

Expertenwissen kompakt

Gastro-Highlights 2015 – Teil 1

Die Gastro-Highlights feiern dieses Jahr ihren 20. Geburtstag. In dieser Zeit haben sie sich zur grössten und wichtigsten gastroenterologischen Fortbildungsveranstaltung im Grossraum Zürich und seit 15 Jahren auch in Wien entwickelt. Das Konzept, dass Experten die wichtigsten Erkenntnisse des vergangenen Jahres in ihrem jeweiligen Spezialgebiet in komprimierter Form präsentieren, trifft das Fortbildungsbedürfnis der Zuhörer, die sich aus Gastroenterologen und Grundversorgern zusammensetzen und sich mit vollen Hörsälen bedanken.

Hepatology, Prof. Dr. med. Beat Müllhaupt (nicht)-alkoholische Lebererkrankungen

Hat Metformin einen positiven Effekt auf das Überleben von Patienten mit einer Zirrhose?

Hintergrund: Metformin und Statine sind assoziiert mit vermindertem HCC Risiko bei Patienten mit Zirrhose. Laut Kompendium ist eine Leberinsuffizienz eine Kontraindikation für Metformin. Diese Frage klärt eine retrospektive Studie bei Patienten mit Leberzirrhose und Diabetes mellitus unter Metformin zum Zeitpunkt der Zirrhosediagnose. In einer Gruppe wurde Metformin abgesetzt, in der anderen beibehalten. Konklusion: kein Patient entwickelte eine Laktatazidose, Metformin reduziert das Mortalitätsrisiko bei NASH (nicht-alkoholischer Steato-Hepatitis)-Zirrhose um 57% (Zhang et al.: Hepatology 2014;60:2008).

Eignet sich Aderlass zur Behandlung der nicht alkoholischen Fettleber (NAFLD)?

Hintergrund: Ferritin ist häufig erhöht bei Patienten mit NASH (metabolische Hyperferritinämie). Ein erhöhtes Ferritin bei NAFLD-Patienten ist in gewissen Studien assoziiert mit fortgeschrittener Fibrose und NASH. Ein erhöhtes Ferritin ist ein Co-Faktor für die Entwicklung einer Insulinresistenz. In einer randomisierten kontrollierten Studie über sechs Monate bei 74 Patienten mit NAFLD wurde überprüft, ob Aderlass zur Verminderung der Leberverfettung (MR) und Leberschädigung (GPT, CK-19 Fragment) führe. Konklusion: Der Endpunkt einer ALT

Verbesserung >25% und einer Verminderung der Leberverfettung wurde nicht erreicht und auch eine Verbesserung der Insulinresistenz konnte nicht gefunden werden.

Virale Hepatitis

Wie hoch ist das HCC Risiko bei Patienten mit Hepatitis B (HBV) unter Tenofovir (TDF) und Entecavir (ETV)?

Hintergrund: Das HCC Risiko von unter ETV und TDF virenfreien Hepatitis B Patienten ist unklar. In einer retrospektiven europäischen Kohortenstudie sollte die Inzidenz von HCC bei europäischen HBV Patienten bestimmt werden. Dazu wurden 1666 Patienten unter EDV/TDF untersucht, 67% mit chronischer Hepatitis B (CHB), 39% mit Zirrhose und 3% mit dekompensierter Zirrhose. Innert fünf Jahren trat bei 3,9% von CHB, 17,5% bei kompensierter und 36,3% bei dekompensierter Zirrhose ein HCC auf. Konklusion: Das HCC Risiko von CHB bleibt auch unter Therapie mit potenten Virostatika relevant, sodass diese Patienten weiterhin einer HCC-Vorsorge bedürfen (Papatheodoridis et al.: J Hepatol 2015;62:363). Unabhängig vom Fibrosegrad sind Alter, Thrombopenie <100000 und Zirrhose unabhängige Risikofaktoren.

Hepatitis C

Zulassung, Indikation und Limitationen für die fünf derzeit in der Schweiz zur Behandlung der Hepatitis C zugelassenen direkt wirkenden antiviralen Substanzen (DAA), wie Sofosbuvir (SOF, Sovaldi®), Ledipasvir (LDV)/SOV (Harvoni®), Kombination Ritonavir-verstärktes Paritaprevir (PTV/r) und Ombitasvir (OBV) (Viekirax®) mit Dasabuvir (DSV, Exviera®), Simeprevir (SMV, Olysio®) sowie Daclatasvir (DCV, Daklinza®) unterliegen einem raschen Wandel, der aktuelle Stand kann jeweils unter <http://www.sggsg.ch/guidelines-empfehlungen.html> eingesehen werden. Die Limitation auf hohen Fibrosegrad Metavir ab F3, Lebersteifigkeit >9.5 kPa wurde per 1. September gesenkt auf Metavir ab F2, Lebersteifigkeit >7.5 kPa (Tab. 1).

Dabei sind die Limitationen weiterhin nicht immer mit internationalen Guidelines kongruent, zum Beispiel für Harvoni®, das therapieerfahrenen Patienten mit Genotyp 1 und Zirrhose 12 bis 24 Wochen gegeben werden soll, die jedoch gemäss internationaler Richtlinien 24 Wochen behandelt werden sollen. Hingegen ist eine Therapie über 12 Wochen in Kombination mit Ribavirin (RBV) bei identischer Erfolgsrate von 96% sinnvoll und mit einer ökonomischen Ersparnis von knapp SFr. 48000 verbunden (Bourlière et al.: Lancet Infect Dis 2015;15:397). Diese ist aber nicht Pflichtleistung und die Kostenübernahme muss via Vertrauensarzt beantragt werden. Bei Thrombopenie <100000 ist Harvoni®/RBV über 24 Wochen notwendig.

TAB. 1 Limitationen der in der Schweiz zugelassenen DAA (Stand September 2015)			
DAA	Genotyp	Metavir F2 Lebersteifigkeit >=7.5 und <9.5 kPa1	Metavir F3 und F4 Lebersteifigkeit >=9.5 kPa1
SOF	1-6	zugelassen	zugelassen
LDV/SOF	1	zugelassen ²	zugelassen ²
PTV/OBV+DSV	1	zugelassen	zugelassen
SMV ³	1 und 4	zugelassen	zugelassen
DCV ⁴	3 und 4	nicht zugelassen	zugelassen

¹Ermittlung mit FibroScan® bei zwei Gelegenheiten im Abstand von >=3 Monaten
²Zulassung beschränkt auf 8 Wochen bei therapie-naiven Patienten ohne Zirrhose mit Serum HCV RNS <6*106IU/ml
³SMV nur zugelassen in Kombination mit PEG-INF-alpha und RBV
⁴DCV zugelassen in Kombination mit PEG-INF-Alpha + RBV für Genotyp 4 (24 Wochen) und mit SOF für Genotyp 3 (12 Wochen)

Limitatio Exviera®/Viekirax®: HCV-Genotyp 1a ohne Zirrhose und alle HCV-Genotyp 1 mit Zirrhose benötigen zusätzlich RBV. Entgegen der Limitatio benötigen laut Richtlinien alle therapieerfahrenen Genotyp 1a mit Zirrhose 24 Wochen Therapie.

Genotyp 1b: In der multizentrischen Phase-3 TURQUOISE-III Studie erreichten 100% der 60 Zirrhosepatienten mit Genotyp 1b, von denen 55% PEG-INF/RBV erfahren waren, eine dauerhafte Viruselimination (SVR12) mit Viekirax und Exviera ohne RBV. Die amerikanischen Guidelines wurden entsprechend angepasst.

Genotyp 3: Heute am schwierigsten zu behandelnder Genotyp. Frage, ob Therapie ohne Interferon sinnvoll sei, aktuell verneint (Forster et al.: Gastroenterology 2015; epub): PEG-INF/RBV und SOF unabhängig von Zirrhose oder Vorbehandlung immer besser als SOF/RBV über 12 oder 24 Wochen. Einzig bei fehlender Zirrhose kann DCV/SOV über 12 Wochen mit SVR12 97% sinnvoll sein, bei Therapieerfahrenen mit 94%.

Varia

Ist der Einsatz von Obeticholsäure (OCA) bei primär biliärer Zirrhose (PBC) sinnvoll?

Hintergrund: Ursodeoxycholsäure (URSO) ist Standardtherapie bei PBC ohne Alternative. OCA aktiviert FXR, hat anti-cholestatische, anti-entzündliche und antifibrotische Effekte. In einer doppelblinden randomisierten Studie wurden 165 Patienten mit PBC und erhöhter alkalischer Phosphatase (ALP > 1,5-10-mal obere Norm) trotz URSO mit OCA in unterschiedlichen Dosen oder Placebo für drei Monate behandelt. Primärer Endpunkt war die Veränderung der ALP. Bei allen drei Dosierungen ist es gegenüber Placebo zu einer vergleichbaren signifikanten Abnahme der ALP gekommen, als Nebenwirkung wurde dosisabhängig ein zunehmender Pruritus beobachtet. Der Stellenwert einer Behandlung mit OCA wird weiter evaluiert.

HCC

HCC Inzidenz in USA und Europa stark zunehmend, in jüngster Zeit aber Abnahme der Anstiegsgeschwindigkeit, wohl als Folge von Impfung gegen HBV und besserer Therapie von HCV. Das mediane Überleben ist unter Resektion, Transplantation oder Radiofrequenzablation von lokalisierten Herden in den letzten 20 Jahren von 3 auf 18 Monate angestiegen, bei lokal fortgeschrittenem HCC von 3 auf 6 und beim metastasierenden von 2 auf 3 Monate (Njei et al.: Hepatology 2015;61:191).

Überleben nach Lebertransplantation (OLT)

Das 5-Jahresüberleben ist innert der letzten 30 Jahre von 19 auf 73% angestiegen, die markante Verbesserung betrifft das Überleben im ersten Jahr (von 32% auf 85%), hingegen bleibt das weitere Überleben nach einem Jahr mit 53% bis 20 Jahre unverändert und gegenüber 89% der Normalbevölkerung markant reduziert. Hauptsächliche Todesursachen sind assoziiert mit der Immunosuppression (Malignome, Infektionen und kardio-vaskuläre Erkrankungen).

Pankreaserkrankungen, Prof. Dr. med. Rainer Schöfl

Chronische Pankreatitis

Haben Patienten mit chronischer Pankreatitis (CP) gehäufte Frakturen?

Hintergrund: Patienten mit CP entwickeln endo- und exokrine Insuffizienz. In einer retrospektiven Analyse wurden 3257 Patienten mit CP mit 450 655 Kontrollpatienten der Veterans Administration

(VA) bezüglich Frakturen verglichen. Patienten mit CP hatten signifikant erhöhte Odds Ratios von allen Frakturen (2,35), Wirbelfrakturen (2,11), Hüftfrakturen (3,49) und Handbrüchen (1,68). Schlussfolgerung: alle Patienten mit CP älter als 45, unabhängig vom Geschlecht, sollten auf eine Abnahme der Knochendichte gescannt werden. Dabei bleibt allerdings offen, ob dieses Screening in der Lage sei, die Frakturhäufigkeit zu reduzieren (Munigala et al.: Pancreas 2015; epub).

Gastrointestinale Tumore, Endoskopie, Prof. Dr. med. Thomas Rösch

Onkologie

Kann das Ösophaguskarzinom minimal-invasiv operiert werden?

Eine Metaanalyse von 48 Studien mit 14'311 Fällen zeigte einen Vorteil für das minimal-invasive Verfahren bezüglich Komplikationen: Lunge allgemein RR 0,73, Lungenembolie 0,71, Arrhythmien 0,79. Die Anastomosenleckage war mit 0,93 nicht signifikant geringer aber sicher nicht höher als beim offenen Verfahren. Über die onkologischen Resultate wurde nicht berichtet (Zhou et al.: PLoS One 2015).

Kann das Rektumkarzinom minimal-invasiv operiert werden?

In einer randomisierten kontrollierten Studie wurden 1044 im Verhältnis 2:1 laparoskopisch versus offen operierte Fälle aus 30 Kliniken während drei Jahren nachverfolgt. Dabei fand sich bezüglich Häufigkeit eines loco-regionalen Rezidivs (bd. 5,0%), des krankheitsfreien Überlebens (70,8 vs. 74,8%) und des Gesamtüberlebens (83,6 v s. 86,7%) kein signifikanter Unterschied (Bonjer et al.: NEJM 2015).

Endoskopie

Wie hoch ist das Risiko einer Progression bei Barrett-Ösophagus mit low grade Dysplasie (LGIN)?

In einer holländischen Studie wurden 264 Patienten mit LGIN während einem follow-up von 39 Monaten beobachtet. Zuerst wurde die Histologie durch einen zweiten, auf Gastroenterologie spezialisierten Pathologen reevaluiert, dabei konnte die Diagnose einer LGIN in 70-90% der Fälle verworfen werden. Bei Fällen ohne Dysplasie wurde eine Progression in Richtung HGIN/Karzinom bei 0,6 % beobachtet, bei „indefinite for dysplasia“ bei 0,9 %, wurde LGIN jedoch bestätigt erfolgte eine Progression in 9,1 % (Duits et al.: Gut 2015).

Ist eine Überwachung bei Barrett-Karzinom sinnvoll?

In einer retrospektiven Analyse von 29536 VA-Patienten standen von 424 Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus 49% in Überwachung. Bei den Überwachten konnte eine HR von 0.47 für das Auftreten eines Karzinoms festgestellt werden, zudem ein Stage shift und ein um 20% besseres Überleben (El-Serag et al.: Gut 2015).

Wie gefährlich sind serratierte Adenome (SSA) des Kolons?

Hintergrund: SSA sind oft flach und können leicht übersehen werden. Ihre Gefährlichkeit bezüglich Rezidivneigung ist nicht bekannt. In einer australischen Studie wurden 246 Patienten mit 323 SSA von > 2 cm Grösse verglichen mit 1425 Patienten mit 1527 konventionellen Adenomen gleicher Grösse. Das Rezidivrisiko im Verlauf betrug für SSA 6-7%, für Adenome 16-28%. Bei einer Grösse von 2 cm ist HR 4.1, bei >3 cm 1 (Pellise et al., eingereicht).

▼ Dr. med. Hans Kaspar Schulthess

Quelle: Gastro-Highlights, 5.9.2015, Universitätsspital Zürich