

LEBENS LINIEN



Lebertransplantierte
Deutschland e.V.

1/2011





Liebe Leserinnen und Leser,

Seit 15 über Jahren gibt es sie! – Die Zeitschrift „Lebenslinien“.

1993 wurde unser Verein gegründet. Eines der Vereinsziele war von Anfang an die Erstellung von Informationsschriften. Bald war die Idee einer Information der Mitglieder durch eine regelmäßig erscheinende Zeitschrift geboren. Ein Vorschlag dazu kam im September 1994 von unserem langjährigen und seither durchgängig ehrenamtlich tätigen Mitglied Josef Theiss. Er erarbeitete das Grundkonzept, das sich auch heute noch in der Zeitschrift wiederfindet. Mit der grafischen Gestaltung wurde sein Sohn Stefan beauftragt, damals noch Designstudent an der Kunstakademie in Stuttgart. Auch in Umsetzung unseres Logos LL schlug er den Titel „Lebenslinien“ vor und entwarf dazu das Titelbild.

Mit einer Auflage von 1.250 Exemplaren gingen die „Lebenslinien“ an den Start. Heute sind es 6.300, und die Zeitschrift wird bundesweit von Wartepatienten, Transplantierten und Angehörigen sowie Ärzten gelesen. Der Inhalt der Zeitschrift wird heute noch ehrenamtlich erstellt, der Name „Lebenslinien“ ist über all die Jahre geblieben.

Die damalige Redaktion stellte im Editorial der Erstausgabe 1/1995 diese mit folgenden Worten vor: *„Lebenslinien – Ein Titel, der Sie vielleicht überrascht. Aber ein durchaus passender Name, wie wir meinen. Es geht bei Menschen, die eine schwere, lebensbedrohende Krankheit durch- und überstanden haben, um nichts weniger als eine „Linie“, einen Weg in ein normales Leben zu finden. Dies gilt im besonderen Maße für Organtransplantierte. Die Hand mit den Lebenslinien ist dafür ein gutes Symbol. Eine der Linien ist die Leberlinie. Leber und Leben waren in früheren Zeiten ein und dasselbe. Die Leber galt als der Sitz, als das Zentrum des Lebens.“*

Die großen Schwierigkeiten und Herausforderungen in der Transplantationsmedizin sind derzeit nicht in erster Linie chirurgische Techniken, die Beherrschung von Abstoßungsreaktionen und die Immunsuppression, sondern Fragen, die sich direkt aus den bestehenden Defiziten der Umsetzung aller möglichen Organspenden und dem dadurch verursachten Organmangel ergeben. So muss z.B. derzeit gefragt werden, ob man jedes geeignete Organ für zwei Empfänger teilen soll, an welchen Patienten man das suboptimale Organ ohne negative Folgen verpflanzen kann, ob Lebendspende wegen des Organmangels forciert werden muss, ob es ethisch gerechtfertigt ist, Organe an Menschen zu verpflanzen, die „nur“ eine 50%ige Chance haben, das erste Jahr nach Transplantation zu überleben ... Entsprechend dieser Problematik liegt der Schwerpunkt dieses Heftes im Bereich Transplantationsgesetz und Organspende. Im Leitartikelbereich greifen wir die neu entstandene Diskussion um eine Gesetzesänderung und eine Äußerungspflicht der Bürger zum Thema Organspende auf. In einem kurzen Auszug aus der Rede des Herrn Professor Nagel anlässlich seiner Ehrenpromotion im Januar 2010 in Marburg zum Thema Glaube, Liebe, Hoffnung erfahren wir von der Bedeutung des ärztlichen Handelns dem Menschen zuliebe als christlich motivierte Zuwendung zum kranken Mitmenschen, nicht als gebotene Höflichkeit gegenüber einem Vertragspartner Patient.

Aber auch zu medizinischen Themen für Lebertransplantierte und Wartepatienten finden Sie Beiträge zur PBC/PSC, neuen Therapieansätzen für Hepatitis-C-Patienten, Diabetes nach Transplantation u.a. Sie erfahren von Aktionen, die von ehrenamtlich Tätigen unseres Vereins organisiert und durchgeführt wurden, z.B. über den 2. Deutschen Patiententag Lebertransplantation in Heidelberg ebenso wie über die Aktivitäten beim Ökumenischen Kirchentag in München.

Für das Jahr 2011 hoffe ich sehr darauf, dass noch entscheidend mehr schwer kranken Wartepatienten durch eine Transplantation geholfen werden kann als im Vorjahr.

Ihnen, liebe Leserinnen und Leser, wünsche ich Wohlfinden und ein friedvolles Jahr 2011.

Ihre

Organspende – Neu in der Diskussion

Frank Walter Steinmeier hat im August dieses Jahres seiner Frau eine seiner gesunden Nieren gespendet. Eine Tat der Liebe und Zuwendung zu seiner Frau. Steinmeiers Frau Elke Büdenbender hatte großes Glück, dass in der Familie diese Möglichkeit gegeben war. Ansonsten hätte sie sich in die lange Warteliste einreihen müssen. Die Wartezeit auf eine Niere beträgt immer noch 5–7 Jahre. Die Dialysebehandlung ist einschränkend und langfristig mit Gesundheitsrisiken verbunden. Hätte Frau Büdenbender eine Spenderleber benötigt, wäre vielleicht eine Lebendspende nicht möglich gewesen, denn hier sind, mit Ausnahme der Gewebeträgbarkeit, die medizinischen Voraussetzungen des Spenders schwieriger zu erfüllen und die Risiken höher.

Die Spende des SPD-Fraktionschefs hat ein großes Medienecho hervorgerufen und die politische Diskussion um die Organspende wieder kräftig belebt:

- Bundesgesundheitsminister Philipp Rösler (FDP) betont, dass 400.000 EUR mehr für die Aufklärung der Bevölkerung zur Verfügung ständen und er die Bemühungen, die Organspende zu fördern, verstärken wolle. Er setzt auf die Freiwilligkeit der Bürger und will den Organmangel durch verbesserte Organisation in den Kliniken angehen.
- Vizepräsident der Bundesärztekammer, Frank-Ulrich Montgomery, steht der Widerspruchslösung kritisch gegenüber. Er plädiert dafür, dass jeder auch das Recht haben solle, sich nicht mit seinem Lebensende zu beschäftigen und vermutet eher eine Verstärkung des Misstrauens bei Einführung einer Widerspruchslösung.

Viele schon früher diskutierte Vorschläge kommen an die Oberfläche:

- Fraktionschef der CDU, Volker Kauder, sprach sich im Ärzteblatt für die Regelanfrage und die Aufnahme der Entscheidung in die Personalpapiere aus. Die

Menschen sollen sich Gedanken über das Thema machen müssen. Die Widerspruchslösung lehnte er ab, auch mit der Begründung, dass in Schweden ein Switchen zwischen den Lösungen keine Änderungen in den Spenderzahlen gebracht hätten.

- Die Deutsche Hospizstiftung geht davon aus, dass die Widerspruchslösung nicht verfassungskonform sei.
- Sachsens Gesundheitsministerin Christine Clauß setzt sich dafür ein, dass die Entscheidung zur Organspende auf der elektronischen Gesundheitskarte gespeichert wird.
- Der gesundheitspolitische Sprecher der SPD-Fraktion, Karl Lauterbach, setzt auf die offene Diskussion des Themas in der Bevölkerung und plädiert für die Widerspruchslösung und die Aufhebung des Fraktionszwangs.
- Auch Stefanie Vogelsang (CDU) plädiert für ein politisches Herangehen an das Thema. Große Plakatwände seien gut gemeint, hätten aber nichts gebracht.
- Der 113. Ärztetag spricht ein deutliches Votum für die Widerspruchslösung aus. Kammerpräsident Dr. Theodor Windhorst fordert Aufklärung und Transparenz für die Bürger, wobei durch Wissen Ängste abgebaut würden und so die Entscheidung des Einzelnen erleichtert würde.

Positiv ist es, dass vielen Menschen und Gremien das Thema Organspende diskutierenswert und wichtig ist. An der Vielfalt der Ideen und Vorschläge wird aber auch eine gewisse Hilflosigkeit deutlich. Die Liste könnte an dieser Stelle mit vielen weiteren Meinungen fortgeführt werden. In der Diskussion werden häufig subjektive Erfahrungen, Ängste und Erlebnisse mit sehr unterschiedlichem Wissensstand über die Vielfalt der Gründe des Organmangels und die Vorgänge rund um die Organspende vermischt.

Eine wichtige Frage wird jedoch im „Gesetzes-Novellierungsaktionismus“ eher nicht gestellt: Haben wir vielleicht ein gutes Transplantationsgesetz – und haben wir vielleicht „nur“ vergessen, es in den letzten 13 Jahren vernünftig umzusetzen? So finde ich es schon bemerkenswert, dass sich der Ärztetag dafür ausspricht, dass bei der Bevölkerung angesetzt wird und nicht in den eigenen Reihen Maßnahmen zur Umsetzung der Meldepflicht der Ärzte in den Krankenhäusern im Vordergrund stehen. Auch die Defizite in der Umsetzung der einzelnen Bundesländer sind eher kein Gegenstand der Diskussion.

Im Oktober führte der deutsche Ethikrat eine Informationsveranstaltung zum Thema Äußerungspflicht zur Organspende durch. Lesen Sie dazu auf den Seiten 4 und 5.

Unserem Patientenverband Lebertransplantierte Deutschland e.V. ist es besonders wichtig, dass möglichst vielen Menschen auf der Warteliste geholfen werden kann. Wir fordern einen effektiven, tragfähigen, allgemein akzeptierten Lösungsansatz, der zur Steigerung der Organspenden führt. 13 Jahre defizitär umgesetztes Transplantationsgesetz sind genug! Wir haben hier nicht mehr alle Zeit der Welt: Denn das Nichtlösen des Problems kostet jeden Tag 3–4 Menschenleben.

Jutta Riemer

Quellen: www.aekwl.de,
www.aerzteblatt.de, www.liberales.de,
Chemnitzer Volkszeitung v. 4.5.2010,
Ärztezeitung v. 31.8.2010,
Die Welt: 31.8.2010

Glaube – Hoffnung – Liebe

Jenseits von Skalpell und Medikamenten

Stark gekürzte und leicht modifizierte Version der Rede anlässlich des Festaktes der Verleihung des akademischen Grades und der Würde eines Doktors der Theologie ehrenhalber, Philips-Universität Marburg, den 27. Januar 2010.



Foto: privat

Liebe Kolleginnen und Kollegen, liebe Schwestern und Brüder in Christo.

Ich möchte nicht verschweigen, wie sehr mich die Entscheidung der theologischen Fakultät der Universität Marburg, mir die Ehrendoktorwürde zu verleihen, berührt hat. Als ich den Anruf bekam, saß ich im Auto mit meiner Tochter Jordis und Tränen der Rührung wurden sichtbar. Es war nicht leicht zu erklären, warum eine solche Ehrengabe so viele Gefühle in mir auslöst. Das hat etwas zu tun mit meinen Vorbildern, von denen es einige Charaktere gab, die neben ihrem Beruf eine besondere Nähe zur Theologie aufwiesen. Mich haben diese Personen immer besonders fasziniert, nicht weil ich die Kombination für so außergewöhnlich halten würde, sondern weil es Personen waren, deren ärztliches Handeln einen besonderen Grund hatte, der etwas in mir ansprach, der spürbar etwas mit mir zu tun zu haben schien. So haben Sie mich heute zwar im Kontext meines Tätigkeitsfeldes geehrt, aber angesprochen und berührt haben Sie mich in meinem Kinderzimmer, auf dem Bett liegend und Bücher lesend, über das Leben träumend, über das, was Gott wohl mit mir vor hat. Wie beginnt das Leitbild der Marburger Evangelischen Theologie: „Gottes Handeln verleiht uns ein neues Verständnis unserer Selbst.“

Zu diesem Verständnis gehört auch, dass ich neben der Berührung und Freude auch noch eine weitere Konnotation in dieser Auszeichnung sehe, mit der ich es als Protestant leichter habe: die Pflicht. Es sind die überlieferten Taten Jesu, die uns verpflichten, die dazu geführt haben, dass ärztliches Handeln sich besonders in der europäischen Tradition auf den Heiland bezogen hat, seine innerliche Begründung in ihm erfährt. Nicht nur die Gründung von Krankenhäusern, Betreuungsstationen, die Versorgung akut in Not Geratener, die Unterbrechung kriegerischer Handlungen zur Versorgung Verletzter und letztlich auch die tiefere Begründung für die Solidarität mit Kranken innerhalb einer Gesellschaft

gehen auf ein christlich geprägtes Menschenbild zurück. Zwar bezieht sich das ärztliche Ethos auch heute noch gerne auf seine hippokratische Tradition, die medizinisches Handeln erstmalig auf eine rationale Grundlage stellt, eine gewisse Rechtsicherheit im Vertragsverhältnis zwischen Arzt und Patient vermittelte und den medizinischen Behandlungsauftrag mit der Pflicht verband, primär um das Wohl des Kranken bemüht zu sein und in jedem Fall für das Leben einzustehen – aber der Gedanke der Hinwendung zum leidenden Menschen, der den Kranken nicht als Vertragspartner, den es sachgemäß und höflich zu behandeln gilt, sondern als Mitmenschen begreift, geht auf die christliche Tradition zurück.

Ich möchte solches Denken und Handeln als einen Ausdruck der Empirie, der Empirie Gottes verstanden wissen. Selbstverständlich hat diese von mir geäußerte Überzeugung sehr viel mit Glauben zu tun. Ein Beispiel aus meiner Praxis als Arzt zeigt, welche Rolle der Glaube in meinem Leben spielt:

August 2009:

Ich sitze am Bettrand eines Patienten – wie so oft in den zurückliegenden Monaten, das Licht scheint fahl grau durch den diesigen Morgen in das Krankenzimmer hinein, mein Patient blass, die Decke weit bis in das Gesicht gezogen, rote Augen, die des Weinens müde sind, Stille, dennoch fragender Blick: Was soll nun werden, wenn auch meine zweite Niere ihre Funktion aufgibt?

September 2009:

Die Entlassung, der Weg nach Hause, die Tür des Krankenhauses schließt sich, und ich hoffe für ihn, dass die Entscheidungen, die wir getroffen haben, richtig sind. Dass die Unwägbarkeiten am Ende kalkulierbar werden und dass dieser junge Mann eine Zukunft hat – eine Zukunft, die sich lohnt. Keine drei Wochen später, Sonntagnacht, geht das Telefon. Der Patient ist eingeliefert – notfallmäßig. Schwel-

lungen im Bereich des Oberarms, akute Blutung, Lebensgefahr – wir haben schnell reagiert, wir haben die Nacht über operiert, wir haben am nächsten Tag erneut versucht, für unseren Patienten seinen Arm zu retten und es ist uns trotz aller Hoffnung nicht gelungen. Amputation.

Es stellt sich das Gefühl ein, an den Bedingungen der Realität des Lebens gescheitert zu sein. Scheitern im Sinne einer unerfüllten Hoffnung auf Genesung. Dennoch wissen wir, dass wir nur insofern gescheitert sind, als dass das Menschenmögliche nicht zu dem Ergebnis geführt hat, das wir uns gewünscht haben. Wir müssen uns fügen, fügen in das Schicksalhafte. Können wir uns fügen?

Wir uns – der Patient, seine Familie, das pflegerische Team, das Ärzteteam, ich, der ich die medizinische Verantwortung am Ende trage. Auf der Intensivstation – nach der Amputation des Armes – nicht zuerst Klage, Klage über das schwere Schicksal. Nein – Dank. Dank dafür, dass trotz allem Schmerz über den Verlust das Leben gerettet werden konnte. Und neue Hoffnung. Unser Patient äußert seine Hoffnung, dass die transplantierte Niere es geschafft hat und nun vielleicht doch alles noch eine gute Wende nimmt.

Das war vor zwölf Wochen. Nach dem Jahreswechsel sitze ich erneut am Bettrand, neben und hinter mir Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des Transplantationszentrums, und nun weiß auch unser Patient, dass die Niere die langen Behandlungsnotwendigkeiten nicht überstehen wird und dass die nächste schwere Last vor diesem jungen Körper liegt: eine erneute Dialysebehandlung.

Stille, ich spüre die Tränen in meine Augen treten, ich fühle, wie ich enttäuscht bin in der Hoffnung auf einen Trost für diesen Patienten und seine junge Frau und ich merke, wie ich an dir zweifle Gott, zweifle an mir, an den Möglichkeiten der Medizin, am Menschen, so wie er in seiner Unvollkommenheit geschaffen ist.

Doch auch der Zweifel gehört zum Glauben. Die Frage ist nur, ist er stärker

als der Glaube? In diesem Moment empfinde ich Freiheit. Die Freiheit, mich ganz zu entscheiden für meinen Zweifel, mich zu verschließen, weitere Erfahrungen zu verweigern, oder die Augen und das Herz zu öffnen, zu öffnen für diesen Moment an diesem Bett, an diesem armen Herzen und zu spüren, wir sind nicht allein. Wir haben nicht nur enttäuschte Hoffnung, wir haben einen Gott, der mit uns trauert. Aus dieser Erfahrung, aus der Wahrnehmung, dass Gott sich in Beziehung setzt zu jedem Menschen, findet der Glaube ein Fundament und die Hoffnung neuen Nährboden. Glaube und Hoffnung im Sinne eines tiefen Wissens darum, nicht allein zu sein, nicht allein zu sein in diesen schweren oder auch in den guten Stunden unseres Lebens. Und ich merke, wie der Glaube und die Hoffnung auf Dich, Herr, eines in mir entstehen lässt, ein Geschenk, das ich als Bruderliebe bezeichnen würde. Bruderliebe. In diesem Moment. Diesem Menschen gegenüber.

Das christliche Menschenbild erklärt, was uns ein allzu mechanistisches Verständnis ärztlicher Theorie und Praxis vorenthält. Gerade in den Brüchen eines medizinischen Behandlungskonzeptes brauchen wir ein Krankheitsverständnis, das die Krankheit als einen Lebensvorgang begreift und das Heilen als einen Akt, der dem Leben hilft, nicht als Reparatur eines Maschinendefektes. Deshalb erscheint es mir wesentlich, an die Ehrfurcht vor dem Leben und die Sympathie für dasselbe zu appellieren und dies nicht zu tun aus Sen-

timentalität, sondern aus der Erkenntnis, dass dies zum Wesen des Heilungsprozesses gehört.

Januar 2010:

Unser Patient ist wieder schwächer geworden, die Untersuchungsergebnisse haben sich verschlechtert. Die Mitarbeiter erbitten die Erlaubnis, das palliativmedizinische Team einzubeziehen. Es fehlt an Worten und das Gefühl des eigenen Versagens wird immer deutlicher. Es gibt keinen schlüssigen, kausalen Therapieansatz mehr und die Fortführung der umfangreichen medikamentösen Behandlung scheint den Körper mehr zu schwächen als Krankheits Symptome zu bekämpfen. Also entschieden wir, alle Medikamente weitestgehend abzusetzen und unsere scheinbare Kontrolle über den Organismus aufzugeben. Dies tun wir in der Hoffnung, mögliche Nebenwirkungen der Medikamente könnten wenigstens zum Teil Ursache des schweren Krankheitsbildes sein.

In den nächsten 14 Tagen werden wir Zeugen der Existenz Gottes: Unser Patient findet ins Leben zurück, seine Stimmung hellt sich auf, seine körperlichen Symptome sind rückläufig, er gewinnt an Appetit, an Mut, auch an Witz und Zuversicht. Viele empfinden es wie ein Wunder – und das ist es wohl auch, wenn wir Wunder gleichsetzen mit der Erfahrung der Existenz Gottes. Am Freitag haben wir den Patienten entlassen. Sicher auf einem noch langen Weg, aber in eine Zukunft – daran glaube ich und darauf hoffe ich.

Wundererfahrungen braucht es auch immer aufs Neue, um unsere Kirche lebendig zu halten, um Gemeinschaft zu erzeugen, so wie wir es z.B. für die Praxis der Ökumene wünschen. Gemeinsamkeit bedeutet, Trennendes zu überwinden, sich über Trennendes hinwegzusetzen und neue Verbindungen zu realisieren. Mit dem 2. Ökumenischen Kirchentag in diesem Jahr in München wollten wir dies erneut versuchen.

Gerade angesichts der Reibereien und Scharmützel, die wir fast alltäglich in den Zeitungen nachverfolgen können, will der Kirchentag einen Raum schaffen, in dem sich Gläubige aus vielfältigen Traditionen begegnen und die Kenntnis voneinander vertiefen können unter der Losung: „Damit ihr Hoffnung habt“ – und zwar in Dietrich Bonhoeffers Sinne, der einmal schrieb: „Nicht unserer Hoffnungen werden wir uns einstmals zu schämen haben, sondern unserer ärmlichen und ängstlichen Hoffnungslosigkeit, die Gott nichts zutraut, die in falscher Demut nicht zugreift, wo Gottes Verheißungen gegeben sind.“

Glaube und Hoffnung bestärken die Liebe in uns, machen es möglich, Vielfalt zu achten und Verantwortung zu übernehmen. Wir müssen sie aber auch übernehmen!

Ich danke Ihnen hohe Fakultät, liebe Zuhörenden, meine Schwestern und Brüder, nicht causa honoris, sondern causa fidei, causa spei et causa caritatis.

Eckhard Nagel

Äußerungspflicht zur Organspende

Sollte der Staat verlangen, dass sich jeder erklärt?

Der Deutsche Ethikrat hat am 27.10.2010 im Rahmen seines Forums Bioethik darüber diskutiert, inwieweit der Staat verlangen kann, dass sich jeder zur Organspende erklärt.

Peter Neuhaus, Direktor der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Charité in Berlin, berichtete eingangs über die bisherige Entwicklung der Transplantationsmedizin und ihre Perspektiven. So habe sich in den letzten Jahren gezeigt, dass Organempfänger nicht nur eine größere Überlebenschance hätten, sondern auch eine ungleich höhere Lebensqualität, Leistungsfähigkeit und Lebensfreude entwickelten. Ein weiterer

Trend sei, dass das Alter der Organspender deutlich ansteige. Im Falle der Lebertransplantation habe sich das mittlere Organspendealter in den vergangenen Jahren sogar verdoppelt, weil die Leber ein sich regenerierendes Organ ist und somit auch ältere Menschen als Spender infrage kommen. Verglichen mit anderen europäischen Ländern bewege sich Deutschland bezüglich des Aufkommens der postmortalen Organspende mit knapp 15 pro Million Einwohner jedoch im unteren Drittel. Um dieses Problem zu bewältigen und die wissenschaftliche Entwicklung der Transplantationsmedizin voranzubringen, sprach sich Neuhaus dafür aus, die Trans-

plantationen stärker in größeren Zentren zusammenzuführen, und forderte die Politik auf, sich an diesem Vorhaben zu beteiligen.

Thomas Breidenbach, Geschäftsführender Arzt der Deutschen Stiftung Organtransplantation (DSO), Region Mitte, ergänzte diesen Sachstandsbericht aus der praktischen Perspektive der Organspende. Als Ursachen für die niedrige Zustimmungsrates der Angehörigen benannte Breidenbach die Befürchtungen, dass Ärzte nicht mehr alles in ihrer Macht Stehende tun könnten, um das Leben des Angehörigen zu retten, aber auch die Angst vor Organhandel und die unterschiedliche

rationale und emotionale Wahrnehmung des Hirntods. Um langfristige psychische Belastungen zu vermeiden, sei daher ein kompetenter und behutsamer Umgang mit den Angehörigen wichtig, denn ein zu schnelles Ja kann genauso falsch sein wie ein zu schnelles Nein. Laut einer Umfrage in Regensburg stellte sich heraus, dass bei 40% Ärzten und Pflegepersonal der Intensivstationen Befürchtungen bestehen, dass durch die Frage nach der Organspende der Trauerprozess zusätzlich belastet würde und deshalb die Frage nach der Organspende nicht gestellt würde! Umfragen bei Spenderangehörigen bei 1.300 Familien (Rücklauf 60%) zeigten jedoch, dass in 90% der Fälle das nicht der Fall ist und ca. 30% der Familien gaben an, dass die Organspende sich positiv auf den Trauerprozess ausgewirkt habe. Die meisten Angehörigen würden die Entscheidung für die Organspende so wieder treffen und manche gaben sogar an, dass die Organspende dem unsinnigen Tod noch ein klein wenig Sinn gegeben habe. Bei 70% aller durchgeführten Organspenden wissen die Angehörigen nicht, welche Einstellung der Verstorbene zur Organspende hatte und treffen die Entscheidung aufgrund von Vermutungen oder eigener Einstellung zum Thema bzw. entscheiden wegen dieser Unsicherheit gegen eine Organspende. Die Äußerungspflicht zur Organspende kann für die Angehörigen entlastend sein.

Weyma Lübbe, Mitglied des Deutschen Ethikrates, referierte zu ethischen Implikationen der Äußerungspflicht zur Organspende. Ihrer persönlichen Einschätzung zufolge komme die bisherige öffentliche Diskussion zu derselben Stellungnahme des früheren Nationalen Ethikrates, die Zahl der Organspenden zu erhöhen. Zu einem drängenden Problem der Transplantationsmedizin in Deutschland zählte, einer massiven öffentlichen moralischen Nötigung gleich, sich zur postmortalen Organspende bereit zu erklären. Dies sei mit der gleichzeitig vertretenen These kaum zu vereinbaren, dass auch die Entscheidung, nicht zu spenden, unbedingt zu respektieren sei. Sie hob hervor, dass man eine rechtliche Äußerungspflicht zur Organspende nicht etablieren könne, ohne zu fragen, was im Falle der Nichtäußerung passieren solle. Sie kritisierte die These, der zu Folge man aus der Nichtäußerung auch nach staatlich begleiteter Beschäftigung mit der Thematik auf eine Zustimmung schließen könne. Unter Bezugnahme auf die Goldene Regel, die besagt, dass man zu Leistungen, die



(v. l.): Prof. Dr. Weyma Lübbe, Prof. Dr. Hans Lilie, Annette Widmann-Mauz, Prof. Dr. Eckhard Nagel, Marita Donauer, Jutta Riemer

man von anderen erwartet oder erhofft, auch selbst bereit sein sollte, führte sie aus: Die zu wahrende Reziprozität ist die Wechselseitigkeit des Respekts für die persönliche Entscheidung, nicht die Wechselseitigkeit der Spendebereitschaft.

In der folgenden, von Ratsmitglied **Eckhard Nagel** moderierten Podiumsdiskussion wurde vor allem die Frage erörtert, inwieweit man vom Einzelnen eine Äußerung zur Organspende erwarten kann.

Als Angehörige eines Organspenders plädierte **Marita Donauer** aus eigener Erfahrung dafür, sich zu erklären. Ihre Überzeugung brachte sie auf die Formel: Ich kann nicht nicht antworten. Somit bestehe für einen Angehörigen die Pflicht zur Äußerung, auch wenn es für diesen schwierig sei, den mutmaßlichen Willen des Verstorbenen exakt zu bestimmen.

Annette Widmann-Mauz (MdB), Parlamentarische Staatssekretärin beim Bundesminister für Gesundheit, zufolge ist eine Spende ein altruistisches Geschenk, das man nicht erwarten könne. Es dürfe keine Pflicht zur Spende und keine Pflicht zur Äußerung geben. Vielmehr müssten andere Instrumente mobilisiert werden, die es den Menschen erleichtern, eine Entscheidung zu treffen.

Hans Lilie, Inhaber des Lehrstuhls für Strafrecht, Strafprozessrecht, Rechtsvergleichung und Medizinrecht der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, sieht auf jeden Fall tieferen Erörterungsbedarf, weil sich die Äußerungspflicht verfassungsrechtlich nicht herleiten lasse. Lilie zeigte sich davon überzeugt, dass es gleichgültig sei, für welches Modell – Zustimmungslösung oder Widerspruchslösung – man sich entscheide, solange die organi-

satorischen Mängel im Bereich der Transplantationsmedizin nicht behoben würden.

Jutta Riemer, Vorsitzende des Vereins Lebertransplantierte Deutschland e.V. schätzte ein, dass es für die Betroffenen in erster Linie wichtig sei zu wissen, dass die Organspende auf freiwilliger Basis zustande gekommen sei. Eine Äußerungspflicht diene dazu, dass der tatsächliche Wille der Spender sicherer ermittelt werden könne und sei deshalb zu befürworten. Mit Blick auf die übereinstimmend befürwortete Aufklärungspflicht sei ein flächendeckendes, abgestimmtes Konzept erforderlich. Sie mahnte im Hinblick auf die Spenderzahlenerhöhung die Umsetzung des Transplantationsgesetzes auf Länderebene an.

In der anschließend für das Publikum geöffneten Diskussion wurde ein geregeltes, formales Äußerungsverfahren auf der Basis der Freiwilligkeit vorgeschlagen, von verschiedenen Seiten die Widerspruchregelung oder gar die Solidarpflicht zur Organspende gefordert. Außerdem bedürfe es einer breiten öffentlichen Diskussion, in die alle, auch die kontroversen Argumente einfließen.

Im Rahmen seiner darauffolgenden Plenarsitzung hat der Ethikrat beschlossen, eine Arbeitsgruppe einzurichten, die Empfehlungen bezüglich einer möglichen Äußerungspflicht erarbeiten soll.

Quellen:

PM des deutschen Ethikrates v. 28.10.2010 und Audiomitschnitte und Präsentationen der Vortragenden unter <http://www.ethikrat.org/veranstaltungen/forum-bioethik/aeusserungspflicht-zur-organspende>

Lebertransplantation bei cholestatischen Lebererkrankungen: PSC und PBC

Die cholestatischen Lebererkrankungen gehören nach der nutritiv-toxischen und der viral bedingten Leberzirrhose zu den häufigsten Indikationen für eine Lebertransplantation in Deutschland. Der Begriff Cholestase [griech.: Gallenstauung] betont, dass bei diesen Erkrankungen nicht das Leberparenchym selber, sondern die Gallenwege die vom Krankheitsgeschehen primär betroffene anatomische und physiologische Struktur sind.

Die beiden häufigsten cholestatischen Lebererkrankungen sind die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) und die primär biliäre Zirrhose (PBC). Für beide Erkrankungen sind die Ursachen der Entstehung noch nicht genau bekannt, sie werden jedoch beide zu den sogenannten Autoimmunerkrankungen der Leber gezählt. Diese sind charakterisiert durch eine krankhafte Reaktion des Immunsystems gegen körpereigene Strukturen, in diesem Fall im Bereich der Gallenwege. Beide Erkrankungen weisen keine strenge Vererbbarkeit auf, ein Zusammentreffen von genetischer Veranlagung und Umweltfaktoren (z.B. Infektionen) wird angenommen. Dabei bestehen hinsichtlich Prognose, Therapiemöglichkeiten, Begleiterkrankungen und betroffenem Patientenkollektiv bedeutende Unterschiede zwischen beiden Erkrankun-

gen (siehe Tabelle 1). Seltener cholestatische Lebererkrankungen sind unter anderem verschiedene angeborene Erkrankungen oder die sekundär sklerosierende Cholangitis, die z.B. nach Gallengangsverletzungen, Polytraumen oder Langzeitintensivaufenthalt beobachtet wird.

Gemeinsames Merkmal all dieser Erkrankungen ist eine individuell unterschiedlich ausgeprägte Symptomatik mit Auftreten von Gelbsucht (Ikterus), chronischem Juckreiz (Pruritus) und starker Müdigkeit/Erschöpfung (Fatigue). Im Blut sind erhöhte Werte der sogenannten Cholestaseparameter (Bilirubin, Alkalische Phosphatase, gamma-GT) nachweisbar. Die mangelnde Galleausscheidung kann zu einer eingeschränkten Aufnahme der fettlöslichen Vitamine A, D, E und K mit entsprechenden Vitaminmangelzuständen führen. Im Spätstadium kann die chronische Entzündung der Gallenwege über eine Vernarbung zur biliären Leberzirrhose führen.



Dr. med. Tobias J. Weismüller



Dr. med. Kinan Rifai

Primär sklerosierende Cholangitis

Bei der PSC kommt es durch eine chronische Entzündung der in- und außerhalb der Leber gelegenen Gallenwege zu Vernarbungen und Verengungen, wodurch der Galleabfluss behindert wird. Dies begünstigt bakterielle Gallengangsinfektionen (Cholangitis), so dass die Betroffenen bei fortgeschrittener Erkrankung häufig unter rezidivierenden Fieberschüben leiden. Die chronische Entzündung prädestiniert darüber hinaus zur Entstehung von Gallengangskarzinomen, welche bei 8–13% der Patienten im Langzeitverlauf auftreten. Die Erkrankung betrifft überwiegend junge

(mittleres Alter bei Erstdiagnose: 40 Jahre) und in über 2/3 der Fälle männliche Patienten. 60–70% der Patienten leiden zusätzlich noch an einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung (meist Colitis ulcerosa), wobei diese sowohl vor als auch nach Erstmanifestation der PSC auftreten kann. Das Darmkrebsrisiko ist bei Patienten mit Colitis ulcerosa und PSC deutlich erhöht.

Fotos: privat

Tabelle 1

	Primär biliäre Zirrhose	Primär sklerosierende Cholangitis
Häufigkeit	10–20 / 100.000 Einwohner	5–10 / 100.000 Einwohner
Männer:Frauen	1:9	2:1
mittleres Alter bei Erstdiagnose	meist > 40 Jahre	meist < 40 Jahre
Diagnostik	- typische cholestatische Laborkonstellation - Antimitochondriale Autoantikörper(AMA) - Leberbiopsie zeigt Gallengangsdestruktion	- typische cholestatische Laborkonstellation - ERCP / MRCP: Gallengangsstrikturen - Ausschluss anderer Ursachen
chronische entzündliche Darmerkrankung	selten	sehr häufig (60–70%)
Therapie	medikamentös (Ursodesoxycholsäure)	endoskopisch (medikamentöse Therapie mit Ursodesoxycholsäure umstritten)
Krebsrisiko	leicht erhöht (Leberzellkarzinom bei Patienten mit Zirrhose)	deutlich erhöht (Gallengangskarzinom, Darmkrebs, u.a.)

ERCP

Im Zwölffingerdarm münden über die sogenannte Papille sowohl der Gallengang als auch der Bauchspeicheldrüsengang. Bei der **endoskopischen retrograden Cholangio-Pankreatikographie** (ERCP) wird ein Endoskop mit Seitblickoptik in den Zwölffingerdarm vorgeschoben. Über das Endoskop wird dann ein dünner Katheter in die Papille eingeführt. Nach Einspritzen von Kontrastmittel in die Gallenwege können diese unter Röntgendurchleuchtung dargestellt und so Gallengangssteine oder Verengungen sichtbar gemacht werden. Nach Erweiterung der Papillenöffnung durch einen kleinen, über das Endoskop erfolgten Schnitt (Papillotomie) können auch verschiedene Instrumente für diagnostische und therapeutische Maßnahmen in die Gallenwege vorgeschoben werden. Dies ermöglicht z.B. die Steinzertrümmerung oder das Aufdehnen von Engstellen (Stenosen) sowie die Biopsieentnahme oder die Beurteilung der Gallengangswand mit einer kleinen Kamera (Cholangioskopie) oder mit einer Ultraschallsonde (intraduktaler Ultraschall). Risiken der Untersuchung sind vor allem die Bauchspeicheldrüsenentzündung oder eine Gallenwegsentzündung.

Die Diagnose der PSC beruht nach Ausschluss anderer Ursachen, insbesondere der sekundär sklerosierenden Cholangitiden, auf dem Nachweis der erhöhten Cholestaseparameter und der Darstellung der typischen Gallenwegsveränderungen in der ERCP oder MRCP (siehe Kasten und Abbildungen). Die Leberbiopsie zeigt typische konzentrische Fibrosierungen „zwiebelschalenartig“ um die Gallenwege, jedoch kann die Biopsie die Erkrankung nicht sicher ausschließen, da auch bei fortgeschrittener Erkrankung das Lebergewebe an einigen Stellen noch normal aussehen kann.

Eine wirksame medikamentöse Therapie steht bislang nicht zur Verfügung (siehe auch „Aus Wissenschaft und Forschung“, S. 24 in diesem Heft). Ursodesoxycholsäure bessert zwar die Cholestaseparameter und den Ikterus; ein hemmender Einfluss auf das Fortschreiten der Erkrankung und damit eine Verbesserung des Langzeitüberlebens konnte für dieses Medikament bislang jedoch nicht nachgewiesen werden. Neue spezifischere Medikamente befinden sich aktuell in der Entwicklung.

Die endoskopische Behandlung mittels ERCP stellt eine wichtige Therapieoption dar. Die narbigen Verengungen der Gallenwege können dabei mithilfe von verschiedenen Kathetern oder eines über das Endoskop in die Gallenwege eingeführten Ballons aufgedehnt werden. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit, die Strikturen mittels dünner Plastikröhrchen (Stents) zu überbrücken, die mehrere Wochen in der Leber verbleiben können, aber rechtzeitig gewechselt werden müssen. Neben den therapeutischen Maßnahmen können während der ERCP auch Gewebeproben aus den Gallenwegen entnommen werden, um ein Gallengangskarzinom als Ursache der Verengung auszuschließen.

Eine endgültige Heilung der Erkrankung ist nur durch eine Lebertransplantation möglich. Während des Krankheitsverlaufs sind regelmäßige Kontrolluntersuchungen (Ultraschall, Laboruntersuchungen, MRCP/ERCP, Darmspiegelung) zur Früherkennung des drohenden Gallenwegskarzinoms oder von Dickdarmkrebs erforderlich.

Primär biliäre Zirrhose

Die PBC ist eine chronisch-entzündliche Lebererkrankung der kleinen Gallenwege, die vorrangig Frauen im mittleren Alter betrifft (Geschlechtsverhältnis 9:1 Frauen:Männer). Der Name ist irreführend, da er eine vorhandene Leberzirrhose suggeriert, welche jedoch nur das Endstadium der Erkrankung darstellt. Dies ist historisch bedingt, da früher die Erkrankung meist erst in diesem Stadium erkannt wurde. Die PBC ist häufig mit anderen Autoimmunphänomenen wie z.B. einem Sjögren-Syndrom („Syndrom der trockenen Drüsen“) assoziiert. Klinisch steht meist der Juckreiz im Vordergrund, welcher bei manchen Patienten sehr quälend ist und die Lebensqualität stark beeinträchtigt. Daneben kann eine ausgeprägte Müdigkeit (Fatigue) bestehen. Häufig klagten die Patienten über trockene Augen (sogenanntes Sicca-Syndrom). Das Risiko für die Entwicklung einer Osteoporose und einer Hypercholesterinämie ist bei Patienten mit PBC erhöht.

In der Diagnostik der PBC findet sich eine Erhöhung der Cholestaseparameter (AP, Gamma-GT, Bilirubin), wobei die Bilirubinerhöhung einen prognostischen Stellenwert besitzt. In der Immunelektrophorese ist meist das Immunglobulin vom Typ M erhöht. Wegweisend für diese Erkrankung ist das Vorhandensein von PBC-spezifischen antimitochondrialen Antikörpern (AMA, vor allem vom Typ PDH-E2

MRCP

Die Magnetresonanztomographie ist ein Verfahren, bei dem ohne Röntgenstrahlung, aber mit Hilfe eines starken Magneten Schnittbilder aus dem Körper erzeugt werden. Bei der **Magnetresonanztomographie** (MRCP) werden durch ein spezielles Kontrastmittel selektiv die Gallenwege und der Bauchspeicheldrüsengang dargestellt. Nachteile im Vergleich zur ERCP sind, dass keine therapeutischen Maßnahmen durchgeführt und keine Gewebeproben entnommen werden können. Außerdem können Patienten mit Herzschrittmacher oder bestimmten Metallimplantaten nicht mittels MRCP untersucht werden.

und BCKD) im Serum. Es gibt allerdings auch Patienten mit typischen Zeichen der Erkrankung, bei denen sich keine AMA, dafür aber oft antinukleäre Antikörper (ANA, vor allem vom Typ anti-Sp100 und anti-gp210) nachweisen lassen. In diesem Fall spricht man von einer AMA-negativen PBC, die ansonsten von Therapie und Prognose her der „typischen“ PBC gleicht. Die Diagnostik der PBC umfasst auch eine Leberbiopsie, in welcher sich typischerweise Gallenwegsläsionen mit granulomatöser Entzündung, lymphozytären Infiltraten und Duktopenie nachweisen lassen. Die Leberbiopsie erlaubt des Weiteren, das Stadium der PBC anhand der Vernarbung (Fibrose) in der Leber einzuschätzen. Inzwischen gibt es auch die Möglichkeit, mittels ultraschallbasierter Verfahren, der sogenannten transienten Elastographie (z.B. Fibroscan® oder ARFI), ohne Biopsie den Leberfibrosegrad zu bestimmen.

Eine Therapie mit Ursodesoxycholsäure führt in vielen Fällen zu einer signifikanten Verbesserung der Beschwerden sowie der Laborwerte und verzögert den natürlichen Krankheitsverlauf. Diese Patienten haben dann eine normale Lebenserwartung. Therapieansätze mit Decortin oder anderen Immunsuppressiva hatten bislang wenig Erfolg, so dass sie nicht als Standardmedikation eingesetzt werden. Sollte trotz Ursodesoxycholsäure der Juckreiz persistieren, kann eine Therapie mit dem Gallensäurebinder Colestyramin versucht werden. Im Fall von Resorptionsstörungen der fettlöslichen Vitamine sollten diese intramuskulär zugeführt werden. Bei Frühzeichen der Osteoporose sollte eine entsprechende Prophylaxe mit Kalzium und

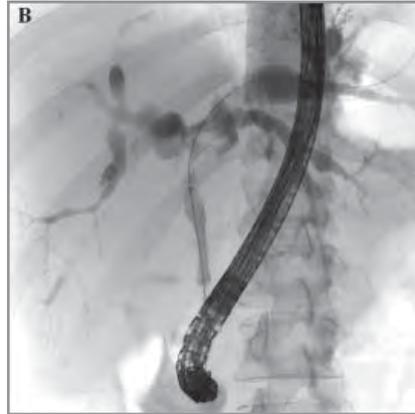
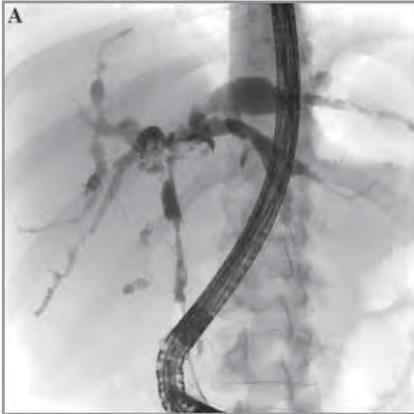


Abb.1: ERCP bei einem Patienten mit fortgeschrittener PSC. Die Gallenwege sind durch eine Stenose im Hauptgallengang (DHC) massiv erweitert (A) und weisen die PSC-typischen Kaliberunregelmäßigkeiten auf. In (B) wird die Stenose mit Hilfe eines Dilatationsballons erweitert.

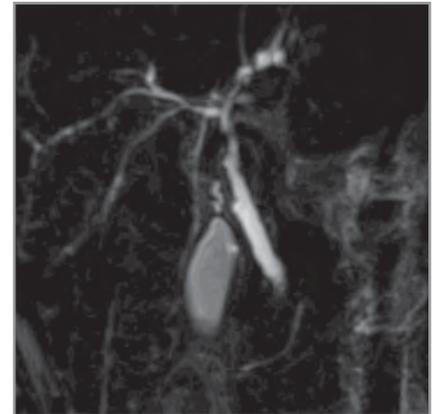


Abb. 2: MRCP eines Patienten mit PSC. Zu erkennen sind die typischen Gallengangsstrikturen mit dahinter liegenden Gangerweiterungen.

Vitamin D erfolgen. Bei Hypercholesterinämie wäre ein Lipidsenker zu diskutieren.

Lebertransplantation als Therapieoption bei cholestatischen Lebererkrankungen – wen und wann?

Die Lebertransplantation stellt die einzige kurative Therapieoption bei vielen cholestatischen Lebererkrankungen dar. Patienten mit fortschreitender Erkrankung sollten daher rechtzeitig in einem Transplantationszentrum vorgestellt werden. Aktuell erfolgen in Deutschland etwa 10% der Transplantationen bei erwachsenen Patienten aufgrund einer cholestatischen Lebererkrankung. Von besonderer Bedeutung ist die Wahl des richtigen Zeitpunktes zur Transplantation, der bei den cholestatischen Lebererkrankungen zu einem großen Teil nicht durch den MELD-Score widerspiegelt wird.

Bei der PSC sind oft weniger die biliäre Zirrhose mit Leberinsuffizienz als die rezidivierenden Cholangitiden und das Gallengangskarzinom prognosebestimmend. Entsprechend wird die Dringlichkeit der Transplantation durch den seit Ende 2006 zur Organzuteilung eingesetzten MELD-Score nur unzureichend abgebildet. Die Einführung der MELD-basierten Organzuteilung hat so z.B. in der Medizinischen Hochschule Hannover zunächst dazu geführt, dass der Anteil der wegen einer PSC transplantierten Patienten von 19% vor auf 11% nach MELD-Einführung gesunken ist. Die Bundesärztekammer hat auf diese Benachteiligung der PSC-Patienten bei der Organzuteilung reagiert und Standard-Ausnahmeregel (sogenannte Standard Exceptions) eingeführt: Danach erhalten Patienten zusätzlich zu ihrem MELD-Score Extrapunkte, wenn es innerhalb von sechs Monaten zu mindestens

zwei schweren Gallengangsentzündungen (Cholangiosepsis), zu einer Gewichtsabnahme von über 10% innerhalb eines Jahres und/oder zu einer Milzvergrößerung gekommen ist. Patienten, bei denen bereits ein Gallengangskarzinom nachgewiesen wurde, können – wenn dieses lokal begrenzt ist – im Rahmen von Studien ebenfalls Extrapunkte zusätzlich zum MELD-Score erhalten und damit bevorzugt transplantiert werden. In besonderen Fällen erhöhter Dringlichkeit zur Transplantation besteht darüber hinaus die Möglichkeit, bei Eurotransplant eine sogenannte Nicht-Standard-Ausnahme („Non-Standard Exception“) zu beantragen.

Sofern die PBC früh entdeckt wird und ein Ansprechen auf die Therapie mit Ursodesoxycholsäure zu beobachten ist, ist die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer Leberzirrhose und somit der Notwendigkeit einer Transplantation gering. Allerdings spricht rund ein Drittel der Patienten auf diese Therapie nicht an. Bei dieser Patientengruppe kann dann im Endstadium der Erkrankung, also der fortgeschrittenen Leberzirrhose, eine Lebertransplantation sinnvoll und notwendig sein. Somit erfolgt die Indikation zur Transplantation nach Standardkriterien, d.h. der MELD-Score ist entscheidend für die Wartezeit bis zur Transplantation. Nur in seltenen Ausnahmen kann im Rahmen der PBC bei nicht behandelbarem, schwerem Juckreiz auch schon vor dem Stadium der Zirrhose ein Antrag auf bevorzugte Organzuteilung („Non-Standard Exception“) diskutiert werden.

Verlauf nach Transplantation – endgültige Heilung?

Die Langzeitergebnisse nach Transplantation sind bei cholestatischen Lebererkrankungen – verglichen mit den Virus-

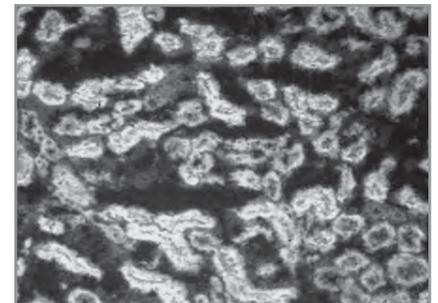


Abb. 3: Antimitochondriale Antikörper (AMA) in der Darstellung mittels indirekter Immunfluoreszenz auf Nierenzellschnitten. Der Nachweis von AMA im Serum ist wegweisend für die Diagnosestellung einer PBC.

hepatitiden oder der alkoholtoxischen Zirrhose – ausgezeichnet: 1-Jahres-Überlebensraten von > 90% und 5-Jahres-Überlebensraten von > 85% werden berichtet.

Wie bei allen Lebertransplantationen kann es im Langzeitverlauf zu Infektionen, zu Abstoßungsreaktionen oder zu Komplikationen an den Gallenwegen kommen. Daneben gibt es jedoch auch einige für die cholestatischen Erkrankungen spezifische Komplikationen zu beachten.

Da bei der PSC auch die großen Gallenwege betroffen sind, wird während der Transplantation der Gallengang des Organempfängers entfernt und der Spendergallengang direkt mit einer Dünndarmschlinge verbunden (Hepaticojejunostomie). Dadurch entfällt allerdings die Funktion der Gallengangspapille, die bei Gesunden über einen kleinen Muskel die Galleauscheidung in den Zwölffingerdarm reguliert und einen Rückfluss von Darminhalt in die Gallenwege verhindert. Eine häufige Komplikation nach einer Lebertransplantation mit Hepaticojejunostomie sind daher fieberhafte Gallenwegsentzündungen

durch Darmkeime, die durch die fehlende Ventilfunktion leichter in die Gallenwege gelangen können. Oft ist daher die wiederholte Einnahme von Antibiotika notwendig. Kommt es zu Verengungen der Hepaticojejunostomie, so kann diese entweder durch einen endoskopischen Zugang mittels Ballonenteroskopie oder über eine von außen in die Gallenwege eingebrachte Drainage (PTCD) aufgedehnt werden. Sind diese Maßnahmen nicht erfolgreich, kann auch eine operative Neuanlage der Hepaticojejunostomie notwendig werden.

Da Gallenwegskomplikationen nach Transplantation bei PSC häufiger als bei anderen Patientengruppen (auch solchen mit Hepaticojejunostomie aus anderen Gründen) auftreten, wird von der Möglichkeit eines Rezidivs der PSC nach Transplantation ausgegangen. Allerdings ist die Unterscheidung des Rezidivs der PSC von sekundären Gallengangveränderungen nach Transplantation kaum möglich, was unterschiedliche Angaben zur Häufigkeit in der Literatur erklärt (zwischen 10 % und 37%). Das PSC-Rezidiv wie auch sekundäre Gallenwegsveränderungen in Folge von rezidivierenden Cholangitiden, chronischen Abstoßungen oder Durchblutungsstörungen führen dazu, dass bei einem

geringen Teil (etwa 6–8 %) der wegen einer PSC transplantierten Patienten im Langzeitverlauf eine Retransplantation erforderlich wird.

Unabhängig von der Funktion des Transplantats bleibt das erhöhte Karzinomrisiko, insbesondere für das Kolonkarzinom, auch nach Transplantation bei Patienten mit PSC weiterhin bestehen und steigt unter Immunsuppression möglicherweise noch. Dies erfordert regelmäßige Kontrolluntersuchungen, wie z.B. die jährliche Vorsorgekoloskopie bei gleichzeitig bestehender Colitis ulcerosa.

Das Überleben der Patienten nach Transplantation bei PBC ist exzellent. Im Gegensatz zur PSC sind bei der PBC die großen Gallenwege nicht von der Erkrankung betroffen. Daher ist im Rahmen der Lebertransplantation auch nicht der Ersatz der eigenen großen Gallenwege durch die Verbindung mit einer Dünndarmschlinge (Hepaticojejunostomie) notwendig.

Bei der PBC kommt es in rund 25 % der Patienten zu einem Rezidiv der Grunderkrankung nach Lebertransplantation. Diese wird durch den Nachweis der typischen histologischen Veränderungen in der Transplantatleber diagnostiziert. Meist sind allerdings nur milde Verläufe des PBC-Rezi-

divs zu beobachten. Eine Immunsuppression mit Glucocorticoiden (Decortin H) und Cyclosporin A scheint zudem einen günstigen Einfluss auf die Rezidivrate auszuüben. Eine Retransplantation aufgrund eines PBC-Rezidivs im Transplantat ist daher nur selten notwendig.

Zusammenfassung

Chronisch-cholestatiche Lebererkrankungen wie die PSC und die PBC sind relativ häufige Indikationen zur Lebertransplantation in Deutschland. Während bei der PSC Komplikationen im Bereich der Gallenwege fast immer im Verlauf einer Transplantation erforderlich machen, kann diese bei der PBC inzwischen häufig vermieden werden, sofern frühzeitig die Therapie mit Ursodesoxycholsäure eingeleitet wird. Beide Erkrankungen weisen nach Transplantation eine sehr gute Überlebensrate auf, wobei für die PSC einige Besonderheiten (z.B. Überwachungsprotokolle mit Vorsorge-Koloskopie) gelten.

Dr. med. Tobias J. Weismüller/

Dr. med. Kinan Rifai

Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie

Medizinische Hochschule Hannover



Auch Angehörige sind Betroffene

Unser Patientenverband hat seit Anbeginn der ehrenamtlichen Arbeit für Betroffene im Jahr 1993 sehr bewusst auch das Augenmerk auf die Bedürfnisse der Angehörigen gerichtet. Wir haben spezielle Ansprechpartner für Eltern transplantierter Kinder, für Angehörige oder Hinterbliebene. Denn Angehörige sind auch Betroffene! Auf ihnen lastet je nach Zustand des Patienten viel Verantwortung, aber auch seelische Belastung. Das war es uns wert, ein Informationsblatt speziell für Angehörige zu erstellen. Dieses können Sie bei unserem Schriftführer (Gerhard Heigoldt, Am Kocherberg 56, 74670 Forchtenberg) gegen Zusendung eines mit 0,55 EUR frankierten LangDIN-Umschlags anfordern.

Diabetes nach Lebertransplantation

Der Diabetes mellitus ist die so genannte Zuckerkrankheit, bei der es infolge einer Stoffwechselstörung zu einer Überzuckerung des Blutes (Hyperglykämie) kommt. Ursache hierfür ist eine gestörte Aufnahme des Blutzuckers in die Körperzellen. Ab einem gewissen Punkt wird der überschüssige Zucker über die Niere ausgeschieden, was häufig von vermehrtem Wasserlassen (Polyurie) und einem gesteigerten Durstgefühl (Polydipsie) begleitet wird. Das Ausscheiden größerer Mengen süßlichen Urins gab der Krankheit auch ihren Namen. Der Begriff Diabetes mellitus leitet sich vom griechischen „diabainein“ (durchfließen) und melitos (honigsüß) ab.

Kohlenhydrate sind der größte mit der Nahrung zugeführte Energielieferant. Zucker- oder stärkehaltige Nahrung wird im Verdauungstrakt in einfache Zuckerbausteine aufgespalten, die dann vom Darm in das Blut aufgenommen werden. Der gelöste Zucker wird über die Blutbahn im Körper verteilt und zur Energiegewinnung verwendet. Überschüssiger Zucker wird in der Leber, im Muskel und im Fettgewebe gespeichert und kann von dort bei Bedarf wieder mobilisiert werden. Für sämtliche Stoffwechselvorgänge dient Traubenzucker (auch Glucose oder Dextrose genannt) als wichtigster Energieträger. Damit Glucose jedoch aus dem Blut in die Zellen übertritt und dort verwertet werden kann, ist eine Art „Schlüssel“ notwendig. Diese Rolle übernimmt im Körper das Hormon **Insulin**, welches in spezialisierten Zellen der **Bauchspeicheldrüse**, den so genannten **Inselzellen**, gebildet wird. Durch fein abgestimmte Regelkreise wird beim Gesunden die Ausschüttung von Insulin und die Aktivierung von Gegenspielern den Bedürfnissen exakt angepasst und der **Blutzuckerspiegel** dadurch in sehr engen Grenzen gehalten. So liegen die Blutzuckerwerte beim Gesunden im nüchternen Zustand normalerweise unter 100 mg/dl. **Von einem Diabetes spricht man ab einem Nüchternzuckerwert von 126 mg/dl** oder ab einem Zwei-Stunden-Wert von 200 mg/dl im Rahmen des Zuckerbelastungstests (beim Gesunden liegt der Wert hier bei < 140 mg/dl). In den Bereichen dazwischen spricht man von einer gestörten Glukosetoleranz, was als Vor-

stufe zu einem manifesten Diabetes angesehen werden kann. **Harnzucker** lässt sich erst ab dem Überschreiten der so genannten Nierenschwelle nachweisen, was **Blutzuckerwerten von zirka 180 mg/dl** entspricht.

1922 wurde erstmals ein Mensch erfolgreich mit einem Extrakt aus einer Rinderbauchspeicheldrüse behandelt und schon 1923 waren die ersten kommerziell erhältlichen Insulinpräparate verfügbar. 1982 gelang es erstmals, menschliches Insulin durch gentechnisch veränderte Bakterien herzustellen und seit 1996 sind auch künstliche Insuline, so genannte Insulinanaloga, verfügbar, welche sich vom Humaninsulin bezüglich ihres Wirkeintritts und ihrer Wirkdauer unterscheiden.

Für die Entdeckung des Insulins erhielten der kanadische Mediziner Frederick Grant Banting (1891–1941) und der kanadisch-schottische Physiologe John James Richard Macleod (1876–1935) im Jahr 1923 den Nobelpreis für Medizin, welchen sie sich mit den beteiligten Forschern Charles Herbert Best (1899–1978) und James Bertram Collip (1892–1965) teilten.

Es gibt den Typ-I- und Typ-II-Diabetes – was ist hier der Unterschied?

Neben gewissen Sonderformen (wie auch dem Post-Transplantations-Diabetes) werden zwei klassische Typen von Diabetes unterschieden. Beim **selteneren Typ-1-Diabetes (zirka 10 % aller Fälle)** tritt aufgrund einer komplex verursachten Zerstörung der Inselzellen in der Bauchspeicheldrüse (erbliche Veranlagung, Fehlsteuerung des Immunsystems, äußere Faktoren wie beispielsweise Virusinfektionen) ein absoluter Insulinmangel auf, weshalb diese Form auch als primär insulinabhängiger Diabetes mellitus bezeichnet wird. Es fehlt sozusagen der Schlüssel, um den Traubenzucker in die Zellen zu schleusen. Diese Form des Diabetes tritt am häufigsten im Kindes- und Jugendalter auf (juvener Diabetes) und zeigt häufig eine relativ rasche Krankheitsentwicklung. Da dieser Typ Diabetes nur selten mit Übergewicht vergesellschaftet ist, wurde im



Dr. med. Jörg Seckinger

19. Jahrhundert auch die Bezeichnung Diabete maigre (magerer Diabetes) verwendet.

Beim **Typ-2-Diabetes (zirka 85 % der Fälle)** besteht ein relativer Insulinmangel und diese Form wird daher als nicht primär insulinabhängiger Diabetes mellitus bezeichnet. Der relative Mangel an Insulin ist zum einen

dadurch bedingt, dass die Bauchspeicheldrüse zwar den Botenstoff noch in ausreichender Menge bildet, dieser aber nicht mit genügender Aktivität an den Organen (insbesondere Muskeln und Leber) wirken kann, da diese vermindert auf Insulin ansprechen. In diesem Fall ist zwar der Schlüssel vorhanden, jedoch klemmt, bildlich gesprochen, das Schloss. Mediziner sprechen in diesem Fall von der so genannten Insulinresistenz. Zum anderen zeigt sich beim Typ-2-Diabetes auch eine Störung in der mengenmäßigen Freisetzung von Insulin nach den Mahlzeiten, die dem eigentlichen Bedarf nicht angepasst ist. Da sich dieser Typ Diabetes häufig erst nach dem 40. Lebensjahr manifestiert, wird er umgangssprachlich auch Altersdiabetes genannt. Der Beginn ist hier meist schleichend und **wichtige Risikofaktoren sind Übergewicht, Bewegungsmangel sowie Fehlernährung**. Aus diesem Grund wurde der Typ-2-Diabetes früher auch als „Diabete gras“ (dicker Diabetes) bezeichnet. Bei dieser Art von Diabetes kann zunächst mit einer Änderung des Lebensstils (gesunde Ernährung/Diät, Bewegung) versucht werden, die Zuckerstoffwechselsituation zu verbessern. Bei ausbleibendem Erfolg bestünde der nächste Schritt in der medikamentösen Behandlung mit Hilfe von Tabletten (orale Antidiabetika). Im weiteren Verlauf kann jedoch auch bei dieser Diabetes-Art die Insulinproduktion soweit zurückgehen beziehungsweise die Insulinresistenz soweit zunehmen, dass eine Insulintherapie notwendig wird.

Der **Post-Transplantations-Diabetes mellitus (PTDM)** – auch NODAT (New-Onset Diabetes mellitus After Transplantation) genannt – ähnelt in vielen Punkten dem Diabetes Typ 2 (Insulinresistenz

und Insulinmangel). Die bekannten Risikofaktoren für den Diabetes Typ 2 erhöhen somit auch die Wahrscheinlichkeit, an einem Post-Transplantations-Diabetes zu erkranken. Nach Transplantation kommt es durch die notwendige Immunsuppression zu bisher nicht exakt definierten Störungen im Regelkreis des Zuckerstoffwechsels, was bei einigen Patienten dazu führt, dass die Insulinreserve erschöpft und sich ein Diabetes manifestiert. Bei der Diagnostik ist allerdings zu bedenken, dass neben der immunsuppressiven Medikation auch andere Zustände wie begleitende Infektionen, Abstoßungen (mit Notwendigkeit eines Steroidstoßes) oder kürzlich erfolgte operative Eingriffe zu einer vorübergehenden Entgleisung des Zuckerhaushaltes führen können. Einigen Studien zufolge muss in den ersten drei Jahren nach Transplantation jeder vierte bis fünfte Patient mit einer Störung im Zuckerstoffwechsel rechnen, wobei jedoch nur in wenigen Fällen eine Insulintherapie notwendig wird. Häufig lässt sich die Situation mit diätetischen Maßnahmen und/oder einer Behandlung mit oralen Antidiabetika ausreichend kontrollieren.

Was sind typische Symptome bei Diabetes mellitus?

Gerade im Initialstadium des Diabetes Typ 2 oder auch des Post-Transplantations-Diabetes fehlen häufig typische Symptome. Eine nach Transplantation auftretende Zuckerstoffwechselstörung wird daher meist im Rahmen einer Routinekontrolle festgestellt. Klassische Diabeteszeichen beinhalten unspezifische Allgemeinsymptome wie Müdigkeit, Kopfschmerzen und Leistungsabfall sowie die bereits erwähnten Symptome: vermehrtes Wasserlassen, starkes Durstgefühl und Nachweis von Zucker im Harn. Da zuckerhaltiger Urin ein idealer Nährboden für einige Bakterien ist, treten bei Diabetikern auch gehäuft Harnwegsinfektionen auf. Weitere mögliche Merkmale sind eine unerklärliche Gewichtsabnahme, Heißhunger, Schwitzen, Störungen im Salzhaushalt mit nächtlichen Wadenkrämpfen, Neigung zu Hautinfektionen, Hautjucken und Gesichtsrötungen. Der häufig erwähnte Apfel- oder Azetongeruch des Atems findet sich häufig erst im fortgeschrittenen Stadium und meist bei Typ-1-Diabetikern.

Was passiert, wenn der Diabetes zu spät entdeckt wird?

Durch regelmäßige Kontrolluntersuchungen wird ein nach Transplantation auf-

tretender Diabetes in der Regel frühzeitig erkannt, so dass sich die Krankheit nur selten durch schwere Stoffwechsellagen (diabetisches Koma) manifestiert. Eine möglichst frühzeitige Diagnose und Therapie sind wichtig, um Folgeschäden, die sich auch negativ auf das Transplantat auswirken können, zu verringern. Krankheiten, die aus dem langjährigen Bestehen eines Diabetes mellitus resultieren, haben vielfältigen Charakter. So finden sich in den größeren Gefäßen verstärkt Kalkablagerungen, wodurch sich unter anderem das Risiko für einen Herzinfarkt, einen Schlaganfall und für Durchblutungsstörungen im Becken-Bein-Bereich erhöht. An den Extremitäten, insbesondere im Bereich der Zehen oder Füße, kann die Minderversorgung zum Absterben von Gewebe und offenen Stellen führen, die nur sehr schlecht abheilen und sich häufig auch entzünden. Oft werden diese ansonsten sehr schmerzhaften Veränderungen aufgrund der zusätzlichen Nervenschädigung nicht richtig wahrgenommen, wodurch sich der Therapiebeginn erheblich verzögert und eine Heilung dann oft nur noch durch einen chirurgischen Eingriff möglich ist (diabetisches Fußsyndrom). Die Nervenschädigung kann auch Leitungsbahnen im autonomen Nervensystem betreffen, was beispielsweise Störungen der Magen-Darm-Beweglichkeit hervorrufen kann. Eine weitere Folgeerscheinung des Diabetes sind krankhafte Veränderungen im Bereich der kleineren Blutgefäße, die zu einer Schädigung der Netzhaut und somit zu einer Reduktion der Sehkraft führen können. Treten die Veränderungen an den kleinen Nierengefäßen auf, kann es über die Jahre zum fortschreitenden Funktionsverlust der Niere kommen, was schlimmstenfalls eine Dialysetherapie notwendig macht.

Einen Diabetes kann jeder Mensch bekommen. Sollten Transplantierte ihren Zuckerstoffwechsel besonders im Blick haben?

Eine ganze Reihe von **beeinflussbaren und nicht-beeinflussbaren Faktoren** begünstigt das Auftreten eines Diabetes mellitus nach einer Lebertransplantation. Besteht beispielsweise unter den Verwandten ersten Grades (Eltern, Geschwister) ein Diabetes mellitus Typ 2, so ist auch das Risiko für einen Post-Transplantations-Diabetes aufgrund **erblicher Faktoren** erhöht. Weitere mögliche **Risikofaktoren** sind eine bereits vor der Transplantation diagnostizierte **gestörte Glukosetoleranz, Übergewicht, Bewegungsmangel, Fehler-**

nährung, höheres Alter (> 40 Jahre), eine Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus sowie eine nach Transplantation auftretende Zytomegalievirus-Infektion.

Auch die Art der Immunsuppression beeinflusst das Risiko, an einem Post-Transplantations-Diabetes zu erkranken. So ist schon länger bekannt, dass **Cortison** (z.B. Prednison, Prednisolon oder Methylprednisolon) dosisabhängig zu Störungen im Glukosestoffwechsel führt und eine Dosisreduktion mit einer entsprechenden Verbesserung der Stoffwechsellage einhergeht. Änderungen der Kortisondosis sollten jedoch immer vorsichtig vorgenommen werden, da der bei einer Abstoßungsreaktion notwendige Kortisonstoß das Risiko für einen Post-Transplantations-Diabetes wiederum merklich erhöht. Auch **Kalzineurin-Hemmer** greifen in den Zuckerstoffwechsel ein, wobei in den meisten Studien Tacrolimus mit einem höheren Risiko für einen Post-Transplantations-Diabetes assoziiert war als Ciclosporin, bei gleichzeitig effektivem Schutz der Organe vor Abstoßungsreaktionen durch beide Substanzen. Da auch hier Dosiseffekte eine Rolle spielen, sollten die Medikamentenspiegel regelmäßig kontrolliert und die Dosierung der aktuellen Situation angepasst werden (Minimierung der Immunsuppression im Verlauf nach Transplantation). **Bei den Proliferationshemmern Sirolimus und Everolimus ist die Datenlage derzeit noch unklar.** In einigen Studien verschlechterte sich nach einer Umstellung von Kalzineurin-Hemmern auf Sirolimus die Zuckerstoffwechsellage.

Die Antimetaboliten **Azathioprin** und **Mycophenolsäure** scheinen nach bisherigen Erkenntnissen eine **vernachlässigbare diabetesfördernde Wirkung** zu besitzen. Zusammenfassend muss betont werden, dass eine Anpassung der Immunsuppression mit dem Ziel, die Zuckerstoffwechsellage zu verbessern, nur nach gründlicher Abwägung der Vorteile und Risiken, und nur durch den behandelnden Transplantationsspezialisten unter entsprechender Kontrolle der Transplantatfunktion erfolgen sollte. Wichtig bei der Transplantationsnachsorge ist die regelmäßige Bestimmung der Nüchternzuckerwerte sowie des HbA1c-Wertes, der als so genanntes Blutzuckergedächtnis die Blutzuckerstoffwechselsituation der letzten acht Wochen widerspiegelt. Der HbA1c-Wert sollte alle drei Monate überprüft werden (Zielbereich < 7,0 %).

Und wenn die Diagnose Diabetes steht – welche Therapien gibt es?

Spezielle Studien zu verschiedenen Behandlungsstrategien bei lebertransplantierten Patienten mit einem Post-Transplantations-Diabetes liegen derzeit noch nicht vor.

In der Anfangsphase nach Transplantation ist häufig von Beginn an eine Insulintherapie notwendig, da der Zuckerstoffwechsel vor allem durch die noch hohen Kortisondosen mit Tabletten alleine nicht ausreichend kontrolliert werden kann. Insbesondere bei Nüchternzuckerwerten von > 200 mg/dl ist die Insulintherapie als bevorzugte Therapiemodalität anzusehen. Bei Patienten mit stabilem Verlauf (einige Monate bis Jahre nach Transplantation), bei denen das Kortison und die übrige Immunsuppression bereits auf eine Erhaltungsdosis reduziert beziehungsweise das Kortison ausgeschlichen wurde, wird der gleiche Stufenplan empfohlen, der für die Behandlung des Typ-2-Diabetes gilt. Erster und wichtigster Punkt ist der Abbau von etwaigem Übergewicht, was einerseits durch eine entsprechende Diät, insbesondere aber durch verstärkte körperliche Aktivität (spazieren gehen, Radfahren, Walking oder andere Sportarten) geschehen kann. Patienten, bei denen durch eine Änderung des Lebensstils keine ausreichende Besserung erzielt wird, müssen medikamentös behandelt werden, und zwar in der Regel zunächst mit Tabletten, im weiteren Verlauf gegebenenfalls auch mit einer Kombination aus mehreren Wirkstoffen. Es können zumeist die üblichen oralen Antidiabetika in einer der aktuellen Lebertransplantat- und Nierenfunktion angepassten Dosis verwendet werden, wobei es jedoch einige Besonderheiten zu beachten gilt. Daher sollte die Therapie immer nur in Rücksprache mit dem Transplantationszentrum begonnen werden. Durch die korrekte Auswahl und Dosisanpassung der Diabetesmedikamente wird insbesondere eine Schädigung der Transplantatleber und ein Anhäufen des Wirkstoffs im Körper mit der Gefahr schwerer Unterzuckerungszustände vermieden. Wichtig ist auch immer die Überprüfung möglicher Interaktionen mit der aktuellen Immunsuppression. Die derzeit hauptsächlich im Einsatz befindlichen Substanzgruppen zur Therapie des Diabetes in Tablettenform sind: Biguanide (z.B. Metformin), welche vor allem zu einer verzögerten Glukoseaufnahme aus dem Darm führen, Alpha-Glucosidasehemmer (z.B. Acarbose), welche die Aufspaltung der Nahrung in die einzelnen Zuckerbe-

standteile hemmen sowie Glitazone (z.B. Rosiglitazon), welche die Glukose-Aufnahme in die Zellen durch eine Erhöhung der Insulin-Empfindlichkeit verbessern. Hinzu kommen Substanzen, die eine vermehrte Freisetzung von Insulin aus der Bauchspeicheldrüse bewirken. Hierzu zählen Sulfonylharnstoffe (z.B. Glibenclamid), Glinide (z.B. Repaglinid, Nateglinid) und DPP-4-Inhibitoren (z.B. Sitagliptin). Metformin sollte bei Patienten mit eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion aufgrund der Gefahr schwerer Stoffwechsellentgleisungen nicht eingesetzt werden. Glitazone, die für ihren Wirkungseintritt 3–6 Wochen benötigen, dürfen bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen nicht angewendet werden und führen häufig zu Wassereinlagerungen, weshalb das Medikament auch bei Herzinsuffizienz nicht angewendet werden darf. Zudem zeigte sich bei weiblichen Patienten ein erhöhtes Risiko für Knochenbrüche. Aus diesem Grund sollte auch diese Substanzklasse nur zurückhaltend eingesetzt werden. Alpha-Glucosidasehemmer sind meist nur schwach wirksam und können zu einer Verstärkung bereits bestehender Magen-Darm-Beschwerden beispielsweise unter Immunsuppression mit Mycophenolsäure führen. Als Mittel der ersten Wahl gelten daher Sulfonylharnstoffe und Glinide. Zu den DPP-4-Inhibitoren liegen noch keine Daten zur Anwendung beim Post-Transplantations-Diabetes vor. Auch hier ist eine Anpassung der Dosis an die bestehende Leber- und Nierenfunktion wichtig.

Und wenn man spritzen muss – ist Insulin gleich Insulin?

Nicht immer kann der Diabetes mit Tabletten alleine ausreichend behandelt werden. In diesem Fall muss die Therapie durch Insulin ergänzt oder die Behandlung komplett auf Insulin umgestellt werden. Gerade in den ersten Monaten nach der Transplantation ist, wie bereits erwähnt, auch häufig direkt eine Insulintherapie angezeigt. Die Behandlung wird heute grundsätzlich mit Humaninsulin oder den so genannten Insulinanaloga, welche sich vom körpereigenen Insulin nur geringfügig unterscheiden, durchgeführt. Beide Substanzklassen werden heute gentechnisch hergestellt, das heißt, der chemische Bauplan wird in Bakterien eingeschleust, die daraufhin die Substanz produzieren. Die früher verwendeten Rinder- oder Schweineinsuline werden routinemäßig nicht mehr eingesetzt. Diabetiker können das Insulin heute bequem mit hauchdünnen

Nadeln und einem Insulin-Pen, der optisch einem Füller ähnelt, unter die Haut spritzen. Die große Fülle der verschiedenen Insulin-Präparate setzt sich aus zwei Hauptgruppen zusammen: kurzwirksame Insuline und Verzögerungsinsuline. Bei den kurzwirksamen unterscheidet man Normalinsulin (auch Altinsulin genannt) und kurzwirksame Insulinanaloga. Als Verzögerungsinsuline (diese dürfen nur subkutan injiziert werden) kommen hauptsächlich die sogenannten NPH-Insuline (Neutrales Protamin-Insulin Hagedorn) und langwirksame Insulinanaloga zum Einsatz. Zusätzlich existieren Mischinsuline, bei denen ein kurzwirksames Insulin mit einem lang wirksamen kombiniert wird. Hierdurch werden sowohl ein schneller Wirkeintritt als auch eine lange Wirkdauer erreicht. In einigen Fällen werden auch Insulinpumpen eingesetzt. Diese werden am Körper getragen und es wird über einen Katheter und einer unter der Haut liegenden Nadel kontinuierlich eine vorprogrammierte Insulinmenge zugeführt (Basalrate). Zu den Mahlzeiten wird dann jeweils per Knopfdruck eine zusätzliche Menge abgegeben (Bolus). Inhalative Insuline waren in Deutschland nur kurzzeitig erhältlich und sind aufgrund der mangelnden Akzeptanz und aufgrund ihrer Nebenwirkungen zwischenzeitlich wieder vom Markt verschwunden. Der individuelle Insulin-Therapieplan sollte in Zusammenarbeit mit einem Diabetesexperten, dem Endokrinologen, festgelegt werden. Die klinische Erfahrung zeigt, dass Blutzuckerspitzen bei Transplantierten durch die morgendliche Einnahme der Immunsuppressiva meist nachmittags auftreten, weswegen sich die morgendliche Gabe eines Verzögerungsinsulins mit Wirkungsmaximum am Nachmittag recht gut bewährt hat. Der Einsatz von Insulinanaloga wird derzeit kontrovers diskutiert und der Einsatz ist nicht zuletzt aufgrund der beschriebenen Nebenwirkungen wie Veränderungen des Augenhintergrundes und eines möglicherweise krebserregenden Potenzials gerade bei Transplantierten kritisch zu hinterfragen.

Eine Insellzell- oder Pankreastransplantation stellt aufgrund des Entstehungsmechanismus des Post-Transplantations-Diabetes (relativer Insulinmangel) keine Alternative zur medikamentösen Therapie dar.

Und wenn man eingestellt ist – was muss der Patient leisten, damit die Therapie optimal läuft?

Patienten mit einem Post-Transplanta-

tions-Diabetes sollten unbedingt an einer Diabetikerschulung teilnehmen, bei der sie unter anderem die Technik der Blutzucker-Selbstkontrolle sowie Warnzeichen für eine Über- oder Unterzuckerung erlernen. Wesentlicher Bestandteil einer guten Diabetestherapie ist es, den Patienten darin zu bestärken, die vereinbarten Maßnahmen umzusetzen, was unter Medizinern auch als „Adherence“ (Einhaltung) bezeichnet wird. Das therapeutische Gesamtkonzept muss dabei immer wieder individuell angepasst werden, wobei dies nicht nur die medikamentöse Therapie, sondern auch wiederholte Schulungen, Ernährungsberatungen und regelmäßige Kontrolluntersuchungen betrifft. Hierbei kann der Gesundheitspass Diabetes eine Hilfestellung sein, welcher als persönlicher Ausweis mit allen wichtigen Informationen zur Zuckerkrankheit gedacht ist. Mit dessen Hilfe kann man sich als Arzt und Patient schnell einen Überblick über die aktuelle Situation und eventuell anstehende Kontrolluntersuchungen machen. Unter

anderem werden im Gesundheitspass folgende Informationen erfasst: Gewicht, Größe, Blutdruck, Blutzucker-, HbA1c- und Fettstoffwechselwerte, Fußinspektionen, Untersuchungen der Niere (Nierenwerte, Harnzucker, Eiweißausscheidung), des Augenhintergrundes, des peripheren Nervensystems, der großen Gefäße und des Herzens.

Fazit

Der Post-Transplantations-Diabetes ist eine ernst zu nehmende Komplikation, die vielschichtige Ursachen hat. Gerade im ersten halben Jahr bis ein Jahr nach Transplantation, in dem noch hohe Dosen der Hauptimmunsuppressiva und Steroide verabreicht werden, sollte der Zuckerverstoffwechsel engmaschig überwacht werden, um mögliche Störungen frühzeitig zu erkennen. **Ein besonderes Augenmerk in der Prävention und Therapie des Post-Transplantations-Diabetes sollte dabei den nicht-pharmakologischen Maßnahmen (Diät, Bewegung)**

geschenkt werden. Regelmäßige Bewegung aktiviert den Stoffwechsel, stärkt das Herz-Kreislauf-System und beugt der Entstehung von Übergewicht vor beziehungsweise hilft dabei, bestehendes Übergewicht zu verringern. Dadurch verbessern sich Blutdruck-, Blutfett- und Blutzuckerwerte. So kann die Entstehung eines Post-Transplantations-Diabetes durch regelmäßige körperliche Aktivität durchaus verhindert werden oder zumindest dazu führen, dass man weniger Diabetesmedikamente einnehmen oder spritzen muss. **Bewegung fördert außerdem den Aufbau der Knochensubstanz und fördert die Körperwahrnehmung.** Regelmäßige körperliche Aktivität hilft somit, Nebenwirkungen der immunsuppressiven Therapie effektiv abzumildern. Also, bleiben Sie in Bewegung!

*Dr. med. Jörg Seckinger
Medizinische Universitätsklinik Heidelberg
Sektion Nephrologie*



In der Patientenbroschüre finden Sie Informationen zu Ursachen, Entstehung, Früherkennung und Therapie des Diabetes. Die Broschüre kann unter folgender Adresse bezogen werden:

**Infoservice Novartis
Roonstraße 25
90429 Nürnberg**

Infoservice Tel.: 0 18 02/23 23 00
Infoservice.novartis@novartis.com

Erhöhtes Krebsrisiko für Typ-2-Diabetiker

Wissenschaftler veröffentlichen die weltweit größte Studie zum kombinierten Risiko für Diabetes und Krebs. Typ-2-Diabetiker haben ein erhöhtes Erkrankungsrisiko für 24 der untersuchten Krebsarten.

Krebs und Diabetes – liegen diesen beiden Erkrankungen dieselben Risikofaktoren zugrunde? Oder löst die Zuckerkrankheit Vorgänge im Körper aus, die die Krebsentstehung oder das Krebswachstum begünstigen? Noch ist nicht geklärt, warum Diabetiker häufiger an Krebs erkranken als Menschen, die nicht von dieser Stoffwechselerkrankung betroffen sind.

Die Studie (Deutschland, USA, Schweden), die über 125.000 Bürger einschloss, zeigte, dass das Risiko für Bauchspeicheldrüsenkrebs 6-mal, an Leberzellkrebs 4,25-mal so hoch ist. Bei anderen Krebsarten waren die Risiken nicht so stark erhöht. Typ-2-Diabetiker erkranken laut der Studie aber auch signifikant seltener an Prostatakrebs.

Quelle: DKFZ, 20.5.2010

Studie: Risk of Cancer Following Hospitalization for Type 2 Diabetes. Kari Hemminki et al.; The Oncologist 2010 May 17; [Epub ahead of print]

Leben mit Diabetes

Seit 1989 bzw. 1990 (Retransplantation) bin ich lebertransplantiert. Ich wusste, dass die immunsuppressiven Medikamente ein erhöhtes Risiko, an Diabetes zu erkranken, mit sich bringen. Da bei mir aber auch eine familiäre Anlage besteht, hätte ich den Diabetes vielleicht auch bekommen, wenn ich nicht transplantiert worden wäre und nicht seit 21 Jahren Immunsuppressiva einnehmen müsste.

Die Diagnose Diabetes Typ 2 erhielt ich im Februar 2008. In den Jahren zuvor wurden mehrmals Zuckerbelastungstests gemacht, die aber negativ waren. Im Jahr 2007 vor der Diagnose waren Müdigkeit, Übelkeit und trockener Mund für mich sehr belastend. Nach der Diagnose wandte ich mich an eine Diabetologin. In einem Kurs von 10 Stunden bekam ich mit anderen Betroffenen eine Vielzahl hilfreicher und wichtiger Informationen zum Diabetes, wie z.B. die Unterscheidung von Typ 1 und Typ 2, Ernährungsumstellung, Spritzen von Direkt- und Depotinsulin etc. Die Einnahme von Tabletten lehnte ich wegen

erhöhter Nierenwerte und möglicher Nebenwirkungen auf die Leber ab.

So spritze ich 3 × täglich zu den Mahlzeiten nach Kontrolle des Blutzuckers ein Direktinsulin in die Bauchdecke und zusätzlich abends gegen 22.00 Uhr Depotinsulin in jeweils einen Oberschenkel. Die Nadeln der Pens sind dünn und das Spritzen ist schmerzfrei. Ab und zu gibt es blaue Flecke, die aber schnell wieder verschwinden. Über meine Blutzuckerwerte führe ich Buch mit Datum und Uhrzeit, um für mich und den betreuenden Arzt eine Übersicht über den Verlauf zu haben. Der HBA 1C sollte laut Arzt bei ca. 6 liegen. Eine Überprüfung der Leberwerte und weiterer Daten alle drei Monate gibt mir die notwendige Sicherheit. In größeren Zeitabständen (etwa halbjährlich) stelle ich mich beim Facharzt vor. Manchmal esse ich ein Stück Kuchen oder trinke einen Cappuccino. Dann messe ich den



Jutta Vierneusel

Blutzucker und spritze entsprechende Einheiten Direktinsulin zusätzlich. Es kann immer auch mal vorkommen, dass ich eine Unterzuckerung bekomme. Deshalb habe ich in meiner Handtasche, am Bett und im Auto immer Traubenzucker, Powerriegel, einen Apfel oder eine Scheibe Vollkornbrot greifbar dabei.

Ich erachte es als wichtig, aufgeschlossen und diszipliniert mit der diagnostizierten Erkrankung und der damit verbundenen Therapie umzugehen. Am Anfang erschrickt man vielleicht über die Diagnose. Aber insgesamt kann ich feststellen, dass der Diabetes bei mir gut eingestellt werden kann und ich mit den entsprechenden Maßnahmen gut zurechtkomme. Diabetes – also kein Grund zum Verzweifeln!

Jutta Vierneusel

Foto: privat

Arzneimittel-Wechselwirkungen

Arzneimittel-Wechselwirkungen, auch Interaktionen genannt, können bei gleichzeitiger Einnahme verschiedener Arzneimittel oder bei der Einnahme von Arzneimitteln mit bestimmten Nahrungsmitteln auftreten. Die Wirkungen oder Nebenwirkungen der beiden Wechselwirkungs-Partner können dadurch verstärkt, abgeschwächt oder aufgehoben werden.

Wechselwirkungen sind nicht immer unerwünscht, man macht sie sich in der Therapie auch zu Nutze, wenn mit einem Medikament alleine die nötige Wirkung nicht erzielt werden kann. Im Bereich der Blutdrucksenkung beispielsweise wird das Prinzip der Wechselwirkungen sehr intensiv angewendet, indem an verschiedenen „Stellschrauben“ gleichzeitig therapeutisch angesetzt wird:

- Verringerung der Flüssigkeitsmenge im Körper mit wasserausscheidenden Stoffen, den Diuretika
- Verringerung der Ansprechbarkeit auf blutdruckerhöhende Reize des Körpers mit Betablockern

- Verringerung der Menge an blutdrucksteigernden Botenstoffen im Körper z.B. durch ACE-Hemmer usw.

Auch nach einer Organtransplantation lässt sich die Wirksamkeit und langfristige Verträglichkeit der Immunsuppression durch die Kombination mehrerer Medikamente aus verschiedenen Wirkstoffgruppen deutlich verbessern. Bei gleicher immunsuppressiver Wirksamkeit der Kombination kann die Dosierung der Einzelsubstanzen verringert und damit das Risiko für Nebenwirkungen gesenkt werden.

Führt die beobachtete Wechselwirkung zwischen mehreren Medikamenten zu einer Schädigung des Körpers, beispielsweise zu Nieren- oder Leberschäden, dann ist diese negative Wechselwirkung selbstverständlich auch bei Dauereinnahme von Bedeutung und sollte zu einer Änderung der Medikation führen mit dem Ziel, diese negativen Wechselwirkungen zu vermeiden. Bekannte Wechselwirkungen werden für Arzneimittel in den Gebrauchsinformationen (Beipackzettel) der Medikamente dokumentiert.

Viele Apotheken bieten eine Datenbank-gestützte Überprüfung von Wechselwirkungen an. Für brauchbare Ergebnisse ist Voraussetzung, dass alle eingenommenen Medikamente des Patienten erfasst werden, auch nicht rezeptpflichtige Arzneimittel sind hierbei relevant.

Man unterscheidet zwischen verschiedenen Möglichkeiten der Wechselwirkung:

Wechselwirkungen bei der Aufnahme (Resorption) eines Medikaments

Bei engem zeitlichem Zusammenhang der Einnahme kann ein Arzneimittel die Aufnahme eines anderen in den Blutkreislauf verringern oder ganz verhindern. Zum Beispiel kann die gleichzeitige Einnahme von bestimmten Antibiotika (Doxycyclin) zusammen mit Magnesium-, Calcium- oder Eisenpräparaten zu schwerlöslichen Verbindungen führen, die vom Körper nicht aufgenommen werden können.

Auch Schilddrüsenhormone (L-Thyroxin®) sowie Bisphosphonate gegen Osteoporose (z.B. Alendronsäure) vertragen sich nicht mit diesen Mineralstoffen.

Mittel gegen Sodbrennen und andere säurebedingten Magenbeschwerden, sog. Antazida, sowie Anionenaustauscher zur Cholesterinsenkung (Colestyramin, Colestipol®) können die Aufnahme anderer Arzneimittel – etwa Ursodesoxycholsäure (Ursofalk®) bei PSC – behindern.

Auch bei Schmerzmitteln sind Wechselwirkungen mit verschiedenen anderen Medikamenten möglich. So können Acetylsalicylsäure (Aspirin®) und andere nichtsteroidale Entzündungshemmer (z.B. Diclofenac) die Wirksamkeit der blutdrucksenkenden ACE-Hemmer vermindern.

Um Wechselwirkungen bei der Aufnahme zu vermeiden, sollten betroffene Arzneimittel im Abstand von mindestens zwei Stunden zueinander eingenommen werden. So sollte etwa im Rahmen einer Osteoporosebehandlung das Bisphosphonat morgens direkt nach dem Aufstehen und das meist zusätzlich verordnete Calciumpräparat im späteren Verlauf des Tages, beispielsweise zur Mittagszeit, eingenommen werden.

Wechselwirkungen bei der Wirkung

Bei Einnahme mehrerer Arzneimittel kann ein Arzneimittel die Wirkung eines anderen verstärken oder verringern. Auch Nebenwirkungen können verstärkt werden. Wasser ausschwemmende Diuretika, die gegen Bluthochdruck eingesetzt werden, haben auch Einfluss auf die Mineralstoffe im Körper. Je nach Kombination kann es zu einem Überschuss oder einem Mangel, beispielsweise an Kalium, kommen. Auch Abführmittel können solch einen Kalium-Mangel verursachen oder verschlimmern.

Vorsichtig sollten Patienten auch mit der zusätzlichen Einnahme von Mineralstoff-Präparaten sein, denn ist beispielsweise zu viel Kalium im Blut vorhanden (Hyperkaliämie), können unerwünschte Wirkungen wie Kribbeln („Ameisenlaufen“), Muskelschwäche und Durchfall auftreten. Zu geringe Kaliumwerte (Hypokaliämie) führen ebenfalls zu Muskelschwäche, hinzu können verlangsamte Reflexe und Verstopfung kommen. Beide Störungen im Kaliumhaushalt des Körpers können in schweren Fällen zu Herzrhythmusstörungen führen.

Ginkgopräparate (Tebonin®, Gingium®) zur Verbesserung der Durchblutung und der Gedächtnisleistung können die Gefahr

von Blutungskomplikationen bei gleichzeitiger Einnahme „blutverdünnender“ Mittel (Marcumar®, Aspirin® u.a.) erhöhen.

Wechselwirkungen beim Abbau (Metabolisierung)

Viele Arzneistoffe werden durch Enzyme, besonders im wichtigsten Stoffwechselorgan des Körpers, der Leber, abgebaut (metabolisiert). Die Arbeit dieser Enzyme kann von anderen Arzneimitteln sowohl angeregt als auch gehemmt werden. Bei Einnahme mehrerer Arzneimittel, die am gleichen Enzym umgewandelt werden, kann das eine Arzneimittel den Abbau eines anderen Arzneimittels beschleunigen und dadurch dessen Wirkung abschwächen. Dies kann auch bei harmlos erscheinenden pflanzlichen Arzneimitteln auftreten: Johanniskraut, das zur Behandlung leichterer Depressionen auch in der Selbstmedikation eingesetzt wird, erhöht die Aktivität von bestimmten Leberenzymen sowie Transportern in der Darmschleimhaut und beschleunigt so die Ausscheidung bestimmter Medikamente. Dies führt zur Abschwächung der Wirkung. Diese Wechselwirkung von Johanniskraut ist gut untersucht worden und betrifft unter anderem die Immunsuppressiva Ciclosporin (Sandimmun®) und Tacrolimus (Prograf®, Advagraf®), Cholesterinsenker (Statine z.B. Simvastatin), die „Pille“ und viele weitere Arzneimittel.

Der Abbau eines anderen Arzneimittels kann andererseits durch Konkurrenz um die abbauenden Enzyme verzögert und dadurch die Wirkung verlängert werden. Der Abbaumechanismus wird hierbei derart durch den neu eingenommenen Stoff beansprucht, dass das bisherige Dauerme-

dikament nicht mehr effektiv abgebaut und ausgeschieden wird. So kann es zur Anreicherung im Körper kommen. Ein typisches Beispiel ist die starke Erhöhung der Ciclosporin-Blutspiegel durch Antibiotika vom Makrolid-Typ (Erythromycin u.a.). Hier muss meist die eingenommene Ciclosporin-Dosis verringert werden, um verstärkte Nebenwirkungen zu vermeiden.

Wechselwirkungen bei der Ausscheidung (Elimination)

Auch bei Arzneimitteln, die unverändert über die Niere ausgeschieden werden, kann es zu Wechselwirkungen kommen. So kann der pH-Wert des Urins die Ausscheidung von Arzneimitteln beeinflussen, die selbst saure oder basische Eigenschaften aufweisen. Ein alkalischer Harn (z.B. nach Einnahme von Antazida gegen Magenübersäuerung) kann die Ausscheidung von sauren Arzneistoffen fördern und die von basischen Arzneistoffen verringern. Umgekehrt kann ein leicht saurer Urin (z.B. nach Einnahme hoher Vitamin-C-Dosen) die Ausscheidung von sauren Arzneistoffen verringern und die von basischen Arzneistoffen erhöhen.

Carola Trunk
Die Odenwald Apotheke
74722 Buchen

In der nächsten Ausgabe der „Lebenslinien“ wird dieser Beitrag fortgesetzt mit Informationen zu Wechselwirkungen mit Lebensmitteln und mit der Schilderung der speziellen Wechselwirkungen bei Lebertransplantierten.

+++ Kurz berichtet +++ Kurz berichtet +++ Kurz berichtet +++

40 Jahre Überleben nach Ltx – ein Rekord

Die Patientin mit der weltweit längsten Überlebensrate nach Ltx feierte am 22. Januar 2010 den vierzigsten Jahrestag ihrer erfolgreichen Transplantation. Thomas Starzl, der Pionier der Ltx, führte die Operation in Denver durch. Der Erfolg ist in mehrfacher Hinsicht bemerkenswert: Zur Zeit der Ltx im Jahr 1970 starben 50 Prozent der Patienten (oder sogar noch mehr) im ersten Jahr nach der Transplantation; außerdem stellte sich im Nachhinein heraus, dass die Patientin einen Lebertumor von beachtlicher Größe (2,7 × 1,8 cm) und somit nicht unbedingt eine sehr günstige Prognose hatte.

Ulrich R. W. Thumm

Quelle: T. Starzl und J. F. Fung: Themes of Liver Transplantation, Hepatology, Vol. 51, No. 6, June 2010, p. 1878

Alkoholkrankheit und Lebertransplantation – Grenzen der Medizin

Alkoholmissbrauch und Alkoholabhängigkeit gehören in den westlichen Gesellschaften zu den häufigsten Störungen, die gravierende Erkrankungen und teure Behandlungen sowie frühen Tod nach sich ziehen können: Mehr als zwei Millionen Deutsche sind alkoholabhängig, mehr als 40.000 Todesfälle gehen in Deutschland auf den Risikofaktor Alkohol zurück. Unter Alkoholeinfluss kommt es gehäuft zu Verkehrsunfällen, Gewalt und Straftaten. Die Alkohol bedingten Erkrankungen ziehen hohe Behandlungskosten nach sich, führen zu hohen Zahlen von Arbeitsunfähigkeit und Invaldität.

Diese Zusammenhänge werden meist unterschätzt, die Folgen des Alkoholkonsums heruntergespielt. Eine große Rolle spielt dabei, dass die Übergänge zwischen Alkoholtrinken als gut dosiertem Genuss, riskantem Gebrauch, Missbrauch und Abhängigkeit von Alkohol fließend sind. Die Betroffenen merken selbst oft erst zu spät, wie gefährdet oder wie krank sie bereits sind.

Bereits bei Überschreiten von 30 Gramm Alkohol am Tag bei Männern (1,5 Flaschen Bier, das sind ca. 0,75 l oder 1,5 Glas Wein, etwa 0,375 l) steigt das Risiko für schwerwiegende Erkrankungen und die Entwicklung einer Abhängigkeit. Bei Frauen genügen schon geringere Mengen (0,5 l Bier und 0,25 l Wein), die dauerhaft getrunken großen Schaden anrichten können.

Die wichtigsten Folgeerkrankungen betreffen die Leber (Zirrhose, Leberkrebs), die Bauchspeicheldrüse (chronische Entzündung mit schwerer Vernarbung), die Nerven (Polyneuropathie), das Gehirn (Schrumpfung, Krämpfe, Denk- und Konzentrationsstörungen, Demenz) und das Herz (Herzmuskelschaden). Die Entwicklung von Tumoren wird verstärkt, die Funktionen des Immunsystems vermindert. Weitere gravierende Folgen sind schwere seelische Folgestörungen, vor allem Verhaltensänderungen und Persönlichkeitsstörungen und soziale Folgen wie Rückzug aus dem sozialen Umfeld, Arbeitsplatzverlust, Trennungen von der Familie und Freunden und vieles mehr.

Obwohl alle diese Probleme und Folgen gut bekannt sind, zeigt unsere Gesellschaft eine auffällige ambivalente Haltung

zum Alkohol: Der Konsum ist gesellschaftlich akzeptiert, wird überall angeboten, gilt als Mittel zur Anregung oder zur Beruhigung, hilft bei der Überwindung von Hemmungen, gilt als Kulturgut. Auf der anderen Seite gilt der Verlust der Kontrolle über den Alkoholkonsum als gesellschaftlich geächtet und schädigend für die Gesellschaft.

Die Lebertransplantation (LTX) stellt für Lebererkrankungen im Endstadium eine hoch wirksame, aber auch aufwendige und teure Behandlungsmethode dar, die auch bei todkranken Patienten noch eine hohe Überlebensrate mit guter Lebensqualität erwirken kann. Die erforderliche Langzeitbehandlung, mögliche Komplikationen und Medikamentennebenwirkungen machen die gute und verlässliche Mitarbeit des Patienten in Eigenverantwortung unbedingt erforderlich. Das größte Problem ist, dass der gravierende Organmangel den Einsatz der Lebertransplantation stark limitiert und es erforderlich macht, im Vorfeld der Transplantation die Eignung der Patienten sowohl medizinisch als auch psychisch genau zu beachten.

Bei etwa der Hälfte der durchgeführten Lebertransplantationen liegt entweder eine alkoholtoxisch ausgelöste Erkrankung vor oder der Alkoholkonsum stellt einen wichtigen zusätzlichen Faktor bei der Verschlechterung einer anderen Krankheit (z.B. bei infektiösen Hepatitiden) dar. Aktuell erfolgt die Vergabe von Transplantatlebern vorrangig nach dem Kriterium „Dringlichkeit“. Die „Erfolgsaussicht“ muss nach dem Transplantationsgesetz ebenfalls beachtet werden, ebenso die Fähigkeit zur Mitarbeit („Compliance“) und der Ausschluss sogenannter Kontraindikationen.

Bei der Listung zur LTX und bei der anschließenden Transplantatvergabe stellen sich für die alkoholbedingten Erkrankungen besondere Schwierigkeiten dar: Einerseits besteht im Endstadium entsprechender Erkrankungen häufig ein lebensbedrohlicher Zustand („Dringlichkeit“), die „Erfolgsaussicht“ im Langzeitverlauf ist bei dieser Krankheitsgruppe besonders gut.



Dr. Gertrud Greif-Higer

Andererseits stehen die bei der Alkoholerkrankung oft vorliegenden Verhaltensbesonderheiten, insbesondere Verschweigen der Wahrheit, Betrügen bei Rückfällen, Herunterspielen von Beschwerden, fehlende Konsequenz in der Einnahme von Medikamenten und so weiter einer verlässlichen Mitarbeit entgegen. Außerdem ist nach den Ausführungen der Bun-

desärztekammer eine Abstinenz von sechs Monaten vor der Listung zur LTX erforderlich. Wie allerdings soll das sicher festgestellt werden?

Im Einzelfall ergeben sich daraus für die Patienten kaum zu behebende Widersprüche, die klare Entscheidungen nach medizinischen und psychologischen Kriterien nahezu unmöglich machen.

Fall 1:

Herr Z. ist 36 Jahre alt.

Er leidet an einer Leberzirrhose im Endstadium.

Er hat bis vor 6 Wochen Alkohol in großen Mengen getrunken.

Ebenso lange ist er im Krankenhaus.

Die Erkrankung ist vorangeschritten; inzwischen liegt er dauerhaft auf der Intensivstation.

Seine Listung zur Lebertransplantation wird durch die behandelnden Ärzte sehr kontrovers beurteilt.

Fall 2:

Frau Y. ist 45 Jahre alt.

Sie hat eine ethyltoxische Leberzirrhose im fortgeschrittenen Stadium mit zahlreichen Beschwerden.

Die sehr schöne Frau lebt mit einem Lebensgefährten.

Sie hat seit 7 Monaten nicht mehr getrunken.

Sie wird immer wieder mit akuten Verschlechterungen ins Krankenhaus eingeliefert, verneint aber, Alkohol getrunken zu haben.

In beiden beschriebenen Fällen werden Probleme beschrieben, die sich aus der aktuellen Praxis der Listung und Organvergabe ergeben:

Im ersten Fall steht der schweren Lebererkrankung mit hoher Dringlichkeit zur LTX die zu kurze Abstinenzzeit des Patienten (6 Wochen) entgegen. Es ist aber zu bedenken, dass der recht junge Mann noch nie eine Unterstützung in der Behandlung seiner Alkoholerkrankung erfahren hat und eine hoch-wahrscheinliche Chance auf eine gute Prognose. Auch nach der LTX kann eine Entzugsbehandlung durchgeführt werden mit gutem Langzeiterfolg.

Im zweiten Fall erfüllte die Patientin alle Voraussetzungen zur LTX, insbesondere die sechsmonatige Abstinenzzeit. Ihre immer wiederkehrenden Verschlechterungen der Leberwerte waren nicht sicher erklärlich, aber ein Alkoholkonsum konnte nicht nachgewiesen werden.

Es stellt sich die Frage, wie in unserer Gesellschaft der hohe Wert des freien Willens und der Selbstbestimmung der Menschen, auch die Freiheit zur Selbstschädigung, mit der solidarischen Verpflichtung zur Hilfeleistung für jeden Einzelnen vereinbar ist. Kann das so bleiben? Wer bestimmt, nach welchen Regeln Leistungen verteilt werden und wer ausgeschlossen werden darf?

Vielleicht müssen für ein solidarisches öffentliches Gesundheitssystem in Zukunft andere Regeln gelten, die das Gemeinwohl vor das Individualwohl stellen. Dann wird zu fragen sein, ob ein bestimmtes Maß an Selbstfürsorge eingefordert werden darf und ob sich aus einem fehlenden Achten auf die Gesundheit Nachteile für den Einzelnen ergeben müssen.

Sind solche Zuschreibungen von bestimmten Ursachen für die Entwicklungen bestimmter Erkrankungen überhaupt möglich? Viele Krankheiten haben mehrere Ursachen, deren Bedeutung im Einzelfall sehr unterschiedlich sein kann. Es muss auch hinterfragt werden, ob Menschen wirklich frei sind in ihrer Entscheidung, insbesondere in der, sich selbst zu schaden. Familiäre Disposition, gesellschaftliche Manipulation, fehlende angemessene Informationen und anderes spielen oft eine entscheidende Rolle.

Welche Rolle kommt dem Arzt dann zu – vielleicht schon heute? Wenn das Verhalten des Patienten große Konsequenzen für Therapieentscheidungen hätte, wo bliebe das Vertrauen in der Arzt-Patienten-Beziehung, wo bleiben ungeschmälernte Zugewandtheit und Hilfsbereitschaft. Der Arzt als „Doppelagent“?

Festzuhalten ist, dass in der Solidarität unseres Gesundheitssystems eine Dualität liegt: die Hilfe und Unterstützung für den

Einzelnen gelingt nur, wenn der Einzelne eine Verpflichtung für das Ganze übernimmt.

Aber – welche Konsequenzen ergeben sich daraus für Entscheidungen im Falle schwer kranker Patienten vor der Lebertransplantation? Über die Zulassung zur Lebertransplantation und die Organzuteilung entscheiden Kriterien, die durch das Transplantationsgesetz, die Bundesärztekammer und die Verteilungsregeln bei Eurotransplant festgelegt wurden. Ergeben sich dabei Konflikte zwischen den Kriterien, dann sind medizinische und oft auch psychologische Faktoren nicht mehr in der Lage, die Entscheidung zu ermöglichen. Seit der Einführung des neuen Verteilungssystems nach dem MELD-Score häufen sich diese unklaren Situationen, weil die Dringlichkeit der LTX einen deutlich höheren Stellenwert hat als vorher.

Es müssen dann andere Kriterien herangezogen werden, zum Beispiel durch medizinethische Beratungen, die auf moralischen und philosophischen Überlegungen beruhen und völlig neue Gesichtspunkte einführen können. Überlegungen, die auf scheinbar schuldhaftem Verhalten des Patienten basieren oder allein subjektiven Gefühlen folgen, sind nicht geeignet, Entscheidungen über Leben und Tod zu fällen.

Was wurde aus unseren beiden Patienten?

Herr Z. wurde nach längerem Hin und Her doch zur LTX gelistet, aber die Erkrankung war zu weit fortgeschritten, so dass er kurz nach der Listung verstarb. Andere Patienten mit ähnlichen Befunden haben es geschafft und leben heute – ohne Alkohol.

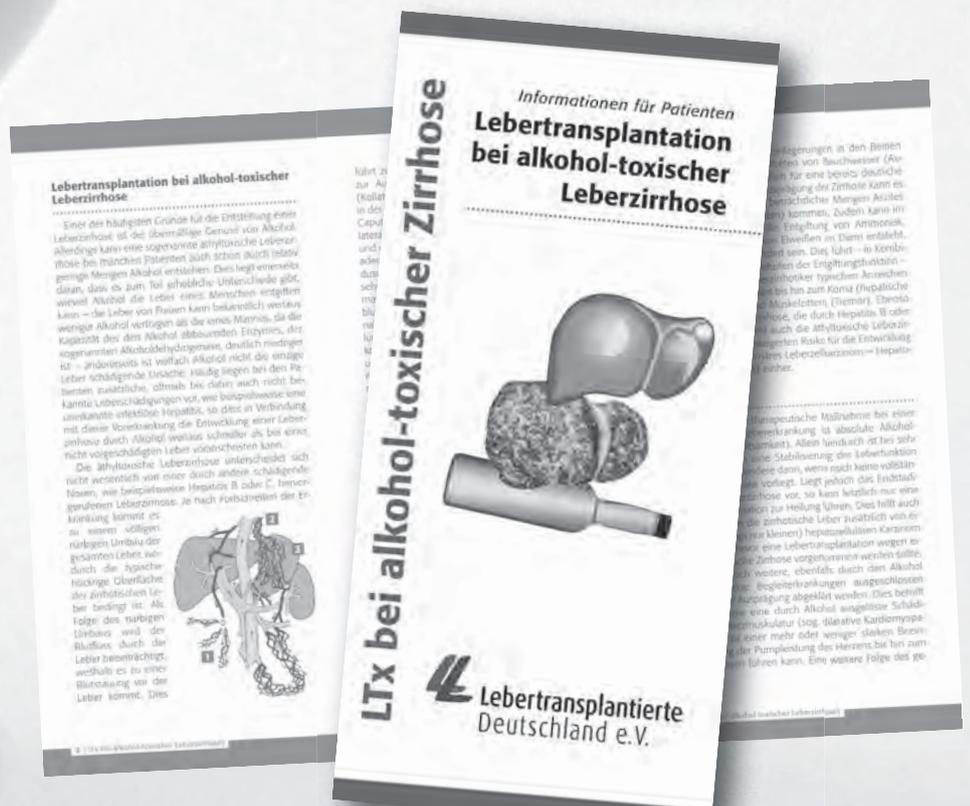
Frau Y. wurde zur LTX einbestellt und erschien mit einem Blutalkohol-Spiegel von einem Promille. Die Transplantation wurde nicht durchgeführt. Die Patientin ist inzwischen verstorben. Sie hatte uns wohl die ganze Zeit belogen.

Stellen wir uns darauf ein, dass die Transplantationsmedizin ein Vorreiter auf dem Gebiet begrenzter Mittel im Gesundheitssystem darstellt! Es ist davon auszugehen, dass derartige Entscheidungen in Zukunft auch bei anderen Behandlungsverfahren anstehen und neue Wege gegangen werden müssen.

*Dr. med. Gertrud Greif-Higer
Klinik und Poliklinik für Psychosomatische
Medizin und Psychotherapie
Konsiliardienst Transplantationsmedizin
Geschäftsführung Ethikkomitee
Universitätsmedizin Mainz*

Erschienen im DIATRA-Journal 3/09

*Wir danken für die Möglichkeit des kostenlosen
Abdrucks.*



19. Jahrestagung der Deutschen Transplantationsgesellschaft



Als übergreifendes Tagungsmotto der Jahrestagung vom 7.–9.10.2010 in Hamburg war in diesem Jahr die Multidisziplinarität der Transplantation gewählt worden. Denn letztendlich ist neben dem Transplantationschirurgen die enge Vernetzung und Verzahnung aller involvieren Fachdisziplinen für den Erfolg einer Transplantation entscheidend. Dies zeigt sich in besonderem Maße, wenn sich die Ärzte der wachsenden Herausforderung der medizinischen Versorgung von immer älteren und multimorbiden Patienten stellen müssen.

Die stattgefundenen Industriesymposien boten reichlich Gelegenheit, sich mit den neusten Trends und Entwicklungen der Immunsuppression zu beschäftigen. Diese wurden auch für die Diskussion und den Austausch wissenschaftlicher Ideen und klinischer Erfahrung genutzt. Ergänzt wurden die Symposien durch die permanente Posterausstellung. Unser Verband war mit einem Informationstand ebenfalls anwesend.

Kurze Zusammenfassung interessanter Beiträge:

Alkoholkonsumnachweis im Urin und im Haar

Im Urin ist Ethylglucuronid (Abbauprodukt von Alkohol) normalerweise nur bis zu fünf Tage nach einem Alkoholkonsum beweisbar. Das Zeitfenster einer Haaranalyse deckt einen wesentlich längeren

Zeitraum ab, ist von der Haarlänge abhängig und kann zudem bis zu drei Monate rückwirkend ermittelt werden.

Haaranalyse oder Urinscreening? In der Regel sind Haaranalysen günstiger als mehrfache Urinuntersuchungen. Zum anderen liefert eine einzelne Haaranalyse genau dieselbe Information wie mehrere Urinproben. In den Untersuchungen bei Lebertransplantationskandidaten mit alkoholbedingter Leberzirrhose sollen zum sicheren Nachweis von Alkoholkonsum zukünftig beide Methoden verwendet werden.

(Auszug aus dem Vortrag von Frau Dr. Staufer, Hamburg, von der Sitzung Leber der DTG 2010)

Nierenfunktionseinschränkung nach Lebertransplantation

Entwickeln Patienten, die nach einer Lebertransplantation einen Calcineurininhibitor einnehmen, eine Nierenfunktionsstörung, können sie von einer frühen Umstellung ihrer Behandlung auf Mycophenolatmofetil und einer damit assoziierten Reduktion der CNI-Dosis profitieren – kurzfristig, aber auch im Langzeitverlauf. Bereits innerhalb der ersten drei Monate verbessert sich die Nierenfunktion. Aber auch im weiteren Verlauf bleiben die Nierenwerte stabil, so das Ergebnis einer aktuellen Studie. Signifikant bessert sich zudem das Überleben der Patienten, ohne gleichzeitig ihr immunologisches Risiko zu erhöhen. Mycophenolatmofetil könnte

also eine direkte dosisabhängige nieren-schonende Wirkung besitzen, glaubt Dr. A. Kornberg aus München. Dies ist eine These, die es jetzt in pharmakodynamischen Analysen zu bestätigen gilt.

Wann sollte man bei High-MELD-Patienten auf eine Lebertransplantation verzichten?

Nicht in jedem Fall ist der MELD-Score ein Parameter für die Dringlichkeit der Lebertransplantation bzw. ein guter Ratgeber für die Auswahl eines Patienten für eine Transplantation. Insbesondere scheinen einige High-MELD-Organempfänger nicht von einem neuen Organ zu profitieren. Bislang gab es jedoch keine dokumentierten wegweisenden Faktoren für das Überleben nach der Operation bei diesen Patienten. Jetzt weisen die Ergebnisse einer aktuellen Analyse darauf hin, dass beim Ausschluss von Patienten mit der Trias aus Dialyse, Beatmung und Katecholamintherapie auch in der Gruppe der Patienten mit einem MELD-Score über 30 akzeptable postoperative Ergebnisse erreicht werden können, berichtet Dr. M. Quante aus Leipzig.

Dieses Ergebnis betont, wie wichtig die individuelle ärztliche Entscheidung bei einer sorgfältigen Abwägung zwischen der Dringlichkeit und dem Outcome im Kontext der aktuellen gesetzlichen Rahmenbedingungen ist.

Dr. med. Heike Wolken

+++ Kurz berichtet +++

Rückfall nach Ltx bei alkoholischer Leberzirrhose

Unter den zehn häufigsten Indikationen für eine Lebertransplantation in Deutschland ist die alkoholische Leberzirrhose mit Abstand die häufigste: im Jahre 2009 wurden 510 Fälle bei insgesamt 1.468 Neuanmeldungen registriert (DSO). In der online-Ausgabe der Zeitschrift Transplantation vom 20.8.2010 wird über eine Studie am Medical Center der Universität Pittsburgh berichtet, die die Rückfälligkeit nach Ltx im Falle Alkohol induzierter Lebererkrankung untersuchte. Insgesamt wurde der Alkoholkonsum nach Ltx bei 208 Patienten untersucht, die zwischen Mai 1998 und August 2004 in Pittsburgh transplan-

tiert worden waren. Von den 208 Patienten berichteten 54 Prozent, dass sie nach ihrer Ltx keinerlei Alkohol konsumiert hätten. Dagegen wurden bei den Alkohol konsumierenden Patienten bestimmte Verhaltensmuster festgestellt: eine Gruppe von Patienten fing schon bald nach Ltx wieder an, teilweise mit mäßigem, teilweise aber mit zunehmendem bis hin zu sehr starkem Konsum; eine andere Gruppe verfiel erst nach Jahren der alten Gewohnheit, dann aber häufig mit schwerem Missbrauch. Es wird daher empfohlen, dass die Kontrolle des Alkoholkonsums auf längere Zeiten ausgedehnt werden sollte, deutlich über

ein bis zwei Jahre nach Ltx hinaus. Der wichtigste Prädiktor für einen Rückfall ist die Zeit, die der Patient vor Ltx abstinent war: je kürzer diese Zeit, desto höher das Rückfallrisiko. Dazu kamen aber auch äußere Begleitumstände wie Stress, schlechter allgemeiner Gesundheitszustand sowie Schmerzen und Apathie. Der Leiter der Studie, DiMartini, betont, wie wichtig es sei, diese Risikofaktoren rechtzeitig zu ermitteln und eine geeignete Behandlung nach Ltx einzuleiten, damit die Rückfälligkeit deutlich reduziert werden könne.

Ulrich R. W. Thumm

Neue Substanzen für die Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virus-Infektion: Wo stehen wir 2010?

Einleitung

Mit der aktuellen Standardtherapie, einer Kombination aus pegyliertem Interferon alpha + körperrgewichtsadaptiertem Ribavirin über 24 bis 72 Wochen, kann nur bei ca. 50 % aller Patienten mit einer chronischen Hepatitis C eine langfristige Heilung im Sinne eines anhaltenden virologischen Ansprechens (SVR) erreicht werden. Während eine SVR bei Patienten, die mit HCV-Genotypen 2 und 3 infiziert sind, in 80 % der Fälle erreicht werden kann, liegen die SVR-Raten beim Genotyp 1 nur zwischen 40 und 50 %. In Anbetracht der erheblichen Nebenwirkungen, die in einzelnen Fällen über die gesamte Therapiedauer von bis zu 72 Wochen auftreten können, sind neue Therapiestrategien mit hoher Effizienz und weniger Nebenwirkungen notwendig. Der rasante Zuwachs des molekular-virologischen Wissens über die Struktur und den Lebenszyklus des Hepatitis-C-Virus machte es möglich, spezifische antivirale Medikamente zu entwickeln, die für das Virus lebenswichtige Strukturen wie die HCV-Protease und die HCV-Polymerase angreifen. Eine Großzahl dieser neuen antiviralen Substanzen befindet sich in Prüfung von frühen klinischen Phase-I- bis Phase-II-Studien. Man kann davon ausgehen, dass diese neuen Substanzen die Therapie der chronischen HCV-Infektion in den nächsten Jahren nachhaltig beeinflussen werden.

Telaprevir und Boceprevir sind oral verfügbare NS3-Protease-Inhibitoren, welche sich aktuell in Phase-III-Evaluation befinden.

Telaprevir

Phase-II-Studien

Die Phase-II-Studien PROVE I und II zeigten, dass eine 12-wöchige Dreifach-Therapie mit Telaprevir, Ribavirin und pegyliertem Interferon alpha zu kurz ist, da es zu einer relativ hohen Rate von Rückfällen nach initialer Viruskontrolle kam. Eine 12-wöchige Dreifach-Therapie mit einer

sich daran anschließenden weiteren 12- bis 36-wöchigen Therapie mit Ribavirin und pegyliertem Interferon alpha führte allerdings in behandlungsnaiven Genotyp-1-Patienten zu einem deutlich verbesserten dauerhaften virologischen Ansprechen gegenüber der Standardtherapie mit alleinigem pegylierten Interferon und Ribavirin. Bei einer Gesamttherapiedauer von 48 Wochen lagen die SVR-Raten bei 69 % mit der Telaprevir-Tripletherapie im Vergleich zu nur 46 % mit der Standardbehandlung (Abb. 1A).

Die PROVE-III-Studie untersuchte die Wirksamkeit von Telaprevir in Kombination mit pegyliertem Interferon alpha und Ribavirin in bereits vorbehandelten Patienten. Eine 12-wöchige Tripletherapie, gefolgt von einer weiteren 12-wöchigen Standardbehandlung, führte zu einer SVR-Rate von 51 % (69 % davon waren Patienten mit einem Relapse, 39 % initiale Non-Responder). Eine Standardbehandlung mit pegyliertem Interferon und Ribavirin führt hier in der Regel nur in ca. 14 % der behandelten Patienten zu einem Erfolg (Abb. 1B). Interessanterweise kam es bei keinem der Patienten, der unter Telaprevir eine SVR erreicht hatte, zu einem Relapse bis zur Woche 48 nach Therapie.

Phase-III-Studien

In der Phase-III-Studie ADVANCE wurden mehr als 1.000 unbehandelte HCV-Genotyp-1-Patienten mit Telaprevir 750 mg dreimal täglich für 12 Wochen in Kombination mit pegyliertem Interferon alpha IIa und Ribavirin, gefolgt von einer Standardtherapie mit pegyliertem Interferon alpha IIa und Ribavirin bis Woche 24 gegenüber der Standardtherapie untersucht. Patienten, die kein rasches virologisches Ansprechen zeigten (HCV RNA negativ nach Woche 4), wurden mit pegyliertem Interferon alpha IIa und Ribavirin bis Woche 48 weiter behandelt.



Prof. Dr. med. Michael Geißler

In der sogenannten ILLUMINATE-Studie wird Telaprevir 12 Wochen in Kombination mit pegyliertem Interferon alpha IIa und Ribavirin, gefolgt von einer Therapie mit pegyliertem Interferon alpha IIa und Ribavirin bis Woche 24 oder 28 bei unbehandelten Patienten untersucht. Das Ziel dieser Studie ist herauszufinden, ob eine

Weiterführung der Therapie über 24 Wochen hinaus die SVR-Raten positiv beeinflussen kann.

In der REALIZE-Studie wurden mehr als 650 vorbehandelte Patienten ohne SVR auf eine Standardtherapie untersucht. Hier wurden pegyliertes Interferon alpha IIa und Ribavirin für 48 Wochen gegeben, davon waren die ersten 12 Wochen eine Tripletherapie mit Telaprevir 750 mg dreimal täglich. Effektivitätsdaten aus diesen Studien werden in Kürze auf dem Amerikanischen Leberkongress AASLD erwartet.

Resistenzen/Nebenwirkungen

Eine interessante Beobachtung ist, dass die Ausbildung von resistenten Virusmutanten gegenüber Telaprevir häufiger bei dem HCV-Genotyp 1a als beim Genotyp 1b auftritt. Aufgrund der ausgeprägten Variabilität der Eiweißsequenz der HCV-Protease scheint das Telaprevir eine ausgeprägte antivirale Effektivität nur beim Genotyp 1, weniger stark ausgeprägt auch beim Genotyp 2 zu haben, bei Genotyp-3- und -4-infizierten Patienten konnte praktisch keine antivirale Aktivität des Telaprevirs nachgewiesen werden.

Die wichtigsten Nebenwirkungen durch Telaprevir sind Hautausschläge, Magen-Darm-Beschwerden und die Ausbildung einer Anämie (Blutarmut). Insbesondere die ausgeprägten Hautausschläge können zu einem Therapieabbruch zwingen. Moderate Formen können mit lokalen Kortisonpräparaten erfolgreich behandelt werden.

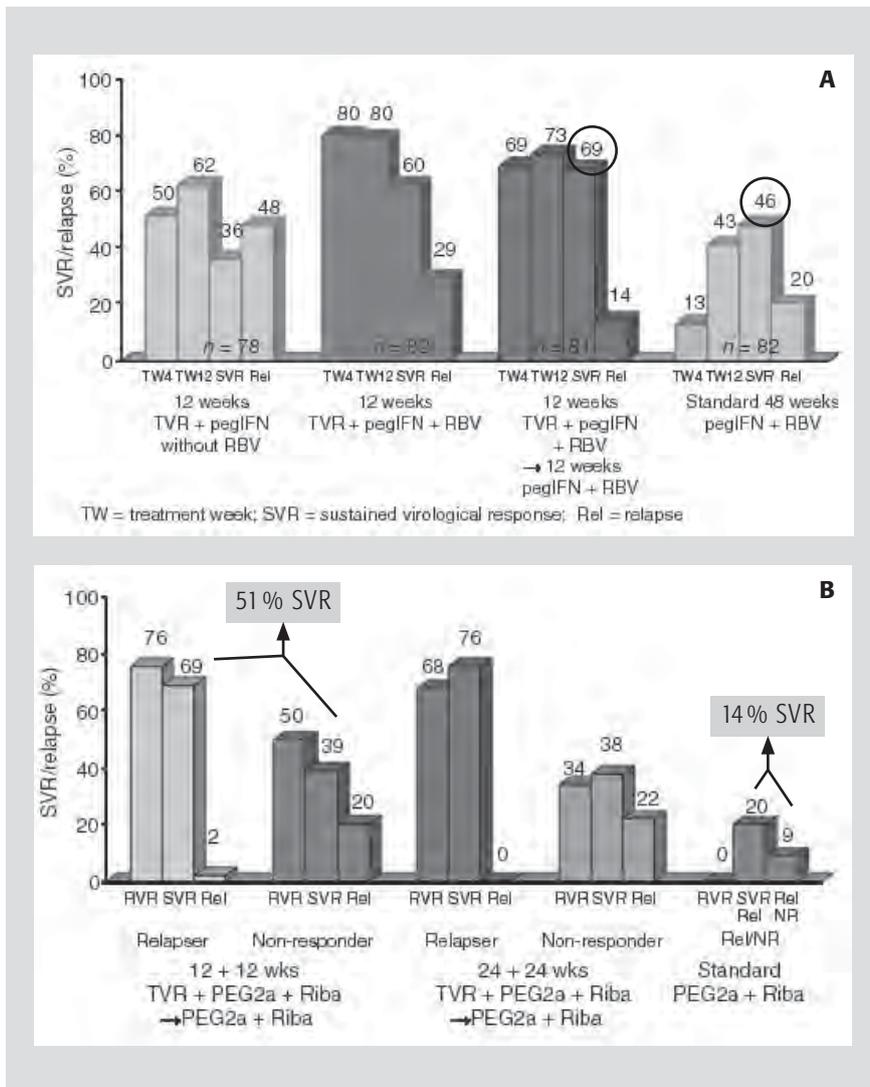


Abb. 1: Effektivitätsdaten von Telaprevir aus Phase-II-Studien.

A: PROVE-2-Studie (nicht vorbehandelte Patienten). SVR: anhaltendes virologisches Ansprechen (kein Nachweis HCV RNA) 6 Monate nach Therapieende; Relapse (Rel): Rückfall nach initialem Ansprechen; TW: Behandlungswoche; RBV: Ribavirin; TVR: Telaprevir; pegIFN: pegyliertes Interferon.

B: PROVE-3-Studie (vorbehandelte Patienten). SVR: anhaltendes virologisches Ansprechen (kein Nachweis HCV RNA) 6 Monate nach Therapieende; Relapse (Rel): Rückfall nach initialem Ansprechen; RVR: rasches Therapieansprechen an Behandlungswoche 4; Non-Responder (NR): Nicht-Ansprecher (kein Abfall der HCV RNA); Riba: Ribavirin; TVR: Telaprevir; PEG2a: pegyliertes Interferon2a; wks: Wochen

Boceprevir

Boceprevir ist der zweite HCV-Proteasehemmer, der in der klinischen Entwicklung schon weit fortgeschritten ist.

Phase-II-Studien

In der Phase-II-Studie SPRINT-1 wurde Boceprevir 800 mg dreimal täglich in Kombination mit pegyliertem Interferon alpha IIb und Ribavirin bei therapienaiven HCV-Genotyp-1-Patienten untersucht. In einem Arm war eine vierwöchige sogenannte Lead-in-Phase mit alleinigem pegylierten Interferon alpha IIb und Ribavirin vorgesehen, um die potenzielle Entwicklung von

Virusresistenzen zu vermindern. Nach 24 bis 28 Wochen Tripletherapie lagen die SVR-Raten bei 54–56 %. Nach 48 Wochen Therapie konnte bei 67 % der behandelten Patienten eine SVR erreicht werden; mit einer zusätzlichen vierwöchigen Lead-in-Phase lag die SVR-Rate sogar bei 75 % (Abb. 2). Die Standardtherapie erreichte dagegen nur eine SVR-Rate von 38 %.

Phase-III-Studien

In der sogenannten SPRINT-2-Studie wird Boceprevir in behandlungsnaiven Patienten mit Genotyp 1 untersucht. Ähnlich wie in der SPRINT-1-Studie werden hier Boceprevir 800 mg täglich in Kombination

mit pegyliertem Interferon alpha IIb und gewichtsadaptiertem Ribavirin für je 28 oder 48 Wochen untersucht.

Die RESPOND-2-Studie untersucht Boceprevir in Kombination mit pegyliertem Interferon alpha IIb und Ribavirin mit den gleichen Dosierungen, aber mit einer Therapiedauer von 36 und 48 Wochen bei HCV-Relapsen und Non-Respondern. In allen Armen findet eine sogenannte Lead-in-Strategie mit pegyliertem Interferon alpha IIb und Ribavirin statt.

Resistenzen

Im Reagenzglas wurden bereits mehrere Mutationen, die mit einer Boceprevir-Resistenz einhergehen, identifiziert. Eine klinische Relevanz dieser Mutationen konnte bislang aber noch nicht gezeigt werden.

Fazit

Zusammengefasst ist mit einer Zulassung nach Auswertung der Phase-III-Studien für Boceprevir und Telaprevir für Ende 2011 bzw. 2012 zu rechnen. Hiermit ergeben sich dann neue Therapieoptionen sowohl für therapienaive als auch vorbehandelte chronische HCV-Genotyp-1-Patienten.

Ausblick

Eine Vielzahl anderer NS3-Proteasehemmer findet sich aktuell in Phase-I- und -II-Entwicklung (R7227/ITMN191, MK7009, B1201335, TMC435350, SCH900518, BMS-6500352, PHX1766, ACH-1625).

Neu entwickelte Medikamente, die die NS5A- und NS5B-HCV-Polymerase angreifen, befinden sich in klinischer Prüfung. Valopicitabine ist ein Nukleosidanalogon, welches das natürliche Substrat der HCV-Polymerase imitiert und somit die HCV-Replikation effektiv unterdrückt. Da das aktive Zentrum der NS5B-Polymerase hochkonserviert ist, dürften die Nukleosidanaloge gegen NS5B potenziell auch effektiv gegen verschiedene HCV-Genotypen sein. Darüber hinaus wurde eine große Anzahl verschiedener Nicht-Nukleosidanaloge wie das Filibuvir entwickelt, welches sich in klinischer Entwicklung befindet. Weiterhin sind NS5A-Polymerase und NS4B-Hemmer in klinischer Entwicklung.

Aktuell wird in einer Vielzahl von klinischen Studien ein Kombinationsansatz untersucht, bei dem verschiedene HCV-Strukturproteine gleichzeitig durch spezifische antivirale Substanzen gehemmt werden. In der so genannten INFORM-1-Studie wurde

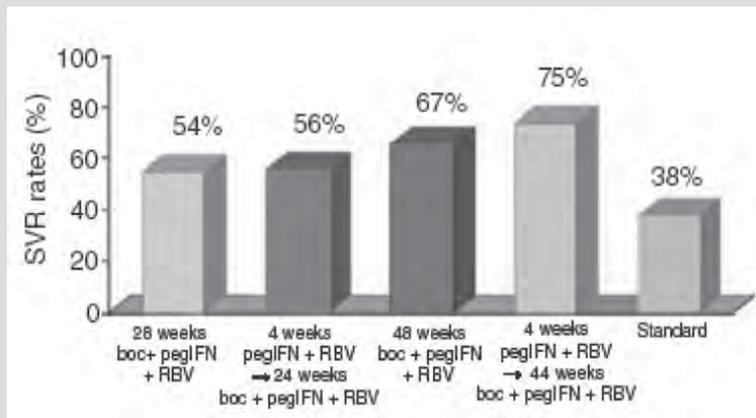


Abb. 2: Effektivitätsdaten von Boceprevir aus der SPRINT-1-Studie in Kombination mit pegIFN-a2b (pegIFN) + Ribavirin (RBV).

erstmals das Konzept einer dualen Hemmung der Polymerase- und der NS3-Protease erfolgreich untersucht. Aktuell finden Studien mit den verschiedensten Substanzkombinationen statt. An verschiedenen deutschen Zentren inklusive der Klinik des Autors wird in Kürze eine Studie starten, in der eine rein orale Dreifach-Tablettherapie mit Ribavirin und ei-

nem neuen Polymerase (BI207127)- bzw. Proteasehemmer (BI 201335) bei bislang unbehandelten Genotyp-1-Patienten untersucht wird. Interessenten können sich im Leberzentrum Esslingen melden.

Zusammenfassung

Zahlreiche, direkt antiviral wirkende Substanzen finden sich aktuell in klinischer

Phase I-III-Evaluation. Die am weitesten fortgeschrittenen Medikamente sind Telaprevir und Boceprevir.

Bisherige Studien konnten zeigen, dass die zusätzliche Applikation dieser NS3/4A-Proteasehemmer zusammen mit pegyliertem Interferon und gewichtsadaptiertem Ribavirin zu einer signifikanten Verbesserung der Chancen auf eine SVR sowohl bei therapie-naiven HCV-Genotyp-1-Patienten als auch bei Non-Respondern und Relapsen im Vergleich zu einer Standardtherapie führt. Außerdem können mit der Telaprevir-basierten Kombination die Behandlungszeiten signifikant verkürzt werden. Das Boceprevir scheint etwas weniger antiviral effektiv zu sein als das Telaprevir, was wahrscheinlich auch zu längeren Behandlungszeiten in einer Dreifachkombinationstherapie führen könnte.

Prof. Dr. med. Michael Geißler
Leberzentrum Esslingen
Klinik für Allgemeine Innere Medizin,
Onkologie/Hämatologie,
Gastroenterologie und Infektiologie

+++ Kurz berichtet +++ Kurz berichtet +++ Kurz berichtet +++ Kurz berichtet +++

Auf dem Internationalen Leber-Kongress (Wien, 14.–18.4.2010) gab es u.a. wichtige Beiträge zu Hepatitis B und C. Über **Hepatitis B** haben wir zuletzt ausführlich in den Heften 2/2003 und 1/2005 der „Lebenslinien“ berichtet. Auf dem Kongress stand die **Therapieoptimierung** im Vordergrund, insbesondere die Vorhersage eines dauerhaften virologischen Ansprechens einer Peg-Interferon(alpha 2a)-Therapie sowie die Sicherheit der Langzeittherapie mit NUCs (Nukleos(t)-Analoga)¹. „Sind ... ein Absinken der HBsAg- und eine starke Reduktion der HBV-DANN bereits zu Woche 12 detektierbar, so besteht eine ... hohe Chance auf ein dauerhaftes Therapieansprechen.“ Entsprechend würde man die Therapie „individualisiert“ auf 48 oder gar 96 Wochen ausdehnen. In der Langzeittherapie mit NUCs schein sich insbesondere Entecavir zu bewähren. Im Langzeitverlauf der HBV-Infektion (unbehandelt oder behandelt mit NUCs) sei insbesondere auf eine Verschlechterung der Nierenfunktion zu achten. Da NUCs teilweise lebenslang eingenommen werden müssen und der Krankheitsverlauf unregelmäßig ist (zum Teil scheinbar symp-

tomfrei), ist die Adhärenz von kritischer Bedeutung². Neue Substanzen gegen HepB wurden auf dem Kongress nicht vorgestellt.

Dagegen ist die Pipeline voll mit neuen Substanzen gegen **Hepatitis C**³. Über HepC haben wir in den „Lebenslinien“ ziemlich regelmäßig berichtet, zuletzt über neue Substanzen in der Therapie in den Heften 1/2007 und 2/2008. Die Kombinationstherapie mit pegyliertem Interferon (peg-IFN) und Ribavirin (RBV) ist die Standardtherapie. Eine Weiterentwicklung findet zunächst in Form einer weiteren Optimierung und Individualisierung dieser Therapie statt. Eine deutliche Steigerung der Ansprechrate der Standardtherapie mit Vitamin D wurde in Israel erzielt, allerdings in einer relativ begrenzten Studie. Die zahlreichen Entwicklungen neuer Substanzen fallen in die Kategorie der STAT-C (specifically targeted antiviral therapy against hepatitis C). Meist versprechend und weitest fortgeschritten sind die NS3/4A-Proteasehemmer Telaprevir und Boceprevir (s. hierzu auch in diesem Heft S. 17 ff.). Ergebnisse einer Phase-3-Studie werden für

Ende 2010 erwartet. Dazu kommt eine Vielzahl anderer Substanzen, die sich in noch früheren Entwicklungsstadien befinden.

Ob eine **akute Hepatitis C** von selbst ausheilt oder **chronisch wird** und schließlich zu Leberfibrose und weiteren Komplikationen führt, hängt offensichtlich in entscheidendem Maße von der Stärke des Immunsystems ab. Dazu sei noch auf einen interessanten Artikel von Jörg Timm hingewiesen⁴.

Ulrich R. W. Thumm

¹ Siehe dazu den Überblickartikel von Frank Tacke: Neues vom International Liver Congress 2010 – HBV, *HepNet Journal*, 4. Jg./1 (Juni 2010).

² Ingo von Thiel: Adhärenz bei Hepatitis B, *Hepatitis & more*, Ausgabe 1/2010, Juni 2010.

³ Fabian Geisler: Neues vom International Liver Congress 2010 – HCV, *HepNetJournal a.a.o.*; Ramona Pauli: Die Pipeline ist über-voll. *The International Liver Congress ...*, *Hepatitis & more*, a.a.o.

⁴ Jörg Timm: Immunpathogenese der Hepatitis C, *HepNet Journal*, a.a.o.

Studie zu einem neuartigen Hepatitis-B-Immunglobulin

Über das Thema Studien haben wir in der Ausgabe 2/2010 der „Lebenslinien“ allgemein berichtet. Durch Studien gelangen neu entwickelte Medikamente zur Zulassung. Im Dezember 2009 erhielt ein neues humanes Hepatitis-B-Immunglobulin die Zulassung und ist mittlerweile im Handel. Hier eine Zusammenfassung zu der klinischen Studie, die in Essen und Berlin durchgeführt wurde.

Schon bislang wurden Patienten zur Vorbeugung einer Reinfektion standardmäßig mit Tabletten (Nukleosidanaloga) und zusätzlich mit regelmäßigen Gaben von Antikörpern (Immunglobuline) behandelt. Diese sind in der Lage, mit den Hepatitis-B-Viren Komplexe einzugehen, die der Körper dann vernichten kann. Dazu sollte die Konzentration der speziellen Antikörper nicht unter einen bestimmten Wert sinken.

Bislang standen dazu Präparate zur Verfügung, die intravenös (in die Vene) durch den Arzt gespritzt werden mussten. Die Firma Biotest hat nun ein neues Präparat (Zutectra®) entwickelt, das nicht

mehr intravenös, sondern subkutan (unter die Haut) gespritzt werden kann. In der Studie wurde nun untersucht, ob das neuartige Präparat genauso sicher und wirksam ist wie die bisherige Darreichungsform. Interessiert hat auch, wie viele der Patienten sich diese Spritze selbst verabreicht haben, also, ob die Anwenderfreundlichkeit des Präparats gegeben ist.

An dieser Phase-III-Studie (s. LL 2/2010) nahmen 23 Patienten (18 m, 5 w, Durchschnittsalter 51 J.) teil, die aufgrund einer Hepatitis-B-bedingten Lebererkrankung transplantiert worden waren. Die Patienten erhielten je nach individuellem Bedarf 500 oder 1.000 IE wöchentlich, wurden bzgl. Selbstverabreichung geschult und über 18 bzw. 24 Wochen klinisch und laborchemisch beobachtet.

Es konnte festgestellt werden, dass bei allen Patienten der geforderte Mindesttiter (> 100 U/l Anti-HBs-Antikörper) aufrecht erhalten wurde. Zwei unerwünschte Nebenwirkungen konnten auf die Anwendung des Präparats zurückgeführt werden (Schmerzen/Bluterguss an der Einstichstelle). 287 Injektionen führten die Patien-

ten selbst durch, 122 die Klinikmitarbeiter. Gegen Ende der Studie spritzten sich 22 von 23 Patienten das Medikament selbst.

Die Ergebnisse bestätigen eine hohe Wirksamkeit und Sicherheit des neuartigen Hepatitis-B-Immunglobulins zur Hepatitis-B-Reinfektionsprophylaxe bei Patienten mit stabiler Transplantatfunktion. Durch die Selbstverabreichung kann das Medikament einen Zugewinn an Lebensqualität und Unabhängigkeit bei erhöhter Eigenverantwortung bieten.

Jutta Riemer

Quelle: „Eine offene, prospektive, einarmige Phase-III-Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit eines neuen humanen Hepatitis-B-Immunglobulins (Zutectra®) zur subkutanen Verabreichung bei lebertransplantierten Patienten“. A. Yahyazadeh, S. Beckebaum, V.R. Cicinatti, Ch. Klein, A. Paul, A. Pascher, R. Neuhaus. *Universitätskliniken Berlin und Essen. Erschienen in Transplantationsmedizin, 21. Klinischer Workshop für experimentelle und klinische Lebertransplantation und Hepatologie, Pabst Publishers, ISSN 0946-9648*

Ein neues Medikament – ein weiterer Schritt zu mehr Lebensqualität

Ein Erfahrungsbericht

Für mich als lebertransplantiertes Hepatitis-B-Patient ist es wichtig, dass die Entwicklung der Virenmengen im Blut überwacht wird (Titer-Bestimmung), damit die transplantierte Leber nicht wieder angegriffen wird. Seit meiner Transplantation im Jahre 2002 musste ich alle 6–7 Wochen zunächst für die Bestimmung des Anti-HBs-Titers zu meinem Arzt und dann, wenn das Ergebnis vorlag, nochmals, um mir das Immunglobulin i.v. injizieren zu lassen. „i.v.“ ist die Abkürzung für „intravenös“. Intravenös kann der Patient nicht selbst spritzen. Das kann nur beim Arzt oder in der Klinik durchgeführt werden.

Nun ist seit Anfang 2010 ein Immunglobulin als Präparat unter dem Namen Zutectra® auf dem Markt. Dieses kann ich mir „subcutan“ – also unter die Haut, wie

das Insulin beim Diabetiker – selbst spritzen.

Nach Rücksprache mit meinen Ärzten (Zentrum und Hausarzt) habe ich die Immunglobulingabe im Juli 2010 auf Zutectra® umgestellt. Es ist eine Injektionslösung von 500 I.E. in einer Fertigspritze. In einer Verpackung sind 5 Fertigspritzen. Diese Umstellung lief völlig problemlos und ohne jede Nebenwirkung. Ich spritze mir selbst derzeit wöchentlich 1 x 500 I.E. In den ersten Wochen ist es erforderlich, vorher den Anti-HBs-Titer bestimmen zu lassen, um festzustellen, ob der Titer auch auf dem Niveau verbleibt wie vor der Umstellung. Bei Schwankungen nach unten, insbesondere wenn ein Wert von 100 mIE/ml erreicht werden sollte, muss umgehend mit dem Arzt Rücksprache genommen werden. Bei mir trat erfreuli-

cherweise die gegenteilige Reaktion ein. Ausgangswert vor der Umstellung waren 148 mIE/ml, die derzeitigen Werte liegen oberhalb 200 mIE/ml. Es empfiehlt sich, die Anwendung immer auf einen bestimmten Tag in der Woche festzulegen. Das hilft sicher vor dem Vergessen. Insgesamt sehe ich diese Umstellung als einen weiteren Schritt zur Verbesserung meiner Lebensqualität, da eine regelmäßige wöchentliche Gabe mir die doppelten Arzttermine erspart, einen gleichmäßigen Titer zur Folge hat und mir daher eine größere Sicherheit bietet. Dazu gehört selbstverständlich, dass ich weiterhin den Anti-HBs-Titer regelmäßig bestimmen lasse.

Egbert Trowe



Foto: privat

Nachsorgetagebuch

Wenn die Transplantation erreicht und erfolgreich durchgeführt wurde, beginnt das „neue Leben“. Im Sinne der Vermeidung von Komplikationen und für einen langen Organerhalt wird es dann besonders wichtig – gerade auch für den Patienten selbst – den Überblick über Medikation, Laborwerte, Nachsorgetermine bei Fachärzten u.a.m zu behalten. 2006 hat Lebertransplantierte Deutschland e.V. zu diesem Zweck ein hilfreiches Nachsorgetagebuch konzipiert und seinerzeit mit Unterstützung der Firma Novartis Pharma GmbH erstellt. Nun haben wir es etwas überarbeitet – und auf Anregung des Lebertransplantationszentrums Göttingen – um eine Rubrik speziell für den Zentrumsbesuch erweitert. Patienten führen das Büchlein selbst. Für jedes Zentrum gibt es die Möglichkeit, vorne in den Innendeckel einen Stempel oder Aufkleber zu platzieren.



Zu bestellen ist das Nachsorgetagebuch beim Schriftführer des Vereins:

Gerhard Heigoldt, Am Kocherberg 56, 74670 Forchtenberg

Bitte adressierten und mit 1,45 EUR frankierten DIN-A4-Rückumschlag beilegen!

Buchbesprechung: Das Leber-Buch

Als zentrales Stoffwechselorgan spielt die Leber eine entscheidende Rolle bei der Entgiftung des Körpers – und ist enormen Belastungen ausgesetzt, etwa durch Alkohol, Medikamente oder Umweltgifte. Doch auch Infektionen, die Folgen anderer Stoffwechselerkrankungen und Autoimmunerkrankungen machen ihr zu schaffen. Über fünf Millionen Leberpatienten gibt es allein in Deutschland! Verständlich und anschaulich erläutert „Das Leber-Buch“ die lebenswichtigen Aufgaben der Leber. Ist meine Leber krank? Was passiert, wenn meine Leber krank ist? Was macht meine Leber krank? Was kann man dagegen tun? sind Fragen, die in diesem Buch beantwortet werden. Dabei werden die verschiedenen Krankheiten und ihre Ursachen genauso erläutert wie die entsprechenden Diagnose- und Therapiemöglichkeiten. Außerdem gibt es Kapitel zu Lebertransplantationen und zum Thema Lebererkrankungen und Ernährung. Die Arbeit der Deutschen Leberstiftung und die neuesten Entwicklungen im Be-



reich der Forschung werden ebenfalls ausführlich dargestellt. Ergänzt werden diese Kapitel durch Patientengeschichten und ein Glossar „Die Leber von A (wie Albumin) bis Z (wie Zirrhose)“. Das Kapitel „50 Fragen zu Lebererkrankungen“ beantwor-

tet viele Fragen, die Interessierte und Betroffene immer wieder stellen. Der Service-Teil gibt praktische Tipps nicht nur für Patienten. Aufgelockert wird das Buch durch viele „Text-Boxen“, die interessante Beiträge zum Thema enthalten, die über die sachliche Information hinausgehen – da geht es u. a. um Prometheus, den Leberfleck, Großbritanniens bekanntesten Lebertransplantierten und die Leberzirrhose Beethovens. Dazu kommen zahlreiche Abbildungen und speziell für „Das Leber-Buch“ entwickelte Cartoons.

Deutsche Leberstiftung (Hrsg.)

Das Leber-Buch

160 Seiten, 49 Farbfotos,
Grafiken und Cartoons
ISBN 978-3-89993-588-2
14,95 EUR

Für jedes verkaufte Buch erhält die Deutsche Leberstiftung 1,- EUR als Spende.

UDCA – kein Heilmittel gegen PSC

Die Hoffnung, primär sklerosierende Cholangitis (PSC) mit Ursodeoxycholsäure (UDCA) heilen oder zumindest ihr Fortschreiten verzögern zu können, ist wohl endgültig begraben worden.

Eine randomisierte, doppel-blinde und Placebo-kontrollierte Langfriststudie an der Mayo-Klinik wurde nach sechs Jahren abgebrochen, da sie nicht die erhofften Ziele erreichte. UDCA wurde in hoher Dosierung (28–30 mg/kg/Tag) eingesetzt. Bei den UDCA behandelten Patienten konnte zwar eine Verbesserung der Transaminasen (ASAT) und der alkali-

schen Phosphatase (AP) festgestellt werden; diese Verbesserungen waren jedoch nicht assoziiert mit besseren Ergebnissen im Hinblick auf die vorab bestimmten Endpunkte wie Entwicklung einer Leberzirrhose, Varizen, Krebs, Notwendigkeit einer Lebertransplantation oder Tod¹.

Zu diesem Ergebnis kommt auch eine Meta-Analyse aller randomisierten Studien (insgesamt acht) über die Therapie der PSC mit UDCA². Insgesamt wurde bei UDCA-Behandlung zwar eine Verbesserung der Biochemie der Leber sowie der Histologie und der Gallenwege

festgestellt, doch änderte sich nichts an den Überlebensraten ohne Transplantation. Im letzten Heft der „Lebenslinien“ haben wir in der Rubrik „Aus Wissenschaft und Forschung“ über einen neuen Wirkstoff, **Minocycline**, berichtet, der Anlass zu Hoffnung auf eine erfolgreiche medikamentöse Behandlung der PSC gibt, möglicherweise in Kombination mit UDCA. Keith Lindor von der Mayo-Klinik in Rochester, MN steht dabei wie auch bei den UDCA-Versuchen an vorderster Front.

Heilerfolge bei Kindern mit chronischer Hepatitis C

Die Standardtherapie für Erwachsene mit chronischer Hepatitis C (CHC), also pegyliertes Interferon (PEG-INF) alfa-2b mit Ribavirin (RBV), war in den USA bis vor kurzem nicht zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen zugelassen³. In einer multi-zentrischen Studie (mit Teilnahme zahlreicher Kliniken in Deutschland, Frankreich, Italien, Österreich, Spanien, USA, Argentinien und Chile) wurden insgesamt 107 Kinder kontrolliert über einen Zeitraum von 24–48 Wochen mit überwiegend gutem Ergebnis behandelt (67 im Alter von 3–11 Jahren; 40 im Alter von 12–17 Jahren; 51 Jungen, 56 Mädchen)⁴. Die Behandlung erfolgte in folgender Dosierung: PEG-IFN alfa-2b einmal wöchentlich 60 Mikrogramm pro m² und RBV täglich 15 Milligramm pro kg Körpergewicht. Bei 70 Prozent der Kinder wurde das Hepatitis-C-Virus (HCV) vertikal übertragen (Mutter–Kind); es wurden Genotyp 1, 2, 3 und 4 des HCV diagnostiziert, überwiegend (67 Prozent) Genotyp 1. Der Heilerfolg (dauerhafte virologische Response = SVR) hing in starkem Maße vom Genotyp ab; am höchsten (93 Prozent) bei Genotyp 2 und 3, am niedrigs-

ten (53 Prozent) bei Genotyp 1, gefolgt von Genotyp 4 (80 Prozent). Die Viruslast wurde vor Beginn der Behandlung, während der Behandlung (nach 2, 4, 12, 24, 30 und 48 Wochen) und nach abgeschlossener Behandlung (nach weiteren 4, 12 und 24 Wochen) gemessen. Als primärer Endpunkt der Studie wurde die SVR bestimmt (definiert als nicht feststellbarer Plasma-HCV-RNA Befall nach 24-wöchiger Behandlung); als sekundäre Endpunkte wurden die schnelle virologische Response (RVR, nicht feststellbarer HCV-RNA-Befall) nach 4-wöchiger Behandlung und die frühe virologische Response (EVR) nach 12-wöchiger Behandlung bestimmt; diese sekundären Endpunkte waren hoch-signifikante Prädiktoren für das Endergebnis eines dauerhaften Heilerfolgs (SVR). Gewichtsverlust und Wachstumsverlangsamung wurden als unerwünschte, allerdings kaum dauerhafte⁵ Nebenwirkungen beobachtet, ebenso gewisse psychiatrische Nebenwirkungen (Angstzustände, Reizbarkeit, Schlaflosigkeit). **Insgesamt wird das Ergebnis gemessen an der SVR** (dauerhafte virologische Response) **positiv beur-**

teilt, insbesondere im Hinblick darauf, dass eine Behandlung im Kindesalter geeignet ist, die negativen Konsequenzen im Erwachsenenalter mit eher schlechter Prognose zu vermeiden.

Allerdings stellt sich die Frage, ob angesichts der relativ geringen Prävalenz der CHC im Kindesalter (in USA: 0,2 Prozent im Kindesalter; 0,4 Prozent bei Heranwachsenden; ähnlich niedrige oder sogar noch niedrigere Prävalenz in Westeuropa und Südamerika), der hohen Behandlungskosten, des langsamen Fortschreitens der CHC bis hin zur Leberzirrhose eine Frühbehandlung aller HCV-infizierten Kinder und Jugendlichen gerechtfertigt/Kosten-effektiv ist. Die Autoren eines Editorial zu der oben zusammengefassten Studie empfehlen, nicht zuletzt auch im Hinblick auf die limitierenden Faktoren der obigen Studie (geringe Patientenzahlen; fehlende Langfristbeurteilung der Nebenwirkungen), eine restriktive Vorgehensweise. So sollten insbesondere die Risikofaktoren für das Fortschreiten der HCV-Infektion hin zur Leberzirrhose explizit berücksichtigt werden⁶.

Nierenfunktion und Überleben bei Lebererkrankung im Endstadium

Der MELD-score ist ein weitgehend anerkannter Prädiktor für die restliche Lebenserwartung bei Lebererkrankung im Endstadium/Leberzirrhose (Zirrhose aufgrund verschiedener Verursachungsfaktoren wie cholestatische Erkrankungen, Hepatitis C und B, Alkohol); seit 2002 wird er in den USA als Allokationskriterium für die Zuteilung postmortalen Spenderlebern verwendet, seit Dezember 2006 auch bei Eurotransplant. Eine wichtige

Variable im MELD ist Serum-Kreatinin, ein Messwert für die Nierenfunktion. In einer Studie an der Mayo-Klinik wurde nun die **Nierenfunktion** alternativ mit Hilfe von **Serum-Kreatinin, Serum-Natrium und der glomerulären Filtrationsrate** gemessen (**GFR** = Primärharnfiltrat pro Zeiteinheit, aus den glomeruli = Kapillarschlingen in der Nierenrinde). Dabei stellte sich heraus, dass die GFR in Verbindung mit den beiden anderen Varia-

blen des MELD, d.h. Blutgerinnungswert (gemessen durch INR) und Bilirubin die genauesten Prognosewerte für das Sterberisiko/Überlebenswahrscheinlichkeit lieferte⁷. Die Studie basiert auf Prospektivdaten für insgesamt 837 Patienten (54,7 Prozent männlich; Medianalter 51 Jahre; 660 mit gemessener GFR, 177 mit geschätzter GFR), die zwischen 1990 und 1999 auf der Ltx-Warteliste der Mayo-Klinik in Rochester, MN registriert waren.

Die Forscher betonen zwar, dass das jetzt verwendete Modell (**Model Endstage Liver Disease**) gute/adäquate Prognosen erlaubt und dass es nicht Ziel der Studie war, das Modell zu revidieren/ersetzen;

doch drängt sich dem Außenstehenden – sowohl MELD als auch die hier besprochene Studie sind „Mayo-Produkte“ – die Frage auf, weshalb man das Modell aufgrund dieser neueren Erkenntnisse nicht

neu schätzen und verbessern sollte, um eben Serum-Kreatinin durch die überlegene Variable GFR zu ersetzen.

Krebserkrankungen nach Lebertransplantation

Ersterkrankungen an Krebs („de novo malignancy“) treten häufiger auf nach einer Lebertransplantation als bei der Allgemeinbevölkerung. Die Datenlage war bislang etwas „subjektiv gefärbt“; es handelte sich um freiwillige Registrierungen und Retrospektiv-Berichte von einzelnen Tx-Zentren. Ein Forscherteam an der Mayo-Klinik in Rochester, MN ist dieser Beobachtung nun gründlicher nachgegangen, basierend auf multizentrischen und prospektiven Daten von Nicht-Hautkrebskrankungen nach Ltx⁸. Insgesamt wurden

798 Patienten untersucht, die zwischen April 1990 und Juni 1994 einer Ltx unterzogen und bis Januar 2003 weiter beobachtet wurden. Dabei stellt sich heraus, dass **Patienten mit PSC⁹ und Patienten mit Alkohol-verursachter Lebererkrankung mit 20 bzw. 18 Prozent das höchste Risiko einer Krebserkrankung an festen Organen** (Nicht-Hautkrebs) zehn Jahre nach Ltx aufwiesen im Vergleich zu 10 Prozent für alle übrigen Ltx-Patienten. Alter, Rauchen und Alkoholkonsum waren beim Auftreten von Krebs ebenfalls (und

zwar am häufigsten) beteiligt. Nach dem Auftreten/Diagnose von Krebserkrankungen im Blut oder in Organen wurden sehr hohe Sterbewahrscheinlichkeiten für die betroffenen Patienten errechnet (44 bzw. 38 Prozent nach einem Jahr; 58 bzw. 53 Prozent nach 5 Jahren).

[Die Erkenntnis dieser Studie steht in starkem Gegensatz zu der oft gehörten Meinung, dass die Prognose nach Ltx für PSC-Patienten besonders gut sei. URWT].

Hepatitis A, B, C, E: Prävention und Therapie¹⁰

Hepatitis A und E gelten häufig als „Reisehepatitiden“, die nach Aufhalten in Endemiegebieten mit wenig hygienischen Verhältnissen auftreten. Seit 1992 gibt es eine aktive **Impfung gegen Hepatitis A** mit sehr hoher Protektionswirkung; sie wird allen Personen mit erhöhtem Infektionsrisiko (bei Reisen in Endemiegebiete, meist in den Tropen) empfohlen. Das **Hepatitis-E-Virus** wurde erst 1991 identifiziert; die Infektion wurde ursprünglich als Reise- und Tropenkrankheit eingestuft ohne chronischen Verlauf, hat aber leider

auch wachsende Bedeutung in Industrieländern einschließlich Deutschland. Die Übertragung erfolgt durch verseuchtes Trinkwasser (vorwiegend in Entwicklungsländern) sowie „zoonotisch“, d.h. vom Tier auf den Menschen, sei es durch direkten Kontakt, sei es durch Verzehr von nicht einwandfreien tierischen Produkten. Besondere Bedeutung hat HepE bei Schwangerschaften und vorbestehenden Lebererkrankungen. **Bei Tx-Patienten unter Immunsuppression wurden chronische Verläufe einer HEV-Infektion beschrie-**

ben. Bislang gibt es keine etablierte medikamentöse Therapie, aber ein Impfstoff ist in der Entwicklung (bereits in Phase II). Dazu im Gegensatz gibt es seit fast 30 Jahren einen sehr wirksamen **Impfstoff gegen Hepatitis B** und eine inzwischen gut erprobte, wenn auch nur eingeschränkt wirksame, **medikamentöse Behandlung der Hepatitis C**. Die beiden letzten Hepatitis verlaufen jedoch chronisch, führen zu Leberzirrhose und häufig zu Leberkrebs; eine Ltx ist häufig unerlässlich.

Ulrich R. W. Thumm

Anmerkungen

- 1 Keith D. Lindor et al.: High-Dose Ursodeoxycholic Acid for the Treatment of Primary Sclerosing Cholangitis, *Hepatology* 2009; 50: 808–814.
- 2 Jian Shi et al.: Ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: meta-analysis of randomized controlled trials, *Hepatology Research* 2009; 39: 865–873.
- 3 Aufgrund der hier besprochenen Studie wurde dann eine Zulassung für Kinder über drei Jahre erteilt.
- 4 Stefan Wirth et al.: High sustained virologic response rates in children with chronic hepatitis C receiving peginterferon alfa-2b plus ribavirin, *Journal of Hepatology (European Association for the Study of the Liver)* 2010, vol. 52: 501–507. Es handelte sich um eine sog. Open-

- label study mit Finanzierung von Schering-Plough, was zumindest von den Autoren des hier ebenfalls zusammengefassten Editorials als nachteilig angesehen wird.
- 5 Ob die beobachtete Wachstumsbehinderung nur vorübergehend oder dauerhaft ist, müsste in einer Langfriststudie weiter untersucht werden.
- 6 Ana Alisi, Donatella Comparcola, Valerio Nobili: Treatment of chronic hepatitis C in children: Is it necessary and, if so, in whom?, *Journal of Hepatology* 2010, vol. 52: 472–474.
- 7 Young-Suk Lim et al.: Serum sodium, renal function, and survival of patients with end-stage liver disease, *Journal of Hepatology* 2010, vol. 52: 523–528. Über die häufig auftretenden Nierenfunktionsstörungen als

- Folge von Lebererkrankungen wird auch in einer gut verständlichen Artikelserie in den *hepa news* (Merz Pharmaceuticals) berichtet, beginnend mit Ausgabe 39 (2/2010).
- 8 Kimberly D.S. Watt et al.: Long-term Probability of and Mortality From De Novo Malignancy After Liver Transplantation, *Gastroenterology* 2009; 137: 2010–2017
- 9 [PSC ist sehr häufig mit colitis ulcerosa assoziiert und damit mit erhöhtem Darmkrebsrisiko. URWT]
- 10 Siehe dazu eine Reihe von sehr guten Übersichtsartikeln in *MedWelt* 3-2010 (Juni): 137–158. Der obige Abschnitt dient im Wesentlichen als Hinweis auf die leicht zugängliche Artikelserie.