phase II, 1-armig	USA	01308840
Gemcitabin/Cisplatin + Selumetinib	Phase I/II, 1-armig	UK	01242605
Gemcitabin/Cisplatin + MEK162	Phase I/II, 1-armig	USA	01828034
Gemcitabin/Capecitabin + Bevacizumab	Phase II, 1-armig	USA	01007552
Gemcitabin/Cisplatin ± Cediranib	Phase II, randomisiert	UK	00939848
GEMOX + Sorafenib	Phase I/II, 1-armig	USA	00955721
Gemcitabin + Sorafenib, abgeschlossen	Phase II, randomisiert	Deutschland	00661830
Gemcitabin ± Vandetanib	Phase II, randomisiert	Italien	00753675
Gemcitabin + Pazopanib	Phase II, 1-armig	Griechenland	EudraCT: 2012-001705-24

GEMOX: Gemcitabin und Oxaliplatin; MEK: mitogen-activated protein kinase/extracellular-signal regulated kinase; VEGF: vascular endothelial growth factor

eine KRAS-Mutation kein Ausschlusskriterium. In einer kleineren Studie mit 9 Patienten in der Zweitlinientherapie mit GEMOX + Cetuximab nach GEMOX-Versagen hatte 1 Patient eine Komplettremission, 1 Patient ein objektives Ansprechen nach RECIST und 1 Patient eine Tumorstabilität nach 6 Monaten [70]. Enttäuschend waren diesbezüglich allerdings die Ergebnisse der randomisierten Phase-II-BINGO-Studie, die als Abstract auf dem ASCO 2012 vorgestellt wurden. In dieser Studie wurden in Kooperation der AIO mit einer französischen Studiengruppe 150 Patienten mit GEMOX ± Cetuximab behandelt. Leider konnte in dieser Studie kein Nutzen für eine Intensivierung der Therapie des CCC durch die Hinzunahme von Cetuximab zu der Kombination GEMOX nachgewiesen werden. Ergebnisse einer weiteren randomisierten Studie mit GEMOX ± Cetuximab aus Taiwan müssen noch abgewartet werden (Tab. 1). Möglicherweise bewirkt eine KRAS-Mutation beim CCC analog dem Kolonkarzinom eine Therapieresistenz für die EGFR-gerichteten Therapien, so dass derzeit in Deutschland die Wirksamkeit des EGFR-Antikörpers Panitumumab nur bei KRAS-WT-Patienten in der AIO-Phase-II-Studie in der Kombination mit Gemcitabin + Cisplatin (PICCA-Studie) untersucht wird. Weitere Phase-II-Studien mit Panitumumab rekrutieren derzeit in Italien mit GEMOX (VectiBIL-Studie) und in Dänemark mit GEMOX und Capecitabin (Tab. 1). Bisher gibt es Ergebnisse aus einer 1-armigen Phase-II-Studie mit Panitumumab in Kombination mit GEMOX und Capecitabin bei KRAS-Wildtyp-Patienten. Es wurde eine Response-Rate von 33 % und eine Tumorkontrolle bei 86 % der Patienten erreicht. Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) lag bei 8,3 Monaten [72].

Der Tyrosinkinaseinhibitor Erlotinib, der ebenfalls EGFR-vermittelte Signalwege inhibiert, wird aktuell in der Therapie des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms und des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms eingesetzt. Bei Patienten mit Gallenwegskarzinom, Gallenblasenkarzinom oder papillärem Karzinom wurde in einer kürzlich publizierten Studie die Wirksamkeit in der Kombination mit GEMOX in einer Phase-III-Studie untersucht. Die zusätzliche Therapie mit Erlotinib brachte in der Gesamtgruppe keinen zusätzlichen Überlebensvorteil. In der Subgruppenanalyse zeigte sich allerdings in der Gruppe mit Gallenwegstumoren ein verlängertes progressionsfreies Überleben, wenn zusätzlich Erlotinib verabreicht wurde (PFS 5,9 vs. 3,0 Monate; HR 0,73; CI: 0,53–1,0) [73]. In Zukunft werden weitere Studienergebnisse zu Erlotinib erwartet, u. a. auch in Kombination mit Cetuximab und dem Multikinaseinhibitor Sorafenib (Tab. 1). Bisher ist nicht klar, ob eine Überexpression von EGFR Voraussetzung für eine Wirksamkeit von Erlotinib ist. Erlotinib wurde auch mit dem VEGF-Antikörper Bevacizumab getestet. Bei tolerabler Toxizität konnten unter diesem Angiogenesehemmer Ansprechraten von 12 % gezeigt werden. Eine Tumorkontrolle gelang bei weiteren 51 % der Patienten. Das PFS betrug 4,4 Monate und das OS 9,9 Monate [74]. Bevacizumab war auch in Kombination mit GEMOX effektiv (PFS 7 Monate) [75]. Ein weiterer VEGF-Inhibitor, Cediranib, wird aktuell in einer randomisierten Studie in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin untersucht (Tab. 1).

Sorafenib, bisher zugelassen in der Therapie des Nierenzellkarzinoms und des HCC, zeigte in der Monotherapie keine nennenswerte Anti-Tumoraktivität [76, 77]. Die erste Aus-

wertung der randomisierten AIO-GEMSO-Studie, in der die Kombination von Sorafenib mit Gemcitabin bei > 90 Patienten untersucht wurde, zeigte ebenfalls keine signifikante Anti-Tumoraktivität von Sorafenib bei Cholangiokarzinomen [78]. Aktuelle Studien untersuchen Sorafenib in Kombination mit GEMOX, Cisplatin und Erlotinib (Tab. 1).

Sunitinib, ebenfalls ein Multikinaseinhibitor, wurde in der Zweitlinie eingesetzt. Das PFS betrug 1,7 Monate und die Ansprechraten war 8,9 % [79]. Außer Sorafenib und Sunitinib werden die Multikinaseinhibitoren Pazopanib und Vandetanib getestet (Tab. 1). Seit Kurzem sind Inhibitoren eines weiteren Zielproteins, der „mitogen-activated ERK kinase“ (MEK), verfügbar. MEK spielt eine wichtige Rolle im RAS/RAS/MEK/ERK-Signalweg, der in vielen Tumoren aktiviert ist. Der MEK1/2-Inhibitor Selumetinib wurde erstmals auch bei Patienten mit metastasiertem Cholangiokarzinom getestet und zeigte in der Monotherapie Ansprechraten von 12 %, ein PFS von 3,7 Monaten sowie ein OS von 9,8 Monaten [80]. Weiterführende Studien mit verschiedenen MEK-Inhibitoren in Kombination mit Gemcitabin ± Cisplatin werden derzeit durchgeführt (Tab. 1).

■ Zweitlinientherapie

Für den Einsatz einer Zweitlinientherapie gibt es aktuell keine eindeutige Evidenzlage. Randomisierte Studien liegen nicht vor. Es gibt vereinzelte Phase-II-Studien mit wenigen Patienten, die z. B. Gemcitabin nach 5-FU-Versagen [81], Gemcitabin + Cisplatin nach Versagen von Gemcitabin und S1 [82] oder Sunitinib [79] als Zweitlinientherapie getestet haben. Es wurden nur geringe Ansprechraten von 0–8,9 % und ein progressionsfreies Überleben von 1,6–3,6 Monaten berichtet. Eine retrospektive Analyse untersuchte die Anwendung verschiedener Chemotherapiekombinationen nach Versagen von Gemcitabin als Monotherapie und zeigte ein besseres Überleben im Vergleich zu einer rein supportiven Therapie [83]. Erste randomisierte Studien werden folgen, wie eine Studie, die Capecitabin mit Capecitabin + Mitomycin C in der Zweitlinientherapie vergleicht (NCT01530503). Eine weitere, nicht randomisierte Studie untersucht den mTOR-Inhibitor Everolimus (EudraCT Number: 2008-007152-94). Wie aus der genannten retrospektiven Studie ersichtlich, ist es trotz unzureichender Evidenz in der Praxis nicht unüblich, Patienten mit einem guten Performancestatus und Therapiewunsch eine Zweitlinientherapie anzubieten. Praktikabel erscheint in dem Fall ein Wechsel auf zuvor nicht verwendete und gut verträgliche Substanzen, z. B. nach Standard-Erstlinientherapie mit Gemcitabin + Cisplatin ein Wechsel auf eine 5-FU-basierte Therapie.

■ Fazit

Zusammenfassend gibt es bislang nur 2 Phase-III-Studien, die einen klinischen Nutzen einer Chemotherapie bei Cholangiokarzinomen gezeigt haben. Basierend auf diesen Studien ist die platinhaltige Kombinationstherapie mit Gemcitabin Standard für Patienten in gutem Allgemeinzustand. Im Bereich der palliativen Chemotherapie sind in naher Zukunft v. a. Resultate aus Studien mit den „small molecules“, d. h. Tyrosinkinase-

inhibitoren und Antikörpern, zu erwarten [71]. Noch mehr als bei der konventionellen Chemotherapie wird bei der Therapie mit diesen neuen Substanzen die Heterogenität der Cholangiokarzinome eine Herausforderung sein. Wie auch in anderen Tumorentitäten wird durch deren Einsatz eine Individualisierung der Therapie anhand von molekularen Markern wie Genexpressionsmustern und Mutationen ein wichtiges Ziel sein. Im Bereich der adjuvanten Therapie werden die derzeit laufenden Phase-III-Studien die Antworten auf Fragen zur Effektivität einer Chemotherapie nach chirurgischer Resektion liefern.

Patienten mit Cholangiokarzinomen sollten wenn möglich in Studien eingeschlossen werden, um in Zukunft eine bessere Evidenz für die Therapiestrategie dieses seltenen Tumors zu erreichen.

■ Relevanz für die Praxis und Fragen

- In der palliativen Situation ist die Kombinationstherapie mit Gemcitabin und Cisplatin die Standardtherapie in der Erstlinie beim Cholangiokarzinom.
- Der Stellenwert einer adjuvanten Chemotherapie wird zurzeit in randomisierten Studien untersucht.
- Evidenzbasierte Empfehlungen zur Zweitlinientherapie sind derzeit nicht verfügbar.
- Molekulare Therapien wie der EGFR-Antikörper Cetuximab werden aktuell intensiv in Studien untersucht.

1. Worauf begründet sich die Tatsache, dass die Kombinationschemotherapie aus Gemcitabin und Cisplatin Standardtherapie in der palliativen Situation ist?

- a) Die ABC-02-Studie (Phase-III-Studie, Valle J et al. *N Engl J Med* 2010) zeigte eine Verbesserung des Überlebens unter der Therapie mit Gemcitabin + Cisplatin vs. Gemcitabin alleine.
- b) Die ESPAC-3-Studie, eine randomisierte Phase-III-Studie, zeigte einen Überlebensvorteil von Gemcitabin und Cisplatin in der palliativen Situation.
- c) Es gibt keine randomisierten Studien. Diese Therapie wird aufgrund langer Erfahrungen und Expertenmeinungen empfohlen.
- d) Gemcitabin und Cisplatin werden nicht standardmäßig eingesetzt.

2. Welche Unterschiede/Gemeinsamkeiten gibt es zu der Therapie des Pankreaskarzinoms?

- a) Die palliative Therapie des Pankreaskarzinoms und des Cholangiokarzinoms stimmen überein. Eine adjuvante Therapie ist aber nur beim Pankreaskarzinom indiziert.
- b) Beim Pankreaskarzinom ist eine adjuvante Therapie mit Gemcitabin ein fest etabliertes Therapiekonzept. Bei Cholangiokarzinomen wird eine adjuvante Chemotherapie nicht regelhaft durchgeführt.
- c) Erlotinib ist sowohl für die Therapie des Pankreaskarzinoms als auch für die Therapie von Gallenwegskarzinomen zugelassen.
- d) Die Therapie nach dem FOLFIRINOX-Schema wird nur bei Gallenwegskarzinomen eingesetzt.

3. In Zukunft könnten zielgerichtete Therapien eine Rolle in der Therapie des Cholangiokarzinoms spielen. Welche Substanz wird bisher nicht beim Cholangiokarzinom getestet?

- a) Selumetinib
- b) Cetuximab
- c) Panitumumab
- d) Bevacizumab
- e) Imatinib

Lösung:
siehe Impressum

■ Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Literatur:

1. Alvaro D, Crocetti E, Ferretti S, et al. Descriptive epidemiology of cholangiocarcinoma in Italy. *Dig Liver Dis* 2010; 42: 490–5.
2. Shaib YH, Davila JA, McGlynn K, et al. Rising incidence of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a true increase? *J Hepatol* 2004; 40: 472–7.
3. West J, Wood H, Logan RF, et al. Trends in the incidence of primary liver and biliary tract cancers in England and Wales 1971–2001. *Br J Cancer* 2006; 94: 1751–8.
4. Wang Y, Li J, Xia Y, et al. Prognostic nomogram for intrahepatic cholangiocarcinoma after partial hepatectomy. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1188–95.
5. Burke EC, Jarnagin WR, Hochwald SN, et al. Hilar cholangiocarcinoma: patterns of spread, the importance of hepatic resection for curative operation, and a presurgical clinical staging system. *Ann Surg* 1998; 228: 385–94.
6. Fong Y, Jarnagin W, Blumgart LH. Gallbladder cancer: comparison of patients presenting initially for definitive operation with those presenting after prior noncurative intervention. *Ann Surg* 2000; 232: 557–69.
7. Darwish MS, Kim WR, Harnois DM, et al. Efficacy of neoadjuvant chemoradiation, followed by liver transplantation, for perihilar cholangiocarcinoma at 12 US centers. *Gastroenterology* 2012; 143: 88–98.
8. Khan SA, Thomas HC, Davidson BR, et al. Cholangiocarcinoma. *Lancet* 2005; 366: 1303–14.
9. Shimada M, Takenaka K, Kawahara N, et al. Chemosensitivity in primary liver cancers: evaluation of the correlation between chemosensitivity and clinicopathological factors. *Hepatogastroenterology* 1996; 43: 1159–64.
10. Hou YJ, Dong LW, Tan YX, et al. Inhibition of active autophagy induces apoptosis and increases chemosensitivity in cholangiocarcinoma. *Lab Invest* 2011; 91: 1146–57.
11. Dumoulin FL, Gerhardt T, Fuchs S, et al. Phase II study of photodynamic therapy and metal stent as palliative treatment for nonresectable hilar cholangiocarcinoma. *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 860–7.
12. Figueroa-Barojas P, Bakhru MR, Habib NA, et al. Safety and efficacy of radiofrequency ablation in the management of unresectable bile duct and pancreatic cancer: a novel palliation technique. *J Oncol* 2013; 2013: 910897.
13. Kuhlmann JB, Euringer W, Spangenberg HC, et al. Treatment of unresectable cholangiocarcinoma: conventional transarterial chemoembolization compared with drug eluting bead-transarterial chemoembolization and systemic chemotherapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24: 437–43.
14. Lee TY, Cheon YK, Shim CS. Current status of photodynamic therapy for bile duct cancer. *Clin Endosc* 2013; 46: 38–44.
15. Ortner ME, Caca K, Berr F, et al. Successful photodynamic therapy for nonresectable cholangiocarcinoma: a randomized prospective study. *Gastroenterology* 2003; 125: 1355–63.
16. Scheuermann U, Kathes JM, Heise M, et al. Comparison of resection and transarterial chemoembolization in the treatment of advanced intrahepatic cholangiocarcinoma – a single-center experience. *Eur J Surg Oncol* 2013; 39: 593–600.
17. Schoppmeyer K, Miethe S, Wiedmann M, et al. Radiochemotherapy followed by gemcitabine and capecitabine in extrahepatic bile duct cancer: a phase I/II trial. *Am J Clin Oncol* 2006; 29: 576–82.
18. Iacono C, Ruzzenente A, Campagnaro T, et al. Role of preoperative biliary drainage in jaundiced patients who are candidates for pancreatoduodenectomy or hepatic resection: highlights and drawbacks. *Ann Surg* 2013; 257: 191–204.
19. Shepherd HA, Royle G, Ross AP, et al. Endoscopic biliary endoprosthesis in the palliation of malignant obstruction of the distal common bile duct: a randomized trial. *Br J Surg* 1988; 75: 1166–8.
20. Smith AC, Dowsett JF, Russell RC, et al. Randomised trial of endoscopic stenting versus surgical bypass in malignant low bile duct obstruction. *Lancet* 1994; 344: 1655–60.
21. Cipolletta L, Rotondano G, Marmo R, et al. Endoscopic palliation of malignant obstructive jaundice: an evidence-based review. *Dig Liver Dis* 2007; 39: 375–88.
22. Samuel M, Chow PK, Chan Shih-Yen E, et al. Neoadjuvant and adjuvant therapy for surgical resection of hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (1): CD001199.
23. Dhanasekaran R, Hemming AW, Zendejas I, et al. Treatment outcomes and prognostic factors of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Oncol Rep* 2013; 29: 1259–67.
24. Jegatheeswaran S, Sheen AJ, Siriwardena AK. Contemporary management of perihilar cholangiocarcinoma in a nontransplant

hepatopancreatobiliary center. Eur J Gastroenterol Hepatol 2013; 25: 1099–104.

25. Schoenthaler R, Phillips TL, Castro J, et al. Carcinoma of the extrahepatic bile ducts. The University of California at San Francisco experience. Ann Surg 1994; 219: 267–74.

26. Song SC, Choi DW, Kow AW, et al. Surgical outcomes of 230 resected hilar cholangiocarcinoma in a single centre. ANZ J Surg 2013; 83: 268–74.

27. Takada T, Amano H, Yasuda H, et al. Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicenter prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma. Cancer 2002; 95: 1685–95.

28. Neoptolemos JP, Moore MJ, Cox TF, et al. Effect of adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid or gemcitabine vs observation on survival in patients with resected periampullary adenocarcinoma: the ESPAC-3 periampullary cancer randomized trial. JAMA 2012; 308: 147–56.

29. Pitt HA, Nakeeb A, Abrams RA, et al. Perihilar cholangiocarcinoma. Postoperative radiotherapy does not improve survival. Ann Surg 1995; 221: 788–97.

30. Smeenk HG, van Eijck CH, Hop WC, et al. Long-term survival and metastatic pattern of pancreatic and periampullary cancer after adjuvant chemoradiation or observation: long-term results of EORTC trial 40891. Ann Surg 2007; 246: 734–40.

31. Cameron JL, Pitt HA, Zinner MJ, et al. Management of proximal cholangiocarcinomas by surgical resection and radiotherapy. Am J Surg 1990; 159: 91–7.

32. Vern-Gross TZ, Shivnani AT, Chen K, et al. Survival outcomes in resected extrahepatic cholangiocarcinoma: effect of adjuvant radiotherapy in a surveillance, epidemiology, and end results analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011; 81: 189–98.

33. Heron DE, Stein DE, Eschelman DJ, et al. Cholangiocarcinoma: the impact of tumor location and treatment strategy on outcome. Am J Clin Oncol 2003; 26: 422–8.

34. Cheng Q, Luo X, Zhang B, et al. Predictive factors for prognosis of hilar cholangiocarcinoma: postresection radiotherapy improves survival. Eur J Surg Oncol 2007; 33: 202–7.

35. Gerhards MF, van Gulik TM, Gonzalez GD, et al. Results of postoperative radiotherapy for resectable hilar cholangiocarcinoma. World J Surg 2003; 27: 173–9.

36. Shinohara ET, Mitra N, Guo M, et al. Radiotherapy is associated with improved survival in adjuvant and palliative treatment of extrahepatic cholangiocarcinomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009; 74: 1191–8.

37. Bonet BM, Allal AS, Gich I, et al. Is adjuvant radiotherapy needed after curative resection of extrahepatic biliary tract cancers? A systematic review with a meta-analysis of observational studies. Cancer Treat Rev 2012; 38: 111–9.

38. Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. N Engl J Med 2010; 362: 1273–81.

39. Okusaka T, Nakachi K, Fukutomi A, et al. Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with biliary tract cancer: a comparative multicentre study in Japan. Br J Cancer 2010; 103: 469–74.

40. Eckel F, Schmid RM. Chemotherapy in advanced biliary tract carcinoma: a pooled analysis of clinical trials. Br J Cancer 2007; 96: 896–902.

41. Andre T, Tournigand C, Rosmorduc O, et al. Gemcitabine combined with oxaliplatin (GEMOX) in advanced biliary tract adenocarcinoma: a GERCOR study. Ann Oncol 2004; 15: 1339–43.

42. Andre T, Reyes-Vidal JM, Fartoux L, et al. Gemcitabine and oxaliplatin in advanced biliary tract carcinoma: a phase II study. Br J Cancer 2008; 99: 862–7.

43. Harder J, Riecken B, Kummer O, et al. Outpatient chemotherapy with gemcitabine and oxaliplatin in patients with biliary tract cancer. Br J Cancer 2006; 95: 848–52.

44. Jang JS, Lim HY, Hwang IG, et al. Gemcitabine and oxaliplatin in patients with unresectable biliary cancer including gall bladder cancer: a Korean Cancer Study Group phase II trial. Cancer Chemother Pharmacol 2010; 65: 641–7.

45. Wagner AD, Buechner-Stauder P, Moehler M, et al. Gemcitabine, oxaliplatin and 5-FU in advanced bile duct and gallbladder carcinoma: two parallel, multicentre phase-II trials. Br J Cancer 2009; 101: 1846–52.

46. Sharma A, Mohanti B, Raina V, et al. A phase II study of gemcitabine and oxaliplatin (Oxigem) in unresectable gall bladder cancer. Cancer Chemother Pharmacol 2010; 65: 497–502.

47. Julka PK, Puri T, Rath GK. A phase II study of gemcitabine and carboplatin combination chemotherapy in gallbladder carcinoma. Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2006; 5: 110–4.

48. Williams KJ, Picus J, Trinkhaus K, et al. Gemcitabine with carboplatin for advanced biliary tract cancers: a phase II single institution study. HEP (Oxford) 2010; 12: 418–26.

49. Kornek GV, Schuell B, Längle F, et al. Mitomycin C in combination with capecitabine or biweekly high-dose gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer: a randomised phase II trial. Ann Oncol 2004; 15: 478–83.

50. Ridwelski K, Fahlke J, Kuhn R, et al. Multicenter phase-I/II study using a combination of gemcitabine and docetaxel in metastasized and unresectable, locally advanced pancreatic carcinoma. Eur J Surg Oncol 2006; 32: 297–302.

51. Gelibter A, Malaguti P, Di Cosimo S, et al. Fixed dose-rate gemcitabine infusion as first-line treatment for advanced-stage carcinoma of the pancreas and biliary tree. Cancer 2005; 104: 1237–45.

52. Romiti A, D'Antonio C, Zullo A, et al. Chemotherapy for the biliary tract cancers: moving toward improved survival time. J Gastrointest Cancer 2012; 43: 396–404.

53. Alberts SR, Al Khatib H, Mahoney MR, et al. Gemcitabine, 5-fluorouracil, and leucovorin in advanced biliary tract and gallbladder carcinoma: a North Central Cancer Treatment Group phase II trial. Cancer 2005; 103: 111–8.

54. Knox JJ, Hedley D, Oza A, et al. Gemcitabine concurrent with continuous infusional 5-fluorouracil in advanced biliary cancers: a review of the Princess Margaret Hospital experience. Ann Oncol 2004; 15: 770–4.

55. Gebbia V, Giuliani F, Maiello E, et al. Treatment of inoperable and/or metastatic biliary tree carcinomas with single-agent gemcitabine or in combination with levo-folinic acid and infusional fluorouracil: results of a multicenter phase II study. J Clin Oncol 2001; 19: 4089–91.

56. Cho JY, Paik YH, Chang YS, et al. Capecitabine combined with gemcitabine (CapGem) as first-line treatment in patients with advanced/metastatic biliary tract carcinoma. Cancer 2005; 104: 2753–8.

57. Knox JJ, Hedley D, Oza A, et al. Combining gemcitabine and capecitabine in patients with advanced biliary cancer: a phase II trial. J Clin Oncol 2005; 23: 2332–8.

58. Rao S, Cunningham D, Hawkins RE, et al. Phase III study of 5FU, etoposide and leucovorin (FELV) compared to epirubicin, cisplatin and 5FU (ECF) in previously untreated patients with advanced biliary cancer. Br J Cancer 2005; 92: 1650–4.

59. Hong YS, Lee J, Lee SC, et al. Phase II study of capecitabine and cisplatin in previously untreated advanced biliary tract cancer. Cancer Chemother Pharmacol 2007; 60: 321–8.

60. Kim TW, Chang HM, Kang HJ, et al. Phase II study of capecitabine plus cisplatin as first-line chemotherapy in advanced biliary cancer. Ann Oncol 2003; 14: 1115–20.

61. Ducreux M, van Cutsem E, Van Laethem JL, et al. A randomised phase II trial of weekly high-dose 5-fluorouracil with and without folinic acid and cisplatin in patients with advanced biliary tract carcinoma: results of the 40955 EORTC trial. Eur J Cancer 2005; 41: 398–403.

62. Kobayashi K, Tsuji A, Morita S, et al. A phase II study of LFP therapy (5-FU (5-fluorouracil) continuous infusion (CVI) and Low-dose consecutive (Cisplatin) CDDP) in advanced biliary tract carcinoma. BMC Cancer 2006; 6: 121.

63. Taieb J, Mitry E, Boige V, et al. Optimization of 5-fluorouracil (5-FU)/cisplatin combination chemotherapy with a new schedule of leucovorin, 5-FU and cisplatin (LV5FU2-P regimen) in patients with biliary tract carcinoma. Ann Oncol 2002; 13: 1192–6.

64. Sanz-Altamira PM, Ferrante K, Jenkins RL, et al. A phase II trial of 5-fluorouracil, leucovorin, and carboplatin in patients with unresectable biliary tree carcinoma. Cancer 1998; 82: 2321–5.

65. Nehls O, Oettle H, Hartmann JT, et al. Capecitabine plus oxaliplatin as first-line treat-

ment in patients with advanced biliary system adenocarcinoma: a prospective multicentre phase II trial. Br J Cancer 2008; 98: 309–15.

66. Nakazawa K, Dobashi Y, Suzuki S, et al. Amplification and overexpression of c-erbB-2, epidermal growth factor receptor, and c-met in biliary tract cancers. J Pathol 2005; 206: 356–65.

67. Pignochino Y, Sarotto I, Peraldo-Neira C, et al. Targeting EGFR/HER2 pathways enhances the antiproliferative effect of gemcitabine in biliary tract and gallbladder carcinomas. BMC Cancer 2010; 10: 631.

68. Yoshikawa D, Ojima H, Iwasaki M, et al. Clinicopathological and prognostic significance of EGFR, VEGF, and HER2 expression in cholangiocarcinoma. Br J Cancer 2008; 98: 418–25.

69. Grünberger B, Schüller J, Heubrandtner U, et al. Cetuximab, gemcitabine, and oxaliplatin in patients with unresectable advanced or metastatic biliary tract cancer: a phase 2 study. Lancet Oncol 2010; 11: 1142–8.

70. Paule B, Herelle MO, Rage E, et al. Cetuximab plus gemcitabine-oxaliplatin (GEMOX) in patients with refractory advanced intrahepatic cholangiocarcinomas. Oncology 2007; 72: 105–10.

71. Faris JE, Zhu AX. Targeted therapy for biliary tract cancers. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2012; 19: 326–36.

72. Jensen LH, Lindebjerg J, Ploen J, et al. Phase II marker-driven trial of panitumumab and chemotherapy in KRAS wild-type biliary tract cancer. Ann Oncol 2012; 23: 2341–6.

73. Lee J, Park SH, Chang HM, et al. Gemcitabine and oxaliplatin with or without erlotinib in advanced biliary-tract cancer: a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. Lancet Oncol 2012; 13: 181–8.

74. Lubner SJ, Mahoney MR, Kolesar JL, et al. Report of a multicenter phase II trial testing a combination of biweekly bevacizumab and daily erlotinib in patients with unresect-

Dr. Nora Schweitzer

2000–2007 Medizinstudium an der Universität zu Lübeck. 2007 Approbation und Erlangung der Doktorwürde zum Thema „Die Auswirkungen von Angiotensin II auf die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse in Leptin-Rezeptor-defizienten Ratten“. Seit 2007 Assistenzärztin in der Weiterbildung der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover. 2011–2012 Gerok-Stipendiatin des DFB-Sonderforschungsbereichs SFB/TRR77 (HCC-Forschung).



Univ.-Prof. Dr. med. Arndt Vogel

1991–1997 Studium der Humanmedizin an der Georg-August-Universität Göttingen, 1999 Promotion am Institut für Klinische Chemie der Georg-August-Universität in Göttingen. Seit 2004 wissenschaftlicher Mitarbeiter, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover (MHH). 2008 Facharzt für Innere Medizin. 2009 Ernennung zum Oberarzt und Venia legendi für Innere Medizin. 2010 Facharzt für Innere Medizin – Gastroenterologie, 2012 W2-Professur für Gastrointestinale Onkologie, MHH, und Ernennung zum leitenden Oberarzt der Klinik der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, MHH.



table biliary cancer: a phase II Consortium study. J Clin Oncol 2010; 28: 3491–7.

75. Zhu AX, Meyerhardt JA, Blaszkowsky LS, et al. Efficacy and safety of gemcitabine, oxaliplatin, and bevacizumab in advanced biliary-tract cancers and correlation of changes in 18-fluorodeoxyglucose PET with clinical outcome: a phase 2 study. Lancet Oncol 2010; 11: 48–54.

76. Bengala C, Bertolini F, Malavasi N, et al. Sorafenib in patients with advanced biliary tract carcinoma: a phase II trial. Br J Cancer 2010; 102: 68–72.

77. El Khoeiry AB, Rankin CJ, Ben Josef E, et al. SWOG 0514: a phase II study of sorafenib in patients with unresectable or metastatic gallbladder carcinoma and cholangiocarcinoma. Invest New Drugs 2012; 30: 1646–51.

78. Moehler MH, Schimanski CC, Kanzler S, et al. A randomized, double-blind, multicenter phase II AIO trial with gemcitabine plus sorafenib versus gemcitabine plus placebo in patients with chemotherapy-naïve advanced or metastatic biliary tract cancer: First safety and efficacy data. J Clin Oncol 2011; 29 (Suppl): #4077.

79. Yi JH, Thongprasert S, Lee J, et al. A phase II study of sunitinib as a second-line treatment in advanced biliary tract carcinoma: a multicentre, multinational study. Eur J Cancer 2012; 48: 196–201.

80. Bekaii-Saab T, Phelps MA, Li X, et al. Multi-institutional phase II study of selumetinib in patients with metastatic biliary cancers. J Clin Oncol 2011; 29: 2357–63.

81. Oh SY, Jeong CY, Hong SC, et al. Phase II study of second line gemcitabine single chemotherapy for biliary tract cancer patients

with 5-fluorouracil refractoriness. Invest New Drugs 2011; 29: 1066–72.

82. Sasaki T, Isayama H, Nakai Y, et al. Feasibility study of gemcitabine and cisplatin combination chemotherapy for patients with refractory biliary tract cancer. Invest New Drugs 2011; 29: 1488–93.

83. Walter T, Horgan AM, McNamara M, et al. Feasibility and benefits of second-line chemotherapy in advanced biliary tract cancer: a large retrospective study. Eur J Cancer 2013; 49: 329–35.

Die CED-Welt von HUMIRA®

Eine ganze Welt an Möglichkeiten.

Bei...

- mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn¹
- schwerem pädiatrischem Morbus Crohn¹
- mittelschwerer bis schwerer Colitis Ulcerosa¹

HUMIRA® bei Colitis Ulcerosa –
Seit 01.11.2013 in der dunkelgelben Box

HUMIRA 10
adalimumab YEARS*



Pathogenese und Genetik der Gallensteinbildung

S. Lamottke¹, P. Kovacs², A. Tönjes³, H. Wittenburg^{1,4}

Kurzfassung: Gallensteine sind außerordentlich häufig und verursachen durch Schmerzen und Komplikationen hohe Kosten für Gesundheitssysteme. Das individuelle Risiko, Gallensteine auszubilden, wird durch die Interaktionen prädisponierender Varianten lithogener (LITH-) Gene und Umweltfaktoren bestimmt. Es sind die häufigeren Cholesteringallensteine von den sehr viel selteneren Bilirubingallensteinen zu unterscheiden. Beide Steintypen differieren in ihrer Pathogenese und in den zugrunde liegenden Risikofaktoren. Cholesteringallensteine entstehen, wenn die Galle mit Cholesterin übersättigt ist, wie bei starkem Gewichtsverlust, der Einnahme bestimmter Medikamente oder im letzten Trimenon einer Schwangerschaft. Zusätzlich führt eine verminderte Gallenblasenkontraktilität durch Einlagerung von Cholesterin in die Gallenblasenwand, eine fettarme Diät oder die Einnahme von Somatostatinanaloga zu einer längeren Verweildauer der Galle in der Gallenblase. Schließlich sezernieren die Cholangiozyten der Gallenblase Muzine, die ein Gel bilden, das als Nukleationsmatrix für Cholesterinkristalle erforderlich ist. Wesentliche LITH-Gene sind ABCG8 (das gemeinsam mit ABCG5 den intestinalen und hepatozellulären Cholesterintransporter kodiert) sowie UGT1A1, das die UDP-Glukuronyl-

transferase kodiert, die das wasserunlösliche indirekte Bilirubin konjugiert. Bilirubinsteinne entstehen bei einer erhöhten Bilirubinsekretion in die Galle wie bei Hämolyse, ineffektiver Erythropoese und einem induzierten enterohepatischen Kreislauf von Bilirubin durch Gallensäureverlust infolge eines Morbus Crohn oder einer Ileumresektion. Weitere Risikofaktoren sind eine verminderte Glukuronidierung des Bilirubins bei Leberzirrhose. Varianten des UGT1A1-Gens, die zu einer verminderten Bildung der UDP-Glukuronyltransferase führen, erhöhen das Risiko für Bilirubingallensteine.

Schlüsselwörter: Cholelithiasis, LITH-Gene, ABC-Transporter

Summary: Pathogenesis of Gallstone Formation. Gallbladder stones are common and may cause pain and complications. This renders gallstones an expensive disease in Western countries. The individual risk to form gallbladder stones is determined by predisposing variants of lithogenic genes (LITH genes) and environmental factors. The more common cholesterol gallstones need to be distinguished from bilirubin gallstones because both stone types differ in their pathogenesis and predisposing risk fac-

tors. Cholesterol gallstones may develop when gallbladder bile is supersaturated with cholesterol following rapid weight reduction, during pregnancy, or with certain medications. In addition, gallbladder stasis due to cholesterol damage of the gallbladder wall, a low-fat diet, and certain medications prolong the storage period of bile in the gallbladder. Finally, cholangiocytes secrete mucin proteins that form a nucleation matrix for cholesterol monohydrate crystals. Principle LITH genes are ABCG8 (which encodes the hepatocellular cholesterol transporter in conjunction with the ABCG5 gene) and UGT1A1, which encodes UDP glucuronyltransferase that conjugates indirect bilirubin. Bilirubin gallstones may form from increased bilirubin secretion into bile from haemolysis and ineffective erythropoiesis and an induced enterohepatic bilirubin circulation in Crohn's disease and following ileal resection. Another risk factor is impaired glucuronidation of bilirubin in liver cirrhosis. Variants of UGT1A1 that result in reduced transcription of the gene increase the risk for bilirubin gallstones. **J Gastroenterol Hepatol Erkr 2014; 12 (1): 18–21.**

Key words: cholelithiasis, LITH genes, ABC transporter

■ Einleitung

Gallensteine sind in westlichen Ländern, so auch in Deutschland und Österreich, außerordentlich häufig und verursachen hohe Kosten für die jeweiligen Gesundheitssysteme. In den USA verursacht das Gallensteinleiden die dritthöchsten Kosten aller gastrointestinalen Erkrankungen nach der Refluxösophagitis und dem kolorektalen Karzinom [1]. Die Prävalenz von Gallensteinen und die Zahl der Arztbesuche aufgrund von Schmerzen und Komplikationen scheinen zudem seit den 1980er-Jahren zu steigen. Daher ist ein besseres Verständnis der Pathogenese des Gallensteinleidens wünschenswert, um innovative Strategien zur Risikoabschätzung, Prophylaxe und gegebenenfalls nichtoperativen Therapie der Cholelithiasis entwickeln zu können. In den folgenden Abschnitten werden die Pathogenese von Gallensteinen erklärt und die aktuellen Erkenntnisse zur Rolle von prädisponierenden lithogenen Genvarianten (der so genannten LITH-Gene) zusammengefasst.

Eingelangt am 1. Juli 2013; angenommen am 2. Oktober 2013; Pre-Publishing Online am 6. Dezember 2013

Aus der ¹Klinik und Poliklinik für Gastroenterologie und Rheumatologie, Department für Innere Medizin, Neurologie und Dermatologie, Universitätsklinikum Leipzig AöR; dem ²Integrierten Forschungs- und Behandlungszentrum (IFB) Adipositaserkrankungen, Universität Leipzig; dem ³Department für Innere Medizin, Neurologie und Dermatologie, Klinik und Poliklinik für Endokrinologie und Nephrologie, Universitätsklinikum Leipzig; der ⁴Medizinischen Klinik II/Gastroenterologie, HELIOS-Klinikum Schleswig, Deutschland

Korrespondenzadresse: PD Dr. med. habil. Henning Wittenburg, Medizinische Klinik II/Gastroenterologie, HELIOS-Klinikum Schleswig, D-24837 Schleswig, Lutherstraße 22; E-Mail: henning.wittenburg@helios-kliniken.de

Dabei muss zwischen verschiedenen Gallensteinsubtypen unterschieden werden: Den seltenen Bilirubingallensteinen und den sehr viel häufigeren Cholesteringallensteinen, die sich in Pathogenese und genetischen Risikofaktoren unterscheiden [2]. Von diesen müssen die so genannten „braunen“ Gallensteine abgegrenzt werden, die häufig im Ductus choledochus nach Interventionen an den Gallengängen entstehen. Diese „braunen Steine“ sind im Wesentlichen infektiösen Ursprungs und werden in diesem Artikel nicht weiter behandelt.

■ Grundlagen der „Bile-ology“

Die von den Hepatozyten sezernierte und durch Cholangiozyten modifizierte Galle enthält im Wesentlichen Wasser, Gallensalze, Phospholipide (Lecithin), Cholesterin und konjugiertes Bilirubin. Dabei wird durch Mizellenbildung das normalerweise in wässriger Lösung unlösliche Cholesterin durch Gallensalze und Phospholipide in Lösung gehalten [3]. Die Sekretion der Galle erfolgt durch aktiven Transport durch ATP-abhängige Transporter („ATP-binding cassette“- [ABC-] Transporter) von Gallensalzen, Phospholipiden und Cholesterin sowie weiterer organischer Anionen aus den Hepatozyten in die Gallekanälchen. Dabei werden die Phospholipide durch den „multidrug-resistance transporter 3“ (MDR3; kodiert durch das ABCB4-Gen), die Gallensalze durch die „bile salt export pump“ (BSEP; ABCB11) und das Cholesterin über den heterodimeren ABCG5/ABCG8-Transporter in die Gallekanälchen sezerniert. Das unkonjugierte Bilirubin wird zunächst über die UDP-Glukuronyltransferase (UGT1A1) zum

wasserlöslichen Bilirubin-Diglukuronid glukuronidiert, welches dann durch den „multidrug resistance-associated protein transporter 2“ (MRP2; ABCC2) in die Gallekanäle sezerniert wird. Der Einstrom von Wasser in die Gallekanälchen geschieht passiv und folgt der Sekretion der Gallensalze (gallensalzabhängiger Gallefluss) und organischer Anionen (gallensalzunabhängiger Gallefluss). Die Gallezusammensetzung wird schließlich durch einen Chloridtransport aus Cholangiozyten, der über den „cystic fibrosis transmembrane conductance regulator“ (CFTR) erfolgt, in den Gallengängen weiter modifiziert (Abb. 1). Postprandial kommt es zur Freisetzung von Cholezystokinin aus enteroendokrinen Zellen des Dünndarms, welches über eine Stimulation der glatten Muskulatur zu einer Gallenblasenkontraktion und Sekretion von Galle in den Dünndarm führt. Eine Relaxation und damit eine erneute Füllung der Gallenblase wird über den „fibroblast growth factor 19“ (FGF-19) gewährleistet. Dessen Transkription aus enteroendokrinen Zellen des Ileums wird wiederum durch Gallensäuren induziert. Daraus ergibt sich ein Kreislauf, der die Speicherung und Konzentration der Galle zwischen den Mahlzeiten sicherstellt [5].

■ Pathogenese und genetische Risikofaktoren der Bilirubinsteinentstehung

Die Bildung von Bilirubingallensteinen kann durch 2 verschiedene Bedingungen begünstigt werden: durch eine verringerte Aktivität der UDP-Glukuronyltransferase oder durch eine gesteigerte Bilirubinsekretion. Eine durch einen Promotorpolymorphismus bedingte verminderte Glukuronidierung des Bilirubins und somit einen erhöhten Anteil 1-fach gegenüber 2-fach glukuronidiertem Bilirubin findet sich beispielsweise beim Gilbert-Syndrom, auch „Morbus Meulengracht“ genannt [6]. Diese Variante erhöht als *modifier gene* das Risiko der Bilirubingallensteinentstehung bei Patienten mit zystischer Fibrose und chronischen, erblichen hämolytischen Anämien [7]. Die Erklärung hierfür ist eine vermehrte Entstehung wasserunlöslichen unkonjugierten Bilirubins durch Abspaltung eines nur einfachen Glukuronosylrests durch in der Galle vorkommende β -Glukuronidasen. Eine verminderte Glukuronidierung des Bilirubins findet sich weiterhin bei Störungen der Leberzellfunktion und erklärt das vermehrte Auftreten von Bilirubingallensteinen bei Patienten mit Leberzirrhose. Eine durch Hämolyse verursachte Bilirubinüberproduktion führt zur gesteigerten Bilirubinsekretion. Bei Morbus Crohn und nach Resektion des terminalen Ileums kommt es ebenfalls zu einem Überangebot an Bilirubin und somit zu einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Bilirubingallensteinen. Der mögliche Pathomechanismus ist ein induzierter enterohepatischer Kreislauf von Bilirubin [8]. Die im erkrankten oder resezierten terminalen Ileum nicht absorbierten Gallensalze bringen im Kolon das normalerweise als Kalziumbilirubin über den Stuhl ausgeschiedene Bilirubin in Lösung. Dies ermöglicht eine passive Absorption von Bilirubin im Kolon. Hieraus resultiert ein induzierter enterohepatischer Kreislauf von Bilirubin und somit eine gesteigerte biliäre Bilirubinsekretion [9].

Das vermehrt in die Galle sezernierte glukuronidierte Bilirubin kann in der Galle durch β -Glukuronidasen hydrolysiert werden, sodass wasserunlösliches unkonjugiertes Bilirubin

entsteht. Bilirubingallensteine bilden sich schließlich, wenn das Ionenprodukt von unkonjugiertem Bilirubin und freiem Kalzium das Löslichkeitsprodukt in der Galle übersteigt. Zusammen mit freiem Kalzium kann das wasserunlösliche unkonjugierte Bilirubin dann zu Kalziumbilirubinat präzipitieren. Die Polymerisierung dieser Präzipitate zu typischen schwarzen Bilirubingallensteinen erfolgt in einem Gel aus Muzin-Glykoproteinen [10].

■ Pathogenese und genetische Risikofaktoren der Cholesterinsteinentstehung

Die Bildung von Cholesteringallensteinen wird im Wesentlichen durch 3 Faktoren bestimmt: die Übersättigung der Gallenblasengalle mit Cholesterin, Cholesterinkristallisation in einem Muzingel und eine Gallenblasenhypomotilität. Das Verhältnis von Cholesterinkonzentration zu Gallensalz- und Phospholipidkonzentration bestimmt dabei die Lithogenität der Galle. Bei der lithogenen Galle ist das Verhältnis zugunsten des Cholesterins verschoben, sodass die Gallensalze und Phospholipide das wasserunlösliche Cholesterin nicht vollständig in Mizellen in Lösung halten können [11]. Eine Cholesterinübersättigung kann durch die Hemmung des Gallensalztransporters BSEP durch Einnahme von bestimmten Immunsuppressiva (Tacrolimus, Ciclosporin) oder aufgrund einer Cholesterinhypersekretion infolge einer Schwangerschaft oder einer Fastenperiode entstehen [12, 13]. Über die Sekretion von Muzin durch die Gallenblasenepithelzellen wird die Präzipitation von Cholesterinmonohydratkristallen begünstigt, welche sich bei zusätzlicher Kontraktionsstörung der Gallenblase zu Gallensteinen zusammenlagern können (Abb. 2). Die Gallenblasenhypomotilität wird durch die toxische Wirkung des Cholesterins auf die Muskelschicht der Gallenblasenwand angenommen. Den gleichen Effekt einer gestörten Gallenblasenentleerung können eine fettarme Ernährung und die Therapie mit bestimmten Medikamenten haben, die über eine verminderte Freisetzung von Cholezystokinin eine Gal-

Siehe Printversion

Abbildung 1: Hepatozelluläre und cholangiozelluläre Transportproteine mit Relevanz für die Gallensteinpathogenese. Unkonjugiertes Bilirubin wird durch die UDP-Glukuronyltransferase (UGT1A1) glukuronidiert und das konjugierte Bilirubin durch den „ATP-binding cassette transporter MRP2“ (kodiert durch ABCC2) in die Galle sezerniert. Die hepatischen Transporter für Phospholipide, Gallensalze und Cholesterin sind MDR3 (ABCB4), BSEP (ABCB11) und ABCG5/ABCG8 (ABCG5/ABCG8). Die Gallenzusammensetzung wird durch CFTR (ABCC7) modifiziert. Mod. nach [4].

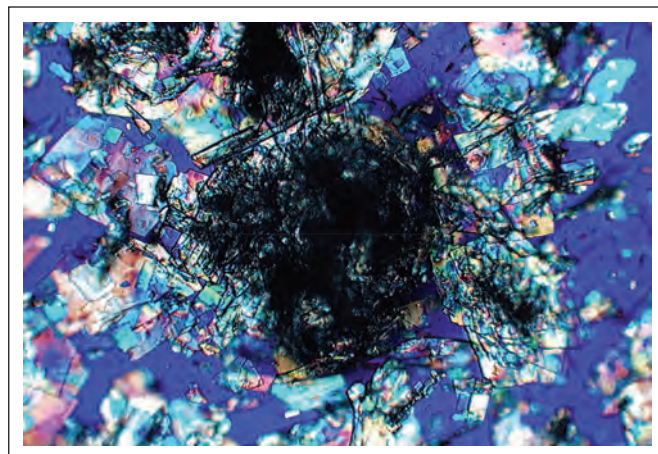


Abbildung 2: Cholesterinmonohydratkristalle, die sich zu einem Cholesteringallenstein zusammenlagern, unter dem polarisierenden Lichtmikroskop.

lenblasenhypomotilität bewirken [14]. Daneben wird die intestinale Transitzeit verlängert und dadurch vermutlich die intestinale Cholesterinabsorption gesteigert. Dies erklärt das erhöhte Gallensteinrisiko bei Diät und Fasten sowie bei einer Therapie mit Somatostatinanaloga (Octreotid). Die prinzipiellen Faktoren, die zur Ausbildung von Cholesteringallensteinen führen, sind in Abbildung 3 zusammengefasst.

Zusätzlich zu den bereits genannten Risikofaktoren, wie Schwangerschaft, Fasten und Einnahme von bestimmten Medikamenten, sind weibliches Geschlecht, höheres Lebensalter, ein höherer Body-Mass-Index (BMI) sowie eine Insulinresistenz weitere wesentliche Risikofaktoren für die Entstehung von Cholesteringallensteinen [15]. Bereits seit Langem wird zusätzlich eine genetische Prädisposition zum Gallensteinrisiko angenommen. Der Einfluss genetischer Varianten von LITH-Genen wurde in einer Zwillingsstudie aus Schweden bestätigt und der Anteil genetischer Faktoren auf das Risiko einer Entwicklung von Gallensteinleiden auf 25 % quantifiziert [16]. Somit handelt es sich bei der Cholelithiasis um eine komplexgenetische Erkrankung und das individuelle Risiko ergibt sich durch Interaktionen von LITH-Genen und Umweltfaktoren [12]. Als ein wesentliches LITH-Gen wurde eine Variante des Gens ABCG8 identifiziert, das gemeinsam mit ABCG5 den heterodimeren Cholesterintransporter kodiert [17]. Bei der lithogenen p.D19H-Variante des ABCG8-Gens handelt es sich um einen Aminosäureaustausch, der zu einer verstärkten Cholesterinsekretion führt [18]. Daneben wurde in mehreren Populationen eine Assoziation einer lithogenen Variante des UGT1A1-Gens mit dem Cholesteringallensteinleiden identifiziert. Die ursächliche Variante, rs6742078, ist mit der beschriebenen „Meulengracht-Variante“ des UGT1A1-Gens gekoppelt [19]. Hieraus resultiert die Hypothese, dass diese Variante die Entstehung eines Bilirubinatkerns begünstigt, der beim Menschen in Cholesteringallensteinen regelhaft gefunden wird [19]. Die Kombination der lithogenen Varianten des ABCG8- und des UGT1A1-Gens erklärt 60–65 % des genetischen Risikos der Gallensteinentwicklung, sodass es gilt, weitere LITH-Gene zu identifizieren [19].

Neben der komplexgenetischen Cholelithiasis gibt es seltener monogenetische Formen, bei denen Mutationen einzelner Gene für das Gallensteinleiden ursächlich sind [12]. Eine besonders interessante monogenetische Form der Cholelithiasis ist das

Siehe Printversion

Abbildung 3: Umweltfaktoren, durch die eine Gallensteinentstehung begünstigt wird. Calcineurininhibitoren vermindern die biliäre Gallensalzsekretion, eine (fettarme) Diät und Octreotid erhöhen die intestinale Transitzeit und vermindern die Gallenblasenkontraktion. Schwangerschaft, ein deutlicher Gewichtsverlust und eine Insulinresistenz hingegen erhöhen die Lithogenität der Galle durch Steigerung der biliären Cholesterinsekretion. Mod. nach [4].

„Low-phospholipid-associated cholelithiasis“- (LPAC-) Syndrom. Diesem Syndrom liegen Mutationen des ABCB4-Gens zugrunde, die zu einer verminderten biliären Phospholipidsekretion durch den MDR3-Transporter führen [20]. Dies führt zu biliären Beschwerden schon vor dem 40. Lebensjahr [20]. Des Weiteren findet sich bei dieser familiär gehäuften Erkrankung eine wiederkehrende biliäre Symptomatik nach Cholezystektomie mit einer häufigen intrahepatischen Gallensteinbildung sowie einer diskreten chronischen Cholestase [21]. Die Therapie mit Ursodesoxycholsäure kann noch bestehende kleinere Steine auflösen, erneute Beschwerden verhindern und die laborchemische Cholestasekonstellation bessern [22].

■ Klinische Relevanz der Kenntnis der Gallensteinpathogenese

Das Verständnis der Pathogenese von Bilirubinsteinen erklärt das Auftreten von Gallensteinen bei Patienten mit M. Crohn mit Befall oder nach Resektion des terminalen Ileums sowie bei Patienten mit chronischer Hämolyse oder ineffektiver Erythropoese. Hierzu zählen Patienten mit Vitamin-B₁₂-Mangel, aber auch zum Beispiel Patienten nach Herzklappenersatz. Denkbar, aber bisher nicht prospektiv untersucht, ist bei Erkrankung oder Resektion des terminalen Ileums eine gallensalzbindende Therapie, die jedoch meist nur bei klinischen Symptomen eines Gallensäureverlustsyndroms erfolgt. Des Weiteren sollte bei Patienten, die eine medikamentöse Therapie mit Immunsuppressiva (Tacrolimus, Ciclosporin) oder Somatostatinanaloga (Octreotid) erhalten, die erhöhte Anfälligkeit für Gallensteine bedacht werden und deshalb gegebenenfalls eine medikamentöse Prophylaxe erfolgen. Weiterhin ergibt sich aus der Kenntnis der Pathogenese die Konsequenz einer prophylaktischen Therapie mit Ursodesoxycholsäure (500 mg/Tag), die das häufige Auftreten einer Cholelithiasis bei Patienten mit Gallenblase und Gewichtsverlust dramatisch reduzieren kann und bei jedem Patienten mit Gewichtsreduktion > 1 kg pro Woche erfolgen sollte [23]. Dies ist u. a. bei Patienten nach bariatrischen Eingriffen relevant [13].

Das Erkennen des seltenen, genetisch bedingten LPAC-Syndroms hat ebenfalls eine Konsequenz, da wegen eines guten Therapieansprechens auf Ursodesoxycholsäure erneute Beschwerden vermieden werden können. Möglicherweise sollte häufiger eine Untersuchung des ABCB4-Gens oder des Phospholidgehalts der Galle erfolgen, um das gesamte Spektrum von genetisch veranlagten Gallensteinleiden eines Patienten erfassen zu können. Perspektivisch könnte man sich anhand eines Risikoprofils aus genetischen Varianten und Umweltfaktoren künftig Strategien zur Prävention und Therapie von Gallensteinen vorstellen. So könnte nach Entstehung von Gallensteinen in der Schwangerschaft oder bei Gewichtsverlust (= starker Umweltfaktor) bei gleichzeitig niedrigem genetischem Risiko eine medikamentöse Therapie erfolgen. Bei Patienten mit hohem genetischem Risiko hingegen könnte man sich auch ohne Vorliegen von starken Umweltfaktoren eine prophylaktische Therapie vorstellen [24]. Derartige Ansätze müssten in ausreichend großen Studien prospektiv untersucht werden [19].

■ Relevanz für die Praxis und Fragen

Das individuelle Risiko für eine Cholelithiasis ergibt sich aus der komplexen Interaktion von genetischen Anlagen und exogenen Einflüssen.

Ausgeprägter Gewichtsverlust und Therapien mit bestimmten Medikamenten (Immunsuppressiva, Somatostatinanaloga) sind starke exogene Umweltfaktoren, die gegebenenfalls eine medikamentöse Prophylaxe einer Gallensteinentstehung mit Ursodesoxycholsäure erforderlich machen.

Wichtige genetische Faktoren, die das Risiko einer Cholelithiasis erhöhen, sind die lithogenen Varianten der LITH-Gene ABCG8 (Cholesteringallensteine) und UGT1A1 (Cholesterin- und Bilirubingallensteine). Weiterhin ist das LPAC-Syndrom relevant, das durch Mutationen des ABCB4-Gens bedingt ist und zu rezidivierenden, oft intrahepatischen Gallensteinen bei jungen Patienten nach Cholezystektomie führt.

1. Welche Patienten haben typischerweise kein erhöhtes Risiko für das Entstehen von Bilirubingallensteinen?

- a) Patienten nach mechanischem Herzklappenersatz
- b) Patienten mit Vitamin-B₁₂-Mangel
- c) Patienten nach bariatrischen Interventionen
- d) Patienten mit chronischer hämolytischer Anämie

2. Was gehört nicht zum „Low-phospholipid-associated cholelithiasis“- (LPAC-) Syndrom?

- a) Auftreten von biliären Beschwerden bereits im jüngeren Lebensalter
- b) Mutation des ABCB4-Gens
- c) Erhöhte Phospholipidkonzentrationen in der Galle
- d) Intrahepatische Gallensteine

3. Welches Medikament erhöht nicht das Risiko für Gallensteinbildung?

- a) Octreotid
- b) Ciclosporin
- c) Tacrolimus
- d) Pantoprazol

Lösung:
siehe Impressum

■ Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht. Die experimentellen Arbeiten zur Gallensteinogenetik wurden durch eine Sachbeihilfe der Deutschen Forschungsgemeinschaft unterstützt (WI 1905/3-2).

Literatur:

1. Everhart JE, Ruhl CE. Burden of digestive diseases in the United States part I. overall and upper gastrointestinal diseases. *Gastroenterology* 2009; 136: 376–86.
2. Schafmayer C, Hartleb J, Tepel J, et al. Predictors of gallstone composition in 1025 symptomatic gallstones from Northern Germany. *BMC Gastroenterol* 2006; 6: 36.
3. Wang DQ, Cohen DE, Carey MC. Biliary lipids and cholesterol gallstone disease. *J Lipid Res* 2009; 50 (Suppl): S406–S411.
4. Wittenburg H. Hepatobiliary transport and gallstone formation. In: Häussinger D, Keitel V, Kubitz R (eds). *Hepatobiliary Transport in Health and Disease*. de Gruyter, Berlin-Boston, 2012; 195–205.
5. Wittenburg H, Tennert U, Mossner J. [Hormonal and metabolic functions of the small intestine]. *Internist (Berl)* 2010; 51: 695–701.
6. Bosma PJ, Chowdhury JR, Bakker C, et al. The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 in Gilbert's syndrome. *N Engl J Med* 1995; 333: 1171–5.
7. Wasmuth HE, Keppeler H, Herrmann U, et al. Coinheritance of Gilbert syndrome-associated UGT1A1 mutation increases gallstone risk in cystic fibrosis. *Hepatology* 2006; 43: 738–41.
8. Vitek L, Carey MC. Enterohepatic cycling of bilirubin as a cause of 'black' pigment gallstones in adult life. *Eur J Clin Invest* 2003; 33: 799–810.
9. Brink MA, Slors JF, Keulemans YC, et al. Enterohepatic cycling of bilirubin: a putative mechanism for pigment gallstone formation in ileal Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999; 116: 1420–7.
10. Vitek L, Carey MC. New pathophysiological concepts underlying pathogenesis of pigment gallstones. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012; 36: 122–9.
11. Admirand WH, Small DM. The physicochemical basis of cholesterol gallstone formation in man. *J Clin Invest* 1968; 47: 1043–52.
12. Wittenburg H. Hereditary liver disease. gallstones. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010; 24: 747–56.
13. Shiffman ML, Sugerman HJ, Kellum JM, et al. Gallstone formation after rapid weight loss. A prospective study in patients undergoing gastric bypass surgery for treatment of morbid obesity. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 1000–5.
14. Moschetta A, Stolk MF, Rehfeld JF, et al. Severe impairment of postprandial cholecystokinin release and gall-bladder emptying and high risk of gallstone formation in acromegalic patients during sandostatin LAR. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 181–5.
15. Volzke H, Baumeister SE, Alte D, et al. Independent risk factors for gallstone formation in a region with high cholelithiasis prevalence. *Digestion* 2005; 71: 97–105.
16. Katsika D, Grjibovski A, Einarsson C, et al. Genetic and environmental influences on symptomatic gallstone disease: a Swedish study of 43,141 twin pairs. *Hepatology* 2005; 41: 1138–43.
17. Buch S, Schafmayer C, Volzke H, et al. A genome-wide association scan identifies the hepatic cholesterol transporter ABCG8 as a susceptibility factor for human gallstone disease. *Nat Genet* 2007; 39: 995–9.
18. von Kampen O, Buch S, Nothnagel M, et al. Genetic and functional identification of the likely causative variant for cholesterol gallstone disease at the ABCG5/8 lithogenic locus. *Hepatology* 2013; 57: 2407–17.
19. Buch S, Schafmayer C, Volzke H, et al. Loci from a genome-wide analysis of bilirubin levels are associated with gallstone risk and composition. *Gastroenterology* 2010; 139: 1942–51.
20. Rosmorduc O, Hermelin B, Boelle PY, et al. ABCB4 gene mutation-associated cholelithiasis in adults. *Gastroenterology* 2003; 125: 452–9.
21. Benzmira J, Derhy S, Rosmorduc O, et al. Hepatobiliary anomalies associated with ABCB4/MDR3 deficiency in adults: a pictorial essay. *Insights Imaging* 2013; 4: 331–8.
22. Rosmorduc O, Hermelin B, Poupon R. MDR3 gene defects in adults with symptomatic intrahepatic and gallbladder cholesterol cholelithiasis. *Gastroenterology* 2001; 120: 1449–67.
23. Shiffman ML, Kaplan GD, Brinkman-Kaplan V, et al. Prophylaxis against gallstone formation with ursodeoxycholic acid in patients participating in a very-low-calorie diet program. *Ann Intern Med* 1995; 122: 899–905.
24. Wittenburg H, Lammert F. Genetic predisposition to gallbladder stones. *Semin Liver Dis* 2007; 27: 109–21.

Stephanie Lamottke

Geboren 1989. 2008 Beginn des Medizinstudiums an der Universität Leipzig. Seit 2011 wissenschaftliche Mitarbeit im Rahmen einer Promotionsarbeit in der Arbeitsgruppe von PD Dr. med Henning Wittenburg in der Klinik für Gastroenterologie des Universitätsklinikums Leipzig, Forschungsschwerpunkt Gallensteinogenetik.



Aktuelle Bilder: Dünndarmileus durch einen Erbsen-Bezoar

12017
Softlink

W. Schima¹, I. Haunold², E. Eisenhuber-Stadler¹, A. Klaus²

¹Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, KH Göttlicher Heiland, KH der Barmherzigen Schwestern Wien und Sankt Josef-Krankenhaus; ²Chirurgische Abteilung, KH der Barmherzigen Schwestern Wien

Eine 73-jährige Patientin wurde mit epigastrischen Schmerzen von der Rettung zutransferiert. Klinisch war der Bauch zunächst weich, binnen weniger Stunden entwickelte sie ein akutes Abdomen. Wegen Miserere wurde eine Magensonde gelegt, über die sich > 1000 ml entleerten.

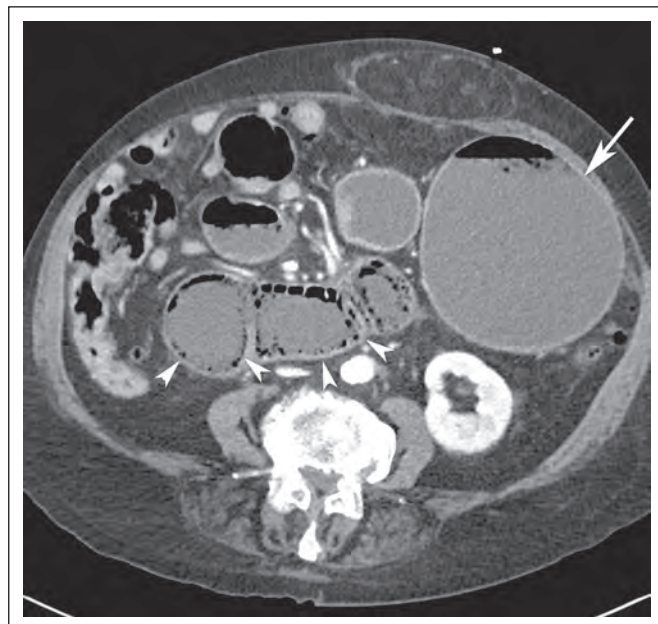


Abbildung 1a: Die MDCT in axialer Schicht zeigt eine ausgeprägte Dilatation von Magen (Pfeil) und proximalen Dünndarmschlingen. Diese zeigen auch eine ausgeprägte Pneumatose (Pfeilspitzen).

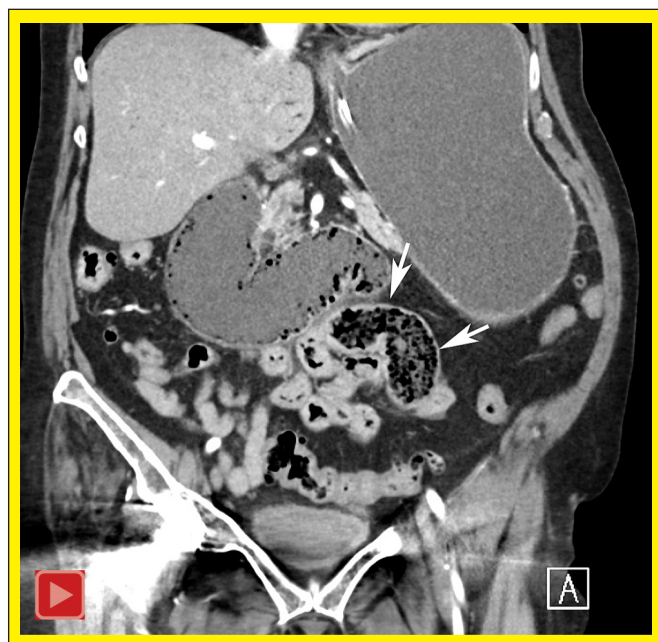


Abbildung 1b: Auffällig ist in einer Dünndarmschlinge eine tubuläre Struktur, die solide imponiert (Pfeile). Die distal davon gelegenen Dünndarmschlingen sind kollabiert.

Es wurde eine Abdomenübersichtsaufnahme angefertigt, die eine dilatierte Dünndarmschlinge zeigte. Deshalb wurde die Patientin bei Verdacht auf Ileus zu einer Akut-CT des Abdomens überwiesen. In der CT fand sich eine ausgeprägte Dilatation von Magen und proximalen Jejunumschlingen, mit einem abrupten Kalibersprung nach distal (Abb. 1). Unmittelbar vor dem Kalibersprung fand sich intraluminal im Jejunum solides Material, das an Faeces erinnerte. Auffällig war außerdem eine deutliche Pneumatose des Dünndarms mit Luftübertritt

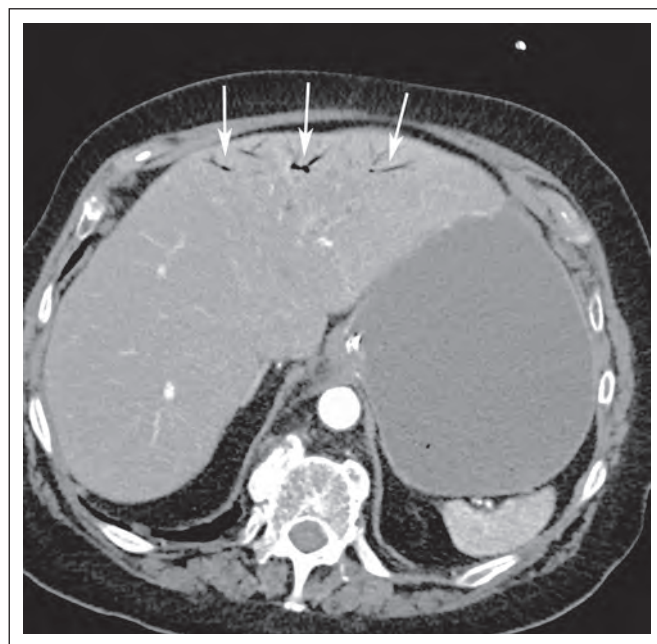


Abbildung 2: Das axiale MDCT-Bild zeigt reichlich Luft in den intrahepatischen Pfortaderästen (Pfeile) als Folge der intestinalen Pneumatose.

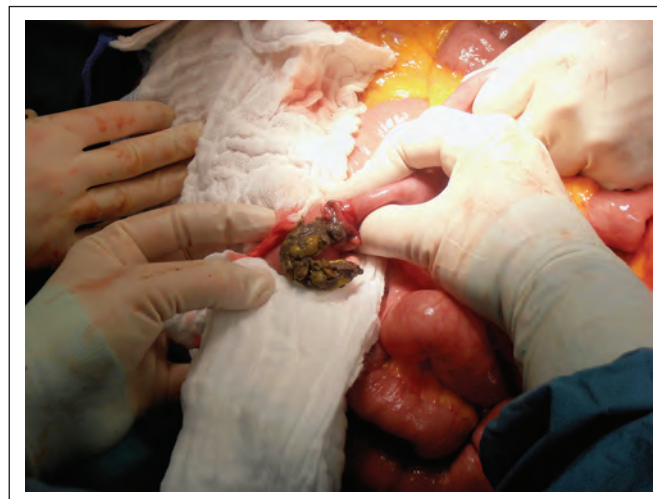


Abbildung 3: Bei der Enterotomie wird ein länglicher Bezoar ausgepresst, der aus komprimierten Erbsen besteht.

in das Pfortadersystem (Abb. 2). Es wurde daher radiologisch der Verdacht auf eine Dünndarmobstruktion mit Darmnekrose (Pneumatose) und damit die Indikation zur Operation gestellt.

Bei der Laparotomie war die Dünndarmwand durchblutet und intakt, im Lumen jedoch fester Inhalt, der nicht austreifbar war. Über eine Enterotomie konnten mehrere Bezoare, bestehend aus Erbsen, exprimiert werden, die die Ursache für die Obstruktion waren (Abb. 3). Eine Darmresektion war nicht notwendig. Nach der Operation konnte anamnestisch erhoben werden, dass die Patientin vor Einsetzen der Bauchschmerzen reichlich Kochsalat mit Erbsen zu sich genommen hatte. Die Patientin erholte sich postoperativ rasch, der weitere chirurgische Verlauf war komplikationslos.

Die einer intestinalen Pneumatose zugrunde liegenden Erkrankungen sind mannigfaltig, es sind in der Literatur > 50 Ursachen beschrieben worden. Wichtigste Ursache ist die Darmgangrän (durch Ischämie, Infarkt bei Volvulus, nekrotisierende Enterokolitis, Sepsis etc.), gefolgt von intestina-

ler Obstruktion mit Überdistension des Darms, intestinalem Trauma, Infektionen, erhöhter Darmpermeabilität bei Radio- und/oder Chemotherapie, *Graft-versus-host-disease* oder Vasculitiden. Nicht selten ist auch die idiopathische Form der intestinalen Pneumatose des Kolons, die klinisch benigne verläuft. Im vorliegenden Fall handelte sich um eine Pneumatose durch rasche Darmüberdehnung. Das ausgedehnte Aeroportogramm ließ radiologisch an eine Darmnekrose denken, was sich intraoperativ nicht bestätigte.

Korrespondenzadresse:

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

Die entsprechenden Filme finden Sie unter www.kup.at/kup/pdf/A12017.pdf oder mittels Eingabe von A12017 in ein Suchfeld auf www.kup.at

Unser neuer Service: die Filme sind auch im Online-PDF



<http://www.kup.at/download/gastroenterologie.html>
Benutzername: gastroenterologie – Passwort: gastroenterologie

direkt zum Download verfügbar.

Lösung von Seite 9: 1a; 2a; 3c
Lösung von S. 15: 1a; 2b; 3e
Lösung von Seite 21: 1c; 2c; 3d

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 Magne-tonverfahren 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.

Für Sie gelesen

Zusammengefasst von Dr. H. Baminger

■ Effect of Gender and ITPA Polymorphisms on Ribavirin-Induced Anemia in Chronic Hepatitis C Patients

Scherzer TM, et al. *J Hepatol* 2013; 59: 964–71.

Einleitung

Ribavirin (RBV) ist ein Hauptbestandteil in der derzeit verfügbaren antiviralen Behandlung von chronischer Hepatitis C. Der Umfang der RBV-Exposition ist ein bestimmender Faktor der *sustained virologic response* (SVR). Zu den häufigsten Nebenwirkungen der RBV-Therapie zählt die Anämie, welche dosisabhängig ist und bei 38 % der HVC-Genotyp-1-Patienten, welche mit pegyliertem Interferon-alfa 2a (PegIFN) und der empfohlenen RBV-Dosierung von 1000–1200 mg behandelt werden [1], zu Dosismodifikationen führt. Dieses Problem ist sogar noch größer bei Patienten mit einer Dreifachtherapie mit PegIFN/RBV in Kombination mit einem Proteaseinhibitor [2, 3].

Die Gründe für die RBV-induzierte hämolytische Anämie sind unbekannt. RBV reduziert den Adenosin-Triphosphat- (ATP-) Level in den humanen Erythrozyten durch Verringerung von Guanodin-Triphosphat (GTP) und in der Folge durch eine Verhinderung des ATP-abhängigen oxydativen Metabolismus [4, 5]. Eine reduzierte Inosin-Triphosphat-Pyrophosphatase- (ITPA-) Aktivität führt zu einem ITPA-Mangel, der eine Akkumulierung von Inosin-Triphosphat (ITP) in den Erythrozyten verursacht [6–9].

Ein *single nucleotide polymorphism* (SNP) in der rs6051702-Region auf Chromosom 20 führt zu einem ITP-Mangel und resultiert in einer protektiven Wirkung gegen RBV-induzierte Anämie in den ersten 4 Wochen der antiviralen Behandlung [10]. Anschließende Analysen zeigten, dass SNPs bei 2 vorbekannten funktionalen Varianten, welche das rs6051702-C-Allel (rs1127354 und rs7270101) tragen, ebenfalls höchst protektiv gegen RBV-induzierte Anämie bei europäisch-amerikanischen HCV-Genotyp-1-Patienten sind [11]. Dies gilt auch für Patienten mit einer Dreifachtherapie mit Telaprevir [12].

Einer der prädiktiven Faktoren für eine bessere antivirale Response von PegIFN und RBV ist ein geringeres Alter [13]. Prämenopausale Frauen zeigen ebenfalls eine bessere Ansprechrate [14]. Eine neuere Studie zeigt, dass die zusätzliche Gabe von Raloxifenhydrochlorid das Ansprechen gegenüber der antiviralen Behandlung bei postmenopausalen Patientinnen deutlich verbessert, was auf die Bedeutung des Östrogen-Status für die antivirale Behandlung hinweist [15].

In der vorliegenden Studie wurde der Einfluss des Geschlechts, des Alters und des ITPA-Polymorphismus auf die RBV-induzierte Anämie bei HCV-Genotyp-1-Patienten detailliert untersucht.

Methoden

Die Hämoglobin-Spiegel an der Baseline (Hb0) und deren Abnahme nach einer 4-wöchigen Behandlung (HbΔ4) wur-

den bei 308 chronischen HCV-Patienten untersucht, welche an einer von 5 österreichischen Studien teilnahmen (185 Männer, 123 Frauen; Alter: $43,9 \pm 11,1$ Jahre; BMI: $25,3 \pm 3,9$; Zirrhose: ohne 259, mit 49). Alle Patienten wurden mit 180 µg PegIFN und RBV (1000–1200 mg/d; Mittelwert mg/kg [95%-CI]: Frauen: 15,8 [15,4–16,2], Männer: 14,3 [14,1–14,5]; $p < 0,001$). Die SNPs rs6051702 (Major-Allel A, Minor-Allel C), rs1127354 (Major-Allel C, Minor-Allel A), rs7270101 (Major-Allel A, Minor-Allel C) und IL28B-rs12979860 wurden mit einem StepOnePlus-Real-time-PCR-System analysiert.

Ergebnisse

188 Patienten waren hinsichtlich der Major-Allele homozygot; 95 (30,8 %) trugen das Minor-Allel (C) bei rs6051702, 47 (15,3 %) bei rs1127354 (A) und 69 (22,4 %) bei rs7270101 (C). Der Hb0 lag bei allen Patienten im Mittel bei 14,8 g/dl (95%-CI: 14,6–14,9), bei den Frauen bei 13,7 (13,5–13,9) und bei den Männern bei 15,5 (15,3–15,6); $p < 0,001$. Der HbΔ4 war bei Patienten mit homozygoten Major-Allelen (2,8 g/dl [2,6–3,0]) größer als bei Patienten mit Minor-Allelen (1,6 g/dl [1,4–1,9]; $p < 0,001$). Unabhängig von den ITPA-Genotypen war HbΔ4 bei Frauen (2,0 [1,7–2,2]) kleiner als bei Männern (2,6 [2,4–2,8]; $p < 0,001$) bzw. bei prämenopausalen (1,5 [1,3–1,8]) kleiner als bei postmenopausalen Patientinnen (2,7 [2,3–3,1]; $p < 0,001$).

Diskussion

Das wesentliche Ergebnis der vorliegenden Studie war ein unerwarteter Geschlechterunterschied bei der Inzidenz einer RBV-induzierten Anämie, wobei prämenopausale Frauen ein geringeres Risiko haben als postmenopausale Frauen und Männer jedes Alters. Der Unterschied konnte nicht auf die genetischen Faktoren (rs6051702, rs1127354, rs7270101), welche vor RBV-induzierter Anämie schützen [11], und auf die Exposition gegenüber RBV zurückgeführt werden. Die Dosierung von RBV/Körpergewicht war bei den Patientinnen sogar höher. Tsubota et al. [16] zeigten, dass Patienten mit einer signifikanten Hämoglobinabnahme (> 3 g/dl in Woche 4) eher Männer waren. Nach Sulkowski et al. [17] kann die geringere Inzidenz für eine schwere Anämie (Hb < 10 g/dl) bei Patientinnen < 40 Jahre (33 %) als bei jenen darüber (53 %) als eine indirekte Evidenz für den Schutz von prämenopausalen Patientinnen vor einem klinisch signifikanten Hämoglobinverlust gesehen werden. Für den Unterschied zwischen prä- und postmenopausalen Frauen gibt es keine geeignete Erklärung. Grundsätzlich würde man das Gegenteil erwarten, denn Anämie ist bei prämenopausalen Frauen aufgrund von Eisenmangel verbreitet. Wie die Untersuchungen zeigten, waren weder genetische Faktoren noch die Absenz eines latenten Eisenmangels der Grund für die geringere Anämieinzidenz bei prämenopausalen Frauen. Möglicherweise besteht ein Zusammenhang zwischen RBV-induzierter Anämie und den weiblichen Hormonen. Die protektiven Effekte von weiblichen Sexualhormonen gegen Anämie machen physiologisch Sinn als Gegengewicht zum Blutverlust bei der Menstruation.

Conclusio

Unabhängig von der protektiven Wirkung von ITPA-Mutationen zeigen prämenopausale Patientinnen eine geringere Neigung, eine RBV-induzierte Anämie zu entwickeln.

Literatur:

- Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004; 140: 346–55.
- Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, et al. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet* 2010; 376: 705–16.
- Hézode C, Forestier N, Dusheiko G, et al. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2009; 360: 1839–50.
- De Franceschi L, Fattovich G, Turrini F, et al. Hemolytic anemia induced by ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C virus infection: role of membrane oxidative damage. *Hepatology* 2000; 31: 997–1004.
- Thompson AJ, Santoro R, Piazzolla V, et al. Inosine triphosphatase genetic variants are protective against anemia during antiviral therapy for HCV2/3 but do not decrease dose reductions of RBV or increase SVR. *Hepatology* 2011; 53: 389–95.
- Sumi S, Marinaki AM, Arenas M, et al. Genetic basis of inosine triphosphate pyrophosphohydrolase deficiency. *Hum Genet* 2002; 111: 360–7.
- Cao H, Hegele RA. DNA polymorphisms in ITPA including basis of inosine triphosphatase deficiency. *J Hum Genet* 2002; 47: 620–2.
- Stepchenkova EI, Tarakhovskaya ER, Spitler K, et al. Functional study of the P32T ITPA variant associated with drug sensitivity in humans. *J Mol Biol* 2009; 392: 602–13.
- Arenas M, Duley J, Sumi S, et al. The ITPA c.94C>A and g.IVS2+21A>C sequence variants contribute to missplicing of the ITPA gene. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1772: 96–102.
- Ferenci P, Laferl H, Scherzer TM, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 24 weeks in hepatitis C type 1 and 4 patients with rapid virological response. *Gastroenterology* 2008; 135: 451–8.
- Fellay J, Thompson AJ, Ge D, et al. ITPA gene variants protect against anaemia in patients treated for chronic hepatitis C. *Nature* 2010; 464: 405–8.
- Suzuki F, Suzuki Y, Akuta N, et al. Influence of ITPA polymorphisms on decreases of hemoglobin during treatment with pegylated interferon, ribavirin, and telaprevir. *Hepatology* 2011; 53: 415–21.
- Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 958–65.
- Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975–82.
- Furusyo N, Ogawa E, Sudoh M, et al. Raloxifene hydrochloride is an adjuvant antiviral treatment of postmenopausal women with chronic hepatitis C: a randomized trial. *J Hepatol* 2012; 57: 1186–92.
- Tsubota A, Shimada N, Abe H, et al. Several factors including ITPA polymorphism influence ribavirin-induced anemia in chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 5879–88.
- Sulkowski MS, Poordad F, Manns MP, et al. Anemia during treatment with peginterferon Alfa-2b/ribavirin and boceprevir: Analysis from the serine protease inhibitor therapy 2 (SPRINT-2) trial. *Hepatology* 2013; 57: 974–84.

■ Veranstaltungskalender der Arbeitsgruppe Endoskopie der ÖGGH

Endoskopiekurs für Anfänger

28.–29. März 2014, Wien

Kursleitung: Prim. Univ.-Prof. Dr. Christian Madl, OA Dr. Eva Brownstone

Kursort: KA Rudolfstiftung, Juchgasse 25, 1030 Wien (Eingang: Boerhaavegasse 8A)

Teilnehmerzahl: max. 24 (Anmeldung erforderlich)

Kursgebühr: € 410,–

Anmeldung: <http://www.azmedinfo.co.at/kongress/registration/arge/arge.php>

Information: AZ-MedInfo, Andrea Etz, Mag. Sandra Semlitsch; E-Mail: azmedinfo@media.co.at, Tel.: +43/1/53116-70

Sedoanalgesie-Kurs

5. April 2014, Wien

Kursleitung: Prim. Univ.-Prof. Dr. Christian Madl, OA Dr. Eva Brownstone

Kursort: KA Rudolfstiftung, Juchgasse 25, 1030 Wien (Eingang: Boerhaavegasse 8A)

Teilnehmerzahl: max. 40 (Anmeldung erforderlich)

Kursdauer: ½ Tag

Kursgebühr: Arzt € 230,– bzw. Assistenz € 110,–

Anmeldung: <http://www.azmedinfo.co.at/kongress/registration/arge/arge.php>

Information: AZ-MedInfo, Andrea Etz, Mag. Sandra Semlitsch; E-Mail: azmedinfo@media.co.at, Tel.: +43/1/53116-70

EASIE-Blutungen

25. und 26. April 2014, Wien

Kursleitung: Ass.-Prof. PD Dr. Arnulf Ferlitsch

Kursort: Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Ebene 7I, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Währinger Gürtel 18–20, 1090 Wien

Inhalte/Themen: „Hands-on“-Training zum Erlernen von Blutstillungstechniken

Teilnehmerzahl: limitiert (Anmeldung erforderlich)

Kursdauer: Tageskurs, welcher freitags und samstags angeboten wird

Kursgebühr: Arzt: € 250,– bzw. Arzt im Team mit Assistenz: € 320,–

Anmeldung: <http://www.azmedinfo.co.at/kongress/registration/arge/arge.php>

Information: AZ-MedInfo, Andrea Etz, Mag. Sandra Semlitsch; E-Mail: azmedinfo@media.co.at, Tel.: +43/1/53116-70

Blutungskurs

12. und 13. September 2014, Innsbruck

Kursleitung: Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Vogel, Ass.-Prof. Dr. Hubert Schwaighofer, Univ.-Prof. Dr. Ivo Graziadei

Kursort: Universitätsklinik für Innere Medizin II, Medizinische Universität Innsbruck, Medizinzentrum Anichstraße (MZA), Anichstraße 35, 6020 Innsbruck

Inhalte/Themen: „Hands-on“-Training zum Erlernen von Blutstillungstechniken

Teilnehmerzahl: limitiert (Anmeldung erforderlich)

Kursdauer: Tageskurs, welcher freitags und samstags angeboten wird

Kursgebühr: Arzt: € 250,– bzw. Arzt im Team mit Assistenz: € 320,–

Anmeldung: <http://www.azmedinfo.co.at/kongress/registration/arge/arge.php>

Information: AZ-MedInfo, Andrea Etz, Mag. Sandra Semlitsch; E-Mail: azmedinfo@media.co.at, Tel.: +43/1/53116-70

Für Sie gelesen

Zusammengefasst von W. Sieghart

■ The ART-Strategy: Sequential Assessment of the ART Score Predicts Outcome of Patients with Hepatocellular Carcinoma Re-treated with TACE

Hucke F, et al. *J Hepatol* 2014; 60: 118–26.

Hintergrund

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) entsteht in > 90 % der Fälle auf dem Boden einer chronischen Lebererkrankung. Aus diesem Grund müssen alle therapeutischen Strategien auch die bestehende Leberfunktion berücksichtigen, um den Patienten nicht zu schaden. Die derzeit gültigen EASL-EORTC-Behandlungsrichtlinien [1] für das HCC verknüpfen daher Tumorlast, Leberfunktion und Allgemeinzustand mit konkreten Therapieempfehlungen. Entsprechend diesen Richtlinien sollten Patienten mit intermediärem HCC (1 Tumor > 5 cm, 3 Tumoren > 3 cm, keine Gefäßinvasion, keine Metastasierung, ECOG 0, Child-Pugh-Zirrhose A oder B) eine Therapie mittels transarterieller Chemoembolisation (TACE) erhalten. Bis vor Kurzem gab es jedoch keine klaren Empfehlungen, wie oft eine solche Behandlung wiederholt werden sollte, insbesondere wenn Patienten nach der ersten TACE nicht vollständig angesprochen haben.

In diesem Kontext hat die Vienna HCC Study Group vor Kurzem gemeinsam mit der Universitätsklinik Innsbruck den so genannten ART- (Assessment for Retreatment with TACE-) Score entwickelt (Tab. 1), welcher radiologisches Ansprechen, Veränderungen der Leberfunktion und Zeichen eines Leber-

Tabelle 1: ART-Score. Mod. nach [3].

ART-Score	Punkte
Fehlen eines radiologischen Tumoransprechens	1 (0 bei Vorliegen)
AST-Steigerung > 25 %	4 (0 bei Abwesenheit)
Ansteigen des Child-Pugh-Scores um 1 Punkt	1,5 (0 bei Abwesenheit)
Ansteigen des Child-Pugh-Scores um ≥ 2 Punkte	3 (0 bei Abwesenheit)

schadens als Folge der ersten TACE integriert erfasst [2]. Patienten, die innerhalb von 90 Tagen nach der ersten eine zweite TACE erhielten und unmittelbar vor dieser Intervention einen ART-Score > 2,5 Punkte aufwiesen, hatten eine dramatisch schlechtere Prognose als jene mit einem ART-Score von 0–1,5 Punkten.

Allerdings blieben nach dieser Arbeit wesentliche Fragen offen: Einerseits blieb unklar, ob der ART-Score auch vor der dritten oder vierten TACE einen prädiktiven Wert besitzt und, noch wichtiger, ob durch sequenzielle Anwendung des ART-Scores vor jeder weiteren TACE Patienten identifiziert werden können, die nicht mehr von einer Behandlungswiederholung profitieren würden. Diese Fragen wurden in der vorliegenden Arbeit [3] untersucht.

Studiendesign

Bei insgesamt 109 Patienten in Wien und Innsbruck, welche > 3 TACE-Interventionen erhielten, wurde vor jeder weiteren TACE der ART-Score im Vergleich zur TACE-naiven Leber bestimmt. Die prognostische Bedeutung des ART-Scores wurde vor TACE 3 und 4 mit und ohne Berücksichtigung des jeweils vorhergehenden ART-Scores untersucht.

Ergebnisse

Sowohl vor der dritten als auch vor der vierten TACE differenzierte der ART-Score 2 Gruppen mit unterschiedlicher Prognose und blieb ein valider Prädiktor des Gesamtüberlebens, unabhängig von Child-Pugh-Score (5–7 Punkte), CRP-Werten und Tumorcharakteristika. Sogar bei Patienten mit einem günstigen ART-Score (0–1,5) vor der zweiten TACE konnte eine nochmalige ART-Score-Bestimmung vor der dritten TACE eine Gruppe mit schlechter Prognose identifizieren.

Siehe Printversion

Abbildung 1: Prognostische Bedeutung der sequenziellen ART-Score-Analyse. Reprinted from *J Hepatol*, vol 60, issue 1, Hucke F, Sieghart W, Pinter M, Graziadei I, Vogel W, Müller C, Heinzl H, Waneck F, Trauner M, Peck-Radosavljevic M. The ART-strategy: Sequential assessment of the ART score predicts outcome of patients with hepatocellular carcinoma re-treated with TACE; pp 118–26. © 2014] with permission from Elsevier.

zieren (medianes Gesamtüberleben: 27,8 vs. 10,8 Monate; $p < 0,001$; Abb. 1).

Diskussion

Mit dieser Studie konnte einerseits die prognostische Bedeutung des ART-Scores erfolgreich zu 2 weiteren unabhängigen Zeitpunkten (pre-TACE 3 + 4) validiert werden. Andererseits zeigten die Autoren, dass eine sequenzielle Bestimmung des ART-Scores auch dann Patienten mit schlechter Prognose identifizieren kann, wenn diese vor der vorangegangenen Intervention einen günstigen ART-Score aufwiesen. Umgekehrt gelang dies dem ART-Score in der Patientengruppe, die trotz eines ART-Scores $\geq 2,5$ vor TACE 2 eine dritte TACE erhielten, nicht – in diesem Fall war die Prognose unabhängig vom ART-Score pre-TACE 3 homogen schlecht. Mit anderen Worten: Liegt einmal ein schlechter ART-Score vor, kann durch eine nochmalige TACE kein Vorteil mehr für den Patienten erzielt werden. Die Autoren schlugen somit eine sequenzielle ART-Score-Bestimmung als Basis für eine ART-Score-gesteuerte TACE-Behandlung vor (Abb. 2).

Fazit

Diese Studie ist eine wichtige Weiterführung des Versuchs, objektive und rationale Entscheidungskriterien für eine wiederholte TACE-Behandlung zu etablieren. Ob Sorafenib die beste Alternativbehandlung für Patienten mit einem ART-Score $\geq 2,5$ Punkten darstellt, sollte in einer prospektiven Studie untersucht werden.

Siehe Printversion

Abbildung 2: Die sequenzielle ART-Score-Bestimmung als Basis für eine ART-Score-gesteuerte TACE-Behandlung. Reprinted from [J Hepatol, vol 60, issue 1, Huckle F, Sieghart W, Pinter M, Graziadei I, Vogel W, Müller C, Heinzl H, Wanek F, Trauner M, Peck-Radosavljevic M. The ART-strategy: Sequential assessment of the ART score predicts outcome of patients with hepatocellular carcinoma re-treated with TACE; pp 118–26. © 2014] with permission from Elsevier.

Literatur:

1. European Association for the Study of the Liver; European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2012; 56: 908–43.
2. Sieghart W, Huckle F, Pinter M, et al. The ART of decision making: Retreatment with TACE in patients with hepatocellular carcinoma. Hepatology 2013; 57: 2261–73.
3. Huckle F, Sieghart W, Pinter M, et al. The ART-strategy: Sequential assessment of the ART score predicts outcome of patients with hepatocellular carcinoma re-treated with TACE. J Hepatol 2014; 60: 118–26.

Fachkurzinformation siehe Seite 10.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. Wolfgang Sieghart
Universitätsklinik für Innere Medizin III
Medizinische Universität Wien
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
E-Mail: wolfgang.sieghart@meduniwien.ac.at

L.AT02.2014.0074

Aktuelles: Neue Leitlinie zur chronischen Obstipation publiziert

N. Hasenöhr

■ Einleitung

Chronische Obstipation ist ein häufiges Problem – nach Schätzungen leiden 15 % aller Frauen und 5 % aller Männer dauerhaft unter Verstopfung, die Dunkelziffer dürfte aber erheblich höher sein. Es gibt Studien, die belegen, dass die Betroffenen unter einer Vielzahl von beeinträchtigenden Symptomen leiden und in ihrer Lebensqualität zum Teil deutlich eingeschränkt sind [1, 2].

Die immer noch vielerorts vorherrschende Vorstellung, eine Obstipation sei lediglich eine Befindlichkeitsstörung ohne Krankheitswert, die überdies durch falsche Lebensgewohnheiten selbst verschuldet und durch eine „gesunde“ Lebensweise oder durch altbewährte Hausmittel zu korrigieren sei, ist als überholt anzusehen.

■ Neue deutsche Leitlinie

Im Jahr 2013 ist in Deutschland eine S2k-Leitlinie zur chronischen Obstipation erschienen, die von 5 medizinischen Fachgesellschaften und einer Patientenorganisation getragen wird [3].

Im September 2013 erschien ein österreichisches Expertenstatement, das die Relevanz der neuen Leitlinien für Österreich analysierte [4].

Definiert wird die chronische Obstipation laut S2k-Leitlinie als unbefriedigende Stuhlentleerungen seit mindestens 3 Monaten und mit mindestens 2 der folgenden Leitsymptome [4]:

- Starkes Pressen
- Klumpiger oder harter Stuhl
- Subjektives Gefühl der unvollständigen Entleerung
- Subjektives Gefühl der Obstruktion
- Manuelle Manöver zur Erleichterung der Defäkation bei > 25 % der Stuhlentleerungen
- Weniger als 3 Stuhlgänge pro Woche

Die Basisdiagnostik der chronischen Obstipation soll eine genaue Anamnese mit Analyse des Stuhlverhaltens, der Medikamenteneinnahme, der Begleitsymptome und -erkrankungen sowie möglicher verursachender Erkrankungen, eine körperliche Untersuchung inklusive Anusinspektion und rektal-digitaler Untersuchung mit Prüfung des Sphinkterruhetonus, des Kneifdrucks und des Defäkationsversuchs (Pressversuch) beinhalten*.

*Hammer HF, Petritsch W. Stufentherapie bei chronischer Obstipation – Relevanz der deutschen Leitlinien für Österreich. Österreichische Ärztezeitung 2013 (Suppl).

Pathophysiologisch gibt es 3 mögliche Obstipationsursachen: langsamer Kolontransit, Reizdarm und Fehlfunktion des Beckenbodens [4].

■ Stufentherapie

Wenn Warnsymptome wie z. B. Blutung, Anämie, Gewichtsverlust oder ein hoher Leidensdruck vorhanden sind, sollte sofort weiter abgeklärt werden. Andernfalls sollte nach einem Stufenschema behandelt werden. Nach der Basisdiagnostik erfolgen Allgemeinmaßnahmen (Stufe Ia: ausreichend Flüssigkeitszufuhr, Bewegung, ballaststoffreiche Ernährung; Stufe Ib: zusätzlich Ballaststoffe). Die weitere Behandlung richtet sich danach, ob eine Entleerungsstörung vorliegt oder nicht. Wenn ja, besteht die Stufe II in der Verabreichung von Suppositorien und wird, falls unwirksam, von speziellerer Diagnostik gefolgt. Stufe III besteht in struktureller (Chirurgie) oder funktioneller Therapie (Biofeedback) ± Laxans ± Suppositorium ± Klysma.

Bei Patienten ohne Entleerungsstörung werden in Therapiestufe II Laxanzien verabreicht. In Stufe III werden u. a. Prokinetika wie Prucaloprid gegeben, Stufe IV beinhaltet Kombinationstherapien. Sind diese unwirksam, folgt Spezialdiagnostik und ggf. in Stufe V Sakralnervstimulation oder chirurgische Therapien.

■ Stellenwert von Prucaloprid

Prucaloprid (Resolor®) ist ein selektiver 5-HT₄-Agonist mit prokinetischer Aktivität im Magen-Darm-Trakt. In 3 randomisierten placebokontrollierten Zulassungsstudien mit gleichem Design mit insgesamt 1977 Patienten ≥ 18 Jahre mit chronischer Obstipation wurde Prucaloprid in einer Dosis von 2 mg oder 4 mg mit Placebo verglichen. Der primäre Endpunkt – ≥ 3 spontane vollständige Stuhlentleerungen pro Woche – wurde (laut gepoolter Analyse) nach 12 Wochen unter 4 mg Prucaloprid von 24,7 %, unter 2 mg Prucaloprid von 23,6 % und unter Placebo von 11,3 % der Patienten ($p \leq 0,001$ vs. Placebo) erreicht [5].

Bei Dauerbehandlung mit Prucaloprid erreichen nach 18 Monaten nahezu 70 % der Patienten eine Verbesserung ihrer Lebensqualität [6].

■ Fazit

Das Prokinetikum Prucaloprid ist, wie das österreichische Expertenstatement feststellt, eine erweiterte therapeutische Option bei chronischer Obstipation. In Österreich ist Prucaloprid (Resolor®) zugelassen für die symptomatische Behandlung chronischer Verstopfung bei Frauen, bei denen Laxativa keine ausreichende Wirkung erzielen.

Literatur:

1. Wald A, Scarpignato C, Kamm MA, et al. The burden of constipation on quality of life: results of a multinational survey. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 227–36.
2. Dennison C, Prasad M, Lloyd A, et al. The health-related quality of life and economic burden of constipation. *Pharmacoeconomics* 2005; 23: 461–76.
3. Andresen V, Enck P, Frieling T, et al. S2k-Leitlinie Chronische Obstipation: Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie.

<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/021-019.html>. 2013 [gesehen 10.02.2014].

4. Hammer HF, Petritsch W. Stufentherapie bei chronischer Obstipation – Relevanz der deutschen Leitlinien für Österreich. *Österreichische Ärztezeitung* 2013 (Suppl).
5. Camilleri M, Specht G, Ryp R, Kerstens R, et al. Efficacy of 12-week treatment with prucalopride (resolor®) in patients with chronic constipation: combined results of three identical randomized, double-blind, placebo-controlled

phase III trials. *Gastroenterology* 2008; 134 (Suppl 1): A548.

6. Camilleri M, Van Outryve MJ, Beyens G, et al. Clinical trial: the efficacy of open-label

prucalopride treatment in patients with chronic constipation – follow-up of patients from the pivotal studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 1113–23.

Korrespondenzadresse:

Dr. Norbert Hasenöhl
A-3434 Katzelsdorf am Wienerwald,
Gerichtsgasse 36
E-Mail: info@medizinjournalist.at

Wir danken den Gutachtern 2013

T. Birsan, F. Kiefer, C. Kölblinger, K. Lackner, G. Oberhuber, M. Pinter, P. Sator, P. Starlinger, A. Stift, B. Tribl, M. Wewalka, J. Zacherl

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 17 und zum Text auf Seite 31:

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

STAND DER INFORMATION: 09/2013

Pharma-News

Mezavant® seit 1. Jänner 2014 im Hellgelben Bereich

Mit 1. Jänner 2014 wurde Mezavant® von RE1 in den Hellgelben Bereich des EKO (RE2) übernommen. Die bisher notwendige ärztliche Bewilligung des chef- und kontrollärztlichen Dienstes entfällt. Wie für alle anderen Präparate des Gelben Bereiches ist ab sofort nur die Einhaltung der bestimmten Verwendung zu dokumentieren: „Wenn mit Therapiealternativen (Darreichungsformen) aus dem Grünen Bereich nachweislich nicht das Auslangen gefunden werden kann.“

Der neue Kassenpreis für Mezavant® 60 Stück beträgt € 74,55.

Das Besondere an Mezavant® ist die spezielle MMX®-Technologie der magensaftresistenten Retardtablette, die gewährleistet, dass 5-ASA im gesamten Kolon freigesetzt wird. Im Gegensatz dazu wird nichtretardiertes 5-ASA großteils schon im Dünndarm resorbiert.

In Mezavant® ist 5-ASA in lipophilen und hydrophilen Matrices in eine magensaftresistente Hülle eingeschlossen. Dadurch kann der Wirkstoff erst bei einem pH-Wert ≥ 7 freigesetzt werden, wie er in der Regel ab dem terminalen Ileum vorliegt. Nach dem Aufbrechen der Hülle bilden die freigesetzten Matrices durch Kontakt mit der Darmflüssigkeit eine gallertige Hülle, die die Darmpassage verzögert und eine gleichmäßige Abgabe von 5-ASA ermöglicht. Szintigraphische und pharmakologische Untersuchungen wie auch Biopsiedaten zeigen, dass 80 % des Mesalazins aus Mezavant® über das gesamte Kolon freigesetzt werden.

Eine Langzeitstudie zeigt, dass ein großer Anteil der Responder langfristig profitiert. 64 % der Patienten, bei denen mit der initialen Akuttherapie eine Remission erzielt werden konnte, waren unter Mezavant® 2,4 g täglich noch nach 12 Monaten in klinischer und endoskopi-

scher Remission. 89 % der Patienten waren bis zu diesem Zeitpunkt rückfallfrei.



Weitere Informationen:

Sanova Pharma GesmbH

Mag. Gerhard Leopold

A-1110 Wien; Haidestraße 4

E-Mail: gerhard.leopold@sanova.at

UPDATE REFRESHER KONGRESS 2014

ALLGEMEINMEDIZIN UPDATE REFRESHER

INNERE MEDIZIN UPDATE REFRESHER

DIABETES UPDATE REFRESHER

RHEUMATOLOGIE UPDATE REFRESHER

EKG KURS UPDATE REFRESHER

07. – 10. Mai 2014

06. – 10. Mai 2014

06. – 07. Mai 2014

08. – 09. Mai 2014

10. Mai 2014

Veranstaltungsort

Aula der Wissenschaften Wien

Information / Anmeldung

Tel.: 02252 263 263 10

Fax: 02252 263 263 40

info@fomf.at | www.fomf.at



OGIM
Österreichische Gesellschaft
für Innere Medizin



FORUM
FÜR MEDIZINISCHE
FORTBILDUNG



Humira®: Stark in der Therapie der Colitis ulcerosa

Bereits zu Woche 2 signifikant weniger Durchfälle und rektale Blutungen [1]

Die bereits 2011 in *Inflammatory Bowel Diseases* publizierte Subanalyse der Ultra-2-Studie von Sandborn et al. zeigt, dass erwachsene Patienten mit einer mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa, die ein Ansprechen auf eine Induktionstherapie mit Humira® (Adalimumab) zeigten, bereits zu Woche 2 signifikant weniger Durchfälle und rektale Blutungen (Abb. 1) aufwiesen.

Humira® sorgt für rasche klinische Verbesserung bei Patienten*

39 % der Patienten, die Humira® erhielten, wiesen bereits zu Woche 2 ein klinisches Ansprechen auf, verglichen mit 20 % der Placebogruppe. Fokussiert man sich hier auf die Anti-TNF-naiven Patienten, so beträgt das Ansprechen 45 % vs. 24 %. Der Anteil der Patienten, die zu Woche 8 ein Ansprechen auf Humira® zeigten, betrug zu Woche 52 61 % vs. 35 % bei Placebo. In klinischer Remission waren 35 % der Woche-8-Ansprecher auf Humira® vs. 20 %.

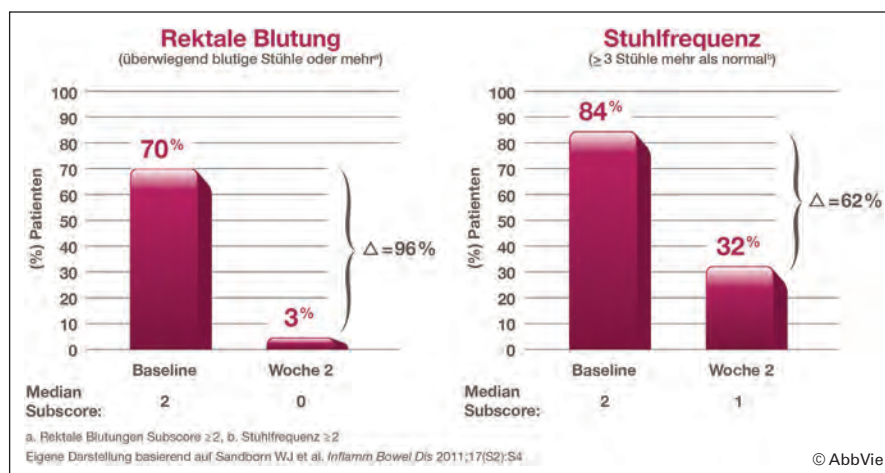


Abbildung 1: Patienten, die zu Woche 2 ein Ansprechen nach partiellem Mayo-Score zeigten.

Die Gruppe der Humira®-Ansprecher zu Woche 2 wies signifikante Verbesserungen von Baseline zu Woche 2 auf bezogen auf Stuhlfrequenz und rektale Blutungen. Eine 96%ige Verbesserung konnte bei rektalen Blutungen festgestellt werden (70 % zu Baseline vs. 3 % zu Woche 2). Im Bereich der erhöhten Stuhlfrequenz zeigte sich eine 62%ige Verbesserung in der Gruppe der Woche-2-Ansprecher auf Humira® (84 % zu Baseline vs. 32 % zu Woche 2).

Literatur:

1. Sandborn WJ, Wolf DC, van Assche G, et al. Rapid onset of adalimumab and long-term efficacy among week-8 responders in adults with moderate to severe active ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17 (Suppl 2): S4.

* Klinische Verbesserung bezieht sich auf rektale Blutung und Stuhlfrequenz.

Fachkurzinformation siehe Seite 29

Weitere Informationen:

AbbVie GmbH

Dr. Nadja Walder

A-1230 Wien, Perfektastraße 84A

E-Mail: nadja.walder@abbvie.com

ATHUG140039-120214

BEI CHRONISCHER HEPATITIS

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



PEGASYS®

peginterferon alfa-2a (40KD)

WHAT IT TAKES TO SUCCEED