Interdisziplinäres Management bei fortgeschrittener Leberzirrhose

Gesprächsleiter: Jörg Trojan (Frankfurt/M.)

Teilnehmer: Wolf O. Bechstein (Frankfurt/M.) Guido Gerken (Essen)
Peter Schirmacher (Heidelberg) Thomas Vogl (Frankfurt/M.)
Stefan Zeuzem (Frankfurt/M.)

Frage 1: Durch die Einführung der Triple-Therapie bei Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion werden wir zukünftig deutlich mehr Patienten heilen können und so die Progression der Lebererkrankung verhindern. Wie würden Sie heute Patienten mit HCV, die bereits eine Leberzirrhose entwickelt haben, behandeln? Gibt es Besonderheiten beim Einsatz von Proteaseinhibitoren bei dieser Patientengruppe?

Gerken: Durch die Zulassung neuer direkt antiviral wirksamer Medikamente wie Boceprevir und Telaprevir hat sich eine signifikante Besserung der Therapie der chronischen Hepatitis C erreichen lassen [1]. Dies gilt insbesondere für die HCV-Genotyp-1-Infektion, bei der sich das Therapieansprechen auf ca. 70–75% erhöht. Auch Patienten, die auf die bisherige Standardtherapie nicht angesprochen haben, erreichen durch die Triple-Therapie in Kombination mit Ribavirin und pegyliertem Interferon eine Verdopplung ihrer Therapiechancen. Dies gilt auch für Patienten, die eine HCV-assoziierte Leberzirrhose im Frühstadium mit noch guter Leberfunktion aufweisen (Child-A-Leberzirrhose). Der Einsatz dieser beiden neuen zusätzlichen Wirkstoffe muss jedoch anhand präziser Stoppkriterien hinsichtlich des Therapieerfolgs individuell gesteuert werden, um die Gefahren einer raschen Resistenzentwicklung zu vermeiden. Eine weitere Herausforderung stellt diese verbesserte Therapieform dadurch dar, dass ausgeprägte Nebenwirkungen wie Anämie, Geschmacksstörungen und Hautveränderungen beherrscht werden müssen. Abschließend bleibt festzuhalten, dass die zugelassenen NS3-Proteaseinhibitoren bisher nur signifikante Verbesserungen beim HCV-Genotyp 1 erbracht haben, während die Therapie der HCV-Genotypen 2–6 zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch keine wesentlichen Veränderungen der medikamentösen Therapie nach sich zieht.

Frage 2: Viele Patienten weisen eine Kontraindikation für eine Interferon-basierte Therapie auf oder haben in der Vergangenheit starke Nebenwirkungen unter Interferon entwickelt, sodass die Therapie abgebrochen werden musste. Wann sind Interferon-freie Therapien für die Behandlung der Hepatitis C zu erwarten?

Zeuzem: Erfreulicherweise ist die Entwicklung Interferon-freier Therapien rasant [2]. Auf den letzten internationalen Kongressen wurden verschiedene Kombinationen direkt antiviral wirksamer Medikamente wie Proteaseinhibitoren, NS5A-Inhibitoren sowie nukleosidische und nichtnukleosidische Polymerase-Inhibitoren in verschiedenen Kombinationen evaluiert. Es konnten dauerhafte virologische Ansprechraten bei zum Teil 80–90% der behandelten Patienten erzielt werden. Verschiedene Phase-3-Studien mit Interferon-freien Kombinationstherapien sind bereits initiiert, sodass mit einem vorsichtigen Optimismus eine erste Zulassung für 2014/15 zu erwarten ist. Unbedingt sollten Patienten, die nicht mit Interferon behandelt werden können, in Studienzentren vorgestellt werden, wo sie bereits heute innerhalb kontrollierter Protokolle Interferon-freie Kombinationstherapien erhalten können.

Frage 3: Die nichtalkoholische Fettleber ist mittlerweile eine der häufigsten Lebererkrankungen – mit steigender Inzidenz. Wie häufig entwickeln Patienten mit einer nichtalkoholischen Fettleber eine Leberzirrhose und wie schätzen Sie das Risiko für ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) bei diesen Patienten ein?

Gerken: Das HCC ist weltweit der fünfthäufigste Tumor des Menschen und ist die dritthäufigste Ursache einer tumorbe-

dingten Mortalität. Mehr als die Hälfte aller jährlich neu diagnostizierten Fälle treten mit einer Inzidenz von mehr als 36 pro 100 000 Einwohner in China auf, während die Rate in Nordamerika und Europa bei ca. 15–20 Fällen pro 100 000 Einwohner liegt. Tatsache ist jedoch, dass die Inzidenz des HCC in allen Regionen der Welt kontinuierlich rasant ansteigt [3]. Als Risikofaktoren hierfür kommen insbesondere in Betracht: das höhere Lebensalter, wobei Männer häufiger als Frauen betroffen sind, die viralen Hepatitiden HBV, HCV und HDV, Alkohol, Aflatoxine und metabolische Faktoren. In über 90% der Fälle liegt derzeit als Risikofaktor Nummer 1 eine Leberzirrhose als Grundkrankheit vor. Bemerkenswert ist jedoch, dass sich das HCC in zunehmendem Maße bei bis zu 30% der Patienten auch in einer nichtzirrhotischen Leber entwickeln kann, wobei dann in erster Linie eine nichtalkoholische Steatose (NAFLD) bzw. Steatohepatitis (NASH) als hepatische Manifestation eines metabolischen Syndroms vorliegt, das die Kombination aus Adipositas, Diabetes mellitus, Insulinresistenz, Hyperlipidämie, Hyperurikämie und arterieller Hypertonie umfasst. Die Inzidenz eines HCC in einer nichtzirrhotischen Leber ist global, insbesondere in den USA und in Europa, signifikant steigend aufgrund der zunehmenden Prävalenz der NAFLD und NASH [4].

Frage 4: Die orthotope Lebertransplantation ist für viele Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose und für selektionierte Patienten mit HCC die beste Therapieoption. Wie bewerten Sie die zunehmende Knappheit an Spenderorganen in Deutschland?

Bechstein: Der Mangel an Spenderorganen stellt ein zunehmendes Problem dar. Im Jahr 2010 wurden in Deutschland über die Deutsche Stiftung für Organtransplantation 558 postmortale Lebertransplantationen vermittelt; im Jahr 2011 standen nur noch 498 Organe zur Verfügung. Zur Verbesserung unter anderem dieser Situation wurde das Transplantationsgesetz überarbeitet. Am 01. November 2012 tritt die Entscheidungslösung in Kraft. Die Krankenkassen werden in der Folge ihre Versicherten ab dem 16. Lebensjahr mit Informationen zum Thema Organtransplantation anschreiben. Hierdurch erhoffen wir uns eine Erhöhung der Bereitschaft zur Organspende in der Bevölkerung. Der Lebertransplantationskandal in Göttingen hat allerdings negative Folgen, weil hierdurch das Vertrauen in das System der Organtransplantation erschüttert wurde, wie aktuelle Umfragen zeigen.

Zeuzem: Die Indikationsstellung zur Lebertransplantation muss immer in einem interdisziplinären Team getroffen werden und darf nicht in der Hand eines einzelnen Arztes liegen. Die erhobenen Befunde müssen transparent gemacht werden, gegebenenfalls auch einer externen Kontrolle unterliegen. Alle Patienten sollten regelmäßig in einem interdisziplinären Leberboard besprochen und die protokollierten Diagnostik-

und Therapieentscheidungen allen behandelnden Ärzten inklusive des Hausarzts und vor allem dem Patienten schriftlich kommuniziert werden. Dieses System hat sich seit der Einführung vor 5 Jahren in Frankfurt sehr bewährt.

Frage 5: Bei Patienten mit einem HCC im Frühstadium ist formell eine Ablation, eine Resektion oder auch eine Transplantation möglich. Wie entscheiden Sie, welcher Patient wie behandelt werden sollte?

Vogl: Bei Patienten mit einem oligonodulären hepatozellulären Karzinom, d.h. mit einer Anzahl an Läsionen ≤ 3 bzw. einer Größe < 3 cm, wird in unserer Klinik im interdisziplinären Leberboard die Möglichkeit einer operativen Resektion wie auch einer perkutanen Ablation diskutiert. Verschiedene Studien konnten zeigen, dass für Tumoren bis 3 cm die thermische Ablation mittels Radiofrequenzablation (RFA) oder Mikrowellenablation (MWA) von Vorteil ist. Die thermische Ablation ist ambulant durchführbar, bedarf keiner Vollnarkose und kann wiederholt werden. Im Rahmen unseres interdisziplinären Leberboards wird dabei insbesondere für Herde, die Kontakt zur Leberkapsel aufweisen, und solche im Bereich des linken Leberlappens die Resektion bevorzugt. Bei zentral gelegenen Herden, insbesondere im rechten Leberlappen, favorisieren wir die Ablation.

Gerken: Sicherlich haben die großen Fortschritte in der Standardisierung der Leberchirurgie in den letzten Jahren und Jahrzehnten dazu geführt, dass Patienten mit einer Leberzirrhose mit HCC, die die Mailand-Kriterien erfüllt, in erster Linie von einer Lebertransplantation als Therapiemodalität der Wahl profitieren. Hierbei wird ja nicht nur der Tumor selbst, sondern auch die zugrunde liegende Zirrhose entfernt, sodass unter den genannten Selektionskriterien 5-Jahres-Überlebensraten von 70–80% erreicht werden können. Es bleibt jedoch eine große Herausforderung, dass aufgrund der mangelnden Organspendersituation bei Weitem nicht bei allen infrage kommenden Patienten eine Transplantation vorgenommen werden kann. Somit müssen unter Umständen HCC-Patienten mit stabiler Organfunktion selbst unter den Bedingungen des MELD-Systems mit einem «exceptional MELD» mit einer Wartezeit von unter Umständen bis zu einem Jahr rechnen. Um dieser Situation im Interesse der zeitnahen Behandlung der Patienten gerecht zu werden, müssen alle Alternativen ausgeschöpft werden. Hierzu gehört die Möglichkeit einer Leberlebendspendetransplantation, die es möglich macht, einen klinisch stabilen Patienten zum optimalen Zeitpunkt zu transplantieren. Des Weiteren sollte ein HCC in einer nichtzirrhotischen Leber, wann immer dies möglich ist, frühzeitig reseziert werden, in der Hoffnung, dass die Restleberfunktion aufgrund der fehlenden Leberzirrhose ausreicht. Dies muss durch eine optimale Schnittbildgebung, eine virtuelle OP-Planung mit Volumetrie der Leber sowie geeignete

Leberfunktionstests nach Möglichkeit vorher evaluiert werden. Darüber hinaus bleibt die optimale Nutzung von Methoden zum Bridging und zum Downstaging bis zur Lebertransplantation, wobei die perkutane lokale Tumorablation (RFA, transarterielle Chemoembolisation (TACE), Kombination TACE/RFA und selektive intraarterielle Radioembolisation (SIRT)) infrage kommt [5]. Im Rahmen von Studien muss auch evaluiert werden, ob die molekularen Therapieoptionen, z.B. Sorafenib in Kombination mit lokal ablativen Therapieverfahren und Resektion, sinnvoll genutzt werden können.

Frage 6: Gemäß den derzeitigen Leitlinien kann die Diagnose eines HCC bei typischem Vaskularisierungsmuster auch nichtinvasiv erfolgen. Wann benötigen wir eine histologische Sicherung und wann ist sie verzichtbar?

Gerken: Es ist heute anerkannt, entsprechend der Konsensus-Empfehlungen, dass die Diagnose eines HCC bei Patienten mit kompletter Leberzirrhose dann ohne histologische Sicherung gestellt werden kann, wenn die fokale Läsion mehr als 2 cm beträgt und in zwei unterschiedlichen Schnittbildverfahren mit dynamischer Kontrastmittelapplikation eine signifikante arterielle Hypervaskularisation aufweist (4-Phasen-CT, dynamisches MRT). Die Kontrastmittelsonographie kann, zumindest in Europa, ebenfalls als bildgebendes Verfahren mit hoher Treffsicherheit genutzt werden, da auch hierdurch eine Hypervaskularisation in der arteriellen Phase sowie ein sogenanntes Wash-Out in der venösen Phase dargestellt werden kann. Ergänzend zu den bildgebenden Verfahren wird die diagnostische Sicherheit durch das Vorliegen eines erhöhten AFP-Tumormarkers erhöht, wobei eine Signifikanz dann vorliegt, wenn der AFP-Spiegel nach den Richtlinien der American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) über 200 ng/ml und nach den Leitlinien der European Association for the Study of the Liver (EASL) über 400 ng/ml beträgt. Als alleiniger Marker ist die Serum-AFP-Konzentration in der HCC-Diagnostik aufgrund einer mäßigen Sensitivität von 55–70% und Spezifität von 83–92% nicht geeignet. Es ist jedoch dann ein starkes Indiz für das Vorliegen eines HCC vorhanden, wenn sich hohe oder ansteigende AFP-Konzentrationen bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen bzw. einer Leberzirrhose im Verlauf entwickeln. Eine histologische Sicherung sollte jedoch immer bei Patienten mit suspekter Raumforderung angestrebt werden, wenn keine Zirrhose vorliegt. Auch wenn eine suspekte Leberläsion von ≤ 1 cm vorhanden ist, ist eine HCC-Diagnose meistens nur histologisch zu sichern. Neuere Biomarker wie DCP oder AFPL-3 allein oder in Kombination müssen evaluiert werden in Bezug auf ihren Wert für die Früherkennung eines HCC. Etwa 20–30% der Patienten mit erhöhtem AFP weisen auch ein erhöhtes AFPL-3 auf, was mit einer schlechteren Prognose, Fernmetastasierung und erhöhten Rezidivraten assoziiert ist.

Schirmacher: Nach den aktuellen Richtlinien ist das HCC die einzige Tumorerkrankung, deren Diagnose allein durch bildgebende Befunde gestellt werden kann [6]. Dies hat ein grundlegendes onkologisches Paradigma umgekehrt, was gravierende Folgen hat:

- a) zum einen ist die diagnostische Realität nicht so gut, wie uns AASLD- und EASL-Leitlinien suggerieren; der diagnostische Fehler beträgt gemäß publizierter Daten zwischen 5–20%, und Überprüfungen der Leitlinienpraxis fehlen bislang;
- b) es werden in keiner Weise die relevanten Fortschritte der bioptischen Diagnostik in Differentialdiagnose und Subtypisierung des HCC berücksichtigt. Dies schwächt die pathomorphologische Diagnostik als essenziellen Teil der interdisziplinären HCC-Diagnostik;
- c) wichtig erscheint mir auch, dass hierdurch auch in vielen klinischen Studien bei Patienten mit fortgeschrittenem HCC eine Gewebediagnose nicht zwingend erforderlich ist. Die Molekularpathologie kann aber sehr viel mehr als nur die HCC-Diagnose stellen; sie erlaubt erst die Untersuchung von neuen Markern, die zu einer besseren Patientenselektion insbesondere für den Einsatz von molekular gezielten Medikamenten führen könnte. In der Sorafenib-Zulassungsstudie (SHARP), in der auch viele Patienten ohne eine histologische Tumordiagnose eingeschlossen werden konnten, wurde leider kein prädiktiver Biomarker etabliert, der eine bessere Patientenselektion erlaubt [7].

Neue Studienkonzepte beim HCC, z.B. die klinischen Studienprogramme zu c-Met- und IGFR-Inhibitoren, erfordern eine Gewebediagnose. Aus meiner Sicht eröffnet nur die Untersuchung von Tumormaterial die Möglichkeit, Subgruppen zu definieren, die besonders gut auf neue molekular gezielte Medikamente ansprechen. Dies ist nicht nur kosteneffektiv, sondern hilft auch, Nebenwirkungen bei Patienten zu vermeiden, die überhaupt nicht auf eine Behandlung ansprechen. Ein gutes Beispiel einer Therapieindividualisierung ist sicherlich das nichtkleinzellige Bronchialkarzinom. Die Einführung von Crizotinib bei Patienten mit einer ELM4-ALK-Translokation oder der Einsatz der EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren in der Erstlinienbehandlung bei Vorliegen einer EGFR-Mutation wären gar nicht möglich gewesen ohne die molekular-genetische Untersuchung des Tumormaterials [8].

In der Konsequenz bedeuten die Leitlinienaussagen zur Biopsie nicht nur eine Verschlechterung der Patientenversorgung, sondern auch der Position des HCC in der Konkurrenz um neue, innovative Therapieverfahren.

Bechstein: Aus Sicht des Transplantchirurgen erhöht eine Feinnadelbiopsie bei Patienten, für die eine Lebertransplantation eine mögliche Therapieoption ist, das Risiko eines HCC-Rezidivs. Andererseits ist ein gering differenziertes HCC ebenfalls mit einem deutlich erhöhten Rezidivrisiko assoziiert [9]. Wenn die Diagnose nichtinvasiv eindeutig gestellt werden kann, ist eine Biopsie zur Diagnosesicherung deshalb

absolut verzichtbar. Die meisten Transplantationszentren in Deutschland bieten darüber hinaus ein Bridging mit TACE-Behandlung bis zur Transplantation an. Dieses Vorgehen hat sich bewährt; insbesondere lassen sich so Tumoren mit einem aggressiven klinischen Verlauf identifizieren, die trotz TACE-Behandlung weiter progredient sind. Für diese Patienten ist eine nachfolgende Lebertransplantation nicht sinnvoll [10].

Teilnehmer

Prof. Dr. med. Wolf O. Bechstein
Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie
Klinikum der Johann Wolfgang von Goethe-Universität
Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt, Deutschland
wolf.bechstein@kgu.de

Univ.-Prof. Dr. med. Guido Gerken
Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie
Universitätsklinikum Essen
Hufelandstraße 55, 45147 Essen, Deutschland
guido.gerken@uk-essen.de

Prof. Dr. med. Peter Schirmacher
Pathologisches Institut
Universität Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 220, 69120 Heidelberg, Deutschland
peter.schirmacher@med.uni-heidelberg.de

Univ.-Prof. Dr. med. Thomas Vogl
Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt, Deutschland
t.vogl@em.uni-frankfurt.de

Prof. Dr. Stefan Zeuzem
Medizinische Klinik I
Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt, Deutschland
zeuzem@em.uni-frankfurt.de

Literatur

- 1 Sarrazin C, Berg T, Cornberg M, et al.: Expertenempfehlungen zur Triple-Therapie der HCV-Infektion mit Boceprevir und Telaprevir. *Z Gastroenterol* 2012;50:57–72.
- 2 Hofmann WP, Zeuzem S: Hepatitis C in 2011: a new standard of care and the race towards IFN-free therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 9:67–68.
- 3 Bruix J, Sherman M: Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011;53: 1020–1022.
- 4 Ertle J, Dechêne A, Sowa JP, et al.: Non-alcoholic fatty liver disease progresses to hepatocellular carcinoma in the absence of apparent cirrhosis. *Int J Cancer* 2011;128:2436–2443.
- 5 Otto G, Heise M, Moench C, et al.: Transarterial chemoembolization before liver transplantation in 60 patients with hepatocellular carcinoma. *Transplant Proc* 2007;39:537–539.
- 6 Schirmacher P, Bedossa P, Roskams T, et al.: Fighting the bushfire in HCC trials. *J Hepatol* 2011; 55:276–277.
- 7 Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al.: Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378–390.
- 8 Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, et al.: Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010;363:1693–703. Erratum in: *N Engl J Med* 2011;364:588.
- 9 DuBay D, Sandroussi C, Sandhu L, et al.: Liver transplantation for advanced hepatocellular carcinoma using poor tumor differentiation on biopsy as an exclusion criterion. *Ann Surg* 2011;253:166–172.
- 10 Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, et al.: Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol* 2009;10:35–43.