

Journal für
**Gastroenterologische und
Hepatologische Erkrankungen**

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

Für Sie gelesen

*Journal für Gastroenterologische
und Hepatologische Erkrankungen*

2010; 8 (4), 37-39

Österreichische Gesellschaft
für Gastroenterologie und
Hepatology

www.oeggh.at



ÖGGH

Österreichische Gesellschaft
für Chirurgische Onkologie

www.aco-asso.at

acoasso

Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology

Homepage:

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

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Indexed in EMBASE/Compendex, Geobase
and Scopus

www.kup.at/gastroenterologie

Member of the



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

P.b.b. 032035263M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Für Sie gelesen

Zusammengefasst von Dr. H. Baminger

■ A Sustained Virologic Response Is Durable in Patients With Chronic Hepatitis C Treated With Peginterferon Alfa-2a and Ribavirin

Swain MG et al. *Gastroenterology* 2010; 139: 1593–601.

Das Hauptziel der Behandlung von Patienten mit einer chronischen Hepatitis-C-Virusinfektion (HCV) ist es, einen „sustained virologic response“ (SVR) zu erreichen. Unter SVR versteht man das Unvermögen, HCV-RNA (i. e. < 50 IU/ml, gemessen mittels qualitativer PCR) 24 Wochen nach dem Behandlungsende festzustellen. Das Erreichen von SVR geht bei den Patienten mit Verbesserungen der Leberhistologie sowie einem reduzierten Risiko hinsichtlich des Auftretens von hepatozellulären Karzinomen und leberbedingter Mortalität einher [1].

Die Anwendung von pegyliertem Interferon (Peginterferon) plus Ribavirin ist die Therapie der Wahl bei Patienten mit chronischer HCV-Infektion [2]. Peginterferon- α -2a in Kombination mit Ribavirin führte zu SVR-Raten von 66 % in HCV-Patienten und von 50 % bei Patienten mit einer HIV-Koinfektion. Es gibt allerdings kaum Daten betreffend die langfristige Nachhaltigkeit einer SVR nach einer Peginterferon-Behandlung bei chronischer HCV, während hingegen für Behandlungen mit herkömmlichem Interferon- α diese bereits nachgewiesen wurde [3].

Die Nachhaltigkeit der Behandlungsresponse wurde an Patienten untersucht, welche ursprünglich an einer von 9 randomisierten Multicenter-Untersuchungen teilnahmen und eine nicht feststellbare HCV-RNA bei ihrer letzten Beurteilung hatten (n = 1343). Von diesen Patienten mit zumindest einer Post-Baseline-HCV-RNA-Evaluation erhielten 166 mono-infizierte Patienten eine Peginterferon- α -2a-Monotherapie [4–6] und 1077 erhielten die Kombinationstherapie [7–12] mit Ribavirin. Weitere 100 HCV/HIV-koinfizierte Patienten erhielten Peginterferon- α -2a mit oder ohne Ribavirin. Peginterferon- α -2a wurde mit 180 μ g/Woche dosiert (in jeweils einer Monotherapieuntersuchung mit 90 oder 135 bzw. 270 μ g/Woche). In den Kombinationsuntersuchungen wurde Ribavirin entweder mit einer fixen Dosierung von 800 mg/d oder gewichtsabhängig mit 1000 oder 1200 mg/d (< 75 kg oder \geq 75 kg Körpergewicht) bzw. 1200 oder 1600 mg/d (\geq 85 kg Körpergewicht) verabreicht.

Die Patienten wurden abhängig vom Datum ihrer letzten Behandlung jährlich untersucht. 1331 von 1343 von mit Peginterferon- α -2a behandelten Patienten (99,1 %) blieben nach einer durchschnittlichen Follow-up-Zeit von 3,9 Jahren (Range: 0,8–7,1 Jahre) HCV-RNA-negativ. Der Anteil der Patienten mit einer nachhaltigen SVR war bei den mono-infizierten Patienten mit nur Peginterferon- α -2a (98,8 %) und bei der Kombinations-

therapie mit Ribavirin (99,2 %) ebenso wie bei den HCV-HIV-Koinfektionen (99,0 %) etwa gleich hoch. HCV-RNA wurde bei 12 Patienten (0,9 %) festgestellt, welche im Durchschnitt nach 666 Tagen (Range: 391–1076) ein Rezidiv zeigten. Es ist allerdings nicht klar, ob sich diese Patienten neuerlich infizierten oder einen Rückfall erlitten. Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind mit jenen anderer kleinerer Studien vergleichbar, welche mit herkömmlichem Interferon als Monotherapie oder in Kombination mit Ribavirin durchgeführt wurden.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass eine SVR, welche mit Peginterferon- α -2a, alleine oder in Kombination mit Ribavirin, erreicht wurde, bei > 99 % der Patienten für mindestens 4 Jahre nach dem Therapieende beständig ist, und zwar unabhängig von Patienten- oder Behandlungsmerkmalen. Die Daten verweisen darauf, dass ein Rezidiv von HCV-RNA bei Patienten, welche SVR erreichen, extrem selten ist und dass man solche Patienten aus virologischer Sicht als „geheilt“ betrachten kann. Obwohl berichtet wird, dass die Beseitigung von HCV-RNA mit einer Verbesserung des klinischen Verlaufs assoziiert ist [13], bleibt das Risiko eines hepatozellulären Karzinoms bei Patienten mit Zirrhose Realität. Daher sollten Patienten mit Zirrhose, welche SVR erreichen, fortlaufend kontrolliert und regelmäßig auf hepatozelluläre Karzinome gescreent werden.

Literatur:

1. Berenguer J, Alvarez-Pellicer J, Martín PM, et al. Sustained virological response to interferon plus ribavirin reduces liver-related complications and mortality in patients coinfecting with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. *Hepatology* 2009; 50: 407–13.
2. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, et al. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009; 49: 1335–74.
3. Formann E, Steindl-Munda P, Hofer H, et al. Long-term follow-up of chronic hepatitis C patients with sustained virological response to various forms of interferon-based anti-viral therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 507–11.
4. Heathcote EJ, Shiffman ML, Cooksley WG, et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1673–80.
5. Pockros PJ, Carithers R, Desmond P, et al. Efficacy and safety of two-dose regimens of peginterferon alfa-2a compared with interferon alfa-2a in chronic hepatitis C: a multicenter, randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1298–305.
6. Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2000; 343: 1666–72.
7. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975–82.
8. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, et al. Peginterferon alpha 2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004; 140: 346–55.
9. Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2004; 351: 438–50.
10. Fried MW, Jensen DM, Rodriguez-Torres M, et al. Improved outcomes in HCV patients with difficult to treat characteristics: randomized study of higher doses of peginterferon alfa-2a/ribavirin. *Hepatology* 2008; 48: 1033–43.
11. Shiffman ML, Suter F, Bacon BR, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 2007; 357: 124–34.
12. Zeuzem S, Diago M, Gane E, et al. Peginterferon alfa-2a (40 kilodaltons) and ribavirin in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferase levels. *Gastroenterology* 2004; 127: 1724–32.
13. Buti M, San Miguel R, Brosa M, et al. Estimating the impact of hepatitis C virus therapy on future liver-related morbidity, mortality and costs related to chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2005; 42: 639–45.

Für Sie gelesen

Zusammengefasst von Dr. H. Baminger

■ Evolving Strategies for the Management of Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma: Available Evidence and Expert Opinion on the Use of Transarterial Chemoembolization

Raoul JL et al. *Cancer Treat Rev* 2010 [Epub ahead of print].

Das Leberzellkarzinom (HCC) ist weltweit die sechsthäufigste Krebsursache und der dritthäufigste Grund eines Todes im Zusammenhang mit Krebs [1]. Die Prognose für HCC ist in Europa mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 8,6 % schlecht [2]. Unter verschiedenen prognostischen Systemen ist die „Barcelona Clinic Liver Cancer“- (BCLC-) Klassifikation von großer Bedeutung, da hier zugleich mit der Stadieneinteilung auch therapeutische Optionen klargestellt werden [3]. Bei sehr frühen und frühen Stadien (0, A) werden entsprechende kurative Behandlungen empfohlen. Für HCC-Patienten im BCLC-Stadium B (intermediäres Stadium) wird die transarterielle Chemoembolisation (TACE) als Therapieoption der Wahl angesehen. Für fortgeschrittene Stadien des HCC (C) wird die Sorafenib-Therapie empfohlen, während eine palliative Therapie für HCC im Endstadium (D) angeraten wird.

Die transarterielle Chemoembolisation (TACE) wird im intermediären HCC-Stadium als Goldstandard angesehen. Allerdings umfasst dieses Stadium ein sehr heterogenes Patientengut mit unterschiedlicher Tumorbelastung, Leberfunktion (Child-Pugh A oder B) und Krankheitsätiologie. Daraus lässt

sich schließen, dass nicht alle Patienten in der gleichen Weise von einer TACE-Behandlung profitieren und für einige Patienten eine andere Behandlung besser wäre.

Eine Expertengruppe versuchte, anhand der Ergebnisse einer ausführlichen Literatur-Review (welche letztlich 108 von > 4000 Referenzen erfasste) und ihrer eigenen Erfahrungen Faktoren zu identifizieren, mittels derer sich das Überleben nach einer TACE-Behandlung prognostizieren lässt. Auf dieser Basis wurde versucht, eine Optimierung der Behandlung von HCC-Patienten im intermediären Stadium zu erreichen. Da sich die meisten der in die Review inkludierten Daten auf die konventionelle TACE- (cTACE-) Behandlung und nicht auf die TACE-Behandlung mit DEB („drug-eluting beads“) beziehen, sind auch die Ergebnisse und Schlüsse nur auf die Behandlung mit cTACE anwendbar.

Hinsichtlich der Ergebnisse bezüglich des Gesamtüberlebens, der Faktoren, welche eine Prognose des Überlebens nach der TACE-Behandlung bzw. der Verträglichkeit gegenüber der Behandlung ermöglichen, aber auch der Kontraindikationen gegenüber cTACE, sei auf die detaillierten Ergebnisse im Beitrag verwiesen. Einzugehen ist auf die Auswirkungen einer (mehr-) zyklischen cTACE-Behandlung auf das Überleben und die Verträglichkeit. Vorliegende Erkenntnisse verweisen darauf, dass ein einziger cTACE-Zyklus für eine effektive Behandlung im intermediären HCC-Stadium möglicherweise nicht ausreichend ist [4]. Hinweise legen nahe, dass wiederholte TACE-Anwendungen das Überleben verlängern [5], allerdings spezifizieren Richtlinien nicht die Kriterien einer cTACE-Behandlung [6]. Die AASLD-Richtlinien sprechen von einer Behandlungswiederholung bei Tumorprogression entweder in regelmäßigen Intervallen oder nach Bedarf, es gibt jedoch weder für die eine noch für die andere Strategie entsprechende zuverlässige Daten. Es gibt allerdings Hinweise, dass eine aggressive Behandlung nach Plan das Auftreten von Nebenwirkungen verstärkt [7]. Tatsächlich ist es auch so, dass manche Patienten die Behandlung wegen auftretender Nebenwirkungen und nicht wegen Tumorprogression beenden. Unter Berücksichtigung der vorhandenen Hinweise und der persönlichen Erfahrungen der Autoren wird ein Behandlungsalgorithmus für die wiederholte Behandlung mit cTACE bei Patienten mit HCC im intermediären Stadium entsprechend der Abbildung 1 vorgeschlagen. Eine optimale Strategie für die TACE-Verabreichung und eine Erhaltung der Lebensqualität könnte dabei die Wiederholung „on demand“ mit längeren Intervallen zwischen den Behandlungen sein, allerdings beschränkt auf cTACE. Bei Versagen oder Kontraindikation von cTACE kann auch die Behandlung mit Sorafenib bei Patienten in diesem Stadium angebracht sein.

Wie bereits erwähnt, beziehen sich die Schlüsse auf konventionelle Techniken der TACE-Behandlung z. B. unter Anwendung einer Doxorubicin-Öl-Emulsion gefolgt von einem Gelatineschwamm. Mit DEB-TACE scheint es allerdings eine wertvolle Alternative zu cTACE zu geben, da die Verträglichkeit besser ist, z. B. waren die Nebenwirkungen in Verbindung

Abbildung siehe
Printversion

Abbildung 1: Vorschlag für einen Behandlungsalgorithmus für die Wiederholung von cTACE bei Patienten mit fortgeschrittenem HCC. Ein Ansprechen wird definiert nach den modifizierten RECIST-Kriterien.

CR: complete response; CT: computed tomography; cTACE: conventional TACE; EHS: extrahepatic spread; HCC: hepatocellular carcinoma; MRI: magnetic resonance imaging; PD: progressive disease; PR: partial response; PVT: portal vein thrombosis; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumours; SD: stable disease; TACE: transarterial chemoembolization. [Reprinted from *Cancer Treatment Reviews*, 2010 (Epub ahead of print; doi:10.1016/j.ctrv.2010.07.006), Raoul JL et al., Evolving strategies for the management of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: Available evidence and expert opinion on the use of transarterial chemoembolization; © 2010, with permission from Elsevier].

mit Doxorubicin signifikant reduziert. Die Verwendung von DEB verbesserte auch die objektive Ansprechraten bei Patienten mit Child-Pugh B oder rezidivierender Erkrankung [8]. Diese neue Technologie der lokalen Verabreichung von Chemotherapeutika könnte somit eine bedeutende neue Option im HCC-Management sein.

Aufgrund fehlender Behandlungsstandardisierung und Patientenselektion ist es schwierig, aus den Studienergebnissen sichere Schlüsse zu ziehen. Es gibt nur begrenzte Nachweise der Effektivität und Verträglichkeit von cTACE bei allen Patienten im intermediären HCC-Stadium, darum könnte auch eine effektive Patientenselektion wichtig für eine Ergebnismaximierung sein. Behandelnde Ärzte möchten daher auch andere Behandlungsoptionen für Patienten, die nicht geeignet sind oder nicht auf die cTACE-Behandlung ansprechen, berücksichtigen. Entsprechende Anstrengungen sind notwendig, um solche Patienten identifizieren zu können.

Im Folgenden einige (ausgewählte) Expertenmeinungen als Basis für Diskussionen und weitere Studien:

- HCC sollte von einem multidisziplinären Team behandelt werden.
 - Das Segment der Patienten im intermediären HCC-Stadium ist sehr heterogen.
 - Die derzeitigen Empfehlungen der cTACE-Behandlungen im intermediären Stadium basieren auf limitierter Evidenz.
 - Derzeit sind oft Patienten in diese Kategorie eingeteilt, für welche die cTACE-Behandlung nicht die optimale Therapieoption ist.
 - Die Effektivität und Sicherheit von TACE bei HCC-Patienten ist u. a. abhängig von einer Reihe von Faktoren, wie Patientenstatus, Leberfunktion, Tumorcharakteristik und verwendeter TACE-Methodologie.
 - Nur Patienten mit einem guten Status, adäquater Leberfunktion und mit Tumoren ohne vaskuläre Invasion oder Verbreitung außerhalb der Leber haben von cTACE profitiert.
 - Das Risiko von TACE-assoziierten Komplikationen ist bei Patienten mit fortgeschrittener Krankheit größer.
- Im Allgemeinen ist TACE bei Patienten mit einer dekompensierten Leberzirrhose aufgrund des hohen Risikos behandlungsabhängiger Komplikationen nicht anwendbar.
 - Bei Patienten, welche nach zumindest 2 Behandlungen mit TACE keine Response zeigen, sollten andere Therapien, inklusive systemischer Therapien, als Alternative zu weiteren TACE-Zyklen angedacht werden. Gleiches gilt bei ernstlichen Vergiftungserscheinungen.
 - Nach den AASLD-Richtlinien ist cTACE die First-line-Therapie bei Patienten im intermediären HCC-Stadium. Allerdings sollten in sehr selektiven Fällen alternative Behandlungsmethoden und -strategien, wie Operation, Ablation, systemische Therapie oder Radioembolisation, überlegt werden.
 - Im Vergleich zu cTACE verfügt DEB-TACE über eine standardisierte Methodologie, ist besser reproduzierbar und bietet eine verbesserte Response und ein signifikant besseres Sicherheitsprofil.
 - Studien zur Effektivität und Sicherheit neuer Behandlungsstrategien des Stadiums der intermediären Erkrankung, inklusive Kombinationstherapie mit TACE, sind notwendig.

Literatur:

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74–108.
2. Verdecchia A, Francisci S, Brenner H, et al. Recent cancer survival in Europe: a 2000–02 period analysis of EURO-CARE-4 data. *Lancet Oncol* 2007; 8: 784–96.
3. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 329–38.
4. Bruix J, Llovet JM, Castells A, et al. Transarterial embolization versus symptomatic treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized, controlled trial in a single institution. *Hepatology* 1998; 27: 1578–83.
5. Grieco A, Marcocchia S, Miele L, et al. Transarterial chemoembolization (TACE) for unresectable hepatocellular carcinoma in cirrhotics: functional hepatic reserve and survival. *Hepatogastroenterology* 2003; 50: 207–12.
6. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42: 1208–36.
7. Herber SC, Otto G, Schneider J, et al. Transarterial chemoembolization in patients not eligible for liver transplantation: single-center results. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 190: 1035–42.
8. Lammer J, Malagari K, Vogl T, et al. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010; 33: 41–52.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)