

Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

**Inseltransplantation als Therapieoption bei
Diabetes mellitus Typ 1: Für wen, mit welchem
Ziel, mit welchem Erfolg?**

B. Ludwig

**Aktuelle Diagnostik und Therapie des Magen-
karzinoms**

M. Möhler, P. Thuß-Patience, W. Fischbach, L. Grenacher,
A. H. Hölscher, H. Messmann, A. Palmquist, M. Stahl,
C. Wittekind, H. J. Meyer

Leberbiopsie nach Transplantation

J. Stift, H.-P. Dienes

RUBRIKEN

Aktuelle Bilder

Aktuelles

Kongressbericht

Für Sie zusammengefasst

Für Sie gelesen

Österreichische Gesellschaft
für Gastroenterologie und
Hepatologie

www.oeggh.at

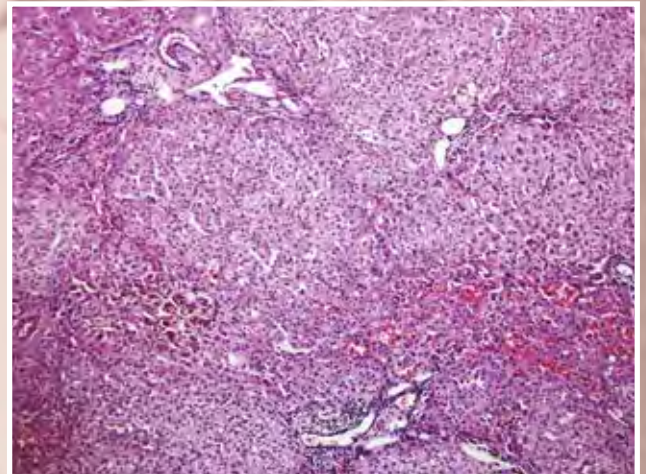


ÖGGH

Österreichische Gesellschaft
für Chirurgische Onkologie

www.aco-asso.at

acoasso
Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology



Bestellen Sie Ihr Gratis-e-Abo:

www.kup.at/gratis-abo

www.kup.at/gastroenterologie

Indexed in EMBASE/Compendex, Geobase
and Scopus

Member of the



Editorial	4
M. Peck-Radosavljevic	
Inseltransplantation als Therapieoption bei Diabetes mellitus Typ 1: Für wen, mit welchem Ziel, mit welchem Erfolg?	5
B. Ludwig	
Aktuelle Diagnostik und Therapie des Magenkarzinoms	10
M. Möhler, P. Thuß-Patience, W. Fischbach, L. Grenacher, A. H. Hölscher, H. Messmann, A. Palmquist, M. Stahl, C. Wittekind, H. J. Meyer	
Leberbiopsie nach Transplantation	18
J. Stift, H.-P. Dienes	
RUBRIKEN	
Aktuelle Bilder	
Choledocholithiasis durch Migration eines OP-Clips in die Gallenwege	26
W. Schima, S. Oswald, F. Lomoschitz, M. Fink, A. Klaus	
Kongressbericht	
Interferonfreie Therapie der chronischen Hepatitis C: Die Zukunft hat begonnen Update vom International Liver Congress 2014	28
M. Peck-Radosavljevic	
Für Sie zusammengefasst	31
Für Sie gelesen	34
Impressum	35
Titelbild: Cholestase. Aus: J. Stift, H.-P. Dienes, Leberbiopsie nach Transplantation, Seite 19, Abb. 2b.	

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 2. 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 in Kombination mit anderen Arzneimitteln für die Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Patienten mit kompensierter Lebererkrankung indiziert (siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“, 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ und 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften“). Zur spezifischen Aktivität gegen die verschiedenen Genotypen des Hepatitis-C-Virus (HCV, siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“ und 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften“). 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. **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.**

April 2014



Editorial

Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen!

Im nun vorliegenden zweiten Heft des *Journals für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen* des Jahres 2014 finden Sie wiederum ein sehr breites Spektrum an Beiträgen aus dem Bereich der Gastroenterologie und Hepatologie. Im Beitrag von **Möhler** und Koautoren wird die aktuelle Diagnostik und Therapie des Magenkarzinoms besprochen, eines Karzinoms, dessen Früherkennung und Therapie in den vergangenen Jahren erfreulicherweise solche Fortschritte gemacht hat, dass es von der zweithäufigsten tumorassoziierten Todesursache 1990 in den neuesten Analysen der „Global Burden of Disease Study 2010“ auf den 3. Rang der karzinomassoziierten Todesursachen zurückgefallen ist. Aber weiterhin ist das Magenkarzinom ein sehr häufiger Tumor, welcher nur bei entsprechender Früherkennung eine langfristig günstige Prognose hat.

Stift und Dienes befassen sich in ihrem Beitrag mit der Bedeutung und Auswertung von Leberbiopsien nach Lebertransplantation, ein inzwischen nicht mehr nur für die großen Transplantationszentren in Österreich wichtiges Thema, sondern ein Thema, welches viele Hepatologen in den Schwerpunktspitälern betrifft. Auch wenn in der Evaluierung von chronischen Lebererkrankungen die Leberbiopsie insbesondere auch im Zusammenhang mit der chronischen Virushepatitis an Bedeutung verloren hat, so trifft das nicht für die Leberbiopsie nach Lebertransplantation zu, die weiterhin ein ganz essenzieller Bestandteil im Patientenmanagement ist.

Ein weiterer Beitrag beschäftigt sich mit der Inselzelltransplantation als Therapieoption beim Diabetes mellitus Typ 1, welche eine interessante, aber in Österreich noch nicht sehr häufig gewählte Therapieoption darstellt.

Ergänzt wird das Heft durch aktuelle radiologische Beiträge sowie eine Zusammenfassung der bahnbrechenden Neuigkeiten in der Therapie der chronischen Hepatitis C, welche im Rahmen des International Liver Congress 2014, der Jahrestagung der Europäischen Lebergesellschaft (EASL), präsentiert wurden und die Therapie der chronischen Hepatitis C ein für alle Mal zum Positiven hin verändern werden.

Wie immer hoffe ich, dass wir interessante Beiträge für Sie zusammenstellen konnten.

Mit freundlichen Grüßen

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

Inseltransplantation als Therapieoption bei Diabetes mellitus Typ 1: Für wen, mit welchem Ziel, mit welchem Erfolg?

B. Ludwig

Kurzfassung: Die Inseltransplantation hat sich als Behandlungsoption für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 etabliert. In den meisten Zentren wird die Indikation gestellt, wenn konventionelle Therapiemethoden versagen und Patienten durch eine hochlabile Stoffwechsellage und rezidivierende Hypoglykämien gefährdet sind. Hintergrund für diese strikte Indikationsstellung ist die Notwendigkeit einer dauerhaften Immunsuppression und der kritische Mangel an verfügbaren Spenderorganen.

Durch die Wiederherstellung einer endogenen Insulinsekretion kommt es zu einer zuverlässigen Stabilisierung des Blutzuckerprofils, Vermeidung von Hypoglykämien und Verhinderung bzw. Sta-

bilisierung von Spätkomplikationen. Damit einher geht eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität. Das Erreichen einer kompletten Insulinunabhängigkeit ist dabei nicht vorrangiges Therapieziel.

Schlüsselwörter: Langerhans-Inseln, Diabetes, Transplantation, Glykämiekontrolle, Immunsuppression

Abstract: Islet Transplantation as a Treatment Option for Patients with Type-1 Diabetes Mellitus: Indication, Intention, and Outcome. Islet transplantation has evolved into a viable treatment option for patients with type-1 di-

abetes mellitus. However, due to the requirement for chronic immunosuppression and the critical lack for donor organs, only selected patients with unstable metabolic control and repeated severe hypoglycaemia are eligible.

The primary goal of this therapeutic option represents enhanced metabolic control, prevention of severe complications, and significant improvement of quality of life rather than complete insulin independency. **J Gastroenterol Hepatol Erkr 2014; 12 (2): 5–9.**

Key words: islets of Langerhans, diabetes, transplantation, glycemic control, immunosuppression

■ Einleitung

Die Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 hat durch den Einsatz von Insulinanaloga und Insulinpumpentherapie sowie Glukosesensortechniken in den letzten Jahren so große Fortschritte gemacht, dass die Messlatte für alternative Therapiemethoden sehr hoch anzusetzen ist [1]. Der Nachteil dieser Therapie liegt im gehäuftem Auftreten von Hypoglykämien, einer Körpergewichtszunahme und der Notwendigkeit häufiger Blutzuckerselbstkontrollen. Dadurch kann die Lebensqualität der Patienten erheblich beeinträchtigt werden [2]. Das entscheidende Kriterium aber für den Erfolg einer Diabetes-Therapie ist deren Potenzial, akute Komplikationen zu verhindern und Diabetes-assoziierte Spätfolgen zu minimieren [3]. Denn nach wie vor bleibt trotz einer enormen Prognoseverbesserung Diabetes die Hauptursache für terminales Nierenversagen [4, 5], Amputationen [6, 7] und Erblindung im Erwachsenenalter [8, 9].

Der Ersatz der durch einen Autoimmunprozess zerstörten Inseln des Pankreas, mit dem sich bei Diabetes mellitus Typ 1 ohne Insulininjektionen eine normale Stoffwechseleinstellung erzielen ließe, ist das Ziel der Betroffenen und der im Bereich Diabetes tätigen Ärzte und Wissenschaftler. Vielversprechende Forschungsansätze werden vor allem im Bereich der Stammzelltherapie [10, 11], der Genterapie [12] und der Entwicklung eines so genannten „künstlichen Pankreas“ [13] verfolgt. Allerdings ist eine klinische Anwendung dieser Therapiemethoden bislang kleinen Studien vorbehalten

und überzeugende Erfolge stehen aus. Die einzigen, klinisch verfügbaren Methoden der Betazellersatztherapie stellen die Pankreasorgan- und die Inseltransplantation dar.

Die Erfolgsraten der vaskularisierten Pankreasorgantransplantation konnten durch technische Verbesserungen und moderne Immunsuppressionsprotokolle mit 1-Jahres-Pankreasfunktionsraten von 78–86 % je nach Empfänger-kategorie deutlich verbessert werden [14]. Allerdings ist dieser große abdominalchirurgische Eingriff immer noch mit einer signifikanten Morbidität und höheren perioperativen Mortalität verbunden.

Im Gegensatz dazu kann die Inseltransplantation als minimalinvasiver Eingriff bezeichnet werden. Die Transplantation der Inselsuspension erfolgt intraportal entweder in Lokalanästhesie perkutan-transhepatisch oder über eine Minilaparotomie. Die verfahrensassoziierten Komplikationsraten sind dabei minimal und die Erfolge hinsichtlich Inselfunktion haben sich durch den Einsatz neuer immunsuppressiver Protokolle und supportiver antiinflammatorischer Behandlung erheblich verbessert [15]. Die Rate für Insulinunabhängigkeit liegt nach 5 Jahren bei 50 % und ist damit der Pankreasorgantransplantation gleichwertig [16]. Die Inseltransplantatfunktion gemessen als C-Peptid-Positivität liegt nach 5 Jahren sogar bei 80 % [15].

Trotz dieser Erfolge gilt für beide Verfahren der Betazellersatztherapie eine sehr strenge Indikationsstellung. In den meisten Zentren wird die Indikation dann gestellt, wenn konventionelle Therapiemethoden versagen und Patienten durch eine hochlabile Stoffwechsellage und rezidivierende Hypoglykämien inakzeptabel oft und erheblich gefährdet sind. Die Ursache für diese strikte Indikationsstellung liegt in der Notwendigkeit einer dauerhaften Immunsuppression zur Kontrolle von Auto- und Alloimmunität. Weiterhin steht einem breiteren Einsatz dieser Therapiemethoden der kritische Mangel an verfügbaren Spenderorganen entgegen.

Eingelangt am 4. Oktober 2013; angenommen nach Revision am 26. Februar 2014; Pre-Publishing Online am 8. April 2014

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik III, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Deutschland

Korrespondenzadresse: Dr. med. Barbara Ludwig, Medizinische Klinik und Poliklinik III, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, D-01307 Dresden, Fetscherstraße 74; E-Mail: Barbara.Ludwig@uniklinikum-dresden.de

Tabelle 1: Ursachen für Stoffwechselinstabilität und erschwerte therapeutische Führbarkeit bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1

- Lange Diabetesdauer
- Gestörte oder fehlende adrenerge/glukagonerge Gegenregulationsmechanismen
- Hypoglykämiewahrnehmungsstörung → abgeschwächte/aufgehobene sympatho-adrenale Gegenreaktion
- Autonome Neuropathie (Gastroparese, Resorptionsstörungen, Darmmotilitätsstörungen) → Schwierige Synchronisation von aufgenommenen Kohlenhydraten und Insulinwirkung
- Niedriger Insulinbedarf → kleine Ungenauigkeiten in der Kohlenhydrateinschätzung/Insulinkorrektur führen zu Insulinexzess

■ Indikationen für die Transplantation von Pankreasinseln bei Diabetes mellitus Typ 1

Die Diabetes-Behandlung hat in den letzten Jahrzehnten enorme Fortschritte gemacht und zu einer deutlichen Prognoseverbesserung der Patienten geführt. Insofern liegt die Messlatte für jeden alternativen Therapieansatz hoch [17]. Die Hauptindikation zur Inseltransplantation stellt sich bei einer kleinen Gruppe von Typ-1-Diabetikern mit hochlabiler Stoffwechselage und rezidivierenden schweren Hypoglykämien trotz optimalen Diabetes-Managements (in der Regel Insulinpumpentherapie unter engmaschiger, spezialisierter diabetologischer Betreuung) und Compliance. Eine ausgeprägte Stoffwechselinstabilität betrifft Schätzungen zufolge nur etwa 3–5 % der Patienten mit Typ-1-Diabetes in den hochindustrialisierten Ländern. Die häufigsten Ursachen für kritische metabolische Instabilität sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Weiterhin sind Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und vorangegangener Nierentransplantation, bei denen keine gleichzeitige Pankreastransplantation durchgeführt wurde (z. B. nach Nieren-Lebendspende), geeignete Kandidaten für eine Insel- nach Nierentransplantation. Der protektive Effekt der dadurch verbesserten Glykämie auf das Nierentransplantat ist klar belegt und die Notwendigkeit einer dauerhaften Immunsuppression besteht ohnehin. Die Frage, ob Inseln oder das ganze Pankreas transplantiert werden soll, hängt im Wesentlichen vom perioperativen Risiko ab. Patienten mit langjährigem Typ-1-Diabetes und koronarer Herzkrankheit sind wegen der hohen perioperativen Risiken im Allgemeinen keine Kandidaten für eine Pankreastransplantation, das wesentlich komplikationsärmere Verfahren der Inseltransplantation ist daher zu präferieren.

■ Das Verfahren der Inselisolation und -transplantation

Entsprechend den Regularien fast aller Transplantregionen weltweit werden Spender-Pankreata zunächst mit dem Ziel der Transplantation als vaskularisiertes Organ entnommen und nur bei Nichteignung für eine Ganz-Organtransplantation steht ein Pankreas für die Inselisolation und -transplantation zur Verfügung.

Das Pankreas wird zunächst von umgebendem Fett, Bindegeewe und Gefäßen unter subtiler Schonung des Parenchyms

befreit. Anschließend wird der Ductus pancreaticus mit einem Katheter intubiert und ein Enzymgemisch (Kollagenase und neutrale Protease) injiziert und das Organ bei einer Temperatur von 35 °C kontinuierlich verdaut. Unterstützt wird der Verdauungsprozess durch eine mechanische Gewebezerkleinerung. Das Pankreasgewebe wird zu immer kleineren Zellaggregaten verdaut, bis sich schließlich die Inseln aus dem Verband lösen. Nach Abschluss der Verdauungsphase wird das Produkt, bestehend aus freien Langerhans-Inseln und exokrinem Gewebe, in einem Zellprozessor über einen kontinuierlichen Dichtegradienten aufgereinigt. Am Ende des Prozesses stehen bei optimalem Verdau Inseln mit einer Reinheit von 80–90 % zur Verfügung. Der gesamte Isolationsprozess nimmt von der Organpräparation bis zum Abschluss der Aufreinigung ca. 6 Stunden in Anspruch (Abb. 1). Nach Bestimmung der Inselausbeute und -reinheit erfolgt die Qualitätskontrolle der Präparation (Sterilität, Vitalität, Funktion).

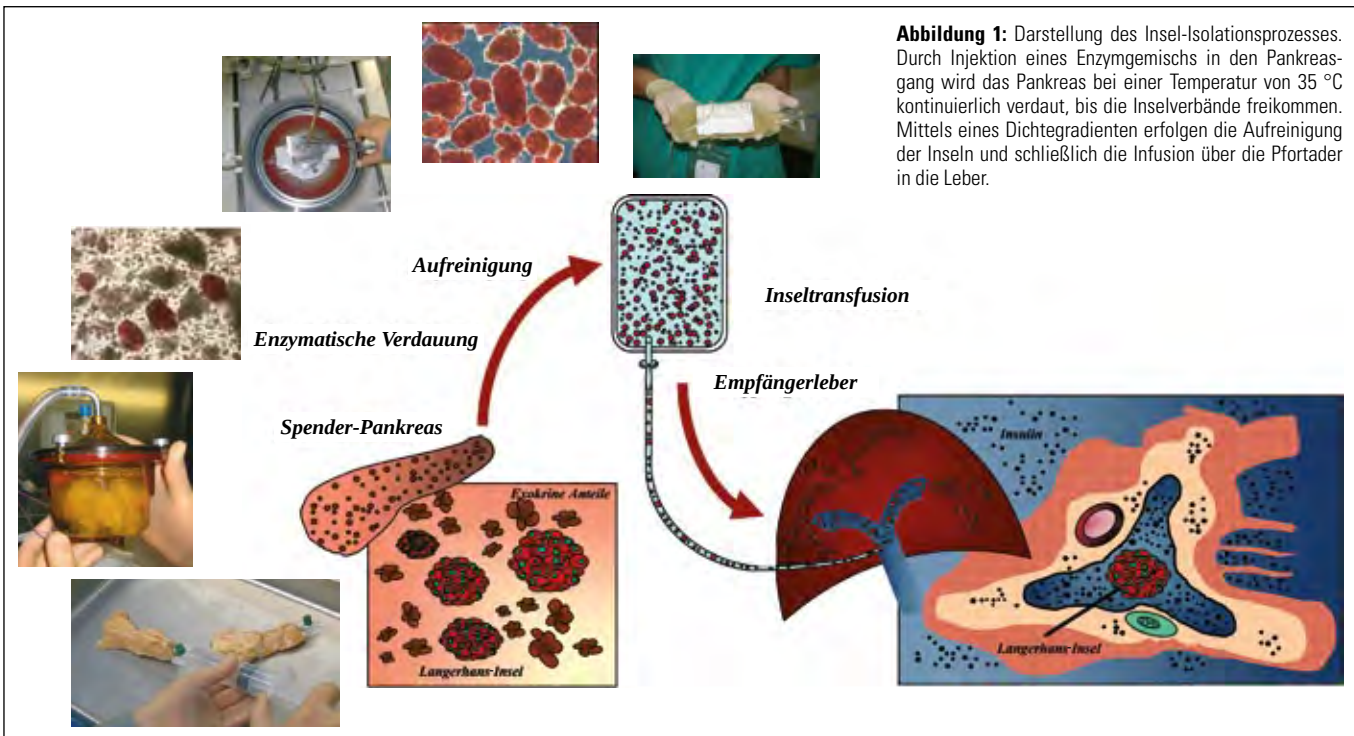
Die Inselpräparation wird über einen in der Pfortader platzierten Katheter infundiert. Der Zugang erfolgt entweder mittels Computertomographie- (CT-) oder Ultraschall-gesteuerter, perkutaner transhepatischer Punktion der Pfortader oder chirurgisch über eine Minilaparotomie. Die Präparation wird langsam über 15–30 Minuten unter kontinuierlichem Monitoring des Pfortaderdrucks infundiert.

Das immunsuppressive Regime folgte zunächst dem im Jahr 2000 publizierten, so genannten Edmonton-Protokoll [18]. Danach erfolgen die Induktionstherapie mit einem Interleukin-2-Rezeptorantagonisten (Daclizumab bzw. Basilixumab) und die Erhaltungstherapie mit einer Kombination aus Sirolimus und einer reduzierten Dosis des Calcineurininhibitors Tacrolimus. Mittlerweile wurden alternative Immunsuppressionsregime mit mono- oder polyklonalen Antikörpern gegen T-Lymphozyten zur Induktionssimmunsuppression etabliert [15]. Auch die Dauerimmunsuppression mit Sirolimus und Tacrolimus wurde in den meisten Zentren aufgrund von häufigen Nebenwirkungen zugunsten einer Kombination von niedrig dosiertem Calcineurininhibitor und Mycophenolat-Mofetil verlassen. Weiterhin erfolgt in fast allen Zentren eine zusätzliche antiinflammatorische Behandlung in der Frühphase nach Transplantation mit TNF- α -Antagonisten (z. B. Etanercept).

Während bei der Pankreas-Organtransplantation akute Abstoßungsreaktionen eine häufige und gefürchtete Komplikation darstellen, ist die Rate an Rejektionen und deren Bedeutung bei der Inseltransplantation nicht sicher geklärt. Zum einen existiert kein spezifischer „Abstoßungsparameter“ und zum anderen kann man davon ausgehen, dass jeder immunologische Angriff so schnell zu einer Zerstörung der Miniorgane Inseln führt, dass ein Nachweis bzw. eine entsprechende Intervention kaum rechtzeitig erfolgen kann.

■ Vor- und Nachteile der Inseltransplantation

Die Inseltransplantation stellt ein minimalinvasives Verfahren dar und ist mit einer sehr geringen verfahrensassoziierten Komplikationsrate verbunden. In Anbetracht der häufigen Komorbiditäten der infrage kommenden langjährigen Diabetes-Patienten ist damit bereits ein Hauptvorteil der Me-



thode beschrieben. Ein weiterer entscheidender Vorteil der Inseltransplantation liegt in ihrem positiven Effekt auf akute Komplikationen der Erkrankung und die Entwicklung bzw. Stabilisierung von Spätfolgen. Durch die Wiederherstellung einer zuverlässigen, endogenen glukoseregulierten Insulinsekretion kommt es zu einer Stabilisierung des Blutzuckerprofils und der Vermeidung von Hypoglykämien. Dieser Effekt ist unabhängig davon, ob die Patienten komplette Insulinunabhängigkeit erreichen oder eine zusätzliche exogene Insulingabe notwendig bleibt. Verantwortlich dafür scheint eine Rekonstitution der endogenen Hypoglykämie-Gegenregulationsmechanismen. Eigene Untersuchungen deuten darauf hin, dass durch C-Peptid-Positivität vor allem eine Wiederherstellung der glukagonergen und adrenergen Gegenregulation erreicht wird.

Neben einer guten metabolischen Kontrolle und Verhinderung akuter Stoffwechselentgleisungen besteht das Ziel der Diabetes-Therapie in der Vermeidung bzw. Stabilisierung von Spätfolgen. Untersuchungen des kardiovaskulären Risikoprofils vor und nach Inseltransplantation zeigen eine deutliche Reduktion von Risikofaktoren durch eine Absenkung des HbA_{1c}, eine Reduktion des Serum-Cholesterins sowie eine verbesserte Blutdruckeinstellung [19]. Hinsichtlich der Nierenfunktion hatten frühere Studien eine a. e. medikamentenassoziierte diskrete Abnahme vermuten lassen [20], neuere Untersuchungen zeigen aber eine langfristige Stabilisierung bzw. sogar Verbesserung der Nierenfunktion bei transplantierten im Vergleich zu konventionell behandelten Patienten [21, 22]. Im Rahmen einer Cross-over-Studie am General Hospital in Vancouver wurden Patienten hinsichtlich Diabetes-assoziiierter Spätfolgen unter konventioneller Insulintherapie und nach Inseltransplantation verglichen. Die beiden Gruppen wurden jeweils nach neuesten Therapiestandards intensiv diabetologisch betreut und mittlerweile über 10 Jahre nachbeobachtet. Zusammenfassend zeigte sich bei dieser prospektiven Studie ein sig-

nifikanter Vorteil der Inseltransplantation gegenüber der Kontrollgruppe hinsichtlich Glykämiekontrolle (HbA_{1c} 6,7 ± 0,7 % versus 7,5 ± 0,9 %). Der Verlauf der Nierenfunktion zeigte ebenfalls bereits ab 2 Jahre nach Studienbeginn einen deutlichen Unterschied zugunsten der inseltransplantierten Patienten in Bezug auf die glomeruläre Filtrationsrate und Eiweißausscheidung. Auch die Ausbildung bzw. ein Progress von diabetischen Retinopathien konnte durch eine Transplantation verhindert oder verzögert werden. Die Untersuchung neuropathischer Veränderungen erfolgte mittels jährlicher Messung der sensorischen und motorischen Nervenleitgeschwindigkeiten. Hierbei ergab sich für die Gruppe der transplantierten Patienten nicht nur ein stabiler Befund, sondern sogar eine signifikante Verbesserung der Nervenleitgeschwindigkeiten beider Qualitäten. Die Kontrollgruppe hingegen zeigte einen signifikanten Abfall der Nervenleitgeschwindigkeiten. Diese Studie ist die erste direkte Vergleichsstudie von intensiver Insulintherapie und Inseltransplantation bei einer vergleichbaren Patientenklientel über einen längeren Zeitraum.

Trotz aller genannten positiven Effekte einer Inseltransplantation auf die Glykämiekontrolle und Diabetes-assoziierte Spätfolgen sowie die enorme Verbesserung der individuellen Lebensqualität ist eine strikte Auswahl der Patienten und klare Beschreibung der Nachteile und Einschränkungen dieser Therapieoption notwendig. Entscheidend hierfür ist die Notwendigkeit einer dauerhaften Immunsuppression. Die Verträglichkeit der verfügbaren Medikamente ist meist gut, dennoch besteht ein erhöhtes Risiko für potenziell gefährliche bakterielle, virale oder Pilzinfektionen sowie ein insgesamt erhöhtes Malignomrisiko. Eine engmaschige und spezialisierte Nachbetreuung der Patienten in einem Zentrum ist daher dringend geboten. Ein weiterer wichtiger Aspekt für die strenge Indikationsstellung ist der kritische Mangel an verfügbaren Spenderorganen, der derzeit zumindest in Deutschland Wartezeiten für eine Inseltransplantation von > 2 Jahren bedingt.

Das Hauptziel, welches mit der Therapieoption Inseltransplantation bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 verfolgt werden sollte, ist nicht eine komplette Insulinunabhängigkeit, sondern eine gute Blutzuckerkontrolle und Vermeidung von schweren Hypoglykämien. Dieses Ziel kann in 80–90 % aller Patienten erreicht werden, auch wenn geringe Dosen von exogenem Insulin gegeben werden müssen. Tatsächlich scheint eine frühzeitige, supportive, exogene Insulintherapie durch Vermeidung von metabolischem Stress der Betazellen sogar einen protektiven Effekt auf die Langzeit-Inselfunktion zu haben. Für die betroffenen Patienten spielt in der Regel die Frage nach kompletter Insulinunabhängigkeit ohnehin eine untergeordnete Rolle.

Zusammenfassend hat sich die Inseltransplantation erfolgreich als eine Therapieoption für kritisch instabile Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1, insbesondere mit häufigen Hypoglykämien/Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörungen etabliert. Durch die Rekonstitution einer endogenen Insulinsekretion und adäquater Gegenregulationsmechanismen werden eine

stabile Glykämiekontrolle und die zuverlässige Vermeidung von Hypoglykämien erreicht. Entscheidend für den Therapieerfolg sind ein sorgfältiges Abwägen von Nutzen und Risiken und die gemeinsame Formulierung von Erwartungen und Therapiezielen von Arzt und Patient.

■ Relevanz für die Praxis und Fragen

- Was versteht man unter Inseltransplantation? Übertragung von isolierten Langerhans'schen Inseln aus der Bauchspeicheldrüse eines Organspenders.
- Wer kommt für eine Inseltransplantation infrage? Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und kompletter Insulindefizienz, die mit einer optimalen Insulintherapie, in der Regel Insulinpumpentherapie, nicht befriedigend zu behandeln sind und unter häufigen und schweren Hypoglykämien leiden.
- Wie erfolgt die Inselisolation und anschließende Transplantation? Die Langerhans'schen Inseln werden durch enzymatischen und mechanischen Verdau aus einem Spenderpankreas isoliert und anschließend durch Dichtezentrifugation aufgereinigt. Wenn eine Inselpräparation die strengen Qualitätskriterien hinsichtlich Vitalität, Quantität, Funktionalität, Reinheit und Sterilität erfüllt, werden die Inseln über einen perkutanen Zugang oder via Minilaparotomie intraportal injiziert.
- Welche immunsuppressive Therapie ist notwendig? Eine dauerhafte Immunsuppression ist zur Kontrolle von Auto- und Alloimmunität notwendig. Das immunsuppressive Regime ist in der Regel steroidfrei und umfasst neben der Induktionstherapie mit einem Interleukin-2-Rezeptorantagonisten oder Thymoglobulin eine duale Erhaltungstherapie mit Calcineurininhibitoren und mTOR-Inhibitor bzw. Mycophenolat Mofetil.
- Die eingesetzten Immunsuppressiva sind in der Regel gut tolerabel. Aufgrund der potenziellen Nebenwirkungen ist aber eine strenge Auswahl der Patienten mit klarer Nutzen-Risiko-Abwägung zu fordern.
- Was sind die entscheidenden Therapieziele der Inseltransplantation? Primäres Therapieziel ist die Stabilisierung des Blutzuckers, die Vermeidung von Hypoglykämien und die Abwendung bzw. Stabilisierung Diabetes-assoziiierter Spätfolgen. Eine komplette Insulinunabhängigkeit ist nicht vordergründiges Therapieziel.

1. Welche Aussagen zur Inseltransplantation treffen zu?

- a) Inseltransplantation sollte die Standardtherapie für jeden Typ-1-Diabetiker sein.
- b) Inseltransplantation sollte einer speziellen Gruppe von Typ-1-Diabetikern vorbehalten bleiben.
- c) Inseltransplantation ist nur in Kombination mit einer Nierentransplantation denkbar.
- d) Eine vorangegangene Nierentransplantation schließt eine Inseltransplantation aus.
- e) Die Transplantation von Inseln nach Niere ist eine gängige Indikation.

2. Welche Aussagen zur therapeutischen Zielstellung einer Inseltransplantation sind richtig?

- a) Primäres Ziel einer Inseltransplantation ist die dauerhafte Insulinfreiheit.
- b) Oberstes Therapieziel ist die Stabilisierung des Blutzuckers.
- c) Ziel der Inseltransplantation ist die Progressprävention bzw. Verhinderung Diabetes-assoziiierter Komplikationen.
- d) Durch erfolgreiche Inseltransplantation werden kardiovaskuläre Risikofaktoren vermindert.

3. Welche der Aussagen zur Immunsuppression nach Inseltransplantation ist falsch?

- a) Ein Standardprotokoll für Inseltransplantation existiert derzeit nicht.
- b) Der Hauptbestandteil der Immunsuppression sind Steroide.
- c) Die Induktionstherapie ist überwiegend T-Zell-depletierend mit Thymoglobulin oder Alemtuzumab.
- d) Ein Bestandteil der Immunsuppression ist ein Calcineurininhibitor.

Lösung: siehe Impressum

■ Interessenkonflikt

Die Autorin verneint einen Interessenkonflikt.

Literatur:

1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977–86.
2. Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Diabetes* 1997; 46: 271–86.
3. Pickup JC. Insulin-pump therapy for type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2012; 366: 1616–24.
4. Hsu CY, Iribarren C, McCulloch CE, et al. Risk factors for end-stage renal disease: 25-year follow-up. *Arch Intern Med* 2009; 169: 342–50.
5. American Diabetes Association. Position statement. Nephropathy in diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 79.
6. Vinik AI, Mehrabyan A. Diabetic neuropathies. *Med Clin North Am* 2004; 88: 947–99.
7. Wallaert JB, Nolan BW, Adams J, et al. The impact of diabetes on perioperative outcomes following lower-extremity bypass surgery. *J Vasc Surg* 2012; 56: 1317–23.

8. Porta M, Bandello F. Diabetic retinopathy. A clinical update. *Diabetologia* 2002; 45: 1617–34.
9. Bandello F, Cunha-Vaz J, Chong NV, et al. New approaches for the treatment of diabetic macular oedema: recommendations by an expert panel. *Eye (Lond)* 2012; 26: 485–93.
10. Melton DA. Reversal of type 1 diabetes in mice. *N Engl J Med* 2006; 355: 89–90.
11. Chhabra P, Brayman KL. Stem cell therapy to cure type 1 diabetes: from hype to hope. *Stem Cells Transl Med* 2013; 2: 328–36.
12. Alam T, Wai P, Held D, et al. Correction of diabetic hyperglycemia and amelioration of metabolic anomalies by minicircle DNA mediated glucose-dependent hepatic insulin production. *PLoS One* 2013; 8: e67515.
13. Phillip M, Battelino T, Atlas E, et al. Nocturnal glucose control with an artificial pancreas at a diabetes camp. *N Engl J Med* 2013; 368: 824–33.
14. Gruessner AC. 2011 update on pancreas transplantation: comprehensive trend analysis of 25,000 cases followed up over the course of twenty-four years at the International Pancreas Transplant Registry (IPTR). *Rev Diabet Stud* 2011; 8: 6–16.
15. Barton FB, Rickels MR, Alejandro R, et al. Improvement in outcomes of clinical islet transplantation: 1999–2010. *Diabetes Care* 2012; 35: 1436–45.
16. Bellin MD, Barton FB, Heitman A, et al. Potent induction immunotherapy promotes long-term insulin independence after islet transplantation in type 1 diabetes. *Am J Transplant* 2012; 12: 1576–83.
17. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 977–86.
18. Shapiro AM, Lakey JR, Ryan EA, et al. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med* 2000; 343: 230–8.
19. Fiorina P, Folli F, Bertuzzi F, et al. Long-term beneficial effect of islet transplantation on diabetic macro-/microangiopathy in type 1 diabetic kidney-transplanted patients. *Diabetes Care* 2003; 26: 1129–36.
20. Fiorina P, Gremizzi C, Maffi P, et al. Islet transplantation is associated with an improvement of cardiovascular function in type 1 diabetic kidney transplant patients. *Diabetes Care* 2005; 28: 1358–65.
21. Thompson DM, Meloche M, Ao Z, et al. Reduced progression of diabetic microvascular complications with islet cell transplantation compared with intensive medical therapy. *Transplantation* 2011; 91: 373–8.
22. Warnock GL, Thompson DM, Meloche RM, et al. A multi-year analysis of islet transplantation compared with intensive medical therapy on progression of complications in type 1 diabetes. *Transplantation* 2008; 86: 1762–6.

Dr. med. Barbara Ludwig

Geboren 1977. 1997–2004 Studium der Humanmedizin an den Universitäten Leipzig und Bern, 2004 Approbation. 2012 Fachärztin für Innere Medizin und Endokrinologie und Diabetes. 2004–2006 Research Fellowship an der University of Wisconsin, Madison, USA. Seit 2006 Ärztin in Weiterbildung/Fachärztin Innere Medizin, Schwerpunkt Endokrinologie und Diabetes, Medizinische Klinik III, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden. Hospitationen: 2009 Chirurgie Viscérale et Transplantation, Hôpitaux Universitaires de Genève, Schweiz, und 2010 Diabetes Research Institute, University of Miami, Miller School of Medicine. Seit 2008 Etablierung und Leitung des klinischen Inseltransplantationsprogramms Dresden sowie Leitung der Arbeitsgruppe experimentelle und klinische Inseltransplantation. Seit 2013 Councillor des International Pancreas and Islet Transplantation Association (IPITA) Council und Oberärztin, Medizinische Klinik III, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden.



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

Fachkurzinformation siehe Seite 30



HUMIRA | 10 YEARS^{1*}
adalimumab



Aktuelle Diagnostik und Therapie des Magenkarzinoms

M. Möhler¹, P. Thuß-Patience², W. Fischbach³, L. Grenacher⁴, A. H. Hölscher⁵, H. Messmann⁶, A. Palmqvist¹, M. Stahl⁷, C. Wittekind⁸, H. J. Meyer⁹

Kurzfassung: Karzinome des Magens und gastroösophagealen Übergangs gehören weltweit zu den häufigsten tumorbedingten Todesursachen, denn trotz kurativer Resektion zeigen Patienten bereits in den Stadien II–III ein schlechtes 5-Jahres-Überleben mit hohem Risiko für ein Lokalrezidiv, lymphogene Metastasen oder Fernmetastasierung. Zusätzlich steigt die Inzidenz der Kardia- und Barrett-Karzinome. Da sich zahlreiche Änderungen in Diagnostik und Therapie ergeben haben, die das Überleben der Patienten positiv verbessern, stellen diese Karzinome eine erneute Herausforderung für alle beteiligten Ärzte und Fachgesellschaften dar. Der Artikel diskutiert die Bedeutung der verbesserten Diagnostik, der pe-

rioperativen und palliativen Therapiestrategien, wie sie auch in der neuen deutschen S3-Leitlinie erarbeitet wurden.

Schlüsselwörter: Magenkarzinom, Leitlinie, perioperative Therapie, Palliativmedizin

Abstract: Current Diagnosis and Treatment of Gastric Cancer. Carcinomas of the stomach and esophagogastric junction are among the most frequent causes of death due to cancer worldwide. Despite curative resection, patients at early stages (II–III) show poor 5-year survival with a high risk for local recurrence, lymphogenic micrometastases, or distant metastases. In

addition, the incidence of upper gastric and lower esophageal cancer has increased in recent years. Because of several positive changes correlated to early diagnosis and better treatment options, gastric cancer is a renewed challenge to many doctors and medical societies, particularly for interdisciplinary teams. The article discusses the importance of improved diagnosis as well as perioperative and palliative therapies as they have been presented in the recent new German S3 guideline. **J Gastroenterol Hepatol Erkr 2014; 12 (2): 10–6.**

Key words: Gastric cancer, guideline, perioperative therapy, palliative care

■ Leitlinien

Um die verbesserte Diagnostik und neuen interdisziplinären Therapiekonzepte bei Karzinomen des Magens und ösophagogastralen Übergangs darzustellen, wurde kürzlich die neue S3-Leitlinie zum Magenkarzinom herausgegeben (www.dgvs.de oder <http://awmf.org>) [1]. Der Zielauftrag der Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs“ [1] war die Erarbeitung der besten verfügbaren Evidenz und eines möglichst breiten Expertenkonsens für eine flächendeckende optimale Versorgung aller Patienten in Deutschland. Karzinome des ösophagogastralen Übergangs wurden mit einbezogen, da sich zahlreiche Parallelen in Studienergebnissen finden. Der Artikel diskutiert daher die Bedeutung der verbesserten Diagnostik, der perioperativen und palliativen Therapiestrategien, wie sie auch in der S3-Leitlinie (LL) erarbeitet wurden. Textpassagen, die aus der Leitlinie entnommen wurden, erklären sich aus den Literaturrecherchen, Hintergrundtexten und Abstimmungen im Plenum, wie sie von den Leitlinienautoren erarbeitet wurden. Daher verweisen die Autoren explizit auf die Lektüre der Leitlinie, die auf der Homepage der federführenden Fachgesellschaft www.dgvs.de und bei der AWMF kostenlos einsehbar und als „App“ und ganz neu auch als Patientenleitlinie (<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-009OL.html>) veröffentlicht wurde.

Eingelangt am 4. Dezember 2012; angenommen nach Revision am 11. Dezember 2013

Aus der ¹I. Medizinischen Klinik und Poliklinik, Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz; ²Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie, Charité Universitätsmedizin Berlin; ³Medizinischen Klinik II – Gastroenterologie, Onkologie, Klinikum Aschaffenburg; ⁴Abteilung Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Radiologische Klinik, Universitätsklinikum Heidelberg; ⁵Klinik für Visceral- und Gefäßchirurgie der Universität zu Köln; ⁶III. Medizinischen Klinik, Klinikum Augsburg; ⁷Internistischen Onkologie/Hämatologie, Kliniken Essen-Mitte; dem ⁸Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Leipzig; der ⁹Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Zentrum für Chirurgie, Städtisches Klinikum Solingen, Deutschland

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Markus Möhler, I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, D-55131 Mainz, Langenbeckstraße 1; E-Mail: moebler@mail.uni-mainz.de

■ Einleitung

Adenokarzinome des Magens und des gastroösophagealen Übergangs, kurz ösophagogastrale Karzinome, gehören weltweit zu den häufigsten tumorbedingten Todesursachen [2]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 62 Jahren, wobei auch zunehmend bei jungen Menschen Karzinome diagnostiziert werden. Neben den klassischen Risikofaktoren, wie der atrophischen Gastritis durch *Helicobacter pylori*-Kolonisation und der Korrelation zur Blutgruppe A, wurde in den vergangenen Jahren die Häufung bei Familien mit familiärer adenomatöser Polyposis (FAP), mit Mutationen im E-Cadherin-Gen oder mit HNPCC-Tumoren charakterisiert [3–5]. Daher sollte bei jungen Patienten eine ausführliche Familienanamnese und gegebenenfalls eine genetische Abklärung und Beratung durchgeführt werden. Auf Risikofaktoren geht die S3-LL mit mehreren Statements und Empfehlungen ein. Hervorgehoben wird die Bedeutung von *Helicobacter pylori* als wesentlicher Risikofaktor für das distale Magenkarzinom. Mit der Empfehlung „Die *H. pylori*-Eradikation mit dem Ziel der Magenkarzinomprophylaxe kann bei Risikopersonen durchgeführt werden“ wird eine Therapieoption für *H. pylori*-positive Patienten aufgezeigt. Auf die Möglichkeit einer genetischen Ursache für das Magenkarzinom wird gezielt eingegangen: „So soll bei Nachweis einer Keimbahnmutation des *CDH-1*-Gens zur prophylaktischen Gastrektomie nach Aufklärung geraten werden“ [1]. „Patienten mit hereditärem kolorektalem Karzinom ohne Polyposis (HNPCC, Lynch-Syndrom) sollten über ihr erhöhtes Lebenszeitrisko für die Entwicklung eines Magenkarzinoms aufgeklärt werden.“

Während Neuerkrankungen im distalen Magen rückläufig sind, steigt in westlichen Industrienationen die Inzidenz der proximalen Magentumoren, insbesondere der Kardia- und Barrett-Karzinome, dramatisch [2]. Diese Tumoren werden in Deutschland parallel zur neuen 7. Auflage der UICC-Klassifikation nach der Siewert-Klassifikation in AEG I–III eingeteilt [6]. So werden Barrett-Karzinome (Typ I) vom Kardia-Karzinom (Typ II) und von Tumoren des proximalen Magendrittels (Typ III) abgegrenzt [7].

Tabelle 1: Indexsymptome zur weiterführenden Diagnostik [1].

- Dysphagie
- Rezidivierendes Erbrechen
- Inappetenz
- Gewichtsverlust
- Gastrointestinale Blutung

Tabelle 2: Aktualisierte TNM-Klassifikation des Magenkarzinoms der UICC (7. Auflage). Unterschiede zu TNM in der 6. Auflage [14].

T1	Lamina propria, submucosa	
T1a	Lamina propria	
T1b	Submukosa	
T2	Muscularis propria	
T3	Subserosa	War T2b
T4a	Perforiert Serosa	War T3
T4b	Infiltriert benachbarte Strukturen	
N1	1–2 Knoten	
N2	3–6 Knoten	War N1
N3a	7–15 Knoten	War N2
N3b	≥ 16 Knoten	War N3
M1	Fernmetastasen	

Tabelle 3: Inzidenz von Lymphknotenmetastasen in Abhängigkeit von der Tumorcharakteristik [15].

	Ösophagus	Magen
L. propria mucosae – Tis – T1m1	0 %	0–0,36 %
L. musc./mucosae – T1m2	3–10 %	2–5 %
Submukosa – T1sm1	12–15 %	15–20 %
Submukosa – T1sm oder T1b	20–40 %	20–35 %
L. musc. propria – T2	35–60 %	35–60 %
Tumoren < 15 mm	0 %	
Frühkarzinome mit Ulzeration	2–5 %	2–4 %

Tabelle 4: Stadiengerechte Therapie gemäß der neuen S3-Leitlinie [1].

Stadium I
– Mukosaresektion bei mukosalen Karzinomen (T1 m1)
– Definitive Operation im Stadium I–II bei kleinen Tumoren ohne Lymphknotenbefall
Stadium II–III (neuer Standard)
Perioperative Chemotherapie, danach OP mit > D1-Lymphadenektomie
– für große Tumoren (≥ T3) mit/ohne Lymphknotenbefall
– für irresektable, später potenziell resektable Tumoren
– (Alternativ für AEG I–II, gegebenenfalls neoadjuvante Radiochemotherapie)
Stadium IV
Palliative Chemotherapie (ohne OP bei Metastasierung) zur Verlängerung des Überlebens und zur Verbesserung der Lebensqualität

■ Verbesserte Primärdiagnostik

Zur histologischen Sicherung der Diagnose ist die Gastroskopie mit Biopsien der Goldstandard. Gerade Patienten mit rezidivierenden, unklaren epigastrischen Schmerzen, die nicht auf einen Therapieversuch mit einem Protonenpumpenblocker über 6 Wochen beschwerdefrei sind, sollten endoskopierte werden (Tab. 1). Das Plenum der S3-Leitlinie zeigte mit starkem Konsens die besondere Bedeutung der Gastroskopie auf: Diese Untersuchung besitzt die höchste Sensitivität und Spezifität für den Nachweis von Neoplasien des oberen Gastrointestinaltraktes. Auch wenn die neuen endoskopischen Vergrößerungs- und Färbetechniken nicht zwingend nötig sind, erlauben sie zusätzliche Informationen und sollten in weiteren Studien analysiert werden. In Fällen, in denen trotz hochgradigen klinischen und endoskopischen Verdachts auf ein Adenokarzinom ausgiebige Biopsien die Sicherung der Diagnose nicht erlauben, kann die Endosonographie (EUS), gezielte Magenwand-Nadelbiopsie oder gegebenenfalls Laparoskopie zur primären Diagnosesicherung beitragen [1].

Angesichts der zunehmenden Therapieoptionen, wie der Mukosaresektion bei kleinen Tumoren und perioperativen Protokollen bei noch nicht metastasierten Karzinomen, ist es nicht mehr ausreichend, nur eine Sonographie des Abdomens und ein Thorax-Röntgen durchzuführen. Erst die differenzierte Diagnostik mit CT des Abdomens/Thorax und Endosonographie (EUS) verbessert das genaue T- und N-Staging und ermöglicht die spätere zielgerichtete Therapie.

Mit der breit verfügbaren EUS und (Mini-) Laparoskopie verbessert sich die präoperative Diagnostik der Tumorgroße und einer möglichen Peritonealkarzinose. Die EUS stellt die lamellären Wandschichten von Ösophagus und Magen

detailliert dar und erlaubt ein präoperatives T-Staging. Bezüglich der Beurteilung von regionalen Lymphknotenmetastasen ist die EUS in Kombination mit der parallel durchgeführten Feinnadelpunktion (EUS-FNP) mindestens ebenbürtig mit anderen bildgebenden Verfahren wie CT, MRT und PET [8]. Durch die EUS wird eine Genauigkeit von 85–95 % für magenwandnahe Lymphknoten erreicht [8]. Auch bezüglich der Abgrenzung von T1/2- gegen T3/4-Tumoren ist die EUS dem CT überlegen [9]. Bei ösophagogastralen Tumoren sollen daher die Endosonographie und ein CT des Thorax durchgeführt werden, um mediastinale Lymphknoten zu beurteilen [10–13]. Daher sollte die EUS auch „Bestandteil des Stagings des Primärtumors bei Patienten mit kurativer Therapieintention“ sein. Die Höhenlokalisation des Tumors lässt sich mit bildgebenden Verfahren der Endoskopie und der CT-Rekonstruktion darstellen, sodass der Breischluck für das Staging keine Bedeutung mehr hat. Die Bestimmung von Tumormarkern bringt keinen Benefit, deshalb sollten sie nicht routinemäßig bestimmt werden.

Die aktuellen Klassifikationen der TNM-Klassifikation der UICC für das Magenkarzinom und den Übergang sind bindend. Für die neue Klassifikation hat die Anzahl befallener regionärer Lymphknoten einen therapeutischen Wert (Tab. 2, 3). Weiterhin soll die Begutachtung durch den Pathologen standardisiert und komplett durchgeführt werden. Bei undifferenzierten Tumoren empfiehlt es sich, immunhistochemische Spezialuntersuchungen zur Abgrenzung von anderen Tumoren (z. B. Kolon oder pankreatikobiliäre Tumoren) in Auftrag zu geben.

■ Die Therapie wird differenzierter

Die Gastrektomie mit erweiterter Lymphadenektomie im Stadium II–III und die palliative Chemotherapie im Stadium IV waren Therapiestandards (Tab. 4). Trotz kurativer Resektion haben jedoch gerade Patienten im Stadium II–III ein hohes Risiko für ein Lokalrezidiv, lymphogene Mikrometastasen oder eine Fernmetastasierung mit einem daraus resultierenden schlechten 5-Jahres-Überleben. Hieraus erklärt sich die Bedeutung der neoadjuvanten, adjuvanten und palliativen Therapiestrategien (Abb. 1).

Therapie des Magenfrühkarzinoms (Stadium IA)

Zirka 5 % der Patienten haben ein Magenfrühkarzinom vom Mukosatyp (pT1m; Abb. 2). Hier liegt die Wahrscheinlichkeit einer Lymphknotenmetastasierung < 2–5 %. Als minimalinvasive Behandlung des Frühkarzinoms stehen die endoskopische Mukosaresektion oder die laparoskopische Magenwandteilresektion zur Verfügung [16, 17]. So zeigten endoskopisch behandelte Patienten im Vergleich zu gastrektomierten Patienten ein vergleichbares 5-Jahres-Überleben [18] und vergleichbare Lokalrezidivraten mit 3–7 %. Die Morbidität und Mortalität waren in der minimalinvasiv behandelten Gruppe jedoch deutlich geringer (0 % versus 5–15 % Mortalität, 10 % versus 40 % Morbidität). Neben der strengen Indikationsstellung (Abb. 1) ist die Grundlage der Therapieerfolge die geringe Inzidenz von Lymphknotenmetastasen bei Karzinomen, die auf die Mukosa begrenzt sind (Tab. 3) [19]. Die endoskopische Resektion von Magenfrühkarzinomen soll als komplette *En-bloc*-Resektion erfolgen, die eine vollständige histologische Beurteilung der lateralen und basalen Ränder erlaubt.

Indikationen für endoskopische Resektion

Oberflächliche Magenkarzinome, die auf die Mukosa begrenzt sind (T1aN0M0), können unter Berücksichtigung folgender Kriterien mit einer endoskopischen Resektion behandelt werden (basierend auf der japanischen Klassifikation der Magenkarzinome):

- Läsionen von < 2 cm Größe in erhabenen Typen
- Läsionen von < 1 cm Größe in flachen Typen
- Histologischer Differenzierungsgrad: gut oder mäßig (G1/G2)
- Keine makroskopische Ulzeration
- Invasion begrenzt auf die Mukosa
- Keine restliche invasive Erkrankung nach ER

Perioperative Therapie: Der neue Standard lokal fortgeschrittener Karzinome und bei Tumoren mit Lymphknotenbefall

Ab Stadium IB (Submukosa-Karzinom) steigt die Lymphknotenmetastasierung deutlich an (Tab. 3). Daher gilt es in Europa, die Operation um eine möglichst vollständige Resektion

Abbildung siehe Printversion

Abbildung 1: Therapiealgorithmus für das Karzinom des Magens oder ösophagogastralen Übergangs entsprechend der Leitlinie. Aus [1]. © Georg Thieme Verlag KG.

des Lymphabflussgebietes (Lymphadenektomie [LA]) zu erweitern. Es wird diskutiert, ob eine radikale D2-LA einer einfachen D1-LA vorzuziehen ist. Zwei große Studien aus den Niederlanden und Großbritannien zeigten höhere Morbiditäts- und Mortalitätsraten bei den D2-LAs, die mit Splenektomien und Pankreaslinksresektionen durchgeführt wurden [10, 11]. Daher wird gegenwärtig die D2-LA in Europa meist ohne linksseitige Pankreatektomie und Splenektomie durchgeführt. Weiters halten chirurgische Zentren mit hohem Patientenaufkommen (*high-volume center*) durch ihre Erfahrung die Rezidiv- und Komplikationsraten besonders niedrig. Trotz optimaler Chirurgie ist die 5-Jahres-Prognose aller Patienten mit großen Tumoren und/oder Lymphknotenbefall < 50 %.

Qualitativ gute Chirurgie

Die chirurgische Resektion stellt die einzige Möglichkeit zur kurativen Behandlung und damit die Standardtherapie für alle potenziell resektablen Magenkarzinome dar [1]. Um tumorfreie Resektionsränder (R0) zu erzielen, ist ein proximaler Sicherheitsabstand am Magen von 5 cm (intestinaler Typ nach Laurén) bzw. 8 cm (diffuser Typ nach Laurén) in situ einzuhalten. Die Entfernung der regionären Lymphknoten von Kompartiment I und II (D2-Lymphadenektomie; in der Regel > 25 Lymphknoten) stellt den Standard für die operative Behandlung in kurativer Intention dar [20].

Vergleicht man die Überlebenszeiten im Stadium II–III westlicher Länder mit Japan, fällt dagegen eine höhere Heilungsrate für Japan auf [21]. Neben unbeeinflussbaren epidemiologischen Unterschieden stützen sich die Erfolge in Japan besonders auf den häufigen Einsatz adjuvanter Therapieprotokolle. In Europa hatten bereits neoadjuvante Phase-II-Studien bei Patienten mit primär nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen Magenkarzinomen eine Prognoseverbesserung mit erhöhten R0-Resektionen zwischen 10–50 % gezeigt [22]. Cunningham publizierte die Endauswertung der britischen MAGIC-Studie [23] (Abb. 3): In dieser 2-armigen Studie wur-



Abbildung 2a: Magenfrühkarzinom.

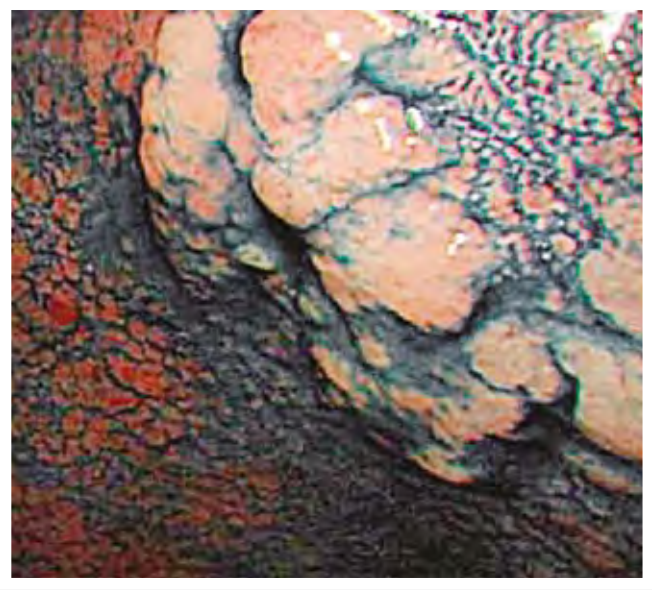


Abbildung 2b: Darstellung des Magenfrühkarzinoms durch Methylenblau.

den prä- und postoperativ (perioperativ) 6 Zyklen Epirubicin/ Cisplatin/5-Fluorouracil (5-FU), genannt ECF, gegeben. Chemotherapierte und operierte Patienten hatten gegenüber den operierten Patienten signifikant kleinere Tumoren, ein hoch signifikant verbessertes progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben ($p < 0,005$). Die Endauswertung zeigte einen signifikanten 5-Jahres-Überlebensvorteil von effektiv 13 % (36 % mit perioperativer Therapie vs. 23 % Chirurgie alleine). Eine weitere, große französische Phase-III-Studie belegte erneut eindeutig die Wirksamkeit der perioperativen Chemotherapie [24]. Der Austausch von 5-FU durch das orale Fluoropyrimidin Capecitabin in der neoadjuvanten Chemotherapie erscheint vertretbar (z. B. Cisplatin/Capecitabin [XP-Regime] oder Epirubicin, Cisplatin, Capecitabin [ECX-Regime]).

Präoperative interdisziplinäre Tumorkonferenzen mit allen behandelnden Ärzten (Gastroenterologie, Chirurgie, internistische Onkologie) sollten gestärkt werden, um gemeinsam mit neoadjuvanten und perioperativen Konzepten die Heilungschancen von Patienten mit Stadium II–III zu verbessern, sofern die Patienten nicht in innovative Studienkonzepte (z. B. unter www.clinicaltrials.gov oder aio-portal.de) eingebracht werden können.

Perioperative Therapie: Der neue Standard

Die perioperative Therapie ist der neu etablierte Standard [1, 23, 24]. Bei lokalisierten Adenokarzinomen des Magens oder des ösophagogastralen Übergangs mit Kategorie uT2 kann eine präoperative Chemotherapie durchgeführt und postoperativ fortgesetzt werden. Bei lokalisierten Magenkarzinomen der Kategorien uT3 und resektablen uT4a-Tumoren „sollte/soll“ eine perioperative Chemotherapie durchgeführt, d. h. präoperativ begonnen und postoperativ fortgesetzt werden [1]. Beim lokalisierten Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs der Kategorien uT3 und resektablen uT4-Tumoren „soll/sollte“ eine perioperative Chemotherapie oder eine neoadjuvante Radiochemotherapie durchgeführt werden.

Stellenwert einer rein adjuvanten Chemotherapie?

Metaanalysen deuten darauf hin, dass auch durch adjuvante Chemotherapie die Lokalrezidivrate mit Stadium II–III reduziert und das Überleben verlängert werden kann [12]. Die amerikanische Intergroup-Studie entfachte die Diskussion einer adjuvanten Radiochemotherapie [13]. Hierbei wurde ein

Abbildung 3: Perioperative Chemotherapie. Kombination neoadjuvant/adjuvant (MAGIC-Studie). From [New England Journal of Medicine, Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, Scarffe JH, Lofts FJ, Falk SJ, Iveson TJ, Smith DB, Langley RE, Verma M, Weeden S, Chua YJ, MAGIC Trial Participants, Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer, vol 355, pp. 11–20, © 2006 Massachusetts Medical Society]. Reprinted with permission from Massachusetts Medical Society.

**Abbildung
siehe Printversion**

den, bei denen aufgrund des Nebenwirkungsprofils eine Alternative zu einer platinhaltigen Kombination sinnvoll ist [1].

Weitere Kombinationen für die palliative Chemotherapie

Aus der deutschen FLO-Studiengruppe der AIO (Al-Batran/Jäger, Frankfurt) wurde die randomisierte Phase-III-Studie Oxaliplatin/FS/5-FU (FLO) versus Cisplatin/FS/5-FU (FLP) präsentiert [32]. In der vorausgegangenen Phase-II-Studie (54 Patienten) lag die Ansprechrate bei 41 % [33]. Im eingesetzten FLO-Protokoll wurde Oxaliplatin (85 mg/m²) mit Folinsäure/5-FU für 24 Stunden 14-tägig verabreicht. Cisplatin wurde gemäß dem PLF-Regime nach AIO gegeben (FLP). Die randomisierte Studie (220 Patienten) wurde angelegt (Power 80 %), um eine Verbesserung der medianen Zeit zur Progression von 3,6 (FLP) auf 5,1 Monate (FLO) nachzuweisen. Bei gleicher Patientenverteilung erreichten FLO und FLP Ansprechraten von 34 bzw. 25 % und vergleichbar gute progressionsfreie Zeiten (TTP). Leukopenien, Anämien, Übelkeit/Erbrechen, Haarausfall, Nierenversagen und Fatigue waren unter Cisplatin-haltiger Therapie häufiger. Als nichthämatologische Nebenwirkung war die Neuropathie unter Oxaliplatin gehäuft. Zusammenfassend waren somit Capecitabin- und Oxaliplatin-haltige Protokolle nicht wirksamer als die bisherigen Standardprotokolle wie CF, ECF, Docetaxel-haltiges DCF oder das Irinotecan-haltige IF. Auch wenn in einer Metaanalyse Dreifachkombinationen leicht besser abgeschnitten haben, belegten bisherige Arbeiten ein medianes Gesamtüberleben um 9–11 Monate. FLO zeigte ebenso eine Gleichwertigkeit.

Auch Irinotecan (CPT-11) ist eine wirksame Substanz beim Magenkarzinom, die durch Phase-II- und -III-Studien belegt ist. In der Monotherapie erreichte CPT-11 Ansprechraten bis 25 %, Kombinationstherapien mit Cisplatin zeigten weitere Synergieeffekte mit Tumoransprechraten von bis zu 48 % [34]. Kombinationen mit 5-FU hatten eine ähnliche Wirksamkeit und ein günstigeres Nebenwirkungsprofil als Cisplatin oder Docetaxel. Wir konnten in einer Phase-II-Studie mit CPT-11/FS/5-FU ein Ansprechen für Irinotecan mit > 40 % und ein Gesamtüberleben von 10,7 Monaten erreichen [35].

Diese Daten und laufende Studien lassen den Optimismus zu, dass zukünftige Kombinationstherapien patientenfreundlicher sein werden (Taxane, Irinotecan, Oxaliplatin). Dreiwöchige Zyklen und orale Fluoropyrimidine (Capecitabin, S1) verbessern die Lebensqualität mit weniger stationären Aufenthalten [36, 37] (Abb. 4).

„Targeted“-Substanzen

Vor dem Einsatz einer palliativen medikamentösen Tumorthherapie sollte der HER-2-Status als positiver prädiktiver Faktor für eine Therapie mit Trastuzumab bestimmt werden. Die histopathologische Bestimmung am Tumorgewebe soll qualitätsgesichert durchgeführt werden [1]. Der Anteil HER-2-positiver Karzinome liegt bei ca. 20 %. Die Ergebnisse der ToGA-Studie, einer randomisierten Phase-III-Studie, zeigten, dass die Addition des HER-2-Antikörpers Trastuzumab zur Chemotherapie bei Patienten mit positivem HER-2-Status eine hoch signifikante und klinisch relevante Verbesserung des Ansprechens und des Überlebens bewirkt [31]. Weitere biologische Substanzen werden derzeit in Phase-III-Studien getestet [38, 39].

Aufgrund eines nachgewiesenen Überlebensvorteils besteht bei HER-2-überexprimierenden Tumoren (IHC3+ oder IHC2+ und FISH+) eine Indikation für den Einsatz von Trastuzumab in Kombination mit Cisplatin und Fluoropyrimidinen (5-FU oder Capecitabin). Die Antikörper Cetuximab, Panitumumab und Bevacizumab sollten gegenwärtig außerhalb klinischer Studien nicht eingesetzt werden [1].

■ Zusammenfassung

In den vergangenen Jahren haben sich zahlreiche positive Veränderungen in der Diagnostik und Therapie des Magenkarzinoms ergeben. Krebsregister belegen das verbesserte Überleben der heutigen Patienten im Vergleich zu den vergangenen 20 Jahren. Mit zunehmend etablierten Tumorzentren und interdisziplinären Therapiekonzepten ist der klassische Überweisungsweg vom Hausarzt zum Gastroenterologen und danach zum Chirurgen nicht mehr ausreichend. Durch die verbesserte Kooperation aller Fachrichtungen in Tumorkonferenzen und in etablierten multimodalen Therapiekonzepten, wie sie auch mit Qualitätsindikatoren in der neuen deutschen S3-Leitlinie (www.dgvs.de, www.awmf.org) publiziert wurden [1], wird eine weitere Prognoseverbesserung und Heilung zusätzlicher Patienten erreicht.

■ Acknowledgment

Die genannten Autoren sind stellvertretend für alle weiteren Mitautoren der S3-Leitlinie genannt, die sich dankenswerterweise für ihre Fachgesellschaften und als Experten tatkräftig eingebracht haben.

■ Interessenkonflikt

MM: Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten für Pfizer, Roche, Falk, Amgen, Merck; Drittmittel für Forschungsvorhaben von Pfizer, Merck, medac, Boehringer, Bayer, MSD, Novartis, AIO, DKG, DKH, BMBF.

■ Relevanz für die Praxis und Fragen

In den vergangenen Jahren haben sich zahlreiche positive Veränderungen in der Diagnostik und Therapie des Magenkarzinoms ergeben. Wie Register und Publikationen klar belegen, verbesserten sich die Gesamtprognose und das Überleben in den vergangenen Jahren [1]. Mit zunehmend etablierten Tumorzentren und interdisziplinären Therapiekonzepten ist der klassische Überweisungsweg vom Hausarzt zum Gastroenterologen und danach direkt zum Chirurgen nicht mehr zeitgemäß. Durch die verbesserte Kooperation in Tumorkonferenzen und die Etablierung von multimodalen Therapiekonzepten, wie sie in der neuen S3-Leitlinie (www.dgvs.de, www.awmf.org) publiziert wurden [1], kann eine weitere Prognoseverbesserung und hoffentlich immer häufiger eine Heilung erreicht werden.

1. Welche Risikofaktoren treffen für eine erhöhte Inzidenz für Magen- und Darmkrebs zu?
 - a) Familien mit familiärer adenomatöser Polyposis (FAP)
 - b) Helicobacter-pylori-Infektion
 - c) Mutationen im E-Catherin-Gen
 - d) HNPCC-Familien
 - e) Leberzirrhose
2. Welche Aussagen zur Diagnostik des Magenkarzinoms sind richtig?
 - a) Die histologische Sicherung des Magenkarzinoms erfolgt mit einer Gastroskopie.
 - b) Patienten mit rezidivierenden epigastrischen Schmerzen, die nicht auf Protonenpumpenhemmer über 6–8 Wochen beschwerdefrei sind, sollten gastroskopiert werden.
 - c) Die Endosonographie kann die Mukosa-, Submukosa-Beteiligung und Tiefeninfiltration des Tumors sowie das Lymphknotenstaging beurteilen.
 - d) Ein sorgfältiges Thorax-Röntgen, eine abdominelle Ultraschalluntersuchung oder ein Computertomogramm des Abdomens gehören präoperativ zum Staging.
3. Welche Aussage ist richtig? Das lokalisierte Karzinom des ösophagogastralen Übergangs (Barrett-Karzinom) ...
 - a) ist durch Helicobacter ausgelöst.
 - b) kann auch als sehr großer Tumor mit Mukosa-Rektion ohne weitere Diagnostik kurativ abgetragen werden.
 - c) wird wie Plattenepithelkarzinome der Speiseröhre behandelt.
 - d) ist wegen der geringen Inzidenz zu vernachlässigen.

Lösung siehe Impressum

Literatur:

1. Möhler M, Al-Batran SE, Andus T, et al.; AWMF; AWMF S3-Leitlinie „Magenkarzinom“ – Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs (AWMF-Regist.-Nr. 032-009-OL). Z Gastroenterol 2011; 49: 461–531.
2. Deutschland, A.B.-b.K.i., Krebs in Deutschland, Häufigkeiten und Trends. Saarbrücken, 2002.
3. Neugut AI, Hayek M, Howe G. Epidemiology of gastric cancer. Semin Oncol 1996; 23: 281–91.
4. Sawada T, Muto T. Familial adenomatous polyposis: should patients undergo surveillance of the upper gastrointestinal tract? Endoscopy 1995; 27: 6–11.
5. Park WS, Oh RR, Park JY, et al. Frequent somatic mutations of the beta-catenin gene in intestinal-type gastric cancer. Cancer Res 1999; 59: 4257–60.
6. Siewert JR, Hölscher AH, Becker K, et al. [Cardia cancer: attempt at a therapeutic relevant classification]. Chirurg 1987; 58: 25–32.
7. Siewert JR, Stein HJ. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. Br J Surg 1998; 85: 1457–9.
8. Messmann H, Schlottmann K. Role of endoscopy in the staging of esophageal and

gastric cancer. Semin Surg Oncol 2001; 20: 78–81.

9. Ziegler K, Sanft C, Zimmer T, et al. Comparison of computed tomography, endosonography, and intraoperative assessment in TN staging of gastric carcinoma. Gut 1993; 34: 604–10.
10. Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, et al. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. Surgical Cooperative Group. Br J Cancer 1999; 79: 1522–30.
11. Bonenkamp JJ, van de Velde CJ, Kampschöer GH, et al. Comparison of factors influencing the prognosis of Japanese, German, and Dutch gastric cancer patients. World J Surg 1993; 17: 410–5.
12. Falcone A. Future strategies and adjuvant treatment of gastric cancer. Ann Oncol 2003; 14 (Suppl 2): ii45–ii47.
13. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. N Engl J Med 2001; 345: 725–30.
14. Union for International Cancer Control (UICC). www.uicc.org [gesehen 27.03.2012].

15. Gotoda T, Yanagisawa A, Sasako M, et al. Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers. Gastric Cancer 2000; 3: 219–25.
16. Lee JH, Han HS, Kim YW, et al. Laparoscopic wedge resection with handsewn closure for gastroduodenal tumors. J Laparosc Adv Surg Tech A 2003; 13: 349–53.
17. Tada M, Tanaka Y, Matsuo N, et al. Mucosectomy for gastric cancer: current status in Japan. J Gastroenterol Hepatol 2000; 15 (Suppl): D98–D102.
18. Takeo Y. Endoscopic mucosal resection for early esophageal cancer and esophageal dysplasia. Hepatogastroenterology 2001; 48: 453–7.
19. Kunisaki C. Appropriate lymph node dissection for early gastric cancer based on lymph node metastases. Surgery 2001; 129: 153–7.
20. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of oesophageal and gastric cancer. NHS, 2006. http://www.sign.ac.uk/pdf/sign87.pdf [gesehen 11.12.2013].
21. Janunger KG, Hafström L, Nygren P, et al.; SBU-group. Swedish Council of Technology Assessment in Health Care. A systematic overview of chemotherapy effects in gastric cancer. Acta Oncol 2001; 40: 309–26.
22. Menges M, Schmidt C, Lindemann W, et al. Low toxic neoadjuvant cisplatin, 5-fluorouracil and folinic acid in locally advanced gastric cancer yields high R-0 resection rate. J Cancer Res Clin Oncol 2003; 129: 423–9.
23. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. N Engl J Med 2006; 355: 11–20.
24. Ychou M, Boige V, Pignon JP, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. J Clin Oncol 2011; 29: 1715–21.
25. Hofheinz RD, Wenz F, Lukan N, et al. Oxaliplatin and capecitabine-based chemoradiotherapy for gastric cancer – an extended phase I MARGIT and AIO trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009; 73: 142–7.
26. Möhler M, Schimanski CC, Gockel I, et al. (Neo)adjuvant strategies of advanced gastric carcinoma: time for a change? Dig Dis 2004; 22: 345–50.
27. Höhler T, Möhler M. [New chemotherapeutic options in advanced gastric cancer]. Onkologie 2003; 26 (Suppl 7): 54–9.
28. Gadgeel SM, Shields AF, Heilbrun LK, et al. Phase II study of paclitaxel and carboplatin in patients with advanced gastric cancer. Am J Clin Oncol 2003; 26: 37–41.
29. Lorenzen S, Hentrich M, Haberl C, et al. Split-dose docetaxel, cisplatin and leucovorin/fluorouracil as first-line therapy in advanced gastric cancer and adenocarcinoma of the gastroesophageal junction: results of a phase II trial. Ann Oncol 2007; 18: 1673–9.
30. Lordick F, Luber B, Lorenzen S, et al. Cetuximab plus oxaliplatin/5-fluorouracil in first-line metastatic gastric cancer: a phase II study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). Br J Cancer 2010; 102: 500–5.
31. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al.; ToGA Trial Investigators. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet 2010; 376: 687–97.
32. Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S, et al.; Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. J Clin Oncol 2008; 26: 1435–42.
33. Al-Batran SE, Hartmann JT, Hofheinz R, et al. Biweekly fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel (FLOT) for patients with metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction: a phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. Ann Oncol 2008; 19: 1882–7.
34. Boku N, Ohtsu A, Shimada Y, et al. Phase II study of a combination of irinotecan and cisplatin against metastatic gastric cancer. J Clin Oncol 1999; 17: 319–23.
35. Möhler M. Randomised phase II evaluation of irinotecan plus high-dose 5-fluorouracil and leucovorin (ILF) vs 5-fluorouracil, leucovorin, and etoposide (ELF) in untreated metastatic gastric cancer. Br J Cancer 2005; 92: 2122–8.
36. Cunningham D, Starling N, Rao S, et al.; Upper Gastrointestinal Clinical Studies Group of the National Cancer Research Institute of the United Kingdom. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. N Engl J Med 2008; 358: 36–46.
37. Ajani JA, Rodriguez W, Bodoky G, et al. Multicenter phase III comparison of cisplatin/S-1 with cisplatin/infusional fluorouracil in advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma study: the FLAGS trial. J Clin Oncol 2010; 28: 1547–53.
38. Möhler M, Müller A, Trarbach T, et al.; German Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. Cetuximab with irinotecan, folinic acid and 5-fluorouracil as first-line treatment in advanced gastroesophageal cancer: a prospective multi-center biomarker-oriented phase II study. Ann Oncol 2011; 22: 1358–66.
39. Möhler M, Schwarz S, Wagner AD. Esophagogastric cancer: integration of targeted therapies into systemic chemotherapy. Curr Cancer Drug Targets 2011; 11: 681–7.

Prof. Dr. med. Markus Möhler

1986–1992 Medizinstudium an der Universität Heidelberg. 1990–1992 Aufenthalte in Großbritannien, am Universitätsklinikum Basel und am Albert Einstein College of Yeshiva University, New York. 1993 Abschluss des amerikanischen Staatsexamens USMLE. 2000 Facharzt für Innere Medizin, 2003 Europäische Onkologie-Prüfung „ESMO Certificate“. 2005 Habilitation, Facharzt für Gastroenterologie, Oberarzt. 2008 „ESMO Re-Certificate“. 2012 Fachkunde im Strahlenschutz nach RbV und Ernennung zum außerplanmäßigen Professor (APL).





Bristol-Myers Squibb: im **Zentrum** der HCV Forschung

Bristol-Myers Squibb ist ein starker Verbündeter im Kampf gegen Hepatitis C

- Klinische Forschung bei HCV infizierten Patienten mit einem hohen medizinischen Bedarf¹⁻³

Zirrhose

Therapieversager

Therapieversager auf Protease Inhibitoren

Ko-Infektion mit HIV

> 50 Jahre

Interferon alpha intolerant/ungeeignet

- Über 40 klinische Studien im Bereich HCV¹
- Unser klinisches Studienprogramm umfasst über 10 000 Patienten¹
- Studien in Europa, Nord-Amerika, Süd-Amerika, Australien, Asien und Afrika¹

Partner der Wahl für die Hepatitis Forschung

- BMS verfolgt aktiv wissenschaftliche Partnerschaften und Kooperationen mit Ärzten, akademischen Institutionen sowie anderen pharmazeutischen Firmen

Erfolgsgeschichte der Innovation

- BMS hat eine lange Erfolgsbilanz in der Entwicklung von neuen, innovativen Therapiemöglichkeiten für Infektionskrankheiten, wie zum Beispiel HIV oder chronische Hepatitis B

HCV, Hepatitis C Virus.

Referenzen: 1. U.S. National Institutes of Health. Clinical trial database. <http://www.clinicaltrials.gov>. Accessed September 6, 2013. 2. Suzuki Y, Ikeda K, Suzuki F, et al. *J Hepatol*. 2013;58(4):655-662. 3. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodríguez-Torres M, et al. Oral presented at: The 48th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL). April 24-28, 2013; Amsterdam, The Netherlands. Oral 1417.

 **Bristol-Myers Squibb**

© 2013 Bristol-Myers Squibb Company.

HCVAT14NP00521-01

Abbildung siehe Printversion

Abbildung 4: Vergleich verschiedener palliativer Therapieregime. Ergebnisse der REAL-2-Studie. From [New England Journal of Medicine, Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, Middleton G, Daniel F, Oates J, Norman AR; Upper Gastrointestinal Clinical Studies Group of the National Cancer Research Institute of the United Kingdom, Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer, vol 358, pp. 36–46, © 2008 Massachusetts Medical Society]. Reprinted with permission from Massachusetts Medical Society.

verbessertes Gesamtüberleben durch Operation und nachfolgende Radiochemotherapie gegenüber alleiniger Resektion erreicht. Infolge der fehlenden Lymphadenektomie bei > 50 % der Patienten waren die Ergebnisse jedoch nicht auf Europa übertragbar. Die adjuvante Radiochemotherapie nach R0-Resektion mit D1/D2-LA stellt daher für Europa (noch) keinen Standard dar. Angesichts weniger etablierter Therapiealternativen kann eine Radiochemotherapie gegenwärtig v. a. bei Hochrisikopatienten nach ausführlicher Diskussion der Nebenwirkungen erwogen werden. Die AIO etablierte hier z. B. adjuvant Capecitabin/Oxaliplatin mit Radiochemotherapie als einfaches und gleichzeitig optimiertes Protokoll [25].

Das primäre Ziel bei lokalisierten und resektablen Tumoren ist die perioperative Therapie. Im Tumorboard sollte daher mit primärer R0-Resektion keine alleinige adjuvante Chemotherapie ohne präoperative Chemotherapie angestrebt werden. Die adjuvante Therapie kann jedoch bei initialem uT2-Tumor mit später nachgewiesenen positiven Lymphknoten erwogen werden [1]. Für Patienten mit R0-Resektion und adäquater D2-Lymphadenektomie ist die postoperative Radiochemotherapie kein Standard.

Therapie des metastasierten Magenkarzinoms

Seit den 1990er-Jahren ist die palliative Chemotherapie gegenüber rein supportiven Maßnahmen als Standard etabliert [26, 27]. Diese Studien zeigten einen klaren Überlebensvorteil und eine bessere Lebensqualität für chemotherapierte Patienten. Aus palliativer Sicht kann eine Gastrektomie nur bei individuellen Patienten mit wiederholten, lebensbedrohlichen gastrointestinalen Blutungen aus ulzerierten Tumoren erwogen werden, um so postoperativ den Hämoglobinwert stabil zu erhalten und eine palliative Chemotherapie zu ermöglichen. Da gerade der Ernährungszustand die Verträglichkeit und Lebensqualität während der Chemotherapie beeinflusst, kann bei deutlich stenosierenden Magenkarzinomen auch eine Gastroenterostomie, Katheterjejunostomie oder

eine überbrückende parenterale Heimernährung (über Portsystem) indiziert sein.

Patienten in gutem Allgemeinzustand soll eine systemische Chemotherapie angeboten werden. Therapieziel ist die Verbesserung des Überlebens und der Erhalt der Lebensqualität. Ein erhöhtes Alter stellt keine Kontraindikation dar. Allerdings wurden in diesen Studien nur Patienten mit Allgemeinzustand ECOG 0–2 eingeschlossen, bei deutlich reduziertem Allgemeinzustand (ECOG 3) ist der Nutzen einer Chemotherapie nicht belegt [1].

In Deutschland wurde häufig Cisplatin mit FS/5-FU (wöchentliches AIO-Protokoll) als PLF eingesetzt; dies wird als gleichwertig zu ECF angesehen [27]. Die Cisplatin-haltige Chemotherapie ist jedoch eher emetogen und sollte supportiv mit Dexamethason, 5-HT3-Antagonisten und gegebenenfalls zusätzlich mit Aprepitant unterstützt werden. Patienten mit Cisplatin-induzierter Anämie oder Nephrotoxizität profitieren gemäß der Zulassung von supportivem Erythropoetin. Als weitere wichtige Substanz erhielt Docetaxel die Zulassung in Kombinationen beim metastasierten Magenkarzinom. Die Taxane Paclitaxel und Docetaxel zeigten in der Monotherapie moderate Ansprechraten zwischen 10 und 22 %. Die Kombination Paclitaxel/Cisplatin verbesserte die Ansprechrate mit 44 % und die Überlebenszeit (11,2 Monate) [28]. In einer großen Phase-III-Studie wurde Docetaxel/Cisplatin/5-FU (DCF) mit Cisplatin/5-FU (CF) verglichen. DCF vs. CF zeigte Tumorremissionen in 39 % vs. 23 %. DCF war in der progressionsfreien Zeit und bezüglich des Gesamtüberlebens CF überlegen (5,2 vs. 3,7 bzw. 10,2 vs. 8,5 Monate). Da auch die Lebensqualität unter DCF verbessert war, wurde Docetaxel europaweit zugelassen. Allerdings führte DCF häufiger zu Neutropenien Grad 3/4 mit 84 %, in 14 % zu neutropenen Infektionen. Daher analysierten deutsche AIO-Studien Kombinationen, in denen Docetaxel mit PLF [29, 30] oder mit Oxaliplatin/oralem Capecitabin kombiniert wurde, und erreichten bei gleicher Effektivität ein besseres Nebenwirkungsprofil.

Eine Dreifachkombination mit Cisplatin/5-FU und Docetaxel (DCF) führt bei einer jüngeren Patientenpopulation (median 55 Jahre) im Vergleich zu einer Zweifachtherapie mit Cisplatin/5-FU zu einem statistisch signifikanten Überlebensvorteil, ist jedoch mit einer höheren Rate an Toxizitäten verbunden. Eine Docetaxel-haltige Dreifachkombination (DCF) sollte v. a. jungen Patienten in gutem Allgemeinzustand angeboten werden [1].

Capecitabin zeigt eine dem 5-FU vergleichbare Wirksamkeit. Die orale Gabe von Capecitabin kann Patienten mit ausreichender Nierenfunktion und guter Compliance anstelle der intravenösen 5-FU-Dauerinfusion (wie z. B. bei ECF) angeboten oder vorgezogen werden [31]. Im Rahmen von 5-FU-basierten Kombinationstherapien zeigt Irinotecan eine dem Cisplatin vergleichbare Wirksamkeit [1]. Auch Oxaliplatin ist Cisplatin vergleichbar in Wirksamkeit, die Toxizitätsprofile sind jedoch unterschiedlich. Eine Irinotecan/Fluoropyrimidin-basierte Kombinationstherapie kann Patienten angeboten wer-

Leberbiopsie nach Transplantation

J. Stift, H.-P. Dienes

Kurzfassung: Die Lebertransplantation ist ein gut etabliertes Verfahren zur Therapie chronischer Lebererkrankungen im Endstadium, bei akutem Leberversagen sowie bestimmten hepatischen Neoplasien. Die Transplantationspathologie der Leber stellt ein Spezialgebiet der Leberpathologie dar. Die histopathologische Einschätzung einer Leberbiopsie nach Transplantation spielt eine wesentliche Rolle im Patientenmanagement und stellt für diverse Erkrankungen den

Goldstandard dar, so existiert bis dato kein alternatives Merkmal zur Diagnostik der Abstoßung.

Schlüsselwörter: Lebertransplantation, Leberbiopsie, Abstoßung

Abstract: Liver Biopsy after Liver Transplantation. Today, liver transplantation is well-established as a treatment for many otherwise incurable liver diseases such as end-stage chronic liv-

er disease, acute liver failure, and hepatic neoplasms. Histopathological assessments play an important role at all stages in the management of patients. Liver histology can be regarded as the "gold standard" for allograft rejection diagnosis. **J Gastroenterol Hepatol Erkr 2014; 12 (2): 18–25.**

Key words: liver transplantation, liver biopsy, rejection

■ Einleitung

Die Indikation zur Lebertransplantation umfasst im Wesentlichen 3 Kategorien: das Endstadium einer chronischen Lebererkrankung, ein akutes Leberversagen sowie Lebertumoren.

Statistischen Erhebungen aus den Jahren 1998–2008 durch die Stiftung Eurotransplant zufolge erfolgt die Mehrheit der Lebertransplantationen (68 %) aufgrund chronischer Lebererkrankungen mit dadurch bedingter schwerer Funktionseinschränkung des Organs. Die führenden Ursachen, virale Hepatitis (38 %) und Alkoholabusus (33 %), halten sich dabei nahezu die Waage. Autoimmunologische Ursachen stellen gesamt 18 % dar, wobei 10 % auf autoimmunologisch bedingte Gallengangsschädigungen wie die primär biliäre Zirrhose (PBC) und die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) entfallen und 8 % auf Leberversagen bedingt durch Autoimmunhepatitiden. In 14 % blieb laut Eurotransplant die genaue Ursache der Funktionseinschränkung ungeklärt. Neben diesen chronisch bedingten irreversiblen Leberschäden stellen in 14 % Malignome die ausschlaggebende Indikation zur Transplantation dar, wobei der überwiegende Anteil (85 %) auf hepatozelluläre Karzinome entfällt [1].

Neben Malignomen und der großen Gruppe der chronisch bedingten Organschädigungen ist ein akutes Leberversagen in 9 % der Grund für eine Transplantation, wobei hier virale Infektionen in 22 % und toxische Schädigungen in 18 % die Ursachenliste anführen. Beim überwiegenden Anteil der akuten Leberausfälle (60 %) jedoch bleibt die Ursache unbekannt.

■ Spenderleber

Aufgrund der Diskrepanz zwischen Bedarf und Verfügbarkeit von Spenderlebern wurden von der Stiftung Eurotransplant erweiterte Spenderleber-Kriterien (ECD) vorgeschlagen, welche aufgrund der Organknappheit vorsehen, auch bei einem oder mehreren der folgenden Kriterien ebenfalls eine Trans-

plantation des Spenderorgans zuzulassen: Alter des Spenders > 65 Jahre, > 7 Tage *Intensive-Care-Unit*- (ICU-) Aufenthalt mit Beatmung, Steatose > 40 %, SGPT > 105 U/I, SGOT > 90 U/I, Serum-Bilirubin > 3 mg/dl sowie die Verwendung des Organs eines herztoten Spenders.

Letztendlich obliegt es dem Transplanteur, nach Kenntnis der Spenderdaten und Inspektion sowie Palpation der zu transplantierenden Leber zu entscheiden, ob das Organ geeignet ist. Neben dem Vorkommen von Tumoren liegt ein wesentlicher Hinderungsgrund in der Verfettung des Organs, da diese zu einer schlechten Funktionsaufnahme im Empfänger führen kann. In einer prospektiven Studie an 50 Lebern wurde untersucht, ob die durch den makroskopischen Aspekt gewonnene Entscheidung des Chirurgen, das Organ zu transplantieren, durch Schnellschnittuntersuchung abgesichert und/oder hätte verbessert werden können. An histologisch aufgearbeiteten, nicht transplantierten, so genannten „verworfenen“ Lebern konnte gezeigt werden, dass der makroskopische Fettgehalt oftmals überschätzt wird. Demnach wären prinzipiell mehr Lebern transplantierbar gewesen [2].

Um die Mortalität auf der Warteliste zu senken, werden vermehrt auch Lebern herztoter Spender entsprechend den erweiterten Spenderleber-Kriterien transplantiert, wobei die Erfolgsrate aufgrund neuer Konservierungstechniken in den vergangenen Jahren deutlich gestiegen ist. Einen limitierenden Faktor stellt jedoch häufig die steigende Wahrscheinlichkeit einer Gallengangskomplikation dar [3].

■ Leberbiopsie nach Lebertransplantation

Die histologischen Veränderungen in der Leberbiopsie nach Transplantation lassen sich in 4 Gruppen unterteilen:

1. Transplantationsassoziierte Schäden, vor allem Formen der Abstoßung
2. Operationstechnisch bedingte Schäden und Infektionen im Rahmen der Transplantation
3. Rezidiv der Grunderkrankung
4. Posttransplant entstandene Leberveränderungen

■ Transplantatabstoßung

1. Hyperakute humorale Abstoßung
2. Akute zellvermittelte Abstoßung
3. Chronische Abstoßung

Eingelangt am 21. Jänner 2013; angenommen nach Revision am 27. Februar 2014; Pre-Publishing Online am 24. März 2014

Aus dem Klinischen Institut für Pathologie, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. Hans-Peter Dienes, Klinisches Institut für Pathologie, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: hans.dienes@meduniwien.ac.at

Hyperakute Abstoßung

Die primäre, hyperakute, humorale Abstoßung kann bei Vorliegen präformierter Antikörper im AB0-System auftreten; diese Reaktion führt zumeist zum frühen Spenderorganversagen. Die Klinik der akuten humoralen Abstoßung äußert sich innerhalb der ersten 2 Wochen nach Transplantation mit massiver Erhöhung der Transaminasen, der Prothrombinzeit und Zeichen des Leberversagens.

Die Häufigkeit der frühen humoralen Abstoßung und somit des frühzeitigen Spenderversagens ist in den vergangenen Jahren deutlich rückläufig; in AB0-mismatch-Transplantaten rechnet man dennoch mit 33 %. Aufgrund des Einsatzes moderner Immunsuppressiva, wie z. B. Rituximab, Mykophenolat und Steroiden, scheinen diese Episoden jedoch beherrschbar.

Histopathologie der hyperakuten Abstoßung

Die grundlegenden histopathologischen Veränderungen sind durch Gefäßschäden mit Fibrinthromben geprägt. Leberzellnekrosen, Apoptosen und Hämorrhagien sind ebenfalls häufig zu beobachten. Die Portalfelder reagieren frühzeitig mit Ödembildung, kleinen Einblutungen, granulozytärer Infiltration und duktilärer Reaktion. Perizentral kann es zu Cholestase und hydropischen Schwellungen der Hepatozyten kommen. Dominierend zu diesem Zeitpunkt ist dabei das Fehlen von Lymphozyten.

Immunhistologisch lässt sich eine deutliche Ablagerung von IgM, IgG, aber auch der Komplemente C1q, C3 und C4 sowie von Fibrinpräzipitaten auf vaskulären und sinusoidalen Endothelien nachweisen. Wie auch bei Nierentransplantatabstoßung kann der Nachweis von C4d-Komplement als Hinweis für Abstoßungsvorgänge gewertet werden.

Differenzialdiagnose der hyperakuten Abstoßung

Die Differenzialdiagnose umfasst vor allem Veränderungen, die bei primärer Nichtfunktion vorliegen, aber auch eine akute Ischämie (z. B. durch Verschluss der A. hepatica), Sepsis oder virale Infektion [4–6].

Akute Abstoßung

Die akute Abstoßung beruht auf einer zellvermittelten Immunreaktion und wird daher immer von lymphozytären Infiltraten begleitet.

Die Klinik der akuten Abstoßung ereignet sich in der Regel innerhalb der ersten 4 Wochen posttransplant. Sie geht einher mit Fieber, Hepatomegalie und vermindertem Gallefluss. Biochemische Parameter weisen auf ein cholestatisches Muster hin. Als Hinweis auf eine allgemeine Reaktion treten Leukozytose und verstärkte Bluteosinophilie auf. Eine so genannte, späte akute Abstoßung (nach 3–6 Monaten) wird bei etwa 15 % der Transplantpatienten beschrieben, wobei diese sich klinisch oft asymptomatisch präsentieren.

Histopathologie der akuten Abstoßung

Histologisch zeigen sich 3 wesentliche Merkmale: portale Entzündung, Gallengangsveränderungen und Endothelschäden (Abb. 1). Zur sicheren Diagnose der Abstoßung sollten 2 der 3 Kriterien erfüllt sein.

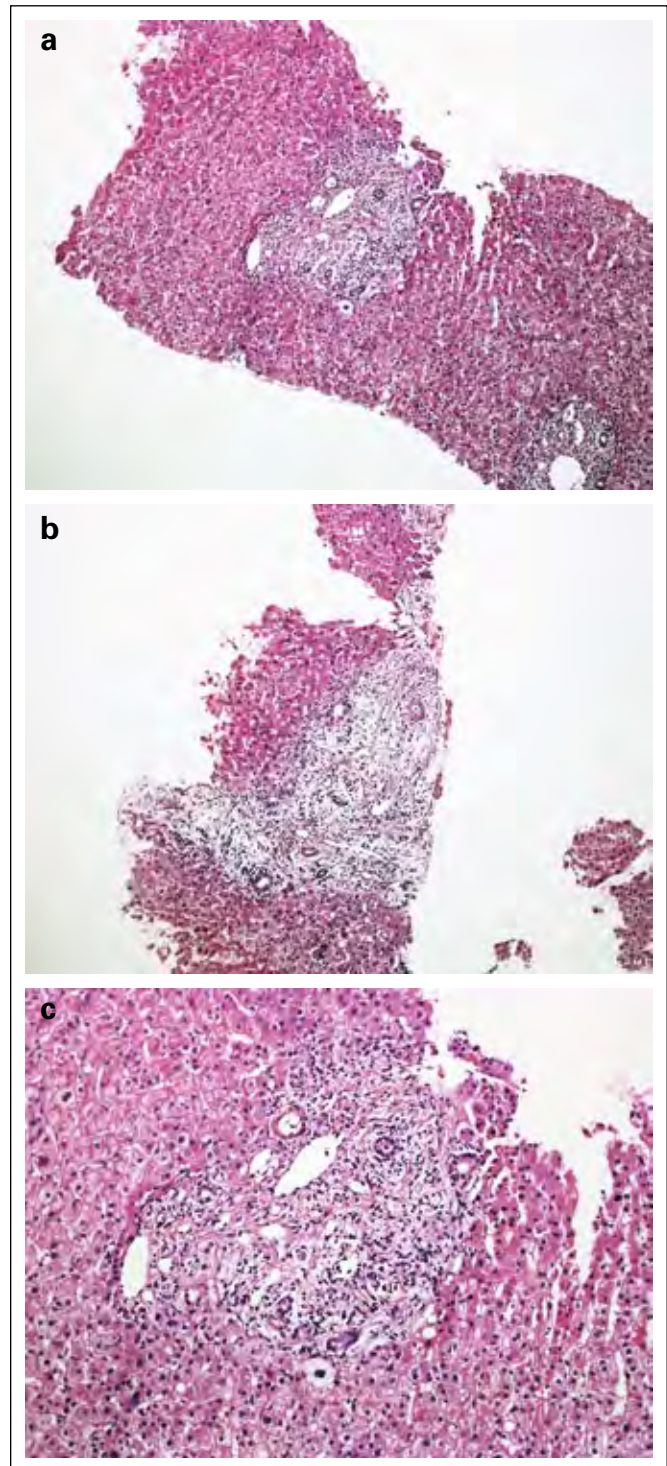


Abbildung 1: Akute Abstoßung: (a) Ödematöse und entzündlich infiltrierte Portalfelder, (b) granulocytäre Cholangitis und (c) Endothelialitis.

Die Veränderungen der Portalfelder sind durch ein dichtes entzündliches Infiltrat gekennzeichnet, das vorwiegend aus Lymphozyten besteht, aber auch Monozyten, Granulozyten und vor allem Eosinophile enthält. Wenn die entzündlichen Infiltrate von den Portalfeldern auf das Läppchen übergreifen, kann es zum Bild der „Grenzflächenhepatitis“ kommen, die als Zeichen der schweren Abstoßung gilt.

Das initiale Bild der Gallengangsveränderungen wird von Lymphozyten mit lymphoepithelialen Läsionen beherrscht. Im weiteren Verlauf gesellen sich gemischte Infiltrate mit Monozyten und Granulozyten hinzu. Es kommt zum Verlust der

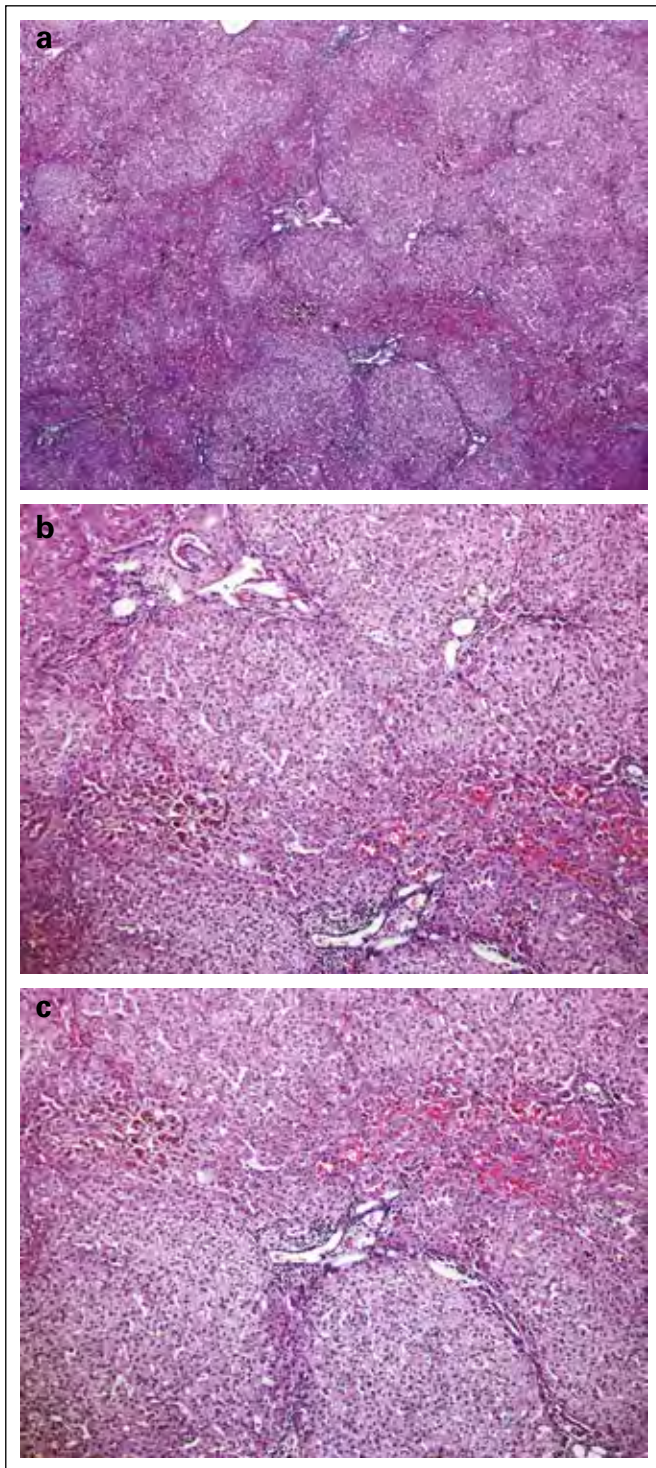


Abbildung 2: Chronische Abstoßung (Spätform): (a) Zirrhotisch umgebautes Leberparenchym, (b) Cholestase, (c) Verlust der Gallengänge.

Gallengangsepithelien und vereinzelt auch zur Zerstörung der Basalmembran. Bei ausgeprägter entzündlicher Infiltration ist die Identifikation der Gallengänge vielfach erschwert; eine selektive Anfärbung mithilfe von Zytokeratin 7 oder 19 kann daher eine Hilfestellung bieten.

Die Einbeziehung der Gefäße in den Abstoßungsprozess äußert sich in einer Endothelialitis an den Zentralvenen und den Ästen der Portalvenen. Es kommt zur lymphozytären Infiltration der Endothelien sowie subendothelial, teilweise mit Übergreifen auf die inneren Wandschichten. Die Endothelialitis stellt ein typisches Kriterium für eine Abstoßung dar, ist

aber keineswegs pathognomonisch, da auch bei Virusinfektionen eine Endothelialitis auftritt.

Die lobulären Läsionen liegen vorzugsweise perizentral und können zum Bild der zentrolobulären nekroinflammatorischen Veränderung führen. Die zentralen Läsionen müssen diagnostisch von anderen Ursachen abgegrenzt werden, wie z. B. ischämischer oder medikamentös-toxischer Genese. Perizentrale Läsionen deuten auf eine schlechtere Prognose hin.

Zu anderen möglichen Veränderungen zählen Cholestase, Verfettung und Apoptose. Die so genannte, späte akute Abstoßung zeigt ein dichteres, portales mononukleäres Infiltrat, Grenzflächenhepatitis sowie verstärkte perizentrale Läsionen [4–6].

Differenzialdiagnose der akuten Abstoßung

Differenzialdiagnostische Probleme entstehen vor allem bei später akuter Abstoßung und frühzeitigem Rezidiv einer Hepatitis B oder C. Auch eine zusätzlich bestehende Epstein-Barr-Virus- (EBV-) Infektion kann die Diagnose erschweren. Bei ausgedehnten perizentralen Läsionen muss auch ein Medikamentenschaden in die differenzialdiagnostischen Überlegungen mit aufgenommen werden.

Chronische Abstoßung

Bei der chronischen Abstoßung handelt es sich um eine zelluläre immunvermittelte Schädigung des Transplantats, die eine weitgehend irreversible Läsion der Gallengänge sowie der Venen und Arterien zur Folge hat. Zeitlich tritt die Mehrzahl der Fälle von chronischer Abstoßung im Zeitraum von 2–6 Monaten nach Transplantation auf; in Einzelfällen kann sich diese jedoch auch direkt aus einer schweren akuten Abstoßung entwickeln. Die Zerstörung der Gallengänge gilt als prominentes Merkmal, sodass auch der Begriff der duktopenischen Abstoßung gebräuchlich ist. In den frühen Jahren des Transplantationszeitalters wurde mit einer Inzidenz von bis zu 20 % gerechnet. Aufgrund der deutlich verbesserten Immunsuppression und frühzeitigen Diagnostik sowie adäquater Virustherapie hat sich die Häufigkeit in den vergangenen Jahren bei etwa 2 % eingependelt.

Klinisch äußert sich die chronische Abstoßung vor allem mit zunehmender Cholestase, Ikterus und entsprechenden Laborwerten.

Histopathologie der chronischen Abstoßung

Hier stehen 2 Merkmale im Vordergrund: Zum einen die chronische Cholangitis mit alterierten Gallengangsepithelien und eine zunehmende Duktopenie (Abb. 2) und zum anderen finden sich Veränderungen an den Arterien, die als schaumzellige Arteriopathie bezeichnet werden.

Unter Alteration der Gallengangsepithelien versteht man Kerngrößenschwankungen aufgrund pyknotischer Kerne, Zellveränderungen mit eosinophilem Zytoplasma und Zellverlust neben einer lymphozytären Entzündung. Ein Gallengangsverlust sollte in etwa 50 % der Portalfelder nachweisbar sein, bevor von einer abstoßungsbedingten Duktopenie zu sprechen ist. Im Gegensatz zu obstruktionsbedingten Veränderungen wird die Duktopenie nicht von einer duktulären Reaktion begleitet.

Die zweite, klassische, mit chronischer Transplantatabstoßung assoziierte Veränderung stellt die Schaumzellerteriopathie dar. Die arteriellen Gefäße zeigen hierbei eine charakteristische Ansammlung von Schaumzellen in der Intima großer und mittlerer Arterien. Es handelt sich dabei um Makrophagen des Empfängers. Bei ausgedehntem Befall, vor allem Mitbeteiligung der Venen, kann es zur venookklusiven Erkrankung kommen. Die Gefäßveränderungen werden zusätzlich von zunehmender Fibrose begleitet. Sie sind in Biopsien meist nicht nachweisbar, da diese Veränderungen in kleinen Arterien kaum auftreten.

Die Parenchymschäden zeigen eine perizentrale Betonung mit Leberzellverlust, Cholestase und spärlich lymphozytären Infiltraten. Es kann in diesem Stadium immer wieder zur zentralen Perivenulitis mit Nekrosen kommen, die von toxischen Läsionen abgegrenzt werden müssen [7].

Differenzialdiagnose der chronischen Abstoßung

Im Wesentlichen sind hier 2 Bilder zu nennen: zum einen das Rezidiv einer chronischen Virus-Hepatitis und zum anderen eine *De-novo*-Cholangitis, wie eine primär biliäre Zirrhose oder eine primär sklerosierende Cholangitis. Das Vorkommen eines Rezidivs der Grunderkrankung wird noch ausführlicher besprochen. Sowohl die PBC als auch die PSC weisen eine andere Morphologie auf, diese sind in erster Linie von einer ischämischen Cholangiopathie abzugrenzen [8–10].

Graduierung der Abstoßung

Die Bestimmung des Abstoßungsgrades erfolgt nach dem so genannten Banff-Schema [11] in „fraglich“, „mild“, „mäßig“ und „schwer“ (Tab. 1). Zusätzlich, vor allem bei Studien oder zur Verlaufskontrolle, kann der Abstoßungsscore numerisch festgelegt werden, wobei der Grad der portalen Entzündung, der Cholangitis und der Endothelialitis bestimmt wird (Rejection Activity Index [RAI]; Tab. 2).

Immunpathogenese der Abstoßung

Beim Abstoßungsprozess liegt eine rigorose Immunabwehr gegen Alloantigene des Spenders vor, wobei die Antigene des MHC I und II im Zentrum stehen. Es kommt zur massiven Rekrutierung und Aktivierung von zytotoxischen T-Lymphozyten (CD8-CTLs), die etwa um den Faktor 100–1000 größer ist als bei regulären Abwehrvorgängen.

Die Erkennung der Alloantigene, vor allem auf Gallengangsepithelien, Endothelien und Hepatozyten, erfolgt primär durch CD4-positive Lymphozyten, die aktiviert werden und ihrerseits Ag-spezifische CD8-CTLs induzieren, die dann mit den Zielzellen, Gallengangsepithelien, Endothelien und Hepatozyten eine immunologische Synapse eingehen, um sie dann zu zerstören. Dies geschieht überwiegend in Form von Apoptosen. Die immunologische Synapse enthält neben dem zentralen T-Zell-

**Tabelle
siehe Printversion**

**Tabelle
siehe Printversion**

Rezeptor, der sich mit dem MHC-Komplex verbindet, zahlreiche Adhäsions- und Aktivierungsmoleküle: LFA1-ICAM1, LFA2-LFA3, LFA4-VCAM1, CD28-B7 und CD154-CD40.

Die Abstoßungsreaktion ist im Wesentlichen eine zellvermittelte Immunantwort mit Einbeziehung zahlreicher Zytokine, wie TNF- α , IFN- γ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-12, IL-13 und – erst kürzlich nachgewiesen – auch IL-17.

Die zellvermittelte Immunreaktion gegen das Spenderorgan steht im Mittelpunkt der Abstoßung, der Schweregrad kann aber durch eine humorale Beteiligung vor allem bei der akuten Abstoßung modifiziert werden, was sich auch in der Ablagerung der Komplementfaktoren C1q, C3, C4 in den Gefäßwänden des Spenderorgans äußern kann.

Organtoleranz

Die Leber ist insgesamt als tolerogenes Organ zu bezeichnen, erfahrungsgemäß benötigt etwa $\frac{1}{3}$ der Organempfänger keine permanente Immunsuppression. Da der essenzielle Abstoßungsmechanismus die zellvermittelte Immunabwehr betrifft, finden sich auch hier die entscheidenden Faktoren der Toleranz. So hat man herausgefunden, dass die Spenderleber in der Lage ist, hyperaktive alloreaktive CTLs durch Apoptoseinduktion abzutöten. Ferner spielen andere Mechanismen eine wichtige Rolle, wie die Induktion von hemmenden T-Lymphozyten (Tregs). Diese sind positiv für CD4, CD25 und Foxp3. Ein weiterer Hemmmechanismus, der die dendritischen Zellen (DC) betrifft, ist die Expression von IDO, die verhindert, dass die dendritischen Zellen den Effektorzellen die Antigene präsentieren. DCs sind in der Leber vor allem in den Portalfeldern zu finden, weniger häufig auch perizentral. Eine wichtige Rolle bei der Toleranzinduktion spielen die Endothelzellen bei der Präsentation von Eigenantigenen. Die beteiligten Zytokine IL-10 und TGF- β werden von den Kupffer'schen Sternzellen produziert und hemmen die entzündliche Reaktion.

■ Operationstechnisch bedingte Schäden und Infektionen im Rahmen der Transplantation

Zu den operationstechnisch bedingten Schäden zählen vor allem Perfusions-/Reperfusionsschäden, die Transplantischämie sowie biliäre Komplikationen.

Perfusions-/Reperfusionsschäden

Der Konservierungs- oder Perfusions-/Reperfusionsschaden lässt sich in 2 Phasen unterteilen: die so genannte kalte Ischämiezeit und die so genannte warme Ischämiezeit.

Histopathologie des Perfusions-/Reperfusionsschadens

Der Perfusions-/Reperfusionsschaden zeigt sich histologisch mit geringgradiger Verbreiterung der Portalfelder, welche einzelne Lymphozyten und daneben reichlich Granulozyten sowie auch Eosinophile beinhalten. Die Gallengänge weisen zu meist regressive Veränderungen mit Vakuolisierung des Epithels auf. Die Endothelien der Portalvenen- und Leberarterienäste sind hingegen unauffällig. Um die Zentralvenen finden sich frische Leberzelluntergänge mit am Rande geringer makrovesikulärer Verfettung sowie granulozytären Infiltraten. Im

Disse'schen Raum sind Einblutungen nachweisbar und die Sinusoide werden teilweise von Erythrozyten obstruiert.

Die Zerstörung, die während der Konservierung auftritt, nimmt in der Regel während der Reperfusion zu. Sinusoidale Endothelzellen reagieren empfindlich auf die Phase der kalten Ischämie. Nach Reperfusion kommt es zur Ablösung der sinusoidalen endothelialen Zellen, zum Einstrom von neutrophilen Granulozyten und zur Plättchenadhäsion sowie zur Aktivierung des Komplementsystems mit Induktion eines hyperkoagulopathischen Status und einer Kupffer-Zellaktivierung, die wiederum zur Ausschüttung von Zytokinen führt, welche den endothelialen Zellschaden verstärken. Hepatozyten sind während der kalten Ischämiezeit weniger anfällig als in der warmen Ischämiezeit. Die Extrusion abgestorbener Erythrozyten in die Sinusoide kann somit den sinusoidalen Blutfluss weiter erschweren. Die Manifestation des Konservierungsschadens liegt etwa bei 12–48 Stunden nach der Transplantation. Eine ausgeprägte makrovesikuläre Verfettung erhöht das Risiko der ausgeführten Schädigung um ein Vielfaches [13, 14].

Schockleber/Transplantischämie

Die Schockleber oder Transplantischämie kann sich bei Zwischenfällen während der Operation mit Blutungskomplikation oder Kreislaufschock aus anderer Ursache entwickeln.

Histopathologie der Schocklebertransplantischämie

Die Histologie zeigt, wie bei anderen Ursachen auch, eine scharfe Begrenzung der Nekrose auf die Zone 3 (perizentral). Die Zahl der resorbierten Granulozyten am Rand hängt vom Zeitpunkt des Überlebens ab. Besteht gleichzeitig über einen gewissen Zeitraum eine Linksherzinsuffizienz, kommt es simultan zur Verfettung des Randsaums. Beim Perfusions-/Reperfusionsschaden dagegen sind die Veränderungen mehr über die Läppchen und Sinusoide verstreut, wobei es hier auch zur Erythrozytenkongestion in den mittleren Läppchenabschnitten kommt.

Differenzialdiagnose des Perfusions-/Reperfusionsschadens und der Transplantischämie

Differenzialdiagnostisch muss an einen medikamentös-toxischen Schaden gedacht werden, da es auch hierbei zu derartigen Leberschäden kommen kann (z. B. durch Cyclosporin A). Azathioprin hingegen führt in erster Linie zu sinusoidalen Veränderungen und Wandveränderungen der Zentralvene, wobei jedoch auch zentrilobuläre Nekrosen zu beobachten sind. Auch für Tacrolimus sind einzelne Fallberichte mit zentrilobulären Ausfällen beschrieben.

Infektionen der Transplantatleber

Es wird im Allgemeinen unterschieden zwischen Infektionen durch den chirurgischen Eingriff, opportunistischen Infektionen und Infektionen der Leber als Rezidiv der Grunderkrankung.

Zu den opportunistischen Infektionen gehören die Erkrankungen durch Zytomegalie- (CMV-) und EBV-Erreger.

Histopathologie der CMV-Infektion

Eine Infektion durch CMV ist besonders dann zu erwarten, wenn die Leber eines seropositiven Spenders einem serone-

gativen Empfänger transplantiert wird. Die Inzidenz wird mit etwa 30 % angegeben. Es ergibt sich dann in der Leber ein charakteristisches histologisches Bild mit Ansammlungen von polymorphkernigen Granulozyten, die so genannte Mikroabszesse bilden. Gelegentlich sieht man auch Kerneinschlüsse der Hepatozyten mit Riesenzellbildung. Die Erreger können auch Gallengangsepithelien und Endothelien befallen. Dadurch kann die Schwere der Abstoßungsreaktion verstärkt werden [15].

Histopathologie der EBV-Infektion

Bei der Infektion mit EBV wird unterschieden zwischen Reaktivierung und Primärinfektion. Das Virus kann in der Transplantatleber zum einen eine Hepatitis induzieren, zum anderen zu einer lymphoproliferativen Erkrankung mit dem Bild einer so genannten Posttransplantations-lymphoproliferativen Erkrankung (PTLD) führen.

Die Hepatitis gleicht jener bei Normalpersonen mit dichtem lymphozytären Infiltrat der Sinusoide und Portalfelder. Es handelt sich dabei überwiegend um B-Lymphozyten mit Plasmazellen und Immunoblasten. T-Lymphozyten machen nur eine kleine Subpopulation aus, was das Infiltrat gegen eine Abstoßungsreaktion abgrenzen lässt.

Die Posttransplantations-lymphoproliferative Erkrankung lässt sich entsprechend der WHO-Nomenklatur in 4 Kategorien einteilen [16]:

1. Frühe Läsion (plasmazytische Hyperplasie)
2. Polymorphe PTL
3. Monomorphe PTL (B- und T/NK-Typen)
4. Klassische M.-Hodgkin-Typ-PTL

Das histologische Bild entspricht einem Lymphom unterschiedlicher Morphologie, wobei Diagnose und Typisierung oft nur mithilfe der Immunhistologie möglich sind.

■ Rekurrenz der Grunderkrankung

Für die verschiedenen Grunderkrankungen, wie virale Hepatitis, PBC, PSC, autoimmune Hepatitis etc., werden variable Häufigkeiten angegeben.

Hepatitis-B- (HBV-) Rekurrenz

Die Rekurrenz der Infektion mit HBV lag in den ersten Jahren nach Lebertransplantation bei etwa 50 % und führte oft zum Transplantatversagen. Mit Einführung neuer Therapien und Gabe von HBV-Immunglobulinen konnten die Zahlen in den vergangenen Jahren auf etwa 10 % gesenkt werden.

Histopathologie der Hepatitis-B-Rekurrenz

Die Histologie der wiederkehrenden Hepatitis B zeigt ähnliche Veränderungen wie bei einer Primärinfektion mit lobulärer Hepatitis und portaler sowie periportal nekroinflammatorischer Läsion, wobei es zu dichten lymphozytären Infiltraten und Leberzellnekrosen kommt. Im Verlauf der Chronifizierung stehen die Portalfelder im Mittelpunkt und entwickeln eine Fibrose, die wiederum zu einer frühzeitigeren Entwicklung einer Leberzirrhose führen kann, als dies in einem primären Organ der Fall wäre.

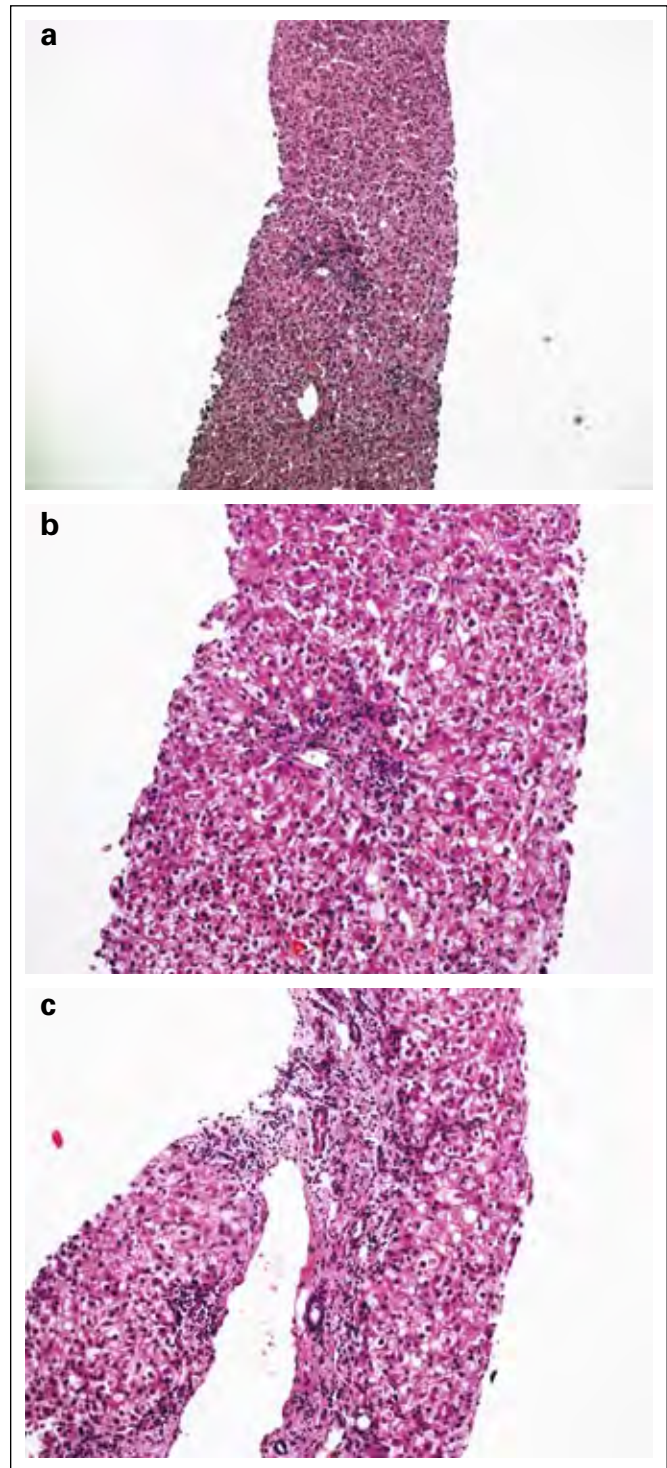


Abbildung 3: Hepatitis-C-Rekurrenz: (a) Chronische Hepatitis mit milder entzündlicher Aktivität im Läppchen und (b) deutlicher portaler Fibrose. (c) Unauffällige portale Blutgefäße.

Eine atypische Form der Hepatitis B, die vor allem bei immunsupprimierten Patienten nach mehreren Wochen auftreten kann, wird als „fibrosierende cholestatische Hepatitis“ bezeichnet. Sie zeigt eine progrediente portale und septale Fibrose mit Cholestase und Proliferation von dukталen Strukturen. Ihre Entwicklung ist mit einer massiven Replikation von HBV verbunden, die sich in einer ausgedehnten Expression von HBcAg äußert. Diese Form der Hepatitis B spricht kaum noch auf antivirale Therapie an und führt oft zum Versagen der Transplantatleber [17].

Tabelle 3: Vergleich der histologischen Veränderungen bei Hepatitis C und Transplantatabstoßung

	Hepatitis C	Transplantatabstoßung
Portale Entzündung	Lymphomononukleäre Zellen (Pseudolymphfollikel)	Buntes Bild aus Lymphozyten Makrophagen Eosinophile, Granulozyten
Grenzflächenhepatitis	Variabel	Minimal bis mild ausgeprägt
Cholangitis	Mild (Lymphozyten)	Deutlich betont
Gallengangsverlust	Nicht vorhanden	Bei Übergang in chronische Verlaufsform vorhanden
Endothelialitis	Nicht vorhanden	Typisch
Fibrose	Bei Fortschreiten der Erkrankung vorhanden	Nicht vorhanden

Hepatitis-C- (HCV-) Rekurrenz

Die Reinfektion der Transplantatleber mit HCV ist dagegen viel häufiger und man nimmt an, dass nach einem Jahr posttransplant etwa 90 % der Patienten bereits ein Rezidiv ihrer Hepatitis C entwickelt haben.

Histopathologie der Hepatitis-C-Rekurrenz

Die Histologie zeigt in diesen Fällen das typische Bild einer chronischen Hepatitis C mit vorwiegend portaler lymphozytärer Infiltration, periportalen Mottenfraßnekrosen und lobulären nekroinflammatorischen Veränderungen, die von portaler und septaler Fibrose begleitet werden (Abb. 3). Insgesamt scheint die Hepatitis C im Transplantat progredienter abzulaufen als bei einer Primärinfektion, was sich vor allem im Bild einer fibrosierend cholestatischen Hepatitis schon 3–4 Monate nach der Transplantation äußern kann. Diese ähnelt morphologisch einer HBV-Infektion und geht ebenfalls mit einem hohen Virustiter einher [18].

Differenzialdiagnose der Hepatitis-C-Rekurrenz

Ein schwieriges differenzialdiagnostisches Problem bei der chronischen Hepatitis C im Transplantat ist die Unterscheidung zum Bild der Abstoßung, besonders da die Abstoßung durch die Hepatitis ausgelöst werden kann. Unter Berücksichtigung aller histologischen Kriterien kann jedoch in der Regel eine zuverlässige Abgrenzung erfolgen (Tab. 3).

Neoplasie-Rekurrenz

Hepatozelluläres Karzinom

Das Wiederauftreten von hepatozellulären Karzinomen in Transplantatlebern lag in früheren Studien bei 30–50 % [19]. Durch präoperative Selektion der Patienten, unter anderem anhand der Tumorgöße und -anzahl, konnte die Rekurrenz gesenkt werden. Derzeit liegt sie immer noch bei bis zu 20 % [20].

Leberrezidive treten meist innerhalb des ersten Jahres nach Transplantation auf. Lungen- oder Knochenmetastasen präsentieren sich meist erst später; ein histologischer Nachweis wird selten benötigt. Die meisten Fälle werden durch einen Anstieg des α -Fetoprotein-Spiegels oder durch radiologische Bildgebung entdeckt [21].

Cholangiokarzinom

Aufgrund der Tatsache, dass Cholangiokarzinome in früheren Studien eine Rekurrenzrate von 90 % gezeigt haben, waren sie bisher eine Kontraindikation für eine Lebertransplantation.

Wenn eine Transplantation aufgrund eines peripheren Cholangiokarzinoms durchgeführt wird, ist unter anderem eine perineurale Invasion prognostisch ungünstig.

Neuere Studien haben gezeigt, dass eine Kombination aus neoadjuvanter Radiochemotherapie und Lebertransplantation bei ausgewählten Patienten ein 5-Jahres-Überleben > 70 % er-

möglichen kann [22]. Die neoadjuvante Radiochemotherapie erhöht aber auch das Risiko für vaskuläre Komplikationen [23].

Andere primäre Neoplasien

Lebertransplantationen finden noch für eine Vielzahl anderer primärer Neoplasien der Leber statt, wobei die meisten ebenfalls rezidivieren [24].

Fibrolamelläre HCCs zeigen ein niedrigeres Rezidivrisiko und ein besseres Outcome gegenüber konventionellen HCCs [25].

Angiosarkome haben Rezidivraten bis zu 100 %, wodurch sie eine Kontraindikation für Lebertransplantate darstellen.

Es ist nicht klar, in welchem Ausmaß eine Lebertransplantation einen Vorteil für das Outcome eines Tumorpatienten bedeutet, wenn ohne Therapie auch ein Langzeitüberleben möglich ist [26].

■ Posttransplant entstandene Lebererkrankungen

Hier sind 3 Formen zu nennen: die Posttransplantations-lymphoproliferative Erkrankung, die so genannte Posttransplantat-idiopathische chronische Hepatitis (PTCH) und die noduläre regenerative Hyperplasie (NRH).

Posttransplantations-lymphoproliferative Erkrankung

Die PTLN wurde bereits im Rahmen der EBV-Reinfektion abgehandelt.

Chronisch-idiopathische Posttransplant-Hepatitis

Bei der PTCH handelt es sich um eine chronische Hepatitis, die in bis zu 20 % der Fälle nach etwa 2–3 Jahren nach Transplantation in der Leber entstehen kann. Die Ursache ist weitgehend ungeklärt. Es wird jedoch ein Zusammenhang mit einer vorangegangenen Hepatitis C (die Patienten sind HCV-RNA-negativ) und einem autoimmunen Hintergrund vermutet, da viele der Patienten Autoantikörper und andere Autoimmunphänomene erkennen lassen.

Histopathologie der PTCH

Die Histologie der PTCH zeigt ein dichtes lymphomononukleäres Infiltrat von Portalfeldern, Mottenfraßnekrosen und unterschiedliche nekroinflammatorische Aktivität im Läppchen. Es kommt zur Fibrose und in etwa 20 % der Fälle auch zur Zirrhose mit Transplantatversagen.

Nodulär regenerative Hyperplasie

Die NRH kann in der Transplantatleber mit einer Häufigkeit von etwa 20 % entstehen. Als Ursachen werden vaskuläre Veränderungen und Medikamente wie Azathioprin angenommen. Bei starker Ausprägung kann es zur portalen Hypertonie und zum Transplantatversagen kommen [27].

Histopathologie der NRH

Die Histologie zeigt eine Architekturstörung des Leberparenchyms mit diffus mikronodulärer Umstrukturierung, jedoch ohne fibröse Septenbildungen.

■ Relevanz für die Praxis und Fragen

Die histopathologische Diagnose einer Leberbiopsie nach Transplantation spielt eine wesentliche Rolle für das Patientenmanagement.

Die Leberbiopsie gilt nach wie vor als Goldstandard in der Diagnostik der Abstoßungsreaktion.

Die histomorphologischen Veränderungen können Hinweis geben auf biliäre und vaskuläre Komplikationen sowie zusätzliche transplantatschädigende Faktoren (z. B. medikamentös-toxische Schädigung).

1. Zu den histologischen Veränderungen in der Leberbiopsie nach Transplantation zählen welche Veränderungen?

- Transplantationsassoziierte Schäden, vor allem Formen der Abstoßung
- Operationstechnisch bedingte Schäden und Infektionen im Rahmen der Transplantation
- Rezidiv der Grunderkrankung
- Posttransplant entstandene Leberveränderungen

2. Zu den 3 wesentlichen histologischen Merkmalen der akuten Transplantatabstoßung zählen ...

- Portale Entzündung, Cholestase und Endothelschäden
- Portale Entzündung, Gallengangsveränderungen und Endothelschäden
- Verfettung, Gallengangsveränderungen und ischämische Läsionen
- Portale Entzündung, Duktopenie und zentrolobuläre Nekrosen

3. Zu den operationstechnisch bedingten Schäden zählen vor allem ...

- Perfusions-/Reperfusionsschaden
- Transplantischämie
- Hyperakute Abstoßung
- Biliäre Komplikationen

Lösung: siehe Impressum

■ Interessenkonflikt

Beide Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

- http://www.eurotransplant.org/cms/index.php?page=annual_reports
- Rey JW, Wirges U, Dienes HP, et al. Hepatic steatosis in organ donors: disparity between surgery and histology? *Transplant Proc* 2009; 41: 2557–60.
- Pascher A, Neuhaus P. Bile duct complications after liver transplantation. *Transpl Int* 2005; 18: 627–42.
- Montgomery RA, Hardy MA, Jordan SC, et al.; Antibody Working Group on the diagnosis, reporting, and risk assessment for antibody-mediated rejection and desensitization protocols. Consensus opinion from the antibody working group on the diagnosis, reporting, and risk assessment for antibody-mediated rejection and desensitization protocols. *Transplantation* 2004; 78: 181–5.
- Hübscher SG, Adams DH, Buckels JA, et al. Massive haemorrhagic necrosis of the liver after liver transplantation. *J Clin Pathol* 1989; 42: 360–70.
- Hübscher SG, Clements D, Elias E, et al. Biopsy findings in cases of rejection of liver allograft. *J Clin Pathol* 1985; 38: 1366–73.
- Drebbler U, Torbenson M, Wedemeyer I, et al. Current aspects of liver allograft pathology. *Pathologe* 2011; 32: 113–23.
- Wiesner RH, Batts KP, Krom RA. Evolving concepts in the diagnosis, pathogenesis, and treatment of chronic hepatic allograft rejection. *Liver Transpl Surg* 1999; 5: 388–400.
- Quaglia AF, Dei Vecchio Blanco G, Greaves R, et al. Development of ductopenic liver allograft rejection includes a "hepatic" phase prior to duct loss. *J Hepatol* 2000; 33: 773–80.
- Sheng R, Zajko AB, Campbell WL, et al. Biliary strictures in hepatic transplants: prevalence and types in patients with primary sclerosing cholangitis vs those with other liver diseases. *AJR Am J Roentgenol* 1993; 161: 297–300.
- University of Pittsburgh Medical Center Transplant Pathology Internet Services. Grading of acute liver allograft rejection. <http://tpis.upmc.com/changebody.cfm?url=/tpis/schema/BanffRej.jsp> [gesehen 05.02.2014].
- Banff schema for grading liver allograft rejection: an international consensus document. *Hepatology* 1997; 25: 658–63.
- Gaffey MJ, Boyd JC, Traweck ST, et al. Predictive value of intraoperative biopsies and liver function tests for preservation injury in orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1997; 25: 184–9.
- Clavien PA. Sinusoidal endothelial cell injury during hepatic preservation and reperfusion. *Hepatology* 1998; 28: 281–5.
- Paya CV, Holley KE, Wiesner RH, et al. Early diagnosis of cytomegalovirus hepatitis in liver transplant recipients: role of immunostaining, DNA hybridization and culture of hepatic tissue. *Hepatology* 1990; 12: 119–26.
- World Health Organization. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. IARC, Lyon, 2008.
- Davies SE, Portmann BC, O'Grady JG, et al. Hepatic histological findings after transplantation for chronic hepatitis B virus infection, including a unique pattern of fibrosing cholestatic hepatitis. *Hepatology* 1991; 13: 150–7.
- Demetris AJ, Eghtesad B, Marcos A, et al. Recurrent hepatitis C in liver allografts: prospective assessment of diagnostic accuracy, identification of pitfalls, and observations about pathogenesis. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 658–69.
- Pichlmayr R, Weimann A, Ringe B. Indications for liver transplantation in hepatobiliary malignancy. *Hepatology* 1994; 20: 33S–40S.
- Zimmerman MA, Ghobrial RM, Tong MJ, et al. Recurrence of hepatocellular carcinoma following liver transplantation: a review of preoperative and postoperative prognostic indicators. *Arch Surg* 2008; 143: 182–8.
- Dumortier J, Bizollon T, Chevallier M, et al. Recurrence of hepatocellular carcinoma as a mixed hepatoblastoma after liver transplantation. *Gut* 1999; 45: 622–31.
- Rosen CB, Heimbach JK, Gores GJ. Surgery for cholangiocarcinoma: the role of liver transplantation. *HPB (Oxford)* 2008; 10: 186–9.
- Jonas S, Neuhaus P. The perspective of liver transplantation for cholangiocarcinoma. *Liver Transpl* 2007; 13: 1358–61.
- Hoti E, Adam R. Liver transplantation for primary and metastatic liver cancers. *Transpl Int* 2008; 21: 1107–17.
- Houben KW, McCall JL. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma in patients without underlying liver disease: a systematic review. *Liver Transpl Surg* 1999; 5: 91–5.
- Lerut JP, Weber M, Orlando G, et al. Vascular and rare liver tumors: a good indication for liver transplantation? *J Hepatol* 2007; 47: 466–75.
- Abraham SC, Kamath PS, Eghtesad B, et al. Liver transplantation in precirrhotic biliary tract disease: Portal hypertension is frequently associated with nodular regenerative hyperplasia and obliterative portal venopathy. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 1454–61.

Univ.-Prof. Dr. Hans-Peter Dienes

Geboren 1944. Medizinstudium in Bonn, 1971 Staatsexamen, 1972 Promotion, 1973 Approbation. 1979–1981 Stipendium der DFG am NIH/Washington Labor. 1981 Facharzt für Pathologie. 1987 Habilitation für das Fach Pathologie. 1996–2011 Direktor des Institutes für Pathologie der Universität Köln. 1998 Gastprofessur an der University of Calgary. Seit 2008 Member of the Scientific Advisory Board der Universität Padua und Lehrauftrag ebendort.



Choledocholithiasis durch Migration eines OP-Clips in die Gallenwege

W. Schima¹, S. Oswald², F. Lomoschitz¹, M. Fink³, A. Klaus³

¹Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, KH Göttlicher Heiland, KH der Barmherzigen Schwestern Wien und Sankt Josef-Krankenhaus; ²2. Medizinische Abteilung, KH der Barmherzigen Schwestern Wien; ³Chirurgische Abteilung, KH der Barmherzigen Schwestern Wien

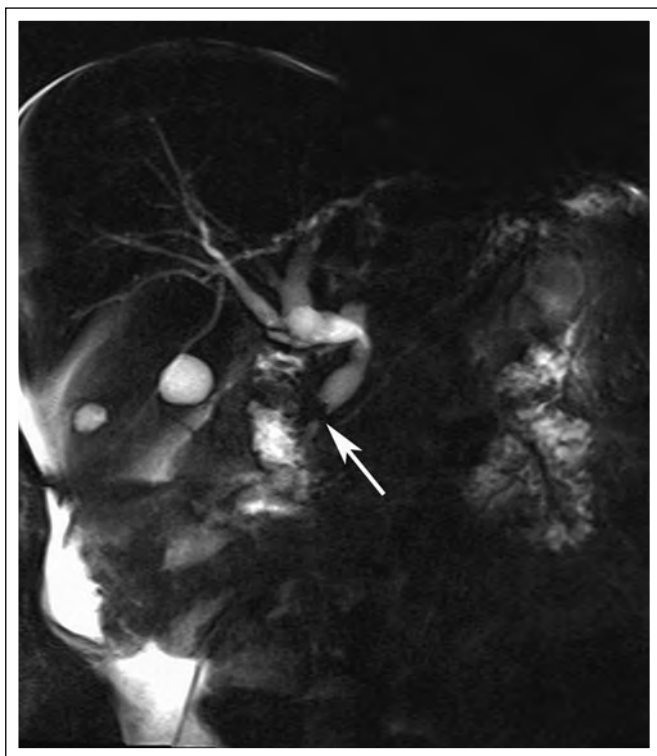


Abbildung 1: Die MRCP zeigt ein distales Choledochuskonkrement (Pfeil) mit extra- und intrahepatischer Cholangiectasie.

Ein 57-jähriger Patient wurde mit erhöhten Cholestaseparametern nach einer auswärtigen CT-Untersuchung stationär aufgenommen. Anamnestisch waren eine Cholezystektomie 2012

und eine laparoskopische Magenbypass-OP 2011 sowie ein St. p. Fettschürzenoperation bekannt. Der Patient wurde aufgrund der Cholestase (Bilirubin 2,3 mg/dl, alkalische Phosphatase 450 U/l, Gamma-GT 744 U/l) zur MRCP zugewiesen. Diese zeigte ein distales Choledochuskonkrement (Abb. 1) mit Dilatation der extra- und intrahepatischen Gallenwege. Eine Begutachtung der auswärts durchgeführten Multidetektor-CT (MDCT) zeigte neben der Cholangiectasie einen Metall-dichten OP-Clip in Projektion auf den Ductus choledochus (an der Stelle des in der MRCP nachweisbaren Konkrements) sowie mehrere weitere OP-Clips im Gallenblasenbett (Abb. 2). Es wurde daraufhin die Indikation zu einer endoskopischen Steinentfernung gestellt. Da aufgrund des postoperativen Situs nach Magenbypass-OP eine konventionelle ERCP nicht möglich war, wurde ein gemeinsames gastroenterologisch-chirurgisches Vorgehen gewählt. Es wurde im OP nach Laparoskopie in *Single-port*-Technik der von der Verdauungspassage ausgeschaltete Magen eröffnet (Abb. 3), nach Einbringung des ERCP-Geräts an der Magenvorderwand konnte endoskopisch ein bräunlich-gelbes Konkrement entfernt werden. Eine Bergung des Konkrements zur Bestätigung des Verdachts war endoskopisch nicht möglich. Eine nach der ERCP durchgeführte Abdomen-Übersichtsaufnahme zeigte aber eindeutig die Passage des OP-Clips (Abb. 4).

Im vorliegenden Fall kam es offenbar nach laparoskopischer Cholezystektomie im Laufe der Zeit zu einer Erosion eines Clips im Gallenblasenbett oder im Bereich des Cysticusstumpfes in die Gallenwege und Migration in den D. choledochus. Dieser OP-Clip bildete dann den Kristallisationskern



Abbildung 2a: Das axiale MDCT zeigt dilatierte Gallenwege (Pfeilspitze) und OP-Clips im Gallenblasenbett (Pfeil) bei Z. n. Cholangiectasie.



Abbildung 2b: Ein axiales MDCT-Bild kaudal davon zeigt einen weiteren metall-dichten OP-Clip, der sich offenbar im D. choledochus befindet (Pfeil).

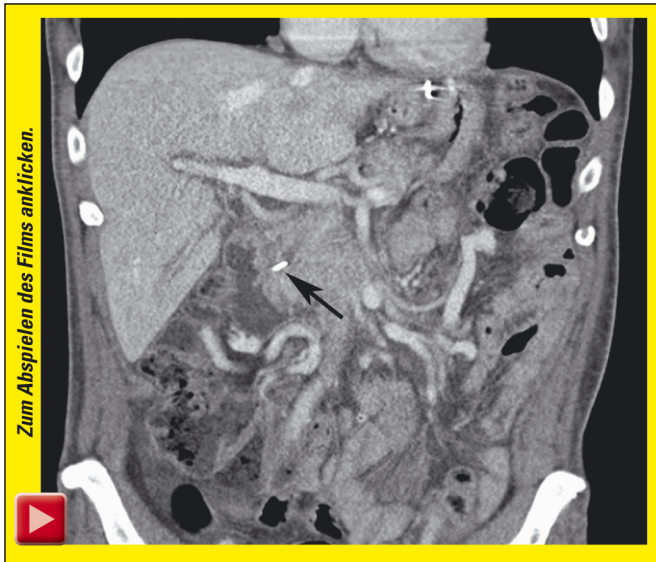


Abbildung 2c: In der 3D-Rekonstruktion in koronaler Ebene ist der Clip (Pfeil) im D. choledochus besser zu erkennen. Das Konkrement selbst ist wenig röntgendicht (Bilirubinstein) und daher nicht abgrenzbar.



Abbildung 3: Einbringung des Endoskops über die Inzision periumbilikal.

für die Entwicklung eines Bilirubin-Konkrements, das zu der beschriebenen Cholestase führte. Die CT ist der MRCP beim Nachweis einer Cholangiolithiasis grundsätzlich unterlegen. Im gegenständlichen Fall ließ sich aber der röntgendichte Clip gut mittels CT darstellen, während die MRCP ein Konkrement ohne nähere Differenzierung abbildete.

Eine therapeutische Herausforderung war der postoperative Situs nach laparoskopischer Magenbypass-OP mit Y-Roux-Anastomose, was eine konventionelle ERCP unmöglich machte. Durch ein kombiniertes endoskopisch-chirurgisches Vorgehen mit einer Single-Inzisions-Laparoskopie im Oberbauch (SILS-Technik) konnte ein minimalinvasives Vorgehen gewählt werden, das therapeutisch auch zum Erfolg führte.

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, Stumpergasse 13
Sankt-Josef-Krankenhaus
A-1130 Wien, Auhofstraße 189
E-Mail: wolfgang.schima@khgh.at

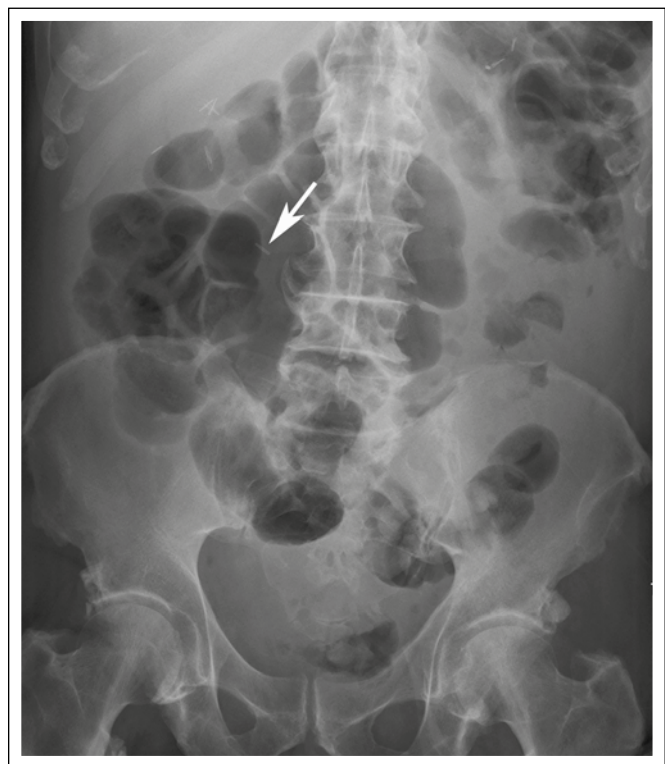


Abbildung 4: In der Abdomenübersichtsaufnahme nach der ERCP erkennt man den nach distal wandernden Clip, vermutlich im C. sigmoideum (Pfeil).

Die entsprechenden Filme finden Sie unter www.kup.at/A12194
oder mittels Eingabe von A12194 in ein Suchfeld auf www.kup.at
(Zum Abspielen der Filme ist die Installation des Adobe Flash Players erforderlich)

Interferonfreie Therapie der chronischen Hepatitis C: Die Zukunft hat begonnen

Update vom International Liver Congress 2014

M. Peck-Radosavljevic

Der International Liver Congress (ILC) 2014, die Jahrestagung der Europäischen Lebergesellschaft EASL (www.easl.eu), im April in London stand ganz klar im Zeichen der bahnbrechenden Daten aus mehreren Phase-III-Studien zur interferonfreien, oralen, antiviralen Kombinationstherapie gegen die chronische Hepatitis C. Es wurden sowohl Daten für bisher unbehandelte als auch für vorbehandelte Patienten präsentiert, welche die klinische Praxis der Therapie der chronischen Hepatitis C nachhaltig ändern werden. Und das sowohl für Patienten in früheren Krankheitsstadien als auch für Patienten mit bereits bestehender Leberzirrhose sowie für Patienten mit chronischer Hepatitis C nach Lebertransplantation.

■ Interferonfreie Therapie der chronischen Hepatitis C: Genotyp-1-Infektion

Die bahnbrechenden Ergebnisse, die auf dem heurigen ILC präsentiert wurden, sind vor allem den Medikamentenkombinationen von 2 Pharmafirmen im Bereich der interferonfreien Therapie der chronischen Hepatitis C zuzuordnen.

Einerseits wurden die Daten der von Gilead hergestellten Fixkombination des NS5A-Inhibitors Ledipasvir zusammen mit dem nukleotidischen NS5B-Inhibitor Sofosbuvir, welche gemeinsam in einer einzigen Pille pro Tag verabreicht wird, berichtet. Dabei wurden die Resultate der Phase-III-Studien ION-1, ION-2 und ION-3 präsentiert. In der ION-1-Studie konnte bei unbehandelten Genotyp-1-HCV-Patienten gezeigt werden, dass eine 12-wöchige Therapie mit Ledipasvir/Sofosbuvir auch ohne Ribavirin ausreichend ist, um eine Dauerheilungsrate von 99 % zu erzielen. Dies konnte weder durch die Zugabe von Ribavirin noch durch eine Verlängerung der Therapiedauer auf 24 Wochen weiter verbessert werden. In der ION-2-Studie konnte bei gleichem Studiendesign bei Patienten, die auf eine Vorbehandlung nicht angesprochen hatten, genauso gezeigt werden, dass die Therapie mit Ledipasvir/Sofosbuvir für 12 Wochen eine Heilungsrate von 94 % erbringen kann, was ebenfalls weder durch die Zugabe von Ribavirin noch durch die Verdopplung der Therapiedauer wesentlich verbessert werden konnte. In beiden Studien waren auch Patienten mit kompensierter Leberzirrhose eingeschlossen (ION-1: 16 %, ION-2: 20 %), deren Therapieansprechen sich nicht signifikant von dem nichtzirrhotischer Patienten unterschied.

In der ION-3-Studie wurde als nächster Schritt bei unbehandelten Genotyp-1-HCV-Patienten ohne Vorliegen einer Leberzirrhose gezeigt, dass die Therapiedauer mit Ledipasvir/Sofosbuvir sogar von 12 auf 8 Wochen reduziert und damit ebenfalls eine Dauerheilungsrate von 94 % erreicht werden kann,

was auch hier weder durch die Zugabe von Ribavirin noch durch eine Verlängerung der Therapiedauer verbessert werden konnte.

Beim ILC wurden auch Daten zur Therapie der Genotyp-4-HCV-Infektion mit Sofosbuvir/Ribavirin präsentiert. Dieser Genotyp ist der im arabischen Raum vorherrschende und vor allem in Ägypten für die Epidemie dort verantwortlich. Über eine nicht unbeträchtliche Immigration aus diesem Raum ist er aber inzwischen in Wien der am dritthäufigsten vorkommende Genotyp. Die Kombination von Sofosbuvir mit Ribavirin erzielte bei Genotyp-4-Patienten nach 24-wöchiger Therapiedauer bei nicht vorbehandelten Patienten 100 % und bei vergeblich vorbehandelten Patienten 87 % Dauerheilungsrate. Bei HCV-Genotyp-4-Infektion war die Reduktion auf die halbe Therapiedauer (12 Wochen) mit deutlich schlechteren Heilungsraten assoziiert und sollte daher zumindest mit den hier getesteten Medikamentenkombinationen nicht erwogen werden.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass ab 2015 Patienten mit Hepatitis-C-Genotyp-1-Infektion ohne Zirrhose und Vorbehandlung mit einer einzigen, fast nebenwirkungsfreien Tablette über 8 Wochen in fast allen Fällen geheilt werden können, für alle anderen Genotyp-1-Patienten wird die gleiche Therapie über 12 Wochen die gleichen Ergebnisse erbringen. Genotyp-4-Patienten sollten nach heutigem Wissensstand mit Sofosbuvir + Ribavirin über 24 Wochen behandelt werden, wenn diese interferonfrei erfolgen soll. Hier werden Daten mit der Kombination von Sofosbuvir und einer pangenotypisch wirksamen zweiten *Direct-acting antiviral*- (DAA-) Substanz noch erwartet.

Andererseits stellte AbbVie die Resultate des Phase-III-Programms ihres „3D-Therapieprogramms“ vor, in welchem der Ritonavir-geboostete Proteaseinhibitor ABT-450/r zusammen mit dem NS5A-Inhibitor Ombitasvir (ABT-267; koformuliert, 2 Tabletten 1× täglich) und dem nichtnukleosidischen NS5B-Inhibitor Dasabuvir (ABT-333, 2× täglich 1 Tablette) in Kombination mit Ribavirin in unterschiedlichen Patientengruppen getestet wurde. So konnte in der SAPPHERE-I-Studie im placebokontrollierten Setting mit der Kombination von 5 Substanzen bei unbehandelten Genotyp-1-HCV-Patienten durch eine 12-wöchige orale Therapie eine Heilungsrate von 96 % erzielt werden. In Analogie dazu konnte in der SAPPHERE-II-Studie mit dem gleichen Therapieregime bei bereits vorbehandelten Genotyp-1-HCV-Patienten ebenfalls eine Heilungsrate von > 96 % nach 12 Wochen oraler Therapie erreicht werden. Weiters konnte in der Pearl-III-Studie ebenfalls mit dem „3D-Regime“ bei unbehandelten Genotyp-1b-HCV-Patienten eine Dauerheilungsrate von 99 % nach

Tabelle siehe Printversion

Tabelle siehe Printversion

einer 12-wöchigen Therapie auch ohne den Zusatz von Ribavirin berichtet werden. Darüber hinaus konnte die Turquoise-II-Studie sogar bei Patienten mit Genotyp- (GT-) 1-HCV-assoziiierter kompensierter Leberzirrhose mit und ohne Ribavirin mit einer Heilungsrate zwischen 92 und 96 % überzeugen. Zusammenfassend bietet auch die Abbvie-Kombination sehr gute Heilungsraten bei fast fehlenden Nebenwirkungen und wird ebenfalls ab 2015 zu Verfügung stehen. Bei dieser Kombination müssen etwas mehr Tabletten eingenommen werden, die Verkürzung der Therapie auf 8 Wochen wurde bisher nicht untersucht und Daten zu fortgeschrittener Leberzirrhose liegen ebenfalls noch nicht vor.

Sehr interessant waren auch die Daten der COSMOS-Studie, einer Phase-II-Studie zur Kombinationstherapie des NS3/4a-Proteaseinhibitors Simeprevir zusammen mit Sofosbuvir mit oder ohne Ribavirin bei HCV-GT-1-Patienten mit Null-Response auf eine Interferon- (IFN-) basierte Vortherapie. In dieser Studie wurden in Kohorte 1 Patienten mit geringer Fibrose (F0–2) und in Kohorte 2 Patienten mit fortgeschrittener Fibrose (F3–4) untersucht. Jede dieser beiden Kohorten wurde in einen 12-Wochen- und einen 24-Wochen-Therapiearm randomisiert und innerhalb dieser beiden Arme dann nochmals in einen Arm jeweils mit und ohne Ribavirin. Die SVR12-Rate in der gesamten Kohorte lag > 90 % und war unabhängig von der Therapiedauer oder der Zugabe von Ribavirin. Bei HCV-GT-1b-Patienten lag die Heilungsrate überhaupt bei 100 % (bei geringen Patientenzahlen) unabhängig vom Fibrosegrad (also auch bei Patienten mit Leberzirrhose) und bei GT-1a-Patienten immer > 90 %, unabhängig von Fibrosegrad, Ribavirin oder Q80K-Mutationsstatus. Auch die Rate an *viral breakthrough* war nicht eindeutig mit einer Q80K-Mutation assoziiert (4 mit dieser Mutation, 2 ohne Mutation). Insgesamt dürfte die Kombination aus Simeprevir mit Sofosbuvir, verabreicht über 12 Wochen, und ohne Ribavirin auch bei Patienten mit Null-Response auf eine IFN-basierte Vortherapie und auch für kompensierte Zirrhotiker (dekompensierte wurden nicht untersucht) eine hervorragende Therapieoption sein, welche nun in Phase-III-Studien untersucht wird. Auch ohne diese Daten wird diese Kombination vermutlich ab Sommer 2014 auch in Österreich grundsätzlich verfügbar sein.

■ Interferonfreie Therapie der chronischen Hepatitis C nach Lebertransplantation

In einer weiteren interessanten Präsentation konnten in einer Phase-II-Studie mit Patienten mit HCV-Rezidiv nach orthotoper Lebertransplantation (OLT) durch Verwendung des 3-D-Regimes zusammen mit Ribavirin Dauerheilungsraten > 95 % erreicht werden, was für diese bisher sehr schwer zu behandelnden Patienten noch nie erzielt werden konnte.

Außerdem wurden die Daten des *early access program* der Kombinationstherapie von Sofosbuvir und Ribavirin bei Patienten mit akut-cholestaticem Hepatitis-C-Rezidiv nach Lebertransplantation präsentiert. Bei diesem in ca. 8 % der transplantierten HCV-Patienten vorkommenden schwersten Verlauf der Hepatitis C nach Lebertransplantation ist der Tod des Patienten bzw. die Notwendigkeit zur Re-Transplantation innerhalb von weniger als 12 Monaten die Regel. Durch die Kombination von Sofosbuvir + Ribavirin, verabreicht über 24 Wochen, konnte bei 87 Patienten in dieser Multicenter-Studie eine vorläufige Heilungsrate (SVR12) von 57 % ohne wesentliche Nebenwirkungen berichtet werden. Bei 70 % der Patienten konnte außerdem eine klinische Stabilisierung und bei weiteren 13 % eine Stabilisierung erreicht werden – ein Ergebnis, das durch die zusätzliche Verabreichung von Peginterferon nicht verbessert werden konnte. Das stellt ein hervorragendes Resultat für diese schwerkranken Patienten dar.

■ Die EASL Online Recommendations zur Behandlung der chronischen Hepatitis C

Eines der absoluten Highlights des ILC 2014 war die Präsentation der brandneuen *EASL Online Recommendations* zur Behandlung der chronischen Hepatitis C. Gerade 4 Monate nach der Veröffentlichung der neuesten Auflage der *EASL Clinical Practice Guidelines* zur Behandlung der chronischen Hepatitis C war aufgrund der ungeheuren Dynamik in der Ent-

Tabelle siehe Printversion

wicklung und Zulassung neuer Medikamente zur Therapie der chronischen Hepatitis C bereits eine Neuauflage der EASL-Empfehlungen zur Therapie notwendig. Diese wurden allerdings diesmal nicht im üblichen Format der *Clinical Practice Guidelines* verfasst, sondern als Online-Dokument, welches sich entsprechend der zu erwartenden, weiteren rasanten Entwicklung im Bereich der Therapie der chronischen Hepatitis C kurzfristig aktualisieren lässt (herunterladbar unter www.easl.eu/clinical-practice-guideline). So wurden die derzeit zur Therapie der Hepatitis C grundsätzlich verfügbaren Optionen dargestellt (Tab. 1) und entsprechend dem Einsatz für den jeweiligen Genotyp abgehandelt. Für GT-1-Infektion (Tab. 2) wurden 6 Therapieoptionen aufgelistet (wobei Sofosbuvir + Ribavirin als nicht ideal bewertet wird), was ebenso für Genotyp 3 (Tab. 3) und alle anderen Genotypen ebenfalls gemacht wurde. Die zweite wesentliche Neuerung besteht in den sehr

flexibel angelegten Therapieempfehlungen. Bedingt durch die unterschiedlich rasche Zulassung und Erstattung der neuen, oralen interferonfreien Therapieregime in Europa und darüber hinaus ist absehbar, dass viele Regionen nicht Zugang zu den neuesten und besten Medikamenten haben werden. Aus diesem Grund wurden abgestufte Empfehlungen erstellt, welche zwar auf die optimalen Regime hinweisen, allerdings auch Varianten für Regionen offen lassen, welche nicht Zugang zu manchen dieser Medikamente haben. So werden auch weiterhin je nach Genotyp auch interferonhaltige Regime empfohlen. Auch die alte Standardtherapie mit Peginterferon + Ribavirin ist weiterhin als Option enthalten, sollte es überhaupt keinen Zugang zu direkt wirksamen antiviralen Substanzen geben oder diese nicht leistbar sein, was jedoch für die Situation in Österreich nicht relevant sein sollte.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Markus Peck-Radosavljevic
Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie
Universitätsklinik für Innere Medizin III
Medizinische Universität Wien
A-1090 Wien
Währinger Gürtel 18–20
E-Mail: markus.peck@meduniwien.ac.at

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 9

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 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 Spondylarthritis: 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 Spondylarthritis ohne Röntgennachweis einer AS: Humira ist indiziert zur Behandlung der schweren axialen Spondylarthritis ohne Röntgennachweis einer AS, aber mit objektiven Anzeichen der Entzündung durch erhöhtes CRP und/oder MRT, bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf 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 gegen eine solche 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

Für Sie zusammengefasst

M. Pinter

■ Ergebnisse der europäischen Subgruppenanalyse der GIDEON- (Global Investigation of therapeutic DEcisions in hepatocellular carcinoma and Of its treatment with sorafeNib-) Studie

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist der sechsthäufigste maligne Tumor weltweit und die dritthäufigste Ursache für krebbsbedingte Todesfälle [1]. Die Prognose von Patienten mit HCC ist insgesamt schlecht, da etwa 50 % der Patienten erst im fortgeschrittenen Stadium (Makrogefäßinfiltration, Metastasen, symptomatischer Tumor) diagnostiziert werden [2]. Für diese Patienten gab es lange Zeit keine effektiven Therapieoptionen. Erst seit der Marktzulassung des oralen Multikinasehemmers Sorafenib (Nexavar®; Bayer Pharma AG, Berlin, Deutschland), welche auf Basis einer positiven, multizentrischen, randomisierten placebo-kontrollierten Phase-III-Doppelblindstudie erfolgte [3], steht auch für diese Patienten eine wirksame Behandlung zur Verfügung. In dieser Studie, in die insgesamt 602 Patienten aus westlichen Ländern eingeschlossen wurden, konnte für die Sorafenib-Gruppe ein signifikanter Überlebensvorteil gegenüber Placebo (10,7 vs. 7,9 Monate; $p < 0,001$) gezeigt werden [3]. Ähnliche Ergebnisse konnten in der Phase-III-Studie mit Patienten aus der Asien-Pazifik-Region reproduziert werden [4]. Sorafenib ist damit die erste und bis dato einzige systemische Therapie, die bei Patienten mit HCC zu einer Überlebensverlängerung führt. Beide Studien haben allerdings nur Patienten mit gut erhaltener Leberfunktion (Child-Pugh-Stadium A) eingeschlossen, weshalb unser Wissen über Sorafenib bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion limitiert ist [5, 6].

GIDEON-Studie: Europäische Subgruppenanalyse

Um Daten über die Sicherheit und Effektivität von Sorafenib bei Patienten mit HCC in der täglichen klinischen Praxis und insbesondere auch bei Patienten mit fortgeschrittener Leberfunktionseinschränkung (Child-Pugh-Stadium B) zu gewinnen, wurde die so genannte Global Investigation of therapeutic DEcisions in hepatocellular carcinoma and Of its treatment with sorafeNib- (GIDEON-) Studie initiiert, bei der es sich um eine globale, prospektive nichtinterventionelle Phase-IV-Beobachtungsstudie handelt. Alle Patienten mit radiologisch, histologisch oder zytologisch diagnosti-

Tabelle 1: Demographie und Baseline-Parameter entsprechend der Therapiedauer von Nexavar®. Aus [8]. Nachdruck mit Genehmigung des Autors.

	≤ 28 Wochen	> 28 Wochen	Gesamt
n	742	371	1113
Männlich, % von n	84,2	81,4	83,3
Medianes Alter in Jahren (Range)	66,5 (15–94)	66,0 (26–85)	66,0 (15–94)
Ätiologie der zugrunde liegenden Lebererkrankung, % von n ^a			
Hepatitis B	18,2	17,8	18,1
Hepatitis C	35,3	36,1	35,6
Alkohol	35,8	31,3	34,3
NASH	2,7	4,3	3,2
Unbekannt	16,4	18,6	17,2
ECOG PS, % von n			
0	40,6	55,0	45,4
1	40,6	36,4	39,2
2	12,5	5,1	10,1
3	2,4	0,3	1,7
4	0,1	0	< 0,1
Unbekannt	3,8	3,2	3,6
Child-Pugh-Status, % von n			
A	60,1	74,1	64,8
B	24,1	11,3	19,9
C	1,6	0	1,1
Nicht evaluierbar ^b	14,2	14,6	14,3
BCLC-Stadium bei Studienbeginn, % von n			
A	7,1	11,3	8,5
B	22,6	27,6	24,3
C	54,2	50,4	52,9
D	5,4	1,1	4,0
Nicht evaluierbar / Unbekannt ^c	10,4	9,2	10,0
Fehlt ^d	0,3	0,3	0,3
TNM-Stadium bei Studienbeginn, % von n			
I	4,9	7,0	5,6
II	10,6	11,9	11,1
IIIa	31,5	30,2	31,1
IIIb	1,5	4,0	2,3
IIIc	11,7	9,2	10,9
IV	27,4	27,0	27,2
Nicht evaluierbar	12,3	10,5	11,7
Zeit von initialer Diagnose bis zum Beginn der Nexavar®-Therapie			
Anzahl der Patienten mit vorhandenen Daten	623 (84,0 %)	318 (85,7 %)	941 (84,6 %)
Median, Monate	2,93	4,75	3,72

^a Baseline-Daten bei Studienbeginn; ^b Notwendige Daten für das Scoring wurden nicht in der klinischen Routine des Investigators erhoben; ^c Keine Dokumentation vorhanden, z. B. durch Transfer zwischen Spitälern, Daten zur Evaluierung des BCLC-Status nicht vorhanden; ^d Keine Dateneingabe im *case report form* bei fehlenden Patienten

NASH: *non-alcoholic steatohepatitis*; ECOG PS: *Eastern Cooperative Oncology Group performance status*; BCLC: *Barcelona Clinic Liver Cancer*; TNM: *tumor node metastases*

Tabelle 2: Verträglichkeit entsprechend der Therapiedauer. Therapie-assoziierte Nebenwirkungen (in % von n) bei > 5 % der Patienten entsprechend der Behandlungsdauer. Aus [8]. Nachdruck mit Genehmigung des Autors.

	≤ 28 Wochen n = 742		> 28 Wochen n = 371	
	Alle Grade	Grad 3/4	Alle Grade	Grad 3/4
Gesamt	64,2	27,9	78,2	26,4
Diarrhö	22,8	5,0	51,8	8,9
Fatigue	21,8	7,8	26,1	6,5
HFHR	15,9	5,0	28,6	5,4
Anorexie	8,1	1,1	14,1	1,3
Schmerz, Abdomen NOS	3,6	0,8	5,1	0,3
Gewichtsverlust	5,9	0,7	10,0	0,3
Rash/Desquamation	8,2	2,0	11,9	1,1
Hypertonie	6,6	0,1	9,2	2,2
Nausea	4,3	0,1	5,9	0,5
Pruritus	2,8	0,3	5,9	0
Alopezie	2,3	0	7,3	0

HFHR: Hand-Fuß-Haut-Reaktion; NOS: *not otherwise specified*

ziertem HCC, die Kandidaten für eine systemische Therapie waren und für die die Entscheidung zur Behandlung mit Sorafenib getroffen wurde, kamen für einen Einschluss in die GIDEON-Studie infrage [7]. Im Folgenden sollen die wichtigsten Daten der europäischen Subgruppe der Studie kurz zusammengefasst werden.

Von insgesamt 3371 weltweit zwischen Januar 2009 und Dezember 2010 eingeschlossenen Patienten aus 39 verschiedenen Ländern standen 1113 Patienten (83 % männlich) aus 22 europäischen Ländern zur finalen Analyse der Studie zur Verfügung.

Die häufigsten zugrunde liegenden Ursachen der Lebererkrankung waren Hepatitis C (36 %) und Alkoholabusus (34 %). Die meisten Patienten hatten bei Studieneinschluss ein intermediäres (BCLC B, 24 %) oder fortgeschrittenes (BCLC C, 53 %) HCC und eine gut erhaltene Leberfunktion (Child-Pugh A/B/C/unbekannt: 65/20/1/14 %; Tab. 1).

Der Großteil der Patienten (82,4 %) wurde mit der empfohlenen Standarddosis von 800 mg/Tag behandelt, wäh-

rend 17,6 % der Teilnehmer eine niedrigere Dosis (meist 400 mg/Tag) erhielten. Patienten auf reduzierter Dosis waren tendenziell älter, hatten einen schlechteren Performance Status und ein höheres Child-Pugh-Stadium. Die mediane Behandlungsdauer betrug 18 Wochen (Standarddosis) bzw. 13 Wochen (reduzierte Dosis). Eine Dosisreduktion war häufiger bei Patienten auf Standarddosis notwendig, während die Sorafenib-Dosis bei Patienten auf reduzierter Dosis häufiger gesteigert wurde. Die Inzidenz von medikamentenassoziierten unerwünschten Ereignissen war in beiden Gruppen ähnlich, wobei die Hand-Fuß-Haut-Reaktion häufiger bei Patienten auf Standarddosis auftrat (21,4 % vs. 14,6 %). Hinsichtlich der Effektivität von Sorafenib hatten Patienten auf Standarddosis ein längeres medianes Überleben als Patienten auf reduzierter Dosis (12,1 vs. 9,4 Monate), während die mediane Zeit bis zur Progression bei beiden Gruppen ähnlich war (6,5 vs. 6,2 Monate) [9].

Wirksamkeit und Verträglichkeit hinsichtlich der Therapiedauer

Hinsichtlich der Behandlungsdauer wurden insgesamt 67 % der Patienten ≤ 28 Wochen mit Sorafenib behandelt und 33 % der Studienteilnehmer > 28 Wochen, wobei Patienten mit einer Behandlungsdauer > 28 Wochen tendenziell einen besseren Performance-Status (0–1; 91 vs. 81 %) und weniger häufig eine Child-Pugh-B-Zirrhose (11 vs. 24 %) hatten. Während die Inzidenz von Grad-3–4-Nebenwirkungen in beiden Gruppen vergleichbar war, traten Diarrhö und Hypertonie bei Patienten mit einer Behandlungsdauer > 28 Wochen häufiger auf (Tab. 2). Ein Therapieabbruch aufgrund von Nebenwirkungen (18 vs. 7 %) oder Verschlechterung des Allgemeinzustandes (16 vs. 11 %) wurde häufiger bei Patienten mit einer Therapiedauer ≤ 28 Wochen beobachtet. Patienten mit einer Therapiedauer > 28 Wochen zeigten sowohl eine längere mediane Zeit zur Progression (11,7 vs. 3,7 Monate) als auch ein besseres medianes Gesamtüberleben (23,8 vs. 5,8 Monate) [8].

Wirksamkeit und Verträglichkeit hinsichtlich des Child-Pugh-Status

Eine Analyse der Sicherheit und Effektivität von Sorafenib in Abhängigkeit vom Child-Pugh-Stadium zeigte, dass in allen Child-Pugh-Stadien vorwiegend mit der empfohlenen Dosis von 800 mg/Tag begonnen wurde, wobei die mediane Therapiedauer bei Child-Pugh-A-Patienten länger war als jene bei Patienten mit Child-Pugh-Stadium B oder C (20 vs. 11 vs. 2 Wochen). Hinsichtlich der Inzidenz von Nebenwirkungen gab es keine wesentlichen Unterschiede zwischen den 3 Child-Pugh-Gruppen, wobei die Hand-Fuß-Haut-Reaktion häufiger bei Patienten mit Child-Pugh A (23 vs. 12 vs. 0 %) auftrat. Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen erfolgten seltener bei Patienten mit Child-Pugh-Stadium A (31 vs. 50 vs. 67 %). Wie bereits aus vorhergehenden Studien bekannt [6], hatte die Leberfunktion wesentlichen Einfluss auf das Outcome der Patienten. Demnach hatten Patienten mit Child-Pugh-Stadium A im Vergleich zu Child-Pugh-B- oder -C-Zirrhotikern sowohl eine längere mediane Zeit zur Progression (6,7 vs. 4,5 vs. 6,2 Monate) als auch ein deutlich

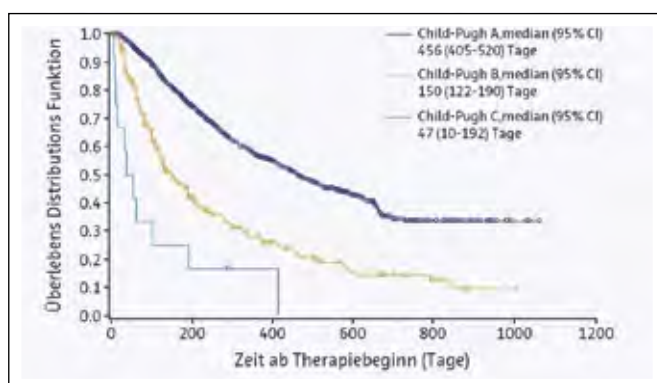


Abbildung 1: Überlebenskurven entsprechend dem Child-Pugh-Status. Aus [10]. Nachdruck mit Genehmigung des Autors.

besseres medianes Gesamtüberleben (15,0 vs. 4,9 vs. 1,5 Monate; Abb. 1) [10].

Konklusionen

Die GIDEON-Studie hat gezeigt, dass Patienten ohne kurative Therapieoption über alle Child-Pugh-Gruppen hinweg in der täglichen Praxis mit Sorafenib behandelt werden, wobei das Nebenwirkungsprofil zwischen den Gruppen ähnlich war. Das bessere Outcome von Patienten auf Standarddosis im Vergleich zu Patienten auf reduzierter Dosis könnte auf das häufigere Vorhandensein von schlechten Prognosefaktoren bei Patienten auf reduzierter Dosis zurückzuführen sein. Ähnliches könnte auch bei Patienten mit einer Behandlungsdauer > 28 Wochen zutreffen, deren besseres Outcome in Zusammenhang mit der besseren Verfassung bei Therapiebeginn im Vergleich zu jenen Patienten mit einer Therapiedauer ≤ 28 Wochen stehen könnte. Wie bereits aus kleineren Studien bekannt, konnte nun auch in der GIDEON-Studie bestätigt werden, dass der Child-Pugh-Status einen wesentlichen Prognosefaktor bei Patienten mit HCC unter Sorafenib-Therapie darstellt.

Literatur:

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2005; 55: 74–108.
2. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2012; 56: 908–43.
3. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 2008; 359: 378–90.

4. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Oncol 2009; 10: 25–34.

5. Abou-Alfa GK, Schwartz L, Ricci S, et al. Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol 2006; 24: 4293–300.

6. Pinter M, Sieghart W, Hücke F, et al. Prognostic factors in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib. Aliment Pharmacol Ther 2011; 34: 949–59.

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

8. Croitoru AE, Ratziu V, Stal PL, et al. Final analysis of efficacy and safety in European patients treated with sorafenib for less than or greater than 28 weeks in the GIDEON study. EASL HCC summit 2014; Poster # C1.

9. Daniele B, Croitoru AE, Papandreou C, et al. Analysis of sorafenib starting dose and outcomes from the European subset of GIDEON (Global Investigation of Therapeutic Decisions in Hepatocellular Carcinoma and Of its Treatment with Sorafenib [SOR]) in >1000 patients (pts). ESMO-ECCO 2013; Abstract # 2581.

10. Bronowicki JP, Mathurin P, Sereje F, et al. Final analysis of European subset of GIDEON (Global Investigation of therapeutic Decisions in hepatocellular carcinoma and Of its treatment with sorafenib) in sorafenib-treated patients: clinical findings in patients with liver dysfunction. EASL special conference: Liver cancer management 2013; Poster # 162.

Korrespondenzadresse:

Dr. Matthias Pinter

Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie

Universitätsklinik für Innere Medizin III

Medizinische Universität Wien

A-1090 Wien

Währinger Gürtel 18–20

E-Mail: matthias.pinter@meduniwien.ac.at

Fachkurzinformation untenstehend

Fachkurzinformation zum obenstehenden Text und zum Inserat auf der 4. Umschlagseite

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:** 01/2014.

Für Sie gelesen

Zusammengefasst von Dr. H. Baminger

■ A Tool for Selecting Patients with a High Probability of Sustained Virological Response to Peginterferon Alfa-2a (40kD)/Ribavirin

Ferenci P, et al. *Liver Int* 2013 [Epub ahead of print]

Einleitung

Die Therapie mit einem HCV-Proteaseinhibitor (PI) mit Peginterferon alfa (PegINF)/Ribavirin (RBV) führt zu höheren „Sustained virological response“- (SVR-) Raten bei nicht vorbehandelten Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion als die duale PegINF/RBV-Therapie [1, 2]. Allerdings erhöht sich bei der PI-basierten Triple-Therapie die Belastung mit Nebenwirkungen gegenüber der dualen Therapie [3, 4]. PIs prädisponieren Patienten gegenüber vielen potenziellen Arzneimittelwechselwirkungen, was die Komplexität der Behandlung erhöht. Die PI-basierte Triple-Therapie wird in den USA bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion empfohlen [3]. Im Gegensatz dazu sind die Behandlungsempfehlungen in einigen europäischen [5, 6] und asiatischen [7] Ländern nuancierter, wo die duale Therapie eine akzeptable Behandlungsoption bei HCV-Genotyp-1-Patienten mit nicht feststellbarer HCV-RNA in der 4. Behandlungswoche ist.

Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion mit nicht feststellbarer HCV-RNA in der 4. Behandlungswoche erreichen mit einer Therapie mit PegINF alfa 2a (40 kD)/RBV SVR-Raten von 88 % im Vergleich zu Gesamt-SVR-Raten von bis zu 75 % bei Patienten, welche mit einer PI-basierten Triple-Therapie behandelt werden [1, 2, 8]. Es ist anzumerken, dass (1) bei Patienten mit *non-rapid virological response* (RVR), die einer dualen Therapie unterzogen wurden, die SVR-Raten wesentlich niedriger sind, (2) die Behandlungsdauer bei Patienten mit einer PI-basierten Triple-Therapie allgemein kürzer ist und (3) leichter zu behandelnde Patienten (z. B. mit Genotyp IL28B CC) unter Telaprevir mit PegINF-alfa-2a/RBV-Therapie SVR-Raten von 100 % erreicht haben [9]. Nichtsdesto-

weniger gibt es eine Gruppe von Patienten, die hohe SVR-Raten bei einer dualen Therapie erreicht.

Sollten solche Patienten vor der Behandlung auf der Basis von bestimmten Merkmalen verlässlich identifiziert werden können, könnten die PIs für die schwer zu behandelnden Fälle reserviert und damit die Gesamtbelastung mit Nebenwirkungen reduziert werden. Die Datenbank der PROPHECY-Kohorten, welche Daten von 4500 nicht vorbehandelten Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion umfasst [10], bietet die Gelegenheit, die Realisierbarkeit eines einfachen Scoring-Systems zu untersuchen, dies unter Anwendung einiger einfach zu erlangender, minimalinvasiver Baseline-Faktoren zur Identifizierung von Patienten, die mit einer dualen Therapie mit einer Standarddosierung mit PegINF alfa 2a (40 kD; Pegasys) und Ribavirin mit hoher Wahrscheinlichkeit SVR erreichen.

Methoden

Die untersuchten 2109 Patienten stammen aus der PROPHECY-Studie, sind kaukasischen Typs und nicht vorbehandelt mit HCV-Genotyp-1-Monoinfektion, wurden außerhalb der USA in die Studie aufgenommen und mit 180 µg/Woche PegINF alfa 2a (40 kD) und 1000/1200 mg/d RBV für eine vorgesehene Dauer von 48 Wochen behandelt. Der Zusammenhang zwischen günstigen Baseline-Merkmalen und SVR wurde anhand von additiven Modellen untersucht und ein Scoring-System (*dual therapy response predictor* – DTRP-Score) zur Vorhersage von SVR wurde entworfen.

Ergebnisse

Die Verteilung der Punkte ist in Tabelle 1 wiedergegeben.

1029, 698 und 382 Patienten hatten Scores von 0–2, 3–4 beziehungsweise ≥ 5 . Die SVR-Raten stiegen mit dem DTRP-Score und betrugen 35,0 %, 54,9 % und 76,7 % (Cochrane-Armitage-Test; $p < 0,0001$). Die SVR bei Patienten mit einem Score ≥ 5 und nicht feststellbarer HCV-RNA nach Woche 4 lag bei 86,7 %. Die RVR-Raten stiegen ebenfalls mit dem DTRP-Score und lagen bei 12,7 %, 27,2 % und 55,2 % bei Patienten mit Scores von 0–2, 3–4 beziehungsweise ≥ 5 (Cochrane-Armitage-Test; $p < 0,0001$). Der Score wurde mit Datenbeständen von Patienten verglichen, welche in 2 anderen Studien PegINF alfa 2a und RBV erhalten haben. Auch in diesen wurde von ähnlich hohen SVR-Raten bei Patienten mit einem Score ≥ 5 berichtet.

Konklusion

Der DTRP-Score ist ein einfaches Maßsystem, welches leicht zugängliche Baseline-Merkmale ohne Durchführung einer Leberbiopsie verwendet und kann angewendet werden, um nicht vorbehan-

Tabelle 1: Verteilung der Punkte in Abhängigkeit vom Parameter.

Parameter	Punkte			
	3	2	1	0
Alter (in Jahren)	–	≤ 35	36–45	> 45
Body-Mass-Index (BMI; kg/m ²)	–	≤ 20	21–22	> 22
HCV-RNA (IU/ml)	≤ 100.000	100.001–400.000	400.001–800.000	> 800.000
Thrombozyten	–	–	$> 150 \times 10^9/l$	$\leq 150 \times 10^9/l$
Alanin-Aminotransferase ($\times$ upper limit of normal [ULN])	–	–	> 3	≤ 3
Serum-Aspartat-Aminotransferase ($\times$ ULN)	–	–	≤ 1	> 1

delte Patienten kaukasischen Typs mit HCV-Genotyp-1-Monoinfektion zu identifizieren, welche eine hohe Wahrscheinlichkeit des Erreichens von SVR bei einer dualen Therapie mit PegINF alfa 2a (40 kD) und RBV haben. Der Score sollte in prospektiven Studien validiert und zur Verwendung bei nicht-kaukasischen Populationen angepasst werden. Das Scoring-System wird in der Praxis hilfreich sein, wenn PIs nicht ohne weiteres verfügbar sind. Zusätzlich kann der DTRP-Score verwendet werden, um Behandlungsentscheidungen im Lichte der Wirksamkeit und des Sicherheitsprofils dieser neuen Therapien zu sehen.

based triple therapies of chronic hepatitis C. *Z Gastroenterol* 2012; 50: 57–72.

6. Leroy V, Serfaty L, Bourlière M, et al. Protease inhibitor-based triple therapy in chronic hepatitis C: guidelines by the French Association for the Study of the Liver. *Liver Int* 2012; 32: 1477–92.

7. Omata M, Kanda T, Yu ML, et al. APASL consensus statements and management algorithms for hepatitis C virus infection. *Hepatol Int* 2012; 6: 409–35.

8. Fried MW, Hadziyannis SJ, Shiffman ML, et al. Rapid virological response is the most important predictor of sustained virological

response across genotypes in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011; 55: 69–75.

9. Bronowicki J, Hezode C, Bengtsson L, et al. 100% SVR in IL28B CC patients treated with 12 weeks of telaprevir, peginterferon and ribavirin in the PROVE2 trial. *J Hepatol* 2012; 56 (Suppl 2): S430–S431.

10. Marcellin P, Cheinquer H, Curescu M, et al. High sustained virologic response rates in rapid virologic response patients in the large real-world PROPHESYS cohort confirm results from randomized clinical trials. *Hepatology* 2012; 56: 2039–50.

Literatur:

- Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 1195–206.
- Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 2405–16.
- Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, et al. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice

guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011; 54: 1433–44.

4. FDA Drug Safety Communication: Serious skin reactions after combination treatment with the Hepatitis C drugs Incivek (telaprevir), peginterferon alfa, and ribavirin (issued December 19, 2012). <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm332731.htm> [gesehen 21.01.2013].

5. Sarrazin C, Berg T, Cornberg M, et al. [Expert opinion on boceprevir- and telaprevir-

Korrespondenzadresse:

Dr. Helmut Baming

Korrekturwerkstatt

A-1230 Wien

Corvinusgasse 4/2/9

E-Mail: office@korrekturwerkstatt.at

Lösung von Seite 8: 1be; 2bcd; 3b

Lösung von Seite 16: 1abcd; 2abcd; 3: keine Aussage ist korrekt

Lösung von Seite 25: 1abcd; 2b; 3abd

Impressum

Herausgeber/Chefredaktion:

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

Medieninhaber, Verleger, Anzeigen, Vertrieb:

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

Lektorat: Krause & Pachernegg GmbH,
Mag. Irene Schinnerl

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

Druck: Ueberreuter Print GmbH
2100 Korneuburg, Industriest. 1

Verlagsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: 4× im Jahr

Abonnement: EUR 36,-/Jahr (im Ausland zuzüglich Porto- und Versandspesen), Einzelheft 10,-

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

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in

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

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

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

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



Science For A Better Life

Evidenz. Erfahrung. Effektivität.



BEI CHRONISCHER HEPATITIS

DAS FUNDAMENT IHRES THERAPIEERFOLGES



PEG-INS1/05.11

Fachkurzinformation siehe Seite 3


PEGASYS[®]
peginterferon alfa-2a (40KD)

WHAT IT TAKES TO SUCCEED

