



05/21

skriptum

Kongressjournal

wmw Wiener Medizinische Wochenschrift



9. – 11. September 2021, Design Center Linz

54. Jahrestagung & 31. Fortbildungskurs



ÖGGGH

Österreichische
Gesellschaft für
Gastroenterologie
und Hepatologie

der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie

Wissenschaftliche Leitung: **Prim. Univ.-Prof. Dr. Michael Gschwantler**

Lilly



**METASTASIERTES
MAGENKARZINOM
(GC)***



**METASTASIERTES
KOLOREKTALKARZINOM
(CRC)**



**NICHT-KLEINZELIGES
LUNGENKARZINOM
(NSCLC)**



**NSCLC MIT
EGFR-MUTATION**



**HEPATOZELLULÄRES
KARZINOM
(HCC)**




CYRAMZA[®]
(ramucirumab)

* Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs.

KURZFACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: Cyramza 10mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Jeder ml des Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 10 mg Ramucirumab. Jede 10 ml (50 ml) Durchstechflasche enthält 100 mg (500 mg) Ramucirumab. Ramucirumab ist ein mittels rekombinanter DNA-Technologie aus Mäusezellen (NS0-Zellen) gewonnener, humaner, monoklonaler IgG1 Antikörper. **Sonstige Bestandteile (e) mit bekannter Wirkung:** Jede 10 ml (50 ml) Durchstechflasche enthält etwa 17 mg (85 mg) Natrium. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. **4.1 Anwendungsgebiete:** Magenkarzinom: Cyramza ist in Kombination mit Paclitaxel indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener Platin- und Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie. Cyramza ist als Monotherapie indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener Platin- oder Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie, wenn diese Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind (siehe Abschnitt 5.1). **Kolorektalkarzinom:** Cyramza ist in Kombination mit FOLFIRI (Irinotecan, Folsäure und 5-Fluorouracil) indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem metastasierten Kolorektalkarzinom (mKRC) mit Tumorprogress während oder nach vorausgegangener Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin. **Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom:** Cyramza ist in Kombination mit Erlotinib indiziert zur Erstlinien-Therapie von erwachsenen Patienten mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit aktivierenden epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor- (epidermal growth factor receptor = EGFR-) Mutationen (siehe Abschnitt 5.1). Cyramza ist in Kombination mit Docetaxel indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie. **Hepatozelluläres Karzinom (HCC):** Cyramza ist als Monotherapie indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom, die ein Serum-Alpha-Fetoprotein (AFP) von ≥ 400 ng/ml aufweisen und die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden. **4.3 Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Für Patienten mit NSCLC ist Ramucirumab kontraindiziert, wenn eine Tumorkavitation oder eine Tumorbeteiligung an großen Gefäßen vorliegt (siehe Abschnitt 4.4). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Andere antineoplastische Mittel, monoklonale Antikörper, ATC-Code: L01XC21. **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile:** Histidin, Histidinmonohydrochlorid, Natriumchlorid, Glycin [E640], Polysorbat 80 [E433], Wasser für Injektionszwecke. **7. INHABER DER ZULASSUNG:** Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Niederlande. **Datum der Erteilung der Zulassung:** 19. Dezember 2014. **Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:** 26. September 2019. **NR, Apothekepflichtig.** Angaben betreffend Dosierung, Art und Dauer der Anwendung, besonderer Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstiger Wechselwirkungen, Schwangerschaft, Stillzeit und Fertilität, Nebenwirkungen sowie weitere Informationen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Stand:** Januar 2020.

05/21

Inhalt

brief des herausgebers

2 Editorial

Michael Gschwantler, Wien

beiträge

4 Hepatitis D

Mathias Jachs, Wien

6 Personalisierte Medizin in der Behandlung des kolorektalen Karzinoms

Monika Lenzi und Thomas Winder, Feldkirch

10 Hepatitis C-Eliminationsstrategien in (Ost-) Österreich

Caroline Schwarz, Wien

12 Wer profitiert von einer Lebertransplantation?

Vanessa Stadlbauer-Köllner, Graz

14 Vorsorgekoloskopie 2021

Elisabeth Waldmann, Wien

15 NASH ohne Diabetes – medikamentöse Therapieoptionen?

Rafael Paternostro und Michael Trauner, Wien

18 Prognose bei chronischen Lebererkrankungen

Thomas Reiberger, Wien

5 Impressum

54. Jahrestagung & 31. Fortbildungskurs der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie (ÖGGH)
9. – 11. September 2021, Design Center Linz



Willkommen in Linz!

Liebe Kolleginnen, liebe Kollegen!

Eine schwierige Zeit liegt hinter uns! Aufgrund der Covid-Krise waren wir gezwungen, im vergangenen Jahr fast alle Kongresse und Fortbildungsveranstaltungen abzusagen oder sie – wie die ÖGGH-Jahrestagung 2020 – virtuell abzuhalten. Bei Vorträgen, die nur im Internet verfügbar sind, entfallen jedoch wesentliche Aspekte der medizinischen Fortbildung wie die persönliche fachliche Diskussion und der informelle Meinungs austausch. Die aktuelle epidemiologische Situation und die steigende Durchimpfungsrate haben es jedoch ermöglicht, dass die ÖGGH-Jahrestagung 2021 – die ausnahmsweise im September stattfindet – als „Face-to-face“-Event abgehalten werden kann und wir hoffen deshalb, zumindest die meisten von Ihnen in Linz begrüßen zu dürfen. Um jedoch die Reichweite der Veranstaltung zu erhöhen und auch jenen, denen eine Reise nach Linz nicht möglich ist, die Teilnahme zu ermöglichen, haben wir uns entschlossen, den Kongress als Hybrid-Veranstaltung zu organisieren, sodass auch eine virtuelle Teilnahme möglich ist und die Vorträge noch bis zum Jahresende für alle Teilnehmer im Internet verfügbar sind.

Der Fortbildungskurs steht heuer unter dem Titel „Personalisierte Medizin“ und geht damit nicht nur auf rezente wissenschaftliche Fortschritte ein, sondern vermittelt auch einen Ausblick auf die Entwicklung unseres Fachgebietes in der kommenden Dekade. Im Rahmen der Jahrestagung werden aktuelle Themen der Gastroenterologie und Hepatologie diskutiert, wobei insbesondere neueste Erkenntnisse, wie etwa die neuen Therapieoptionen bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, im Fokus stehen. Erstmals wird auch die Problematik der Rehabilitation in unserem Fachgebiet thematisiert. Den Abschluss bildet eine Sitzung mit dem Titel „12 Monate in 90 Minuten“, in welcher die klinisch relevantesten Entwicklungen des vergangenen Jahres zusammengefasst werden. Ein besonderes Anliegen war es uns auch, unsere aufstrebenden „Young Clinicians“ gut in das Programm zu integrieren.

Wir haben uns bemüht, auch attraktive Begrüßungs- und Festabende zu organisieren, um Freundschaften zu pflegen und das soziale Gefüge unserer Gesellschaft zu stärken.

Wir freuen uns auf ein spannendes und unterhaltsames Meeting in Linz und auf Ihre – hoffentlich persönliche – Teilnahme!

Prim. Univ.-Prof. Dr. Michael Gschwantler
Kongresspräsident

Univ.-Prof. Dr. Alexander R Moschen PhD
Assoc.-Prof. PD Dr. Thomas Reiberger
OA Dr. Alexander Ziachehabi
Kongresssekretäre



© Wilhelminenspital, Fotograf: Bernhard Noll

**Prim. Univ.-Prof. Dr.
Michael Gschwantler**
Kongresspräsident

Mehr Sicht bei der Koloskopie. Weniger Trinkvolumen.^{1,2,*}



- **Verlässlichere Darmreinigung** mit 1 Liter PLEINVUE® als mit 2 Liter bzw. 4 Liter Reinigungen³
- **Besser verträglich** als 2-Liter- und 4-Liter-Reinigungen³
- **Umfassende Aufklärungsbroschüren** und -videos für Ihre Patienten
- **Norgine ist seit 1991 ein verlässlicher Partner bei der Darmvorbereitung** vor Koloskopien in Österreich

Die erste und einzige 1 Liter Darmvorbereitung.^{1,2,*}

Hepatitis D

Rezente Daten zur Häufigkeit der Erkrankung und deren Therapie in Österreich

Eine Hepatitis D Virus (HDV, auch Deltavirus genannt) Koinfektion führt zu einer im Vergleich zur Monoinfektion mit dem Hepatitis B Virus (HBV) rascheren Progression der Lebererkrankung hin zu Leberzirrhose, portaler Hypertonie und hepatozellulärem Karzinom (HCC) und gilt als die schwerwiegendste Form der chronischen Virushepatitis [1].

Nach neuesten Schätzungen können Antikörper gegen HDV in weltweit circa 12 Millionen Menschen nachgewiesen werden, das entspricht einer Seroprävalenz von 4,5% innerhalb der HBsAg-positiven Bevölkerung, wobei gravierende geographische Unterschiede vorherrschen [2]: Während in Zentraleuropa die Inzidenz und Prävalenz der HBV/HDV-Infektion dank der Hepatitis B Impfung wesentlich verringert werden konnte, gelten insbesondere Zentralasien [3], Westafrika [4], Südamerika [5] und auch Osteuropa [6, 7] weiterhin als HBV/HDV-Endemiegebiete.

Während das Vorhandensein von Anti-HDV-Antikörpern den stattgehabten Kontakt mit HDV beweist und deren Nachweis somit als effizienter Screeningtest dient, kann nur mittels HDV-RNA-PCR-Testung eine aktive Virusreplikation (Virämie) nachgewiesen werden. Insbesondere virämie Patientinnen und Patienten weisen das höchste Progressionsrisiko auf und sollten daher auf jeden Fall einer antiviralen Therapie zugeführt werden [8, 9].

Die bisher einzige empfohlene (off-label) Therapie bei chronischer HDV-Infektion war pegyliertes Interferon α -2a (PEG-IFN), welches jedoch in großen Studien nur bei circa einem Drittel der Patientin-

nen und Patienten zu einer Virussuppression führte [10, 11]. Außerdem wurde eine hohe Rate an virologischen Relapsen (d. h. Wiederauftreten von Virämie) und Nebenwirkungen beobachtet [12].

Abgesehen von PEG-IFN standen bis vor Kurzem keine Therapiealternativen zur Verfügung. Im Sommer des vergangenen Jahres wurde jedoch Bulevirtid (BLV) für die Therapie der chronischen HDV-Infektion bei kompensierter Lebererkrankung zugelassen [13]. BLV ist ein neuartiger, potenter und vergleichsweise nebenwirkungsarmer Inhibitor des hepatischen Gallensalztransporters sodium taurocholate cotransporting polypeptide (NTCP), der für HBV und HDV als essenzieller Eintrittsrezeptor dient. Das einmalig täglich subkutan zu applizierende Medikament konnte in Phase-II-Studien vielversprechende Ergebnisse erzielen [14, 15], circa die Hälfte der Patientinnen und Patienten erzielten unter Therapie ein virologisches (Abfall der Viruslast) beziehungsweise biochemisches (Normalisierung der ALT) Ansprechen. Diese Ergebnisse wurden kürzlich in einer Zwischenanalyse einer großen Phase-III-Studie bestätigt [16]. Interessanterweise deutet die gegenwärtige Datenlage auch auf einen synergistischen Effekt einer Kombinationstherapie von BLV und PEG-IFN hin [17]. Einschränkend ist zu betonen, dass alle angeführten Studien bisher noch nicht als vollwertige Manuskripte publiziert wurden, und zahlreiche im klinischen Alltag relevante Fragen wie beispielsweise die optimale Therapiedauer, die Dosierung und etwaige Kombinations-

nen mit PEG-IFN betreffend bisher noch offen bleiben.

Unser gegenwärtiges Bestreben gilt also einerseits der Erforschung der Epidemiologie der (aktiven) HDV-Infektion in Österreich, um das lokale Gesamtszenario besser einschätzen und potentielle Therapiekandidatinnen und -kandidaten identifizieren zu können, und andererseits der Erfassung der „real-world“ Effektivität von BLV in Österreich.

Österreichische Daten

In einem ersten Schritt konnten wir in einem österreichweiten Projekt, an dem zehn österreichische Hepatitis-Zentren teilnahmen, wertvolle Daten zur HDV-Epidemiologie sammeln [18]: Insgesamt wurden 347 zwischen 2010 und 2020 getestete Anti-HDV-Antikörper-positive (i.e., seropositive) HBsAg-Carrier identifiziert. Ausgehend von geschätzt 42.000 HBsAg-Carriern in Österreich [19] ergibt sich somit eine errechnete österreichische HDV-Seroprävalenz von < 1%. In nur circa 60% der HDV-seropositiven Patientinnen und Patienten wurde in der Folge jemals eine HDV-RNA-PCR durchgeführt, wobei in zwei von drei (126/202) Getesteten eine Virämie nachgewiesen werden konnte. Die Rate an leberassozierten Ereignissen unter virämien Patienten war jedoch beträchtlich: Diagnose eines Leberzellkarzinoms: n = 7, Transplantation: n = 7 und Tod: n = 11. In der Kohorte jener Patientinnen und Patienten, welche sich zum Ende des Beobachtungszeitraumes noch in Betreuung an einem Zentrum befanden (n = 74), lagen bei über 50% Hinweise auf fortgeschrittene Lebererkrankung beziehungsweise Leberzirrhose vor. Jede/r zweite Patient/in hatte darüber hinaus bereits (teils wiederholte und teils frustrane) Therapieerfahrung mit PEG-IFN.

Bezüglich der Effektivität der BLV-Therapie in Österreich werten wir außerdem die Daten von 15 Patientinnen und Patienten aus, die derzeit in drei Therapiezentren (Innsbruck, Salzburg und Wien) mit BLV therapiert werden respektive wurden [20]. Erste Analysen deuten auf eine den

Zur Person



Dr. Mathias Jachs

Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie
Universitätsklinik für Innere Medizin III
Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18-20
1090 Wien
E-Mail: mathias.jachs@meduniwien.ac.at

Zulassungsstudien ähnliche Wirksamkeit und Verträglichkeit der Therapie hin.

Fazit

Zusammengefasst ist die Seroprävalenz der HDV-Infektion in Österreich mit < 1 % niedrig, aber aufgrund fehlender standardisierter Antikörpertestung potenziell unterschätzt. Die Testrate auf HDV-PCR unter den Seropositiven war mit unter 60 % niedrig. Basierend auf der beobachteten Positivrate von knapp zwei Dritteln unter den via PCR auf Virämie Getesteten wurden somit potenziell virämie Patienten nicht also solche diagnostiziert. Die beobachtete Rate an fortgeschrittener Lebererkrankung respektive Leberzirrhose in virämie und noch in Behandlung befindlichen Patientinnen war mit 50 % hoch. Erste Erfahrungen mit BLV als Monotherapie in Österreich deuten auf eine gute Wirksamkeit hin. Langzeitdaten zur Therapie beziehungsweise zum Ansprechen nach Absetzen von BLV liegen jedoch noch nicht vor. Eine prolongierte Therapiedauer und/oder Kombination mit PEG-IFN scheint abhängig vom Therapieansprechen in ausgewählten Patientinnen und Patienten indiziert zu sein.

Empfehlungen und Ausblick

Aufbauend auf den präsentierten Daten sollte jede/r HBsAg-positive/r Patient/in zumindest einmalig auf Anti-HDV-Antikörper und bei positivem Befund unmittelbar anschließend mittels HDV-RNA-PCR auf Virämie getestet werden. HDV-Infizierte sollten an ein Zentrum zugewiesen werden, wo angesichts neuer Therapieoptionen eine weiterführende

Abklärung und Beratung sowie die Einleitung und Begleitung einer individuell angepassten Therapie erfolgen kann. Wesentliche praxisrelevante Aspekte zur Mono- und Kombinationstherapie mit BLV, insbesondere Therapiedauer und -endpunkte betreffend, sind derzeit noch ungeklärt und müssen in zukünftigen Studien adressiert werden. ■

LITERATUR

- Miao Z, Zhang S, Ou X, et al (2020) Estimating the Global Prevalence, Disease Progression, and Clinical Outcome of Hepatitis Delta Virus Infection. *J Infect Dis* 221:1677-1687.
- Stockdale AJ, Kreuels B, Henrion MYR, et al (2020) The global prevalence of hepatitis D virus infection: Systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 73:523-532.
- Khodjaeva M, Ibadullaeva N, Khikmatullaeva A, et al (2019) The medical impact of hepatitis D virus infection in Uzbekistan. *Liver Int* 39:2077-2081.
- Wranke A, Pinheiro Borzacov LM, Parana R, et al (2018) Clinical and virological heterogeneity of hepatitis delta in different regions world-wide: The Hepatitis Delta International Network (HDIN). *Liver Int* 38:842-850.
- Scarponi CFO, Silva R, Souza Filho JA, et al (2019) Hepatitis Delta Prevalence in South America: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Rev Soc Bras Med Trop* 52:e20180289.
- Yesmembetov KI, Mukhin NA, Abdurakhmanov DT (2012) 160 Hepatitis Delta – still of major concern in Russia, due to immigration and intravenous drug usage: view from large single center cohort. Poster Session – Thursday, April 19 – Saturday, April 21, 2012. IASL Global Health. *J Hepatol* 56 (Suppl 2):S69.
- Gheorghe L, Csiki IE, Iacob S, et al (2015) Hepatitis Delta Virus Infection in Romania: Prevalence and Risk Factors. *J Gastrointest Liver Dis* 24:413-421.
- Roulot D, Brichler S, Layese R, et al (2020) Origin, HDV genotype and persistent viremia determine outcome and treatment response in patients with chronic hepatitis delta. *J Hepatol* 73:1046-1062.
- Kamal H, Westman G, Falconer K, et al (2020) Long-Term Study of Hepatitis Delta Virus Infection at Secondary Care Centers: The Impact of Viremia on Liver-Related Outcomes. *Hepatology* 72:1177-1190.
- Wedemeyer H, Yurdaydin C, Hardtke S, et al (2019) Peginterferon alfa-2a plus tenofovir disoproxil fumarate for hepatitis D (HIDIT-II): a randomised, placebo controlled, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* 19:275-286.
- Wedemeyer H, Yurdaydin C, Dalekos GN, et al (2011) Peginterferon plus adefovir versus either drug alone for hepatitis delta. *N Engl J Med* 364:322-331.
- Abdrakhman A, Ashimkhanova A, Almawi WY (2021) Effectiveness of pegylated interferon monotherapy in the treatment of chronic hepatitis D virus infection: A meta-analysis. *Antiviral Research* 185:104995.
- Kang C, Syed YY (2020) Bulevirtide: First Approval. *Drugs* 80:1601-1605.
- Wedemeyer H, Bogomolov P, Blank A, et al (2018) Final results of a multicenter, open-label phase 2b clinical trial to assess safety and efficacy of Myrcludex B in combination with tenofovir in patients with chronic HBV/HDV co-infection [abstract no. GS-005]. *J Hepatol* 68(Suppl 1):S3.
- Wedemeyer H, Schonewies K, Bogomolov PO, et al (2019) Final results of a multicenter, open-label phase 2 clinical trial (MYR203) to assess safety and efficacy of Myrcludex B in with PEG-interferon alpha 2a in patients with chronic HBV/HDV co-infection [abstract no. GS-13]. *J Hepatol* 70(1):e81.
- Wedemeyer H, Aleman S, Andreone P, et al (2021) Bulevirtide monotherapy at low and high dose in patients with chronic hepatitis delta: 24 weeks interim data of the phase 3 MYR301 study. EASL International Liver Congress, June 23-26, 2021. Abstract LBP-2730, 2021. *J Hepatol* 2021;75(2).
- Tarik A, Sorin SA, Bogomolov P, et al (2021) Safety and efficacy of bulevirtide monotherapy and in combination with Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis delta: 24 weeks interim data of MYR204 Phase 2b study. EASL International Liver Congress, June 23-26, 2021. Abstract OS-2717, 2021. *J Hepatol* 2021;75(2).
- Jachs M, Binter T, Schmidbauer C, et al (2021) Hepatitis D virus (HDV) prevalence in Austria is low but causes considerable morbidity due to fast progression to advanced chronic liver disease. Currently under review 2021.
- BMASGK (Bundesministerium für Arbeit, Soziales, Gesundheit und Konsumentenschutz) (2019) HIV/AIDS, Hepatitis B und C in Österreich. Vienna, 2019.
- Binter T, Jachs M, Hartl L, et al (2021) Efficacy of long-term treatment of chronic hepatitis D patients with bulevirtide – results of a “real world” study. Submitted 2021.

IMPRESSUM

Herausgeber und Verleger: Springer-Verlag GmbH, AT, Prinz-Eugen-Straße 8 – 10, 1040 Wien, Austria, Tel.: +43/1/330 24 15-0, Fax: +43/1/330 24 26; Internet: www.springer.at, www.SpringerMedizin.at;
Geschäftsführung: Joachim Krieger, Juliane Ritt, Dr. Alois Sillaber; **Leitung Journale und Redaktionen:** Gabriele Hollinek; **Redaktion:** Prim. Dr. Herbert Kurz; **Redaktionssekretariat:** Susanna Hinterberger;
Produktion und Layout: K&M Satz und Repro, Wiesbaden; **Leitung Verkauf Medizin:** Robert Selwald; **Anzeigen:** Dipl.Tzt. Elise Haidenthaler, Renata Auth, Sara Kazemi. Es gilt die Anzeigenpreisliste 2021;
Erscheinungsweise: 10x jährlich; **Abonnement:** WMW-Skriptum ist eine Beilage zur Wiener Medizinischen Wochenschrift (WMW); Die aktuellen Preise finden Sie auf www.springer.com; **Verlagsort:** Wien;
Herstellungsort: Linz; **Erscheinungsort:** Wien; **Verlagspostamt:** 1040 Wien P.b.; **ISSN Print:** 1613-3803; Band 18, Heft 05/2021; **Design:** Wojtek Grzymala; **Druck:** Friedrich Druck & Medien GmbH, Linz, Austria. 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. Mit „Sonderbericht“ oder „Advertorial“ gekennzeichnete Seiten sind entgeltliche Einschaltungen nach §26 Mediengesetz.
Allgemeiner Teil/Rechtliche Hinweise für Autoren: Die Autorin/der Autor erklärt, dass ihr/sein Manuskript in dieser Form bislang nicht anderweitig veröffentlicht oder zur Veröffentlichung eingereicht wurde. Die Autorin/der Autor überträgt mit der Übergabe des fertigen Manuskripts und der Veröffentlichung in der Fachzeitschrift die notwendigen Nutzungsrechte zur Vervielfältigung und Verbreitung an den Verlag, insbesondere das Recht der Nutzung zu gewerblichen Zwecken durch Druck, Nachdruck, Verbreitung in elektronischer Form oder andere Verfahren und Medien durch Springer Nature. Die Autorin/der Autor holt, falls notwendig, die Nutzungsrechte an Texten und Bildern Dritter vor Übergabe des fertigen Manuskripts ein, eventuelle Ansprüche Dritter sind somit geklärt. **Hinweise zur Verwertung:** Die Zeitschrift sowie alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, auch auszugsweise, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen schriftlichen Zustimmung des Verlages. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Verarbeitung in elektronischen Systemen.
Produkthaftung: 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 dürften. Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen sind anhand anderer Literaturstellen oder der Packungsbeilage auf ihre Richtigkeit zu überprüfen. Der Verlag übernimmt hierfür keine Gewähr. **Gendgerechte Sprache:** Der Verlag veröffentlicht die Beiträge in der von den Autor/innen gewählten Genderform. Die Verwendung einer angemessenen gendgerechten Sprache, um Menschen in ihrer Vielfalt wertschätzend anzusprechen, wird begrüßt.
Eigentümer und Copyright-Inhaber: © 2021 Springer-Verlag GmbH Austria, ein Teil von Springer Nature. Beilage zur Wiener Medizinischen Wochenschrift 11-12/21.

Personalisierte Medizin in der Behandlung des kolorektalen Karzinoms

Gespanntes Warten auf die Ergebnisse wichtiger Phase-III-Studien

In Österreich werden jährlich ca. 4.500 kolorektale Karzinome diagnostiziert. Damit ist das Kolorektalkarzinom die dritthäufigste Krebserkrankung in Österreich [1]. Bis vor 10 Jahren basierte die therapeutische Entscheidung in der Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms (mCRC) auf histologischen und klinischen Faktoren. Mit der Entwicklung der monoklonalen Antikörper gegen VEGF (vascular endothelial growth factor) und EGFR (epidermal growth factor receptor) hielt die personalisierte Medizin Einzug in die Behandlung der kolorektalen Karzinome. Als erster negativ prädiktiver Biomarker war der Nachweis einer KRAS (Kirsten rat sarkoma)- und in Folge all-RAS Mutation entscheidend für die Therapieauswahl der zur Verfügung stehenden anti-EGFR Antikörper [2, 3, 4]. Seither hat sich die zielgerichtete, personalisierte Therapie deutlich erweitert. Dieser Beitrag widmet sich im Folgenden den aktuellen Möglichkeiten einer personalisierten Medizin beim metastasierten kolorektalen Karzinom.

Ein wichtiger klinischer Faktor, welcher als ein prädiktives Kriterium für den Einsatz von anti-EGFR Antikörpern berücksichtigt werden muss, ist die Lage des Primarius (rechts versus links, „sidedness“). Basierend auf einer retrospektiven Analyse aus sechs randomisierten Studien wird bei linksseitigen Karzinomen der Einsatz von anti-EGFR Antikörpern und bei rechtsseitigen Karzinomen der Einsatz von anti-VEGF Antikörpern präferiert [5].

KRAS/NRAS (Kirsten rat sarcoma/ Neuroblastoma rat sarcoma)

Ein wichtiges therapeutisches Ziel in der Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms stellt der epidermale Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR) dar. Die RAS-Proteine sind in einer durch den EGFR regulierten Signaltransduktionskaskade wichtige Mediatoren. Aktivierende Mutationen in den RAS-Genen, welche in ca. 50 % aller kolorektalen Karzinome zu finden sind, sind prädiktive Biomarker einer Resistenz gegenüber den anti-EGFR

Zur Person



© Martin Lenzi

Dr. in Monika Lenzi
Abteilung Innere Medizin II
(Onkologie, Hämatologie, Gastroenterologie, Infektiologie)
Landeskrankenhaus Feldkirch
Carinagasse 47
6800 Feldkirch
E-Mail: monika.lenzi@lkhf.at

Zur Person



© KHBG Feldkirch

Priv. Doz. Dr. Thomas Winder, PhD
Abteilung Innere Medizin II
(Onkologie, Hämatologie, Gastroenterologie, Infektiologie)
Landeskrankenhaus Feldkirch
Carinagasse 47
6800 Feldkirch
E-Mail: thomas.winder@lkhf.at

Antikörpern Cetuximab und Panitumumab [2, 3, 4].

Eine seit kurzem therapeutisch beeinflussbare aktivierende KRAS-Mutation ist die G12C Mutation, welche in ca. 3 % aller kolorektalen Karzinome auftritt [6]. Mit den zwei Wirkstoffen Sotorasib und Adagrasib gibt es seit kurzem zwei KRAS G12C Inhibitoren, welche möglicherweise zukünftig eine zielgerichtete Therapie erlauben. In einer Phase-I-Studie, in welcher insgesamt 129 Patienten und davon 42 Patienten mit kolorektalem Karzinom eingeschlossen wurden, konnte Sotorasib in der Subgruppe der kolorektalen Karzinome

bei 7,1 % der Patienten ein Ansprechen und bei 73,8 % der Patienten eine Krankheitskontrolle erreichen. Das mittlere progressionsfreie Überleben lag bei 4 Monaten [7]. Diese präliminären Daten müssen jedoch in prospektiven Phase-III-Studien evaluiert werden, bevor sie Einfluss auf den klinischen Alltag haben.

MSI-high/dMMR (Mikrosatelliteninstabilität/ Mismatch Reparatur Defizienz)

Im Stadium I-III des kolorektalen Karzinoms tritt MSI-high in ca. 15-20 % der Pa-

TABELLE 1
Vergleich Zweifach- versus Dreifachkombination, BEACON-Studie [12]

	Median OS	Objective response rate	Median PFS
Encorafenib + Binimetinib + Cetuximab	9,3 Monate	27 %	4,5 Monate
Encorafenib + Cetuximab	9,3 Monate	20 %	4,3 Monate

OS = Overall Survival, PFS = Progression free survival

PENTASA®
MESALAZIN

Guten Morgen
Remission!



MIT PENTASA® SACHET 4 g IHRE THERAPIEZIELE ERREICHEN.

Einfach im Alltag, bewährt in der Praxis, zielorientiert
in der Therapie von CU und MC* 1-4,6,9

Für eine verbesserte Lebensqualität Ihrer Patienten. 5,7-8

*Leichte bis mittelschwere Colitis ulcerosa (CU) und Morbus Crohn (MC).

1. Flourié B. et al. Aliment Pharmacol Ther. 2013;37:767-75. 2. Orchard TR. et al. Aliment Pharmacol Ther. 2011;33:1028-35. 3. Marteau P. et al. Gut 2005;54:960-5. 4. Probert C. et al. J Crohns Colitis. 2014;8:200-7. 5. Takeshima F. et al. Med Sci Monit. 2014;20:1314-8. 6. Probert C. Ther Adv Gastroenterol. 2013;6(1):33-8. 7. Lichtenstein et al. Aliment Pharmacol Ther 2011; 33:672-8. 8. Yamamoto T. et al. Dig Liv Dis. 2011;43:386-90. 9. Fachinformation PENTASA® Tabletten, Granulat, Zäpfchen, Klysma, Stand 12.2020

© 2021 Ferring Arzneimittel Ges.m.b.H., FERRING, FERRING logo and PENTASA logo are trademarks of FERRING B.V.
AT-PENT-2104-0501-DE

FERRING
PHARMACEUTICALS

tienten auf. Im metastasierten Setting liegt die Frequenz mit ca. 4% deutlich niedriger. Die Mikrosatelliteninstabilität geht mit einer hohen Tumormutationslast einher und dient als prädiktiver Marker für das Ansprechen auf die Immuntherapie [8]. In der Phase III KEYNOTE-177 Studie wurde Pembrolizumab gegen eine klassische Chemotherapie mit oder ohne VEGF- oder EGFR-Antikörper im metastasierten Stadium verglichen. Primäre Endpunkte der Studie waren progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben. Das progressionsfreie Überleben verdoppelte sich unter der Therapie mit Pembrolizumab von 8,2 auf 16,5 Monate [9]. Die Daten hinsichtlich Gesamtüberleben wurden auf der diesjährigen Jahrestagung der Amerikanischen Gesellschaft für klinische Onkologie (ASCO 2021) präsentiert und zeigten einen Trend zugunsten Pembrolizumab [10]. Die vordefinierte statistische Signifikanz wurde jedoch nicht erreicht. Dies ist in erster Linie auf die hohe cross-over Rate innerhalb (36%) und außerhalb der Studie (24%) zurückzuführen. Pembrolizumab ist aktuell der Standard in der Erstlinientherapie des metastasierten MSI-high/dMMR kolorektalen Karzinoms. In dieser Patientengruppe wird auch die Kombination des PD-1 (programmed death 1) Inhibitors Nivolumab mit dem CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4) Inhibitor Ipilimumab mit Interesse beobachtet. In der nicht randomisierten Phase-II-Studie CheckMate 142 erreichte diese Kombination eine beeindruckende Ansprechrate von 54,6% [11]. Die Ergebnisse der aktuell laufenden Phase-III-Studie (CheckMate 8HW) in der Erstlinie werden mit Spannung erwartet, insbesondere auch in Hinblick auf Subgruppen wie beispielsweise jene der RAS mutierten Karzinome.

BRAF V600E

Die BRAF V600E Mutation ist beim kolorektalen Karzinom mit einer schlechten Prognose assoziiert. Seit der BEACON-Studie, publiziert 2019 im New England Journal of Medicine, gibt es für BRAF V600E mutierte kolorektale Karzinome einen neuen chemotherapiefreien Therapiestandard in der zweiten Linie. Die BEACON-Studie war eine dreiarmlige Studie, welche die konventionelle Therapie versus zielgerichteter Therapieoptionen 1:1:1 randomisierte (Abb. 1) [12]. Die primären Endpunkte waren Gesamtüberleben und Gesamtansprechrate der Dreierkombination Cetuximab/Encorafenib/Binimetinib

TABELLE 2

Einfluss der BRAF mutierten mittleren Allelfraktion (MAF) auf das Überleben [14]

MAF BRAF Baseline	Median OS
high (> 5 %)	4,2 Monate
low (< 5 %)	17,1 Monate
undetectable	17,5 Monate

MAF = mittlere Allelfraktion, OS = Overall Survival

im Vergleich zur Kontrollgruppe. Das Gesamtüberleben betrug 9,3 Monate im experimentellen Arm versus 5,9 Monate im Standardarm. Die Gesamtansprechrate betrug 27% versus 2%. Da der Studienarm der Zweierkombination (Encorafenib/Cetuximab) vergleichbare Ergebnisse mit geringerer Toxizität zeigte (Tab. 1), erfolgte von der FDA und der EMA die Zulassung nur für die Zweierkombination. Aufgrund dieser erfolgsversprechenden Ergebnisse wurde in einer einarmigen Phase-II-Studie (ANCHOR) die Dreierkombination in der ersten Linie getestet [13]. Der primäre Endpunkt dieser Studie war die objektive Ansprechrate, welche bei 47,8% lag. Sekundäre Endpunkte waren unter anderem Gesamtüberleben (17,2 Monate) und progressionsfreies Überleben (5,8 Monate). Dies sind erste vielversprechende Daten für eine zielgerichtete Therapie von BRAF V600E mutierten mCRC Patienten in der Erstlinie.

Aufgrund der biologischen Aggressivität des BRAF V600E mutierten mCRC scheinen Subgruppen vom Hinzufügen einer Chemotherapie zur zielgerichteten Therapie zu profitieren. Hier könnte die aktuell laufende Phase-III-Studie BREAKWATER, welche einerseits FOLFIRI oder FOLFOX mit Cetuximab und Encorafenib und andererseits Cetuximab und Encorafenib gegen einen Standardarm (Chemotherapie +/- anti-VEGF-Antikörper) vergleicht, unsere Therapieoptionen erneut erweitern.

Insgesamt handelt es sich beim BRAF V600E mutierten kolorektalen Karzinom um eine sehr heterogene Erkrankung. Neben der bereits bekannten Unterteilung in molekulare Subgruppen legen neue Daten

nahe, dass die BRAF mutierte Allelfraktion (gemessen an der zellfreien DNA) ein unabhängiger prognostischer Marker darstellt (Tab. 2). Diese Daten wurden im Rahmen des World Congress of Gastrointestinal Cancer 2021 von Elena Élez erstmalig vorgestellt [14].

HER2 (human epidermal growth receptor 2) Amplifikation

HER2-amplifizierte kolorektale Tumoren sind eine weitere molekulare Subgruppe, für welche mehrere zielgerichtete Therapien zur Verfügung stehen. Im Rahmen der HERACLES- und in der MyPathway-Studie wurden die Kombinationen Trastuzumab/Lapatinib bzw. Trastuzumab/Perituzumab getestet [15, 16]. In diesen Studien zeigten sich bei KRAS wildtyp Tumoren Gesamtansprechraten von 30 bzw. 40% bei einem massiv vorbehandelten Patientenkollektiv. Seit letztem Jahr steht mit dem Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Trastuzumab-Deruxtecan eine weitere HER2 zielgerichtete Therapie zur Verfügung. In der Phase-II-Studie DESTINY-CRC01 wurde Trastuzumab-Deruxtecan getestet [17]. Der primäre Endpunkt war die Gesamtansprechrate. Einschlusskriterien waren unter anderem zwei oder mehr vorangegangene Therapielinien, RAS/BRAF wildtyp und eine erneute HER2-Testung bei Vorbehandlung mit einer HER2 gerichteten Therapie vor Studieneinschluss. Wichtig ist, dass eine HER2 gerichtete Therapie in den vorangegangenen Therapielinien kein Ausschlusskriterium war. Diese Studie zeigte mit einer Gesamtansprechrate von 45,3% und einer Krankheitskontrolle in 83% sehr vielversprechende Er-



mCRC = metastatic colorectal cancer

Abb. 1: Studiendesign BEACON-Studie. Modifiziert aus [12], präsentiert von Scott Kopetz, MD, PhD, ASCO 2020

gebnisse, sodass zukünftig (sofern zugelassen) mit Trastuzumab-Deruxtecan eine spannende Therapieoption bei HER2+ kolorektalen Karzinomen zur Verfügung steht. Zu berücksichtigen gilt jedoch das Nebenwirkungsprofil. Hier ganz besonders die interstitielle Lungenerkrankung, die frühzeitig auftreten kann und rasch mit Steroiden behandelt werden sollte.

NTRK (neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase) Genfusionen

NTRK Genfusionen treten beim kolorektalen Karzinom sehr selten (0,3%) auf. Mit Larotrectinib und Entrectinib gibt es bei einer nachgewiesenen NTKR-Genfusion zwei zugelassene Therapien im metastasierten Setting, sofern alle anderen Therapiemöglichkeiten ausgeschöpft worden sind. Im Rahmen einer Phase-II-Studie zeigte sich eine Krankheitskontrolle in 100% der Patienten [18]. Hervorzuheben ist, dass die Prävalenz von Genfusionen allgemein in der Untergruppe der MSI-high Karzinome (RAS/BRAF wildtyp) und hier insbesondere bei den MLH1 hypermethylierten Karzinomen deutlich höher ist, als bei den MSS/pMMR kolorektalen Karzinomen [19, 20].

Zusammenfassung

Die personalisierte Therapie beim kolorektalen Karzinom wird immer wichtiger und vielfältiger. Bei den BRAF V600E mutierten und den MSI-high kolorektalen Karzinomen haben wir in den letzten Jahren durch die KEYNOTE-177 und die BEACON-Studie neue Therapiestandards bekommen. Aber gerade bei diesen zwei molekularen Subgruppen laufen mit der CheckMate 8HW und der BREAKWATER-Studie zwei sehr spannende Phase-III-Studien. Bei den HER2 amplifizierten ko-

lorektalen Karzinomen haben wir mit Trastuzumab-Deruxtecan eine weitere zielgerichtete Therapie zur Verfügung. Abschließend wird das Spektrum durch den tumoragnostischen Biomarker NTRK mit den Wirkstoffen Entrectinib und Larotrectinib nach Versagen aller anderer Therapieoptionen erweitert. Somit sollten folgende Biomarker bei allen Patienten mit fortgeschrittenem mCRC getestet werden: RAS, BRAF, MMR-Proteine, HER-2 und NTRK. ■

LITERATUR

1. Statistik Austria
2. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, et al (2009) Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 360(14):1408-1417.
3. Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, et al (2011) Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study. *Ann Oncol* 22(7):1535-1546.
4. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al (2010) Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol* 28(31):4697-4705.
5. Arnold D, Lueza B, Douillard JY, et al (2017) Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials. *Ann Oncol* 28(8):1713-1729.
6. Salem M, El-Refai S, Sha W, et al (2021) O-3 Characterization of KRAS mutation variants and prevalence of KRAS-G12C in gastrointestinal malignancies. *ESMO World Congress on Gastrointestinal Cancer 2021* (30 June-3 July). *Ann Oncol* 32; Suppl 3:S218. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.05.007>
7. Hong DS, Fakih MG, Strickler JH, et al (2020) KRASG12C Inhibition with Sotorasib in Advanced Solid Tumors. *N Engl J Med* 383(13):1207-1217.
8. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al (2017) Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 357(6349):409-413.
9. André T, Shiu KK, Kim TW, et al; KEYNOTE-177 Investigators (2020) Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 383(23):2207-2218.
10. André T, Shiu KK, Kim TW, et al (2021) Final overall survival for the phase III KN177 study: Pembrolizumab versus chemotherapy in microsatellite instability-high/mismatch repair deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 39:15 (suppl):3500-3500.
11. Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, et al (2018) Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 36(8):773-779.
12. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, et al (2019) Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 381(17):1632-1643.
13. Van Cutsem E, Tabernero J, Taieb J, et al (2021) ANCHOR CRC: Results From a Single-Arm, Phase 2 Study of Encorafenib, Bbinimetinib Plus Cetuximab in Previously Untreated BRAF V600E-Mutant Metastatic Colorectal Cancer. *ESMO World Congress on Gastrointestinal Cancer 2021* (30 June-3 July).
14. Elez E, Ros J, Martini G, et al (2021). LBA-3 Integrated analysis of cell-free DNA (cfDNA) BRAF mutant allele fraction (MAF) and whole exome sequencing in BRAFV600E metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with BRAF-antiEGFR +/- MEK inhibitors. *Ann Oncol* 32;(Suppl 3): 226-227.
15. Sartore-Bianchi A, Trusolino L, Martino C, et al (2016) Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 17(6):738-746.
16. Meric-Bernstam F, Hurwitz H, Raghav KPS, et al (2019) Pertuzumab plus trastuzumab for HER2-amplified metastatic colorectal cancer (MyPathway): an updated report from a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study. *Lancet Oncol* 20(4):518-530.
17. Siena S, Di Bartolomeo M, Raghav K, et al; DESTINY-CRC01 investigators (2021) Trastuzumab deruxtecan (DS-8201) in patients with HER2-expressing metastatic colorectal cancer (DESTINY-CRC01): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 22(6):779-789.
18. Berlin J, Hong DS, Deeken JF, et al (2020) Efficacy and safety of larotrectinib in patients with TRK fusion gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol* 38(4_suppl):824-824.
19. Cocco E, Benhamida J, Middha S, et al (2019) Colorectal Carcinomas Containing Hypermethylated MLH1 Promoter and Wild-Type BRAF/KRAS Are Enriched for Targetable Kinase Fusions. *Cancer Res* 79(6):1047-1053.
20. Madison R, Pietrantonio F, Juckett L, et al (2018) Kinase Fusions in Colorectal Cancers: A Unique Biologic Subset. *Ann Oncol* 29 (suppl_8): viii150-viii204.

FACHKURZINFORMATION BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTEL: PLEINVUE® Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen.

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Die Inhaltsstoffe von Pleinvue sind in drei verschiedenen Beuteln enthalten. Dosis 1 besteht aus einem Beutel und Dosis 2 aus zwei Beuteln, A und B. Dosis 1 enthält die folgenden Wirkstoffe: Macrogol 3350 100 g, Wasserfreies Natriumsulfat 9 g, Natriumchlorid 2 g, Kaliumchlorid 1 g, 0,79 g Sucralose (E955). Eine 500-ml-Lösung des Inhalts von Dosis 1 weist die folgenden Elektrolytenkonzentrationen auf: Natrium 160,9 mmol/500 ml, Sulfat 63,4 mmol/500 ml, Chlorid 47,6 mmol/500 ml, Kalium 13,3 mmol/500 ml. Dosis 2 (Beutel A und B) enthält die folgenden Wirkstoffe: Beutel A: Macrogol 3350 40 g, Natriumchlorid 3,2 g, Kaliumchlorid 1,2 g, Beutel B: Natriumascorbat 48,11 g, Ascorbinsäure 7,54 g. Dosis 2 (Beutel A) enthält 0,88g Aspartam (E951). Eine 500-ml-Lösung des Inhalts von Dosis 2 (Beutel A und B) weist die folgenden Elektrolytenkonzentrationen auf: Natrium 297,6 mmol/500 ml, Ascorbat 285,7 mmol/500 ml, Chlorid 70,9 mmol/500 ml, Kalium 16,1 mmol/500 ml. Sonstige Bestandteile: Sucralose (E955), Aspartam (E951), verkapselte Zitronensäure aus Zitronensäure (E330) und Maltodextrin (E1400); Mango-Aroma aus Glycerol (E422), Aromazubereitungen, Gummiarabikum (E414), Maltodextrin (E1400) und naturidentische Aromasubstanzen; Fruchtcocktail-Aroma aus Aromazubereitungen, Gummiarabikum (E414), Maltodextrin (E1400) und naturidentische Aromasubstanzen. **ANWENDUNGSGEBIETE:** Pleinvue wird angewendet bei Erwachsenen zur Darmreinigung vor klinischen Maßnahmen, die einen sauberen Darm erfordern. **GEGENANZEIGEN:** Pleinvue darf bei Patienten, bei denen Folgendes bekannt ist oder vermutet wird, nicht angewendet werden: Überempfindlichkeit gegen einen der Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation gelisteten sonstigen Bestandteile, Gastrointestinale Obstruktion oder Perforation, Ileus, Störungen der Magenentleerung (z.B. Gastroparese, Magenretention, usw.), Phenylketonurie (da das Arzneimittel Aspartam enthält), Glucose-6-Phosphatdehydrogenase-Mangel (da das Arzneimittel Ascorbat enthält), toxisches Megakolon. **INHABER DER ZULASSUNG:** Norgine B.V., Antonio Vivaldistrat 150, 1083 HP Amsterdam, Niederlande. **ATC-Code:** A06A D65. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** osmotisch wirksame Laxanzien. **STAND DER INFORMATION:** März 2021. **REZEPTPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Informationen betreffend Dosierung und Art der Anwendung, besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, sowie Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.** AT-GE-PLV-2100028

Hepatitis C-Eliminationsstrategien in (Ost-) Österreich

Was tun wir aktuell, wo/wie müssen wir HCV eliminieren bis 2030?

Durch die Einführung moderner interferonfreier Therapieregime (direct-acting antiviral agents, DAA) zur Behandlung der Hepatitis C können nach einer Therapie-dauer von wenigen Wochen SVR (sustained virologic response)-Raten von bis zu 100 % erzielt werden [1, 2]. Unter diesem Aspekt definierte die WHO die weltweite Elimination der Hepatitis C bis zum Jahr 2030 als „Public Health Goal“ [3]. Die Verfolgung dieses Zieles erfordert jedoch individuelle Strategien, um die Schlüsselelemente der HCV (Hepatitis C Virus)-Elimination (Screening – Therapieanbindung – Therapiesurveillance) in den regional unterschiedlichen Risikogruppen erfolgreich umzusetzen [4]. In Österreich sind derzeit zahlreiche HCV-Eliminationsprojekte im Gange, eine Auswahl davon können wir auf dieser Tagung vorstellen.

Screening: „CHIME“ [5]

HCV wird primär durch Kontakt mit infektiösem Blut übertragen. Personen mit intravenösem Drogenkonsum (people who inject drugs, PWID) stellen daher eine der wichtigsten Risikogruppen in Österreich dar. 2017 befanden sich österreichweit 18.632 Personen im Opioidsubstitutionsprogramm, 8410 davon in Wien [6].

Bis zum Ausbruch der COVID19-Pandemie erhielten Substitutionspatienten in Wien einmal monatlich die Bewilligung ihres vom Substitutionsmediziner ausgestellten Rezeptes an einer von neun zentralen Bewilligungsstellen. Während PWID aufgrund ihrer oft schwierigen sozioökonomischen Situation und häufiger psychiatrischer Comorbiditäten kaum einem systematischen HCV-Screening in einem tertiärmedizinischen Zentrum zuzuführen sind, stellten die zentralen Bewilligungsstellen eine ideale Plattform dar, um Substitutionspatienten einen barrierefreien Zugang zu einer HCV-Testung anzubieten: Vor Ort wurde ein anti-HCV Screening mittels Speicheltest (OraQuick®) durchgeführt, im Falle eines positiven Ergebnisses folgte eine HCV-PCR mittels eines point-of-care Gerätes (GeneXpert®). Virämie Patienten wurden zur Therapie-

einleitung an die Suchthilfe Wien, eine niederschwellige Einrichtung zur multidisziplinären Betreuung von PWID [7], bzw. an die hepatologische Ambulanz der Klinik Ottakring angebunden.

Therapieanbindung & Therapiesurveillance: „Directly observed therapy (DOT)“ [8-12]

Die Ausgabe der Opioidsubstitutionsmedikation erfolgt in Wien durch Apotheken sowie durch die Suchthilfe Wien [7]. Jeder Substitutionspatient muss somit regelmäßig – je nach individueller Adherence ein bis siebenmal pro Woche – seine Substitutionsinstitution aufsuchen und dort unter Supervision seine Substitutionsmedikation einnehmen.

Während die Einhaltung von Ambulanzterminen in einem Krankenhaus sowie die selbstständige regelmäßige Einnahme einer ärztlich verordneten Therapie aufgrund der genannten Faktoren bei PWID häufig ein Problem darstellen, weisen die Patienten bezüglich der Abholung ihrer Substitutionsmedikation meist eine ausgezeichnete Adherence auf. Die Koppelung der HCV-Therapie mittels DAA an die bereits laufende Substitutions-therapie stellt die Grundlage für das DOT-Projekt dar: PWID mit chronischer Hepatitis C erhalten für die Dauer ihrer HCV-Therapie ihre DAA zusammen mit ihrer Substitutionsmedikation in der dafür zuständigen Institution.

Die bisherigen Resultate dieses Therapieprojekts sind ausgezeichnet und zeigen SVR-Raten von 99,0% [12]. Durch die

ausgezeichnete Zusammenarbeit innerhalb des Wiener HCV-Netzwerks (Suchthilfe Wien – Apotheken – Klinik Ottakring) konnten im Rahmen des Projekts bisher über 500 Patienten erfolgreich behandelt werden [12]. In Anbetracht der Tatsache, dass es sich bei PWID um eine bisher äußerst schwierig zu behandelnde Population handelt, die jedoch durch den in der Wiener Kohorte häufig (67,6–68,0%) praktizierten intravenösen Beikonsum gleichzeitig ein hohes Risiko für die weitere HCV-Transmission darstellt, bietet das DOT-Konzept hier eine effektive HCV-Eliminationsstrategie [8, 9].

Screening & Therapieanbindung: „MSM Test and Treat“ [13]

Rezente Analysen ergaben einen deutlichen Anstieg der HCV-Inzidenz unter homosexuellen Männern (men who have sex with men, MSM) in Wien [14]. Bis zu 40% aller Patienten, die sich zuletzt mit einer unbehandelten HCV-Infektion in der HIV/Hepatitis-Coinfektionsambulanz des AKH Wien vorstellten, waren MSM [13]. Diese Beobachtungen stimmen mit anderen europäischen Berichten überein [15]. Als Risikofaktoren für die HCV-Übertragung innerhalb dieses Kollektivs gelten einerseits traumatische Sexualpraktiken, andererseits nasaler bzw. intravenöser Drogenkonsum [16].

Im Rahmen einer Collaboration mit „Gay Health“-Spezialisten in Wien erhielten MSM die Möglichkeit des antiHCV-Screenings in einer allgemeinmedizinischen Praxis [17], von wo aus im Falle

Zur Person



© M. Schwarz

Dr.ⁱⁿ Caroline Schwarz

4. Medizinische Abteilung mit
Gastroenterologie, Hepatologie, Endoskopie
Klinik Ottakring
Montleartstraße 37
1160 Wien
E-Mail: caroline.schwarz@gesundheitsverbund.at

eines positiven Testergebnisses eine direkte Anbindung an die HCV-Ambulanz des Wiener AKH erfolgte. Im Zuge des Screenings wurden bisher 310 antiHCV(+) Patienten identifiziert, in 30 (9,7%) Fällen zeigte sich eine HCV-Virämie. 29 Patienten stimmten einer DAA-Therapie zu, wobei sich eine SVR-Rate von 100% zeigte.

Screening & Therapieanbindung & Therapiesurveillance: „Neunerhaus“ [18]

Eine weitere Risikogruppe für die chronische Hepatitis C stellen unterstandslose und nicht versicherte Menschen dar. In Wien haben diese Personen die Möglichkeit, im Neunerhaus Gesundheitszentrum kostenfrei eine medizinische Behandlung zu bekommen [19]. Jährlich betreut die Institution über 5000 Patienten.

Im Rahmen des HCV-Eliminationsprojektes wird allen Patienten, die sich im Neunerhaus Gesundheitszentrum vorstellen, ein kostenloser HCV-Test (antiHCV-Screeningtest mit Reflex-PCR im Falle eines positiven Antikörpernachweises) sowie ein Screening auf Hepatitis B und HIV angeboten. Im Rahmen einer regelmäßigen Hepatitis-Sprechstunde vor Ort erfolgt die Therapieevaluation einschließlich Fibroscan für HCV-virämie Patienten. Durch die enge interdisziplinäre Zusammenarbeit mit Sozialarbeitern wird versucht, nicht versicherten Patienten wieder einen Versicherungsschutz und damit eine Therapiekostendeckung zu ermöglichen. Für Patienten, die aktuell nicht versicherbar sind, können die Therapiekosten im Sinne einer großzügigen HCV-Eliminationspolitik von den Pharmafirmen übernommen werden. Unterstandslose Patienten erhalten mit Unterstützung durch die Sozialarbeiter zumindest für die Dauer der HCV-Therapie eine gesicherte Wohnmöglichkeit. Je nach individueller Adherence wird die DAA-Therapie von den Patienten selbstständig oder – in Anlehnung an das DOT-Konzept für PWID – unter Aufsicht in der Wohneinrichtung eingenommen.

Während der COVID19-Pandemie wurden im Neunerhaus Gesundheitszentrum bisher über 300 Menschen auf HCV gescreent, etwa 10% davon zeigten eine HCV-Virämie und 14 konnten bereits mit einer DAA-Therapie beginnen [18].

Therapieanbindung: „ELIMINATE“

Die bisher genannten HCV-Eliminationsprojekte thematisieren vorwiegend die

Identifikation und Therapie von Patienten mit einer noch nicht bekannten HCV-Infektion. In Anbetracht der erst rezent verfügbar gewordenen DAA-Therapieoptionen gibt es jedoch möglicherweise auch noch eine beträchtliche Zahl an HCV-virämie Patienten, die in der Vergangenheit zwar bereits auf HCV gescreent, jedoch – aus medizinischen, erstattungsrechtlichen oder anderen Gründen – bisher keine Therapie zugeführt wurden.

Anhand systematischer Laborabfragen werden Patienten identifiziert, für die zuletzt zwischen 2010 und 2020 ein positiver HCV-PCR-Test in einem der teilnehmenden Zentren in Wien, Niederösterreich und dem Burgenland vorliegt. Im Sinne des Seuchengesetzes und mit Unterstützung der AGES erhalten diese Patienten eine Einladung zur HCV-Therapieevaluation in ihrem jeweiligen Behandlungszentrum. Dadurch sollen die verbleibenden HCV-virämie Patienten in der Region Ostösterreich einer Therapie zugeführt werden.

Beispielsweise wurden in der Klinik Ottakring in Wien im Rahmen des Projektes 1019 potenziell HCV-virämie Patienten identifiziert: 91 (22,011%) der 414 bisher kontaktierten Patienten hatten zum Zeitpunkt der Kontaktaufnahme bereits eine SVR erreicht, 74 (17,9%) waren verstorben und 22 (5,3%) Patienten nahmen den angebotenen Termin an der Klinik Ottakring wahr und begannen eine DAA-Therapie. 3 (0,7%) Patienten lehnten eine HCV-Therapie ab, die übrigen Patienten waren nicht erreichbar.

Die Aufhebung der Erstattungsrestriktionen für DAA 2017 stellte einen wichtigen Schritt in Bezug auf die HCV-Elimination in Österreich dar. Modellanalysen anhand regionaler epidemiologischer Daten zeigen, dass das WHO-Ziel in Österreich umsetzbar ist – hierzu bedürfen Diagnose- und Therapieraten jedoch weiterhin einer Steigerung [20]. Eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit in der Patientenbetreuung sowie ein möglichst barrierefreier Therapiezugang stellen die Schlüsselemente für die HCV-Elimination in Österreich dar und können durch Maßnahmen wie beispielsweise eine direkte telefonische HCV-Anlaufstelle („HCV-Phone“ [21]) unterstützt werden. ■

LITERATUR

1. Chromy D, Mandorfer M, Bucsis T, et al (2019) High efficacy of interferon-free therapy for acute hepatitis C in HIV-positive patients. *United Eur Gastroenterol J* 7(4):507-516.
2. Pol S, Parlati L (2018) Treatment of hepatitis C: the use of the new pangenotypic direct-acting antivirals in „special populations“. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver* 38 Suppl 1:28-33.
3. Popping S, Bade D, Boucher C, et al (2019) The global campaign to eliminate HBV and HCV infection: International Viral Hepatitis Elimination Meeting and core indicators for development towards the 2030 elimination goals. *J Virus Erad* 5(1):60-66.
4. Juanbeltz R, Pérez-García A, Aguinaga A, et al (2018) Progress in the elimination of hepatitis C virus infection: A population-based cohort study in Spain. *PLoS One* 13(12):e0208554.
5. Schmidbauer C, Schubert R, Schütz A, et al (2020) Achieving hepatitis C elimination in people who inject drugs - interim results of an innovative screen-and-treat program in Austria. Posterpräsentation ÖGGH Jahrestagung 2020.
6. Horvath I, Anzenberger J, Busch M, et al (2018) Bericht zur Drogensituation 2018. *Gesundheit Österreich*.
7. <https://www.suchthilfe.wien/2/ambulatorium/>. (Zugegriffen: 18.08.2021).
8. Schmidbauer C, Schubert R, Schütz A, et al (2020) Directly observed therapy for HCV with glecaprevir/pibrentasvir alongside opioid substitution in people who inject drugs-First real world data from Austria. *PLoS One* 15(3):e0229239.
9. Schmidbauer C, Schwarz M, Schütz A, et al (2021) Directly observed therapy at opioid substitution facilities using sofosbuvir/velpatasvir results in excellent SVR12 rates in PWIDs at high risk for non-adherence to DAA therapy. *PLoS One* 16(6):e0252274.
10. Schütz A, Moser S, Schwanke C, et al (2018) Directly observed therapy of chronic hepatitis C with ledipasvir/sofosbuvir in people who inject drugs at risk of nonadherence to direct-acting antivirals. *J Viral Hepat* 25(7):870-873.
11. Schütz A, Moser S, Marchart K, et al (2016) Direct Observed Therapy of Chronic Hepatitis C With Interferon-Free All-Oral Regimens at a Low-Threshold Drug Treatment Facility-a New Concept for Treatment of Patients With Borderline Compliance Receiving Opioid Substitution Therapy. *Am J Gastroenterol* 111(6):903-905.
12. Schwarz M, et al (2021) Directly observed therapy for hepatitis C alongside opioid agonist therapy as an effective microelimination strategy for PWIDs with a high risk for non-adherence in Vienna, Austria. Posterpräsentation EASL The International Liver Congress 2021.
13. Jachs M, Binter T, Chromy D, et al (2021) Outcomes of an HCV elimination program targeting the Viennese MSM population. *Wien Klin Wochenschr* 133(13-14):635-640.
14. Schmidbauer C, Chromy D, Schmidbauer V, et al (2020) Epidemiological trends in HCV transmission and prevalence in the Viennese HIV+ population. *Liver Int* 40(4):787-796.
15. Pradat P, Huleux T, Raffi F, et al; Dat'AIDS study Group (2018) Incidence of new hepatitis C virus infection is still increasing in French MSM living with HIV. *AIDS* 15:32(8):1077-1082.
16. Chromy D, Schmidt R, Mandorfer M, et al (2020) Hepatitis C Virus RNA Is Commonly Detectable in Rectal and Nasal Fluids of Patients With High Viremia. *Clin Infect Dis* 22;71(5):1292-1299.
17. <https://www.schalkpichler.at> (zugegriffen: 18.08.2021).
18. Schwarz M, et al (2020) Let's end hepatitis C in Vienna', The first HCV elimination program targeting homeless and people without medical insurance in Vienna. Posterpräsentation ÖGGH Jahrestagung 2020.
19. <https://www.neunerhaus.at/hilfe/gesund-heit/> (zugegriffen: 18.08.2021).
20. Schaefer B, Viveiros A, Al-Zoairy R, et al (2018) Disease burden of hepatitis C in the Austrian state of Tyrol - Epidemiological data and model analysis to achieve elimination by 2030. *PLoS One* 13(7):e0200750.
21. Steinger L, Chromy D, Bauer D, et al (2021) Direct patient-physician communication via a hepatitis C hotline facilitates treatment initiation in patients with poor adherence. *Wien Klin Wochenschr* 133(9-10):452-460.

Wer profitiert von einer Lebertransplantation?

Medizinische Kriterien und ethische Überlegungen

Seit Thomas Starzl 1967 die erste erfolgreiche Lebertransplantation durchgeführt hat, hat sich diese chirurgische Technik zur Standardtherapie vieler Lebererkrankungen im Endstadium entwickelt. Wie bei jeder Therapieform, ist es notwendig, zu analysieren, wer von dieser Therapieoption profitiert.

Lebertransplantation als Standardtherapie

Bei der Lebertransplantation kommt der Aspekt der Ressourcenknappheit (Organmangel) noch dazu, der in der ethisch komplexen Frage, wer eine Lebertransplantation „verdient“, mündet. Prinzipiell ist die Lebertransplantation dann sinnvoll, wenn Patient*innen so krank sind, dass die LTX-assoziierte Mortalität (und Morbidität) für sie/ihn die „bessere Wahl“ im Vergleich zur Mortalität und Morbidität der Grunderkrankung ist.

Überlebenswahrscheinlichkeit als Kriterium zur Listung zur Lebertransplantation

Aus klinischer Sicht lässt sich diese „bessere Wahl“ über die Überlebenswahrscheinlichkeit nach Lebertransplantation im Vergleich zur Überlebenswahrscheinlichkeit ohne Lebertransplantation abschätzen. Die Daten des europäischen Lebertransplantationsregisters zeigen, dass die 5-Jahres-Überlebensrate nach Lebertransplantation bei ca. 73 % liegt (je nach Indikation zwischen 60–85 %). Im Vergleich dazu ist das 5-Jahres-Überleben mit der Grunderkrankung statistisch gesehen ab dem Child-Pugh Grad B oder ab einem Model of End Stage Liver Disease (MELD) Score von 15 schlechter (Tab. 1).

Indikationen zur Lebertransplantation

Etwa 90 % der Lebertransplantationen werden aufgrund von Komplikationen der Leberzirrhose – unabhängig von der Ätiologie – durchgeführt, z. B. aufgrund von Leberinsuffizienz, Komplikationen des

TABELLE 1
Child-Pugh Klassifikation und MELD Score

	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Gesamtbilirubin in mg/dL (µmol/L)	< 2 (< 34,2)	2–3 (34,2–51,3)	> 3 (> 51,3)
Serumalbumin in g/dL	> 3,5	2,8–3,5	< 2,8
INR (Quick-Wert in %)	< 1,7 (> 70)	1,7–2,2 (40–70)	> 2,2 (< 40)
Aszites (sonographisch)	kein	mäßig	viel
Hepatische Enzephalopathie	keine	Grad I–II	> Grad II
MELD score	$10 * (0,957 * \ln(\text{Kreatinin mg/dL}) + 0,378 \ln(\text{Bilirubin mg/dL}) + 1,12 \ln(\text{INR}) + 0,643)$		

Quelle © Stadlbauer

portalen Hypertonus oder eines hepatozellulären Karzinoms. Weniger als 10 % werden aufgrund eines akuten Leberversagens durchgeführt. Andere Ursachen, wie die Zystenlebererkrankung oder angeborene Stoffwechselerkrankungen, sind sehr seltene Ursachen für eine Lebertransplantation.

Die Indikation zur Lebertransplantation kann einerseits durch den Schweregrad der Lebererkrankung (Child-Pugh B oder MELD Score > 15) gestellt werden, bei Komplikationen des portalen Hypertonus – therapierefraktärer Aszites, spontan bakterielle Peritonitis, hepatorenales Syndrom, nach Ösophagusvarizenblutung oder hepatische Enzephalopathie – soll auch schon bei einem MELD Score von

unter 15 an die Option der Lebertransplantation gedacht werden.

Das akute Leberversagen ist zwar eine seltene Indikation zur Lebertransplantation, durch das schlechte Spontanüberleben und den oft fulminanten Verlauf ist das Erkennen und korrekte Einschätzen der Prognose aber sehr wichtig. Die Indikation zur Lebertransplantation bei akutem Leberversagen wird anhand der King’s College oder der Clichy Kriterien gestellt (Tab. 2).

Sonderfall hepatozelluläres Karzinom

Eine Sonderform stellt das Vorliegen eines hepatozellulären Karzinoms dar. Dies ist

TABELLE 2
King’s College- oder der Clichy-Kriterien zur Indikationsstellung einer Lebertransplantation bei akutem Leberversagen

King’s College-Kriterien bei akutem Leberversagen aufgrund Paracetamol-Intoxikation	
arterieller pH < 7,3 unabhängig von HE Grad	
oder	
HE Grad III/IV und INR > 6,7 und Kreatinin > 3,4 mg/dL	
King’s College-Kriterien bei nicht-Paracetamol-Intoxikation akutem Leberversagen	
INR > 6,7 oder 3 der folgenden Variablen:	
Alter < 10 oder > 40, Ätiologie: non A-E Hepatitis, Halothan Hepatitis, idiosynkratisches DILI, Dauer Ikterus bis HE > 7 Tage, PTZ > 50s (INR > 4), Bili > 17,5 mg/dL	
Clichy-Kriterien	
HE Grad III/IV und	
Faktor V < 20 % bei Alter < 30a oder	
Faktor V < 30 % bei Alter > 30a	

Quelle © Stadlbauer

die einzige maligne Tumorerkrankung, bei der eine Transplantation möglich ist und sogar einen kurativen Therapieansatz darstellt. Es stellt sich aber die Frage, bis zu welcher Tumorlast eine Lebertransplantation sinnvoll ist. Aufgrund des weltweit vorherrschenden Organmangels wird eine Lebertransplantation nur in Tumorstadien empfohlen, bei denen die Lebertransplantation einen kurativen Therapieansatz mit sehr niedrigen Tumor-Rezidivraten und einem Überleben vergleichbar mit nicht-onkologischen Indikationen darstellt. In Österreich ist eine Lebertransplantation daher entsprechend des Konsensus zwischen den Transplantationszentren nur bei Tumoren innerhalb der sogenannten Mailand-Kriterien (ein Herd bis 5 cm oder 3 Herde je bis 3 cm) möglich. Allerdings gibt es mittlerweile auch bei erweiterten Kriterien (siehe Tab. 3) Daten, dass das Überleben nicht schlechter ist als bei nicht-onkologischen Indikationen zur Lebertransplantation. Das Überleben ist auch bei fortgeschrittenen Tumoren nach Lebertransplantation noch besser als mit den derzeitigen lokalen oder systemischen Therapien des hepatozellulären Karzinoms. Es bleibt die Lebertransplantation bei fortgeschrittenen hepatozellulären Karzinomen also eine kontroverielle Indikation, die im Spannungsfeld der Ressourcenknappheit durch Organmangel und der Weiterentwicklung onkologischer Therapien ethisch und medizinisch diskutiert werden muss.

Wer „verdient“ eine neue Leber?

Neben der medizinischen Sicht gibt es auch eine ethische Sicht auf die Indikation zur Lebertransplantation – wer „verdient“ also eine Leber, insbesondere im Licht der Organknappheit? Die prinzipiellen ethischen Prinzipien der Organvergabe sind der Nutzwert (Utilitarität), Gerechtigkeit und Fairness und der Respekt vor der Autonomie des Menschen.

Zur Person



© Christian Jungwirth

Assoz. Prof.ⁱⁿ Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Vanessa Stadlbauer-Köllner
 Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie
 Universitätsklinik für Innere Medizin
 Medizinische Universität Graz
 Auenbruggerplatz 15
 8036 Graz
 E-Mail: vanessa.stadlbauer@medunigraz.at

Das Prinzip des Nutzwertes zeigt im Bereich Transplantation ein wichtiges Spannungsfeld – die Maximierung des Nutzens für die/den Einzelne/n und für die Gesellschaft stehen oft im Widerspruch zueinander. Auf die Fairness der Verteilung der Ressource „Transplantation“ muss geachtet werden, insbesondere auch auf die Chancengleichheit beim Zugang zur Ressource. Die Autonomie des/der Einzelnen darf in diesem Spannungsfeld nie vergessen werden – sowohl auf der Seite der Organspender*innen als auch bei Organempfänger*innen.

Besonders häufig wird die Diskussion, wer eine Organtransplantation „verdient“, bei Diagnosen geführt, die vermeintlich oder tatsächlich „selbstverschuldet“ sind, zum Beispiel bei der alkoholassoziierten Zirrhose, die aktuell in vielen Ländern (noch) die häufigste Ursache der Leberzirrhose auf der Transplantationswarteliste darstellt. Vor der Listung zur Lebertransplantation wird bei alkoholbedingter Zirrhose von vielen Zentren eine 6-monatige Alkoholkarenz gefordert – aus zweierlei Gründen. Einerseits soll durch die Alkoholkarenz eine mögliche Rekompensation der Zirrhose ermöglicht werden. Andererseits soll die 6-monatige Alkoholkarenz das Risiko für ein Rezidiv der Suchterkrankung nach der Transplantation reduzieren. Dafür gibt es aber keine belastbaren Daten aus Studien. Die reine Länge der Abstinenz ist kein besonders

starker prädiktiver Faktor für das Erreichen einer dauerhaften Abstinenz nach Lebertransplantation. Viele Zentren gehen daher dazu über, eine multiprofessionelle psychosoziale Evaluierung durchzuführen, um die Frage zu klären, wie die Chance auf eine dauerhafte Abstinenz im individuellen Fall einzuschätzen ist. Die nicht-alkoholische (oder neu metabolische) Fettlebererkrankung als Ursache der Leberzirrhose verdrängt zunehmend die alkoholische Zirrhose als „Nummer-eins“-Indikation für die Lebertransplantation. Es stellt sich damit zunehmend Frage, wie mit dieser Erkrankung, bei der der Lebensstil der Betroffenen eine Rolle spielt, hinsichtlich Beurteilung von Therapie-Compliance beziehungsweise Adhärenz zu Lebensstilmaßnahmen umgegangen werden soll.

Conclusion

Neben medizinischen Kriterien sind auch ethische Überlegungen in der Verteilung der Mangelressource „Lebertransplantation“ relevant. Es muss darauf geachtet werden, dass subjektive Wahrnehmung und objektive Datenlage nicht vermischt werden und die ethischen Prinzipien der Organvergabe (Nutzwert, Fairness und Gerechtigkeit, Respekt vor der Autonomie des Einzelnen) dadurch nicht untergraben werden. ■

LITERATUR

Literatur bei der Verfasserin.

TABELLE 3
Kriterien zur Einschätzung der Transplantabilität von hepatozellulären Karzinomen

Name	Transplantabel
Mailand	Ein Herd ≤ 5 cm oder ≤ 3 Herde ≤ 3 cm ohne Gefäßeinbruch
UCSF	Ein Herd ≤ 6,5 cm oder 2–3 Herde ≤ 4,5 cm und gesamter Tumordurchmesser ≤ 8 cm
Up-to-7	Summe der Größe (cm) des größten Tumors und die Anzahl der Tumore ≤ 7
Metroticket 2.0	Alpha-Fetoprotein < 200 ng/mL und Summe aus Anzahl und Größe der Tumore (in cm) ≤ 7; AFP 200–400 ng/mL Summe aus Anzahl und Größe der Tumore ≤ 5; AFP 400–1000 ng/mL, Summe aus Anzahl und Größe der Tumore ≤ 4

Quelle © Stadlbauer

Vorsorgekoloskopie 2021

Post-Polypektomie Nachsorge Leitlinie – Update

Die ESGE (European Society of Gastrointestinal Endoscopy) veröffentlichte 2021 ein Update der Nachsorgeempfehlungen nach einer Koloskopie mit Polypektomie. Die Hochrisikogruppe, die einer Nachsorgekoloskopie nach 3 Jahren bedarf, wurde auf Patient*innen mit ≥ 1 Adenom ≥ 10 mm, oder ≥ 5 Adenome, oder serratierte Polypen ≥ 10 mm, oder mit Dysplasie beschränkt. Die villöse Histologie wird in den neuen Leitlinien aufgrund der aktuellen Datenlage nicht mehr berücksichtigt.

Die empfohlenen Nachsorgeintervalle sollen schriftlich festgehalten werden. Post-Polypektomie Nachsorge ist bis zum 80. Lebensjahr empfohlen bzw. kann, wenn die Lebenserwartung aufgrund von Co-Morbiditäten limitiert ist, bereits früher beendet werden.

Bei inadäquater Vorbereitungsqualität ist eine Wiederholung der Koloskopie nach ≤ 1 Jahr empfohlen. Patient*innen mit ≥ 10 Adenomen wird eine genetische Beratung empfohlen.

Der Test auf okkultes Blut im Stuhl (FIT) hat in der Post-Polypektomie Nachsorge keinen Stellenwert.

Eine Änderung gab es auch in der Nachsorge nach Piecemeal Resektion von nicht gestielten Polypen ≥ 20 mm. Die erste Kontroll-Koloskopie soll nach 3 bis 6 Monaten erfolgen, eine weitere Nachsorge nach 12 Monaten mit advanced imaging Techniken. (Auf eine routinemäßige Biopsie der Polypektomie-Narben kann verzichtet werden, wenn ein Standard-Protokoll mit virtueller Chromendoskopie von einem/einer Endoskopiker*in mit ausreichend Expertise verfolgt wird.) Eine wei-

tere Nachsorge soll nach 3 Jahren erfolgen. Danach wird das Protokoll für Hochrisiko-Adenome verfolgt [1].

Die neuen Empfehlungen wurden in einer rezenten Publikation anhand einer österreichischen Vorsorgekoloskopie-Kohorte validiert. Anhand von 265.608 Koloskopien wurden nach einer durchschnittlichen Follow-up Zeit von 59,3 Monaten (SD 35,0) 170 Todesfälle durch ein kolorektales Karzinom und 7.723 Todesfälle jedweder Ursache identifiziert. 62,4% der Patient*innen hatten eine negative Koloskopie, 4,9% wurden der Hochrisiko-Gruppe laut der Definition der 2020 Leitlinie versus 10,4% anhand der Definition der 2013 Leitlinie zugeordnet, was einer absoluten Reduktion von 14.753 Koloskopien der Studienkohorte entspricht. Die Hochrisikogruppe nach Definition der neuen Leitlinien war signifikant stärker mit der Mortalität am kolorektalen Karzinom assoziiert als jene der 2013 Leitlinien (HR 1,17, 95% CI 0,83-1,63 vs. HR 1,25, 96% CI 0,88-1,76). Basierend auf diesen Ergebnissen kann geschlossen werden, dass die neue Risikostratifizierung zu einer Reduktion an Nachsorge-Koloskopien führt, dies jedoch nicht den protektiven Effekt hinsichtlich Mortalität am kolorektalen Karzinom beeinflusst [2].

Protektiver Effekt ≥ 15 Jahre nach negativer Koloskopie

Zahlreiche Studien der letzten Jahre zeigen, dass Personen mit Niedrig-Risiko-Polypen ein vergleichbares Langzeit-Risiko für das Auftreten von bzw. Versterben an

einem kolorektalen Karzinom wie Personen mit einer negativen Koloskopie haben [3-6].

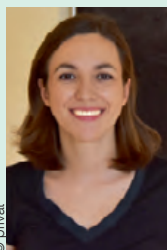
Wird die Indexkoloskopie qualitativ hochwertig durchgeführt, hält der protektive Effekt bis zu 15 Jahren an.

“Is it time to add the Q (Quality) factor to post-polypectomy surveillance” [8]

Mit der Vorsorgekoloskopie kann eine Reduktion in Inzidenz und Mortalität des kolorektalen Karzinoms erreicht werden. In einigen Fällen kommt es jedoch nach einer Koloskopie und vor der geplanten Nachsorgekoloskopie zum Auftreten von Darmkrebs. Diese s.g. Intervall-Karzinome oder Post-screening kolorektale Karzinome (PSCRC) sind mit der Qualität der Untersuchung, gemessen an der Adenomentdeckungsrate (ADR) des/der Endoskopiker*in, sowie der Charakteristika abgetragener Läsionen, quantifiziert als Hoch- und Risikogruppe nach Polypektomie, assoziiert. Obwohl bekannt ist, dass die ADR des/der Endoskopiker*in invers mit dem Auftreten von PSCRC korreliert, wird die ADR in den derzeitigen Nachsorgeleitlinien nicht berücksichtigt.

In einer Arbeit aus dem österreichischen Vorsorgekollektiv wurde erstmals der kombinierte Effekt von ADR und Charakteristika abgetragener Läsionen auf das Auftreten von PSCRC untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass beide Faktoren unabhängig voneinander signifikant mit dem Auftreten von Intervallkarzinomen assoziiert sind. Patient*innen der Hochrisikogruppe und jene mit negativer Koloskopie, die von einem/einer Endoskopiker*in mit einer niedrigen ADR ($< 20\%$) untersucht wurden, hatten ein signifikant höheres Risiko für ein PSCRC im Vergleich zu jenen, die von einem/einer Endoskopiker*in mit einer ADR $\geq 20\%$ untersucht wurden. Die Ergebnisse unterstreichen die Wichtigkeit einer adäquaten ADR. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die Nachsorgeintervalle nach Koloskopie die ADR des/der

Zur Person



Dr.ⁱⁿ Elisabeth Waldmann, PhD

Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie
Universitätsklinik für Innere Medizin III
Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18-20
1090 Wien
E-Mail: elisabeth.waldmann@meduniwien.ac.at

Endoskopiker*in zusätzlich zu den Charakteristika abgetragener Adenome berücksichtigen sollte [9].

Diese Empfehlung wird durch Daten aus Polen unterstützt. Diese haben gezeigt, dass das Risiko für Niedrig-Risiko-Patient*innen, die von einem/einer Endoskopiker*in mit einer ADR < 20 % untersucht wurden, nach 10 Jahren ein kolorektales Karzinom zu entwickeln, vergleichbar war zu dem Risiko von Hoch-Risiko-Patient*innen, die von einem/einer Endoskopiker*in mit einer ADR \geq 20 % untersucht wurden [10].

Effekt der COVID 19-Pandemie auf die Vorsorgekoloskopie in Österreich

Um den ersten Lock down im März 2020 kam es im Zeitraum zwischen 1. März und 1. September 2020 zu einem Rückgang der Vorsorgekoloskopien im Rahmen des „Qualitätszertifikat Darmkrebsvorsorge“ von bis zu 90 % im Vergleich zum selben Zeitraum 2019. 2020 wurden 3.562 nicht-fortgeschrittene Adenome (vs. 4.498 im Jahr 2019, $p < 0,001$), 919 fortgeschrittene Adenome (vs. 1.317 2019, $p = 0,2$) und 106 kolorektale Karzinome (vs. 140 2019, $p = 0,9$) entdeckt. Bei einer Transitionsrate von

4 % für nicht-fortgeschrittene in fortgeschrittene Adenome und einer Rate von 3,1 % von fortgeschrittenen Adenomen in Karzinome [11], bedeutet das, dass 33 kolorektale Karzinome im Untersuchungszeitraum potentiell verhindert wurden, im Vergleich zu 46 im selben Zeitraum 2019 [12].

Die „versäumten“ Untersuchungen sollten zeitnahe nachgeholt werden, was zu einer (vorübergehenden) Überlastung der Endoskopie-Kapazitäten führen kann. In der USA wurde teilweise von Koloskopie-Screening auf FIT- bzw. Stuhl-DNA-Tests umgestellt, in den Niederlanden wurde das FIT-Screening für einige Wochen komplett ausgesetzt, in Australien wurden ausschließliche die geplanten Polypektomie von Polypen > 20 mm großer Polypen durchgeführt.

Unabhängig davon, welche Strategie im Lock down gewählt wurde, wird die Aufarbeitung der verpassten Untersuchungen eine Herausforderung in der Zukunft. ■

LITERATUR

1. Hassan C, Antonelli G, Dumonceau JM, et al (2020) Post-polypectomy colonoscopy surveillance: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2020. *Endoscopy* 52:687-700.
2. Waldmann E, Kammerlander A, Gessl I, et al (2021) New risk stratification after colorectal polypectomy reduces burden of surveillance

without increasing mortality. *United European Gastroenterol J* 2021 Aug 3. doi: 10.1002/ueg2.12119. Epub ahead of print.

3. Click B, Pinsky PF, Hickey T, et al (2018) Association of Colonoscopy Adenoma Findings With Long-term Colorectal Cancer Incidence. *JAMA* 319:2021-2031.
4. He X, Hang D, Wu K, et al (2020) Long-term Risk of Colorectal Cancer After Removal of Conventional Adenomas and Serrated Polyps. *Gastroenterology* 158:852-861 e4.
5. Holme O, Bretthauer M, Eide TJ, et al (2015) Long-term risk of colorectal cancer in individuals with serrated polyps. *Gut* 64:929-936.
6. Lee JK, Jensen CD, Levin TR, et al (2020) Long-term Risk of Colorectal Cancer and Related Death After Adenoma Removal in a Large, Community-based Population. *Gastroenterology* 158:884-894 e5.
7. Pilonis ND, Bugajski M, Wieszczy P, et al (2020) Long-Term Colorectal Cancer Incidence and Mortality After a Single Negative Screening Colonoscopy. *Ann Intern Med* 173:81-91.
8. May FP, Shaikat A (2021) Time to add the “Q” (quality) factor to postpolypectomy surveillance? *Gastroenterology* 160:1007-1009.
9. Waldmann E, Penz D, Sinkovec H, et al (2021) Interval cancer after colonoscopy in the Austrian National Screening Programme: influence of physician and patient factors. *Gut* 70:1309-1317.
10. Wieszczy P, Waldmann E, Loberg M, et al (2021) Colonoscopist performance quality and colorectal cancer risk after adenoma removal to stratify surveillance: Two national observational studies. *Gastroenterology* 160:1067-1074.
11. Brenner H, Altenhofen L, Stock C et al (2013) Natural history of colorectal adenomas: birth cohort analysis among 3.6 million participants of screening colonoscopy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 22:1043-1051.
12. Hinterberger A, Jiricka L, Waldmann E, et al (2021) Impact of restrictions due to COVID-19 on a quality assured screening colonoscopy program. *Endosc Int Open* 09:E1-E6.

Rafael Paternostro und Michael Trauner, Wien

NASH ohne Diabetes – medikamentöse Therapieoptionen?

Fibroseregession als vorrangiges hepatologisches Therapieziel

Die Prävalenz der nicht-alkoholische Fettleber (NAFLD), mit der nicht-alkoholischen Steatohepatitis (NASH) als progressive Variante des Erkrankungsspektrums, hat in den letzten Jahren signifikant zugenommen und liegt je nach Weltregion zwischen 23 und 32 % [1]. Risikofaktoren für die Entwicklung einer NAFLD bzw. NASH sind vor allem die metabolischen Komorbiditäten der Patienten, vordergründig Adipositas und Diabetes mellitus (DM) [2]. Obwohl der DM ein eindeutiger Risikofaktor für die Entstehung einer NAFLD ist und Patienten mit DM eine höhere Prävalenz von NASH, fortgeschrittener Fibrose und

Zirrhose haben, gibt es Patienten, die eine NASH entwickeln ohne bis dahin an DM erkrankt zu sein [3]. Umgekehrt dürfte das Vorliegen einer NAFLD per se ein Risikofaktor für die Entstehung eines DM sein [4]. Unter anderem dürfte eine bereits erhöhte Insulinresistenz (IR) bei diesen Patienten vorliegen, die wiederum eine vermehrte Insulinsekretion aus den B-Zellen des Pankreas verursacht und so zur Entstehung eines DM führt [3]. Die Prävalenz der Patienten mit NASH ohne (!) Diabetes dürfte im Stadium der fortgeschrittenen Fibrose (\geq F3) bzw. Zirrhose (F4) immerhin zwischen 33 % [5, 6] und 38 % [7] liegen.

Therapieziele

Letztendlich gibt es aus hepatologischer Sicht drei primäre Therapieziele, die bei Patienten mit NAFLD/NASH bedacht werden sollten: 1. die Resolution der NASH, 2. das Verhindern des Fortschreitens bzw. die potentielle Regression der Fibrose und 3. die Prävention und Therapie der Komplikationen einer fortgeschrittenen chronischen Lebererkrankung (hepatozelluläres Karzinom, Komplikationen der portalen Hypertension). Es scheint vor allem die Fibrose der primäre Treiber von hepatologischer Morbidität und Mortali-

tät zu sein und sollte somit hier als das vorrangige hepatologische Therapieziel (Stichwort: Fibroseregression) gesehen werden [8, 9].

Zusätzlich gilt es die Gesamtmortalität, insbesondere die durch NAFLD/NASH aggravierte kardiometabolische Mortalität, zu reduzieren bzw. durch die NASH Therapien zumindest nicht negativ zu beeinflussen (z. B. Lipidprofil der Patienten). Von den aktuellen EASL NAFLD Leitlinien [10] wird prinzipiell eine pharmakologische Therapie nur für Patienten mit NASH und hier vor allem bei denjenigen mit zumindest signifikanter Fibrose (\geq F2) empfohlen. Wichtig zu erwähnen ist, dass als Basis jeder pharmakologischen Therapie die „Lifestyle Faktoren“, also u. a. Ernährung, sportliche Aktivität und Gewichtsreduktion, adäquat „therapiert“ werden müssen (Stichwort: Ernährungsberatung, Trainingsplan, Gewichtsziele). Konkret sind für Patienten mit NASH ohne DM die medikamentöse Therapien limitiert: Die einzigen von den aktuellen Leitlinien der EASL bzw. AASLD [11] empfohlenen Optionen sind Vitamin E und Pioglitazon, letzteres jedoch vor allem für Patienten mit NASH und DM. In den letzten Jahren wurden zahlreiche Studien zu Präparaten, die sowohl anti-diabetische als auch nicht-anti-diabetische Therapieansätze haben, publiziert, allerdings haben diese noch nicht in zugelassenen Medikamenten für NAFLD/NASH resultiert.

Nicht-anti-diabetisch wirksame Medikamente

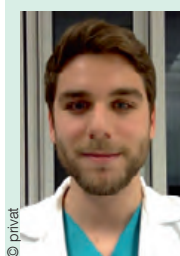
Vitamin E zeigte in der PIVENS Studie [12] eine signifikante Verbesserung der Histologie bei Patienten mit NASH ohne DM (Vitamin E Dosis: 800 IE 1x/Tag), allerdings ohne Verbesserung des Fibrosegrades. Dennoch konnte eine rezente (nicht randomisierte) Studie zeigen, dass bei Patienten mit NASH und fortgeschrittener Fibrose (\geq F3) die Gabe von Vitamin E (800 IE/Tag) mit einer signifikanten Risikoreduktion für Tod, Transplantation oder hepatische Dekompensation einherging [6]. Bei Erwägung einer Vitamin E Therapie sollten mit den Patienten auch mögliche seltene, aber doch vorhandene Nebenwirkungen (Prostatakrebs, hämorrhagischer Insult, erhöhte Gesamtmortalität in einigen nicht-hepatologischen Studien) diskutiert werden.

Ebenfalls aus der primär „nicht-anti-diabetischen Richtung“ stammen Gallensäuren Kernrezeptor/Farnesoid X Rezeptor (FXR) Liganden. Hier konnte in der

FLINT Studie [13] der steroidale FXR Ligand Obeticholsäure in einer Dosis von 25 mg/Tag eine signifikante Verbesserung der Histologie verglichen mit Placebo (45 % vs. 21 %) zeigen. Ebenso konnte eine signifikante Verbesserung des Fibrosegrades erreicht werden (35 % Obeticholsäure vs. 19 % Placebo). Etwas weniger als 50 % der eingeschlossenen Patienten hatten keinen DM. Eine 2019 publizierte Interimsanalyse der REGENERATE Studie [14] konnte ebenso eine signifikante Verbesserung des Fibrosegrades (um zumindest \geq 1) zeigen, mit einer eindeutigen Dosis-/Wirkungsbeziehung, da in 18 % mit 10 mg vs. 23 % mit 25 mg Tagesdosis Obeticholsäure das Studienziel erreicht wurde. Signifikant bessere NASH Resolutionsraten zwischen den Gruppen konnten allerdings nicht gezeigt werden. Auch in der REGENERATE Studie hatten um die 45 % der eingeschlossenen Patienten keinen DM. Interessanterweise konnte in beiden Studien eine Gewichtsreduktion im Behandlungsarm gezeigt werden, diese wurde allerdings in der REGENERATE Studie auch (in geringerem Ausmaß) für die Placebo Gruppe beobachtet. Die häufigste Nebenwirkung sowohl in der FLINT als auch REGENERATE Studie war Juckreiz. Zusätzlich wurde ein negativer Einfluss auf das Lipidprofil (HDL Abfall, LDL Anstieg) gesehen. In der FLINT Studie wurde außerdem eine Verschlechterung der Insulinresistenz (gemessen via HOMA-IR) im Behandlungsarm beobachtet, diese besserte sich allerdings, sobald

die Behandlung beendet wurde. Konträr dazu zeigen etwas ältere Daten eine Verbesserung der Insulinsensitivität bei Patienten mit NAFLD und DM, die mit Obeticholsäure behandelt wurden [15]. Die Ergebnisse für die Monotherapie mit dem nicht-steroidalen FXR Agonist Cilofexor (ATLAS Studie) waren eher enttäuschend, hier wurde in einer großen Phase-II-Studie der primäre Endpunkt (Verbesserung der Fibrose um \geq 1 Grad ohne Verschlechterung der NASH) nicht erreicht [16]. Im Rahmen der ATLAS Studie [16] wurde auch die Kombination eines nicht-steroidalen FXR Agonisten mit einem Lipogenese-Hemmer (Firsocostat) untersucht und konnte zwar keine Verbesserung der Fibrose, allerdings eine signifikante Verbesserung der NASH zeigen. Neueste Daten zeigen allerdings, dass die intestinale Lipidabsorption durch nicht-steroidale als auch steroidale FXR Agonisten signifikant reduziert wird und so möglicherweise doch ein protektiver Effekt auf den Verlauf einer NAFLD bestehen könnte [17]. Allerdings zeigte auch die FLIGHT-FXR Studie (Präparat: Tropifexor) nach 48 Wochen keine Verbesserung der NASH bzw. Fibrose [18]. Der Einsatz von UDCA wird bei NAFLD /NASH nicht mehr empfohlen, erste Daten mit der Seitenketten-verkürzten norUDCA sind vielversprechend. Kürzlich publizierte Daten mit einem Analogon des FXR-regulierten Fibroblast Growth Factor 19 (FGF19) Aldafermin bei Patienten mit NASH und Fibrosegrad 2 oder 3 zeigten zwar eine Verbesserung der

Zur Person



Dr. Rafael Paternostro

Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie
Universitätsklinik für Innere Medizin III
Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18-20
1090 Wien
E-Mail: rafael.paternostro@meduniwien.ac.at

Zur Person



Univ.-Prof. Dr. Michael Trauner

Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie
Universitätsklinik für Innere Medizin III
Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18-20
1090 Wien
E-Mail: michael.trauner@meduniwien.ac.at

Lebersteatose, jedoch konnte der Endpunkt bezüglich Fibroseverbesserung bzw. NASH Resolution über 6 Monate noch nicht erreicht werden [19].

Neben FXR sind noch andere Kern(hormon)rezeptoren wie PPAR von Interesse: Der PPAR α/δ Agonist Elafibranor konnte in der Phase-III-RESOLVE-IT-Studie den primären Endpunkt der NASH Resolution letztendlich nicht erreichen [20]. Die Ergebnisse mit dem reinen PPAR δ Agonisten Seladelpar haben keine Verbesserung des Fettgehaltes gezeigt, während die ersten Ergebnisse mit dem PPAR α/γ Agonisten Saroglitazar und panPPAR Agonisten Lanifibranor aus hepatologischer Sicht (inkl. positiver Effekte auf das Lipidprofil) durchaus vielversprechend waren. Lanifibranor erreichte in einer rezenten Phase-II-Studie über 6 Monaten neben einer laborchemischen Besserung eine signifikant höhere Rate an NASH Resolution und Fibroseregression [21].

Der selektive Thyroid Hormon Rezeptor-B (THRb) Agonist Resmetirom konnte in einer Phase-II-Studie eine signifikante Reduktion der Lebersteatose bei günstigen Effekten auf das Lipidprofil zeigen [22], eine große Phase-III-Studie (MAESTRO NASH) ist im Laufen.

Letztendlich dürften auch Statine vor allem bei Patienten mit ausgeprägter Dyslipidämie bzw. auch, entgegen früherer Meinungen, bei denjenigen mit fortgeschrittener Lebererkrankung (\geq F3) eine gute Therapieoption sein, da hier zuletzt vermehrt Daten über den positiven Effekt der Statintherapie auf Komplikationen der portalen Hypertension bzw. Mortalität publiziert wurden [23, 24].

Anti-Diabetika

Der PPAR- γ Ligand Pioglitazon verfehlte zwar das festgelegte Signifikanz-Level von $p = 0,025$ in der PIVENS Studie [12] (da die Studie über 3 Arme randomisiert war, wurde dieses so niedrig angesetzt), zeigte allerdings trotzdem eine statistisch signifikante ($p = 0,04$) Verbesserung der Histologie in 34 % der Patienten verglichen mit nur 19 % der Patienten in der Placebo Gruppe (Dosis 30 mg/Tag). Allerdings konnte auch mit Pioglitazon keine Verbesserung des Fibrosestadiums erreicht werden. In einer 2018 publizierten Studie konnten Brill et al. zeigen, dass Pioglitazon in einer Dosis von 45 mg/Tag (und somit höher als im PIVENS Trial) sowohl bei Patienten mit DM als auch mit Prä-Diabetes eine Verbesserung der Histologie in 48 % bzw. 44 % erreichen konnte [25] – eine sig-

nifikante Reduktion des Fibrosegrades wurde allerdings nur bei Patienten mit DM gesehen. Somit dürfte Pioglitazon vor allem für NASH Patienten mit DM und diejenigen ohne DM mit jedoch prä-diabetischen Blutzuckerprofilen geeignet sein.

In einer kürzlich publizierten Studie zum Glucagon-like Peptid 1 (GLP1) Agonisten Semaglutide [26] konnte in einer Kohorte von 320 Patienten mit NASH und Fibrosegrad 1, 2 oder 3 eine signifikant höhere Rate an NASH Resolution in der Behandlungsgruppe gezeigt werden, allerdings wurde auch in dieser Studie keine signifikante Verbesserung des Fibrosegrades gesehen – 38 % der eingeschlossenen Patienten hatten keinen DM.

Letztendlich dürfte der Effekt der GLP1-Agonisten in der Behandlung der NAFLD vor allem in der NASH Resolution liegen und weniger in der Verbesserung des Fibrosegrades, wie eine rezente Meta-Analyse aus 11 RCTs zeigte [27]. Erste Daten weisen auch auf positive Effekte von dualen GLP-1/ Glucagone oder GIP Rezeptor Liganden hin.

Das breit angewendete orale Antidiabetikum Metformin zeigte zwar in Studien keine Effektivität auf die NASH per se, allerdings gibt es immer mehr Daten, die eine protektiven Effekt im Hinblick auf HCC Entstehung, Komplikationen der portalen Hypertension und Mortalität zeigen [28-31]. Rezente Studien mit SGLT2i zeigten eine Verbesserung der Transaminasen und der Bildgebung (MRI-PDF) [32], mehr Daten sind hier allerdings notwendig, um vor allem einen Einsatz bei Patienten mit NASH ohne DM zu rechtfertigen.

Fazit

In Zusammenschau der aktuellen Literatur gibt es einige Präparate, die als mögliche Therapieoptionen für Patienten mit NASH, sowohl mit als auch ohne Diabetes mellitus, in Frage kommen. Aufgrund der in den meisten Fällen zugrundeliegenden Insulinresistenz haben „antidiabetische“ Medikamente auch bei Patienten mit NASH ohne manifesten Diabetes ein großes therapeutisches Potential, wobei derzeit laut Guidelines nur Pioglitazon außerhalb von Studien in Frage kommt [11]. Auch laufen aktuell Studien, die Kombinationen von antidiabetischen, FXR-Liganden bzw. anti-entzündlichen Strategien untersuchen (u. a. ATLAS Studie, CONTROL Studie) und zunehmend in Phase-IIb-Studien vielversprechende Resultate zeigten [33].

Nach multiplen frustrierten Phase-IIb/III-Studien mit direkten anti-inflammatorischen und anti-fibrotischen Ansätzen der letzten Jahre (u. a. STELLAR Studien mit Selonsertib [34], CENTAUR Studie mit Cenicriviroc [35]) bleibt jedoch abzuwarten, welches dieser Präparate letztendlich den durchschlagenden therapeutischen Effekt erzielen wird und somit der breiten „Basis“ der Patienten mit NAFLD angeboten werden kann. ■

LITERATUR

1. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, et al (2018) Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 15:11-20.
2. Powell EE, Wong VW, Rinella M (2021) Non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet* 397(10290):2212-2224.
3. Gastaldello A, Cusi K (2019) From NASH to diabetes and from diabetes to NASH: Mechanisms and treatment options. *JHEP Rep* 1:312-328.
4. Mantovani A, Petracca G, Beatrice G, et al (2021) Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident diabetes mellitus: an updated meta-analysis of 501 022 adult individuals. *Gut* 70:962-969.
5. Vilar-Gomez E, Calzadilla-Bertot L, Wai-Sun Wong V, et al (2018) Fibrosis Severity as a Determinant of Cause-Specific Mortality in Patients With Advanced Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Multi-National Cohort Study. *Gastroenterology* 155:443-457.e17.
6. Vilar-Gomez E, Vuppalanchi R, Gawrieh S, et al (2020) Vitamin E Improves Transplant-Free Survival and Hepatic Decompensation Among Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis and Advanced Fibrosis. *Hepatology* 71:495-509.
7. Paternostro R, Kwanten WJ. Unpublished Data – Submitted 2021.
8. Hagstrom H, Nasr P, Ekstedt M, et al (2017) Fibrosis stage but not NASH predicts mortality and time to development of severe liver disease in biopsy-proven NAFLD. *J Hepatol* 67:1265-1273.
9. Dulai PS, Singh S, Patel J, et al (2017) Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 65:1557-1565.
10. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO) (2016) EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 64:1388-1402.
11. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al (2018) The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 67:328-357.
12. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al (2010) Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 362:1675-1685.
13. Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, et al (2015) Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 385:956-965.
14. Younossi ZM, Ratziv V, Loomba R, et al (2019) Obeticholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: interim analysis from a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 394:2184-2196.

- 15. Mudaliar S, Henry RR, Sanyal AJ, et al (2013)** Efficacy and safety of the farnesoid X receptor agonist obeticholic acid in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 145:574-582.e1.
- 16. Loomba R, Noureddin M, Kowdley KV, et al (2021)** Combination Therapies Including Clotefoxor and Firsocostat for Bridging Fibrosis and Cirrhosis Attributable to NASH. *Hepatology* 73:625-643.
- 17. Clifford BL, Sedgeman LR, Williams KJ, et al (2021)** FXR activation protects against NAFLD via bile-acid-dependent reductions in lipid absorption. *Cell Metab* 33:1671-1684.e4.
- 18. Lucas K, Lopez P, Lawitz E, et al (2020)** Safety and efficacy of tropifexor in patients with fibrotic nonalcoholic steatohepatitis: 48-week results from part c of the phase 2 flight-fxr study. *Hepatology* 72:101A-102A.
- 19. Harrison SA, Neff G, Guy CD, et al (2021)** Efficacy and Safety of Aldafermin, an Engineered FGF19 Analog, in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology* 160:219-231.e1.
- 20. Harrison SA, Ratziu V, Bedossa P, et al (2020)** RESOLVE-IT Phase 3 of Elafibranor in NASH: Final Results of the Week 72 Interim Surrogate Efficacy Analysis. *Hepatology* 72:LP23.
- 21. Francque S, Bedossa P, Ratziu V, et al (2020)** The PanPPAR agonist lanifibranor induces both resolution of NASH and regression of fibrosis after 24 weeks of treatment in non-cirrhotic NASH: results of the NATIVE Phase 2b trial. *Hepatology* 72:9A-11A.
- 22. Harrison SA, Bashir MR, Guy CD, et al (2019)** Resmetirom (MGL-3196) for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 394:2012-2024.
- 23. Abinales JG, Villanueva C, Aracil C, et al (2016)** Addition of Simvastatin to Standard Therapy for the Prevention of Variceal Rebleeding Does Not Reduce Rebleeding but Increases Survival in Patients With Cirrhosis. *Gastroenterology* 150:1160-1170.e3.
- 24. Kim RG, Loomba R, Prokop LJ, et al (2017)** Statin Use and Risk of Cirrhosis and Related Complications in Patients With Chronic Liver Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 15:1521-1530.e8.
- 25. Bril F, Kalavalapalli S, Clark VC, et al (2018)** Response to Pioglitazone in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis With vs Without Type 2 Diabetes. *Clin Gastroenterol Hepatol* 16:558-566.e2.
- 26. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, et al (2021)** A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med* 384:1113-1124.
- 27. Mantovani A, Petracca G, Beatrice G, et al (2021)** Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists for Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis: An Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Metabolites* 11(2):73.
- 28. Zhou YY, Zhu GQ, Liu T, et al (2016)** Systematic Review with Network Meta-Analysis: Antidiabetic Medication and Risk of Hepatocellular Carcinoma. *Sci Rep* 6:33743.
- 29. Kaplan DE, Serper M, John BV, et al (2020)** Effects of Metformin Exposure on Survival in a Large National Cohort of Patients With Diabetes and Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* S1542-3565(20)31135-31136.
- 30. Schulte L, Scheiner B, Voigtländer T, et al (2019)** Treatment with metformin is associated with a prolonged survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 39:714-726.
- 31. Vilar-Gomez E, Vuppalanchi R, Desai AP, et al (2019)** Long-term metformin use may improve clinical outcomes in diabetic patients with non-alcoholic steatohepatitis and bridging fibrosis or compensated cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 50:317-328.
- 32. Hsiang JC, Wong VW (2020)** SGLT2 Inhibitors in Liver Patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 18:2168-2172.e2.
- 33. Dufour JF, Caussy C, Loomba R (2020)** Combination therapy for non-alcoholic steatohepatitis: rationale, opportunities and challenges. *Gut* 69:1877-1884.
- 34. Harrison SA, Wong VW, Okanoue T, et al (2020)** Selonsertib for patients with bridging fibrosis or compensated cirrhosis due to NASH: Results from randomized phase III STELLAR trials. *J Hepatol* 73:26-39.
- 35. Ratziu V, Sanyal A, Harrison SA, et al (2020)** Cenicriviroc Treatment for Adults With Nonalcoholic Steatohepatitis and Fibrosis: Final Analysis of the Phase 2b CENTAUR Study. *Hepatology* 72:892-905.

Thomas Reiberger, Wien

Prognose bei chronischen Lebererkrankungen

Neue nicht invasive Methoden gewinnen an Bedeutung

Die Prognose von chronischen Lebererkrankungen ist von folgenden Hauptfaktoren abhängig: 1. Aktivität bzw. Therapieansprechen der Leber-Grunderkrankung, 2. Ausmaß der portalen Hypertension (PH) bzw. Auftreten von PH-assoziierten Komplikationen und 3. Schwere der Leberdysfunktion

Die COVID-19 Pandemie hat es sehr deutlich gemacht, dass diese 3 Faktoren eine wichtige Rolle bei der Prognose von Lebererkrankungen spielen: Somit waren Patienten mit aktiver Lebererkrankung (z. B. fortgeführtem Alkohol-Abusus; Bilal B, *Med Hypotheses* 2020), Patienten mit Varizenblutungen/Aszites (Risikofaktor PH; Qi X, *Gut* 2021) und mit dekompensierter Lebererkrankung (Kim D, *CGH* 2021) (Risikofaktor MELD oder Child-Pugh Stadium) sowohl Risikopatienten für

eine SARS-CoV-2 Infektion und zeigten auch eine höhere Mortalität.

Einschätzung der Aktivität der Leber-Grunderkrankung

Um die Aktivität bzw. das Therapieansprechen der Lebergrunderkrankung korrekt einschätzen zu können, muss erstmals eine korrekte Diagnose gestellt werden. Während das in manchen Fällen einfach ist (z. B. Hepatitis-B Infektion durch Nadelstichverletzung bei einer zuvor Leber-gesunden Person), kann das in manchen Fällen auch schwierig sein (z. B. autoimmune Lebererkrankung mit Overlap-Syndrom oder Fettleber kombiniert mit medikamentös-toxischem Leberschaden: NAFLD + DILI). Grundsätzlich kann man die Höhe der Transaminasen als gu-

ten Parameter für die Beurteilung der Aktivität der Lebergrunderkrankung heranziehen, daher definiert sich auch z. B. die „Remission der Autoimmunhepatitis (AIH)“ auch über eine Normalisierung der AST/ALT Werte (in Kombination mit normalen Immunglobulinwerten), ein Ansprechen auf Ursodeoxycholsäure (UDCA) Therapie bei Primär Biliärer Cholangitis (PBC) durch ein Absinken der Alkalischen Phosphatase (ALP, in Kombination mit normalem Bilirubin) und das Stadium der „inaktiven“ Hepatitis B Virus (HBV) Infektion unter anderem über persistierend normale Transaminasen (hier wird auch der Begriff PNALT für „persisting normal ALT“ verwendet). Dieser Aspekt ist für viele Ärzte bei der Behandlung von Patienten OHNE Leberzirrhose klar und wird auch weitgehend so praktiziert,

es muss jedoch betont werden, dass die Höhe der Transaminasen auch bei Patienten mit Leberzirrhose sehr wichtig ist, weil es – entgegen einer oft noch immer propagierten Lehrmeinung – auch zu einer Verbesserung der Zirrhose und in manchen Fällen sogar zur einer Regression der Leberzirrhose kommen kann. Daher ist die Höhe der hepatozellulären Transaminasen (AST/ALT) und der Cholestase-Parameter (ALP/GGT) auch bei fortgeschrittener Leberfibrose/Leberzirrhose ein Prognose-relevanter Parameter. Eine Regression der Zirrhose bei erfolgreich behandelter Hepatitis B (Marcellin P, Lancet 2013) oder Verbesserung der portalen Hypertension bei Hepatitis C (Mandorfer M, J Hepatol 2016) ist durchaus möglich.

Von der histologischen Diagnose einer Leberzirrhose zur nicht-invasiven Definition einer fortgeschrittenen Lebererkrankung (ACLD)

Früher wurde die Diagnose einer Zirrhose entweder durch eine Leberbiopsie gestellt (klassischerweise bei Hepatitis C) oder wenn bei einer Gastroskopie Ösophagusvarizen (als PH und somit als Zirrhose-Zeichen) erkennbar waren. Vor allem durch den Einsatz von nicht-invasiven Elastographieverfahren (wie z. B. der transienten Elastographie: Fibroscan oder der Scherwellen-Elastographie in Ultraschall-Geräten: ARFI, Elast-PQ/Elast-Q) und die Erkenntnis, dass die Fibrosierung und damit das Entstehen einer „histologischen Zirrhose“ ein hoch-dynamischer Vorgang und auch reversibel ist, sollte man dazu übergehen, statt von einer Leberzirrhose zu sprechen, die Diagnose einer fortgeschrittenen Lebererkrankung (ACLD: advanced chronic liver disease) zu benutzen. Von der ACLD grenzt sich die (nicht-fortgeschrittene) chronische Lebererkrankung (CLD) ab. Nachdem ACLD synonym zum Begriff Leberzirrhose verwendet werden kann/soll, wird auch die

kompensierte ACLD (cACLD: ohne Symptome/Komplikationen einer PH) von der dekompenzierten ACLD (dACLD: mit Symptomen/Komplikationen einer PH) unterschieden. Nachdem sich die dACLD leicht durch das (frühere) Auftreten von PH-Komplikationen (zumeist Aszites, aber auch Varizenblutung, Ikterus, hepatische Enzephalopathie) definiert, gilt es die CLD von der cACLD zu unterscheiden, hierzu wird als Screening-Test aktuell die transiente Elastographie (Fibroscan) empfohlen, wobei Patienten mit CLD, die an 2 unterschiedlichen Tagen nüchtern gemessene Lebersteifigkeitswerte von ≥ 10 kPa (cACLD wahrscheinlich) bis ≥ 15 kPa (cACLD bestätigt) zeigen, eine deutlich schlechtere Prognose haben (De Franchis, J Hepatol 2015; Reiberger T, WiKliWo 2017). Eine cACLD sollte dann durch (a) eine Leberbiopsie mit F3/F4, (b) eine Gastroskopie, die Ösophagus/Fundusvarizen zeigt, oder (c) eine Lebervenendruckmessung mit einem hepatovenösen Druckgradienten (HVPG) von ≥ 6 mmHg bestätigt werden. Somit ist die Leber-Elastographie ein weiterer wichtiger Prognoseparameter, da man so Patienten mit chronischen Lebererkrankungen (CLD) mit guter Prognose (< 10 kPa) von cACLD Patienten mit moderater Prognose (≥ 10 – 15 kPa) unterscheiden kann, und letztendlich dann durch die Klinik (Dekompensationszeichen) auch von dACLD Patienten mit schlechter Prognose unterscheiden kann.

Prognostische Beurteilung der Portalen Hypertension (PH) und assoziierter Komplikationen

Patienten, die aktuell PH-assoziierte Komplikationen aufweisen (bzw. früher aufgewiesen haben), gelten als dekompenziert (dACLD). Innerhalb der Patienten mit cACLD ist das Entstehen einer PH (auch ohne Symptome) auch mit einer verschlechterten Prognose assoziiert, wobei hier der Grenzwert bei einem HVPG-Wert

von ≥ 10 mmHg für die Definition einer klinisch-signifikanten Portalen Hypertension (CSPH) also Prognose-relevant gilt. Wenn die CSPH-Diagnostik „nur“ mittels endoskopischen Varizenscreening erfolgt, vermindert sich die Sensitivität, da eine CSPH bereits vor dem Auftreten von Varizen vorliegen kann (nachdem sich Varizen nur durch eine CSPH getrieben ausbilden). Somit ist der diagnostischen Gold-Standard einer CSPH innerhalb der cACLD Patienten die HVPG-Messung. Erwähnenswert ist, dass aber gute nicht-invasive Selektionskriterien für Patienten mit hoher CSPH Vortestwahrscheinlichkeit existieren: So haben einerseits Patienten mit einer Lebersteifigkeitsmessung von > 20 – 25 kPa ein hohes Risiko für eine CSPH (Reiberger WiKliWo 2012), und umgekehrt muss aber bei Patienten, die sowohl eine Lebersteifigkeit von < 20 kPa und normale Thrombozytenzahlen (> 150 G/L) aufweisen, keine Gastroskopie durchgeführt werden, da bei diesen Patienten das Risiko für behandlungswürdige Varizen vernachlässigbar ist (De Franchis, J Hepatol 2015; Reiberger T, WiKliWo 2017).

Therapeutisch relevant ist die Diagnose einer CSPH (unabhängig vom Varizenstatus), nachdem eine rezente Studie bei cACLD Patienten mit CSPH durch eine nicht-selektive Betablockertherapie nicht nur ein vermindertes Auftreten von PH-Komplikationen, sondern auch einen Überlebensvorteil zeigen konnte (Villanueva Lancet 2019). Daher sollten alle Patienten mit einer CSPH, also einem HVPG ≥ 10 mmHg – auch wenn noch keine Varizen vorliegen – mit nicht-selektiven Betablockern (idealerweise bei Carvedilol 12,5 mg 1-0-0; Reiberger T, Gut 2013) behandelt werden.

Schwere der Leberdysfunktion – Entwicklung eines „chronischen Leberversagens“

Nachdem die Leber verschiedene lebenswichtige Aufgaben im Stoffwechsel, Entgiftung, Proteinsynthese, Gallensäure-Haushalt, Blutgerinnung, etc. hat, ist es gut nachvollziehbar, dass eine verminderte Leistung der Leber, also eine Leberdysfunktion mit einer schlechteren Prognose einhergeht. Traditionell werden hierzu die Laborparameter Bilirubin, Albumin und die Prothrombinzeit (PT, INR) herangezogen, und in Kombination mit klinischer Symptomatik (Aszites, Enzephalopathie) im Child-Pugh Score (A5–6, B7–9, C10–15) oder in Kombination mit dem Kreatinin

Zur Person



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

und Natrium im MELD verwendet, um die Prognose von Patienten abzubilden. Generell gilt, dass bei Patienten mit Child-B (mit Aszites) oder einem MELD von > 15 die mittelfristige Sterblichkeitsrate so hoch liegt, dass eine Lebertransplantation angedacht werden sollte, nachdem der Benefit in Bezug auf Überlebenszeit das Operationsrisiko und das Risiko der Transplant/Immunsuppressions-assoziierten Komplikationen übersteigt. Trotzdem gibt es andererseits auch Patienten, bei denen aufgrund von anderen Situationen/Erkrankungen (z. B. HCC oder Therapie-refraktärer Pruritus) eine Lebertransplantation auch bei Child-A oder MELD < 15 indiziert ist, aber auch Patienten, die mit Child-C oder sehr hohen MELD-Werten keine guten Transplantkandidaten sind (z. B. weil eine ausgeprägte Sarkopenie oder eine fortgeschrittene maligne Erkrankung vorliegt und dadurch das Mortalitätsrisiko per se und auch nach der Transplant zu hoch liegt).

Die prognostische Wertigkeit des Child-Pugh Scores wird durch den Therapie-Algorithmus beim präemptiven TIPS (indiziert bei allen Varizenblutungen mit einem Child C10–C13) und zahlreiche Medikamentenkontraindikationen bei Leberdysfunktion (zumeist Child-B/C) unterstrichen. Der MELD-Score wird weltweit zur Reihung der Patienten auf der Lebertransplant-Warteliste verwendet.

Neue Biomarker

Neben den gut etablierten Parametern bzw. Untersuchungen (Transaminasen, HVPG-Messung/Gastroskopie, Bilirubin/Albumin/PT-INR im Child-Score) hat sich die Elastographie über ihre Wertigkeit zur cACLD und nicht-invasive PH Diagnose hinaus als prognostisch wertvoller Biomarker etabliert. Neben der transienten Elastographie (Fibroscan) werden zunehmend in herkömmlichen Ultraschall-Geräten eingebaute Scherwellenverfahren eingesetzt. Während die cACLD-Cut-Offs ($\geq 10\text{--}15$ kPa) und die CSPH-Cut-Offs ($\geq 20\text{--}25$ kPa) prognostisch wichtige „binäre“ Grenzwerte darstellen, etabliert sich zunehmend im klinischen Alltag die Dynamik der Lebersteifigkeit über die Zeit

(z. B. unter UDCA Therapie bei PBC, oder nach HepC Ausheilung; Hagan, 2015, Exp Rev Gastroenterol Hepatol) zu monitoren, nachdem Patienten mit höheren Lebersteifigkeitswerten, die sich aber kontinuierlich verbessern (z. B. 2015 68 kPa, 2017: 53 kPa, 2020: 31 kPa) durchaus eine bessere Prognose haben können als Patienten, die zwar eine niedrigere Absolut-Lebersteifigkeit aufweisen, die sich aber kontinuierlich verschlechtert (z. B. 2015: 6 kPa, 2017: 14 kPa, 2020: 29 kPa).

Funktionelle Bildgebungen (wie z. B. Kontrastmittel-Dynamik-Verhalten im MRT) und weiterführende Auswertungen von Bilddaten teilweise auch durch künstliche Intelligenz (AI)-gestützte automatisierte Softwarepakete (Stichwort: Radiomics) werden zukünftig einen steigenden Stellenwert nicht nur in der Diagnostik, sondern auch in der Prognose-Bewertung bei Patienten mit Lebererkrankungen einnehmen. Ein Beispiel einer Prognose-relevanten Bildgebung ist der „Funktionelle Leber-Imaging Score“ (FLIS), der über die Dynamik eines speziellen MRT-Kontrastmittels die Leberperfusion, die hepatozytenspezifische Aufnahme und die Gallenexkretions-Kapazität der Leber misst und somit über alle Leberstadien hinweg (CLD – cACLD – dACLD) wichtige Auskünfte über Leberfunktion und damit Risikostratifizierung für Dekompensationsereignisse und Mortalität gibt (Bastati N, Radiology 2020).

Des Weiteren haben sich Biomarker, die pathophysiologisch-relevante Prozesse bei Lebererkrankungen abbilden, auch für die Prognose-Abschätzung bereits gut etabliert: Einerseits ist hier der von-Willebrand Faktor (vWF-Ag) als nicht-invasiver Marker für PH, aber auch für bakterielle Translokation und endotheliale Dysfunktion zu erwähnen (Mandorfer APT 2018), der zusätzlich zum MELD eine Wertigkeit zur Vorhersage der Mortalität auf der Lebertransplant-Warteliste hat (Starlinger, Hepatology 2020).

Weiters sind auch sogenannte „direkte“ Fibrose-Tests, die den aktiven Prozess der Fibrogenese bzw. des Matrix-Umbaus widerspiegeln, wie z. B. der Enhanced Liver Fibrosis (ELF) Score geeignet, um die Prognose von Patienten mit chronischen

Lebererkrankungen abzuschätzen (Are, CGH 2021; Mayo MJ, Hepatology 2008).

Zuletzt sind Biomarker für systemische Entzündung, wie zum Beispiel Plasmaspiegel von Interleukin-6 (IL-6), prädiktiv für das Auftreten von PH-assoziierten Komplikationen, Dekompensation und Mortalität (Costa, J Hepatol 2021).

Fazit

Am Beginn einer guten Prognose-Abschätzung für den individuellen Patienten steht die korrekte Diagnose der zugrundeliegenden Lebererkrankung, da nur so eine suffiziente Beurteilung der Aktivität der Lebererkrankung und somit des Therapie-Ansprechens erfolgen kann. Dafür spielen weiterhin die Höhe der Transaminasen (GOT/GPT und ALP/GGT) eine zentrale Rolle in der klinischen Praxis. Alle Patienten sollten bei Diagnosestellung aber auch im weiteren Verlauf regelmäßig auf das Vorhandensein einer fortgeschrittenen Leberfibrose (cACLD) – am besten mittels nicht-invasiver Elastographie (Grenzwert $\geq 10\text{--}15$ kPa) – untersucht werden. Ist eine cACLD bestätigt, sollte eine Diagnostik auf CSPH mittels Lebervenen-druckmessung (HVPG) oder zumindest mittels Gastroskopie (Varizenscreening) erfolgen. Bei dACLD (evident durch Aszites, Varizenblutung, Ikterus oder Enzephalopathie) oder bei MELD > 15 ist die Prognose bezüglich mittelfristigem Überleben zumeist soweit eingeschränkt, dass eine Evaluierung für eine Lebertransplantation erfolgen sollte.

Als vielversprechende und Prognose-relevante Biomarker werden Dynamiken in der Scherwellen-basierten Leberelastographie, funktioniellen Bildgebungsverfahren (z. B. FLIS-MRT) und „pathophysiologischen“ Serumparametern (z. B. vWF-Ag, ELF, IL-6) an Bedeutung gewinnen, da diese zusätzlich zu den Transaminasen und etablierten Child/MELD Scores wichtige Prognose-relevante Informationen transportieren, die das Patienten-Management in der klinischen Praxis beeinflussen können. ■

LITERATUR

Literatur beim Verfasser.

FACHKURZINFORMATION BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTEL: Pentasa retard 4 g – Granulat

Zusammensetzung: Jeder Beutel enthält 4 g Mesalazin (5-Aminosalicylsäure) sowie Ethylzellulose, Povidon. Anwendungsgebiete: Therapie der leichten bis mittelschweren Colitis ulcerosa und des Morbus Crohn. Pentasa wird angewendet bei Erwachsenen Gegenanzeigen: (1) Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff (Mesalazin), einen der sonstigen Bestandteile des Präparates oder Salicylate. (2) Schwere Leber- und/oder Nierenfunktionsstörungen. Pentasa 4 g ist bei Kleinkindern unter zwei Jahren kontraindiziert. Zulassungsinhaber: FERRING Arzneimittel Ges.m.b.H., 1100 Wien. Abgabe: Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu Dosierung, Nebenwirkungen, Wechselwirkungen, zur Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit und besondere Warnhinweise zur sicheren Anwendung sind der vollständigen Fachinformation zu entnehmen. Stand der Information: Dezember 2020.

Gestörtes intestinales Mikrobiom – gestörter Stoffwechsel?

Immer mehr Studien zeigen, dass das Darmmikrobiom eine bedeutende Rolle bei chronischen Erkrankungen wie Adipositas, Diabetes Mellitus Typ 2 oder dem Metabolischen Syndrom spielt. Eine positive Modulierung des intestinalen Mikrobioms bietet deshalb großes Potential in der diätetischen Therapie dieser Krankheiten.

Probiotika als Therapieoption für Typ-2-Diabetiker

Eine doppelblind randomisierte, placebo-kontrollierte klinische Studie belegt klar die positiven Effekte der Anwendung von OMNi-BiOTiC® *METAtox* für Patienten mit Diabetes Typ 2: Nach 12 Wochen zeigte sich bei jenen Personen, die das Probiotikum täglich eingenommen hatten, eine signifikante Verbesserung des Taille-Hüft-Verhältnisses (Waist-to-Hip-Ratio) und eine klinisch bedeutsame Verbesserung der Insulinresistenz. Darüber hinaus

zeigte sich in der Probiotika-Gruppe nach 3-monatiger Anwendung ein statistisch signifikant verringertes Level an zirkulierenden Triglyceriden und LDL-Cholesterin. Nach weiteren 3 Monaten probiotischer Intervention konnte eine klinisch relevante Reduktion mehrerer kardiometabolischer Parameter und Entzündungsmediatoren festgestellt werden, die nach den ersten 3 Monaten noch nicht verändert waren. Diese Ergebnisse heben die Behandlungszeit als entscheidende Variable im Einsatz qualitativ hochwertiger Probiotika hervor.

Neben Typ-2-Diabetikern haben insbesondere postmenopausale Frauen ein erhöhtes Risiko für Stoffwechselerkrankungen: Über 60 % dieser Frauen sind laut der Weltgesundheits-Organisation (WHO) übergewichtig oder adipös. Mit Adipositas verbundene Stoffwechselerkrankungen wie Insulin-Resistenz, chronische Entzündungen oder Hyperurikämie gehen mit

einem erhöhten Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen einher. Auch für diese Patientengruppe konnten im Rahmen einer randomisierten, placebokontrollierten Studie die Vorteile der Anwendung eines geeigneten Probiotikums eindeutig belegt werden: Bei jenen Personen, die 12 Wochen lang OMNi-BiOTiC® *METAtox* (10×10^9 Colony Forming Units / Tag) eingenommen hatten, waren unter anderem folgende Parameter klar reduziert:

- LPS (Lipopolysaccharid)-Level (20,14%)
- Triglyceride (7,05%)
- subkutanen Fett (22,91%)
- LDL (Low Density Lipoprotein; 3,99%)
- Glucose (7,92%)nsulin (22,4%)

Diese wissenschaftlichen Daten belegen eindeutig, dass Probiotika wie OMNi-BiOTiC® *METAtox* den gestörten Zucker- und Lipidstoffwechsel positiv beeinflussen und somit eine wertvolle diätetische Form der Therapie darstellen. ■



OMNi-BiOTiC® *METAtox*

- Einsatz zum Diätmanagement bei Störungen des Zucker- und Fettstoffwechsels von übergewichtigen Erwachsenen (z. B. Diabetes Typ 2)
- Enthält 9 wissenschaftlich erforschte Bakterienstämme, die eine Verbesserung der Blutfett-Werte (z. B. Cholesterin) sowie des Zuckerstoffwechsels herbeiführen
- Stärkt die Funktion der Darmbarriere
- Reduziert signifikant die Endotoxin-Belastung
- Frei von Allergenen (wie Gluten, Lactose etc.) und tierischem Eiweiß
- Geeignet für Vegetarier & Veganer, während Schwangerschaft & Stillzeit



Zucker- und Fettstoffwechsel im Griff

OMNi-BiOTiC® METAtox:
Speziell für übergewichtige Erwachsene
(z. B. Diabetes Typ 2) entwickelt.



Institut AllergoSan Pharmazeutische Produkte Forschungs- und Vertriebs GmbH
Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke (Bilanzierte Diät)

www.omni-biotic.com