

Prävention Virus-assoziiertes Karzinomentstehung

Tim F. Greten
Heiner Wedemeyer
Michael P. Manns

Am Beispiel des hepatozellulären Karzinoms

Zusammenfassung

Schätzungsweise 15 Prozent aller Karzinome weltweit sind mit einer Infektion assoziiert. Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist ein typischer Vertreter der virusbedingten Karzinome. Es zeichnet sich durch eine Zunahme der Inzidenz und eine schlechte Prognose aus. Die Prävention des HCC ist derzeit die einzige realistische Methode, die Mortalität dieser Erkrankung zu verringern. Demzufolge wird es mittelfristig nur durch eine konsequente Vermeidung von Neuinfektionen und eine wirksame Therapie der Hepatitis-B- und -C-Infektionen möglich sein, die Zahl der HCC-bedingten Sterbefälle zu reduzieren. HBV-Impfung und die Vermeidung der Gabe HBV- und HCV-infizierter Blutprodukte haben bereits zu einer Verringerung der HBV- und HCV-Neuinfektionen geführt. Die primäre Prävention

des HCC kann aber auch durch die Verhinderung der Progression einer chronischen Hepatitisvirusinfektion zu einer Leberzirrhose erfolgen. Erste Daten geben Hinweise, dass eine erfolgreiche Therapie mit Nucleosidanaloga oder Interferon- α die HBV- und HCV-assoziierte Karzinomentstehung einschränken kann.

Schlüsselwörter: Hepatitis, Krebs, Prävention, Lebertumor, hepatozelluläres Karzinom

Summary

The prevention of virally mediated carcinogenesis

Approximately 15 per cent of all cancer cases worldwide are infection related. Hepatocellular carcinoma (HCC) is a typical virus-associated

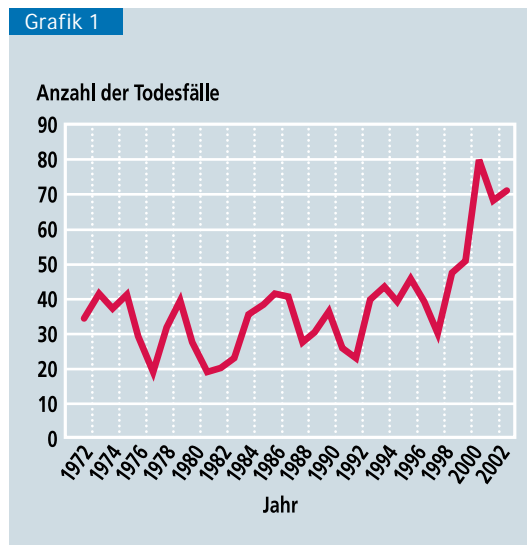
carcinoma. The incidence of HCC is rising and its prognosis is poor. Prevention is therefore the only realistic approach to reducing mortality. Prevention as well as efficient treatment of HBV and HCV infection will lead to a decrease in HCC related deaths. Screening of blood products and vaccination against HBV will reduce the number of new HBV and HCV infections. However, primary prevention of HCC can also be accomplished by inhibition of the development of liver cirrhosis in HBV and HCV infected patients. Although only limited data is available, it has been shown that treatment with nucleoside analogues and Interferon-alpha can reduce the risk of HCC for some patients with HBV and HCV infection.

Key words: hepatitis, cancer, prevention, liver tumour, hepatocellular carcinoma

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) gehört weltweit zu den fünf häufigsten Karzinomen des Mannes (1). Die Mortalitätsrate für das HCC in Deutschland hat sich in den letzten 30 Jahren fast verdreifacht (Grafik 1), sodass dieser Tumor auch in Deutschland mittlerweile zu den zehn häufigsten krebserkrankungsbedingten Todesursachen gezählt werden kann. Ursache hierfür ist unter anderem eine Zunahme der viralen Hepatitiden.

Bedauerlicherweise wird ein Großteil der Patienten mit HCC erst in einem weit fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung diagnostiziert, sodass ein kurativer Therapieansatz nicht mehr möglich ist (Tabelle 1) (2). Dies führt dazu, dass die mittlere Lebenserwartung für Patienten mit HCC in Deutschland bei circa elf Monaten liegt (2).

Virale Hepatitiden stellen einen wichtigen Risikofaktor für die Entstehung eines HCC dar (2, 3). Der Anteil der in den USA stationär behandelten HCC-



Mortalitätsrate des hepatozellulären Karzinoms (HCC) in Deutschland nach Angaben des Saarländischen Krebsregisters (www.krebsregister.saarland.de). Erfasst sind alle Fälle primärer Leberkarzinome (ICD 1550).

Patienten, bei denen eine chronische HCV-Infektion nachweisbar war, hat sich in den 1990er-Jahren mehr als verdoppelt (4, 5) (Grafik 2). In Deutschland liegt der Anteil der HCC-Patienten mit chronischer HBV- und/oder HCV-Infektion bei über 50 Prozent. Diese

Zahlen lassen vermuten, dass durch gezielte Präventionen und einer erfolgreichen Therapie der HBV- und HCV-Infektion die Zahl der hepatozellulären Karzinome in Zukunft abnehmen sollte. Um diese Frage zu beantworten, wurde im Rahmen des Kompetenznetz Hepatitis (6) am Universitätsklinikum Düsseldorf eine zentrale Datenbank zum HCC eingerichtet.

Einfluss der Hepatitis-B- und -C-Prävention

Die wirksamste Prophylaxe einer Hepatitis-Infektion ist die Impfung. Diese ist gegen Hepatitis A und B, nicht aber gegen die HCV-Infektion, möglich. In Taiwan wurde die Hepatitis-B-Impfung 1984 im Rahmen eines nationalen Impfprogramms für alle Neugeborene HBV-positiver Mütter eingeführt (e1).

Der Erfolg dieser Maßnahme spiegelt sich direkt in der Abnahme der In-

Abteilung Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie (Direktor: Prof. Dr. med. Michael P. Manns), Zentrum Innere Medizin und Kompetenznetz Hepatitis, Medizinische Hochschule Hannover

zidenz von HCC bei den Kindern im Alter zwischen 6 und 14 Jahren wider, die sich innerhalb von 1981 bis 1994 halbierte (7).

Obwohl es bisher keine wirksame Impfung gegen eine HCV-Infektion gibt, konnte auch hier eine signifikante Reduktion der HCV-Neuinfektion durch die gesetzlich vorgeschriebenen Untersuchungen aller Blutprodukte auf Hepatitis-B- und -C-Viren erreicht werden.

Kommt es dennoch zu einer akuten Hepatitis C, so kann die Entstehung einer chronischen Infektion durch eine frühzeitige Therapie mit Interferon- α in annähernd allen Fällen verhindert werden (8). Das Kompetenznetz Hepatitis bietet für Patienten mit akuter Hepatitis B und C die Teilnahme an entsprechenden Studien an (Informationen im Internet unter www.kompetenznetz-hepatitis.de).

Natürlicher Verlauf der Hepatitis-B-Infektion

Die Hepatitis-B-Infektion stellt mit weltweit 400 Millionen infizierten Menschen ein großes Gesundheitsproblem dar. In Deutschland geht man derzeit von circa 400 000 chronisch infizierten Personen aus (e2). Bei Erwachsenen führt die akute HBV-Infektion in etwa 30 bis 50 Prozent der Fälle zu einem Ikterus. Von diesen Patienten entwickeln etwa ein bis fünf Prozent eine chronische HBV-Infektion. Verlaufsuntersuchungen von HBV-infizierten Patienten haben gezeigt, dass es bei 15 bis 40 Prozent aller Patienten mit einer chronischen Hepatitis-B-Infektion zu einer Leberzirrhose kommt. In den westlichen Industrienationen erkranken ungefähr 17 Prozent dieser Patienten innerhalb von fünf Jahren an einem HCC (9) (Tabelle 2).

In Europa ist im Gegensatz zu Asien das Risiko für ein HCC bei den chronisch Infizierten ohne Leberzirrhose um den Faktor 20 niedriger (10). Systematische epidemiologische Daten asiatischer Patienten mit chronischer HBV-Infektion zeigen, dass der HBV-Genotyp C häufiger zur Zirrhose führt, die Entwicklung von HCC scheint jedoch abhängig von der geographischen Lage zu sein (e3). Für die in Westeuropa häufigen

Tabelle 1

Therapieoptionen zur Behandlung des hepatozellulären Karzinoms

Therapieverfahren	Therapieziel
Resektion	Kurativer Ansatz
Lebertransplantation	Behandlung von Zirrhose + Tumor
Perkutane Ablation (Ethanol, Radiofrequenz u. a.)	Potenziell kurativ
Transarterielle Chemoembolisation (TACE)	Palliativ
Strahlentherapie (perkutan/nuklearmedizinisch)	Experimentell
Systemische Therapie	Experimentell

HBV-Genotypen A und D gibt es Hinweise, dass der Genotyp D seltener spontan ausheilt (e4) und schlechter auf eine Interferontherapie anspricht (e5).

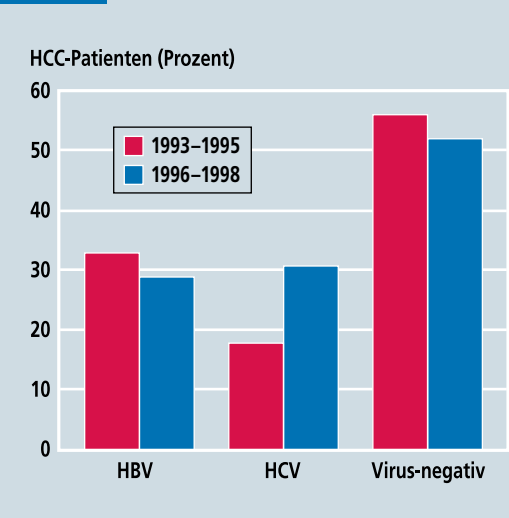
Natürlicher Verlauf der Hepatitis-C-Infektion

Die Untersuchung des natürlichen Verlaufs der HCV-Infektion ist ein methodisches Problem. Aus verschiedenen Gründen ist es nicht möglich, eine ausreichend große Kohorte von Patienten mit akuter HCV-Infektion prospektiv zu verfolgen bis die Patienten an Leberzirrhose und HCC erkranken, ohne dass diese Patienten ei-

ne Therapie erhalten haben. Daher wurden eine Reihe retrospektiver und retrospektiv-prospektiver Kohortenuntersuchungen durchgeführt, die zum Teil deutlich widersprüchliche Ergebnisse erbrachten. In zwei deutschen Studien zu Kindern beziehungsweise jungen Frauen fand man nach einem Zeitraum von 20 bis 25 Jahren nur wenige Patienten, die eine Leberzirrhose entwickelt hatten. Bei nur einer von 1 980 Frauen wurde ein HCC festgestellt (11, 12).

Demgegenüber sind andere Studien in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht, begleitendem Alkoholkonsum und Übergewicht zu deutlich schlechteren Zahlen bezüglich des natürlichen Risikos für ein HCC bei der chronischen HCV-Infektion gekommen. Eine WHO-Expertenkommission hat 2003 versucht, alle zum spontanen Verlauf einer HCV relevanten Daten zusammenzufassen und ist dabei zu folgender Schätzung gelangt: Circa 75 Prozent aller HCV-infizierten Patienten entwickeln eine chronische Hepatitis. Von diesen Patienten kommt es bei etwa 20 Prozent aller Patienten, die älter als 40 Jahre sind, innerhalb von 20 Jahren zum Vollbild einer Leberzirrhose und bei 40 Prozent innerhalb von 40 Jahren. Etwa ein bis zwei Prozent der Patienten mit Leberzirrhose und HCV-Infektion werden pro Jahr mit einem hepatozellulären Karzinom diagnostiziert, von

Grafik 2



Anteil der Patienten mit hepatozellulärem Karzinom (HCC), bei denen eine Hepatitis-B- oder -C-Infektion zu zwei verschiedenen Zeitpunkten nachgewiesen werden konnte; aus: El-Serag HB: Hepatocellular carcinoma: Recent trends in the United States. Gastroenterology 2004; 127: S27-34, mit freundlicher Genehmigung der American Gastroenterological Association. (4)

denen wiederum 80 Prozent innerhalb eines Jahres sterben (e6) (Tabelle 2).

Der Widerspruch zwischen den Studien ist zum Teil durch eine Reihe von Faktoren zu erklären, die die Gefahr der Entstehung eines HCC bei chronisch HBV- oder HCV-infizierten Patienten vergrößert (Tabelle 3). Hierzu zählen neben der HIV- beziehungsweise der HBV-/HCV-Koinfektion vor allem die Fettleber und der Alkoholkonsum. So wurde in verschiedenen Studien belegt, dass die Aufnahme von mehr als 60 bis 80 g Alkohol/Tag bei Patienten mit chronischer HCV-Infektion das Risiko für ein HCC auf das Vierfache erhöhen kann (13) (Grafik 3).

Bisher gibt es keine eindeutigen Hinweise, die beweisen, dass ein bestimmter HCV-Genotyp mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung eines HCC einhergeht. Demgegenüber scheint eine gleichzeitig bestehende Steatohepatitis bei Patienten mit Hepatitis C das Risiko für ein HCC zu vergrößern (14) (e7). Mithilfe von verschiedenen Studien, die im Rahmen des Kompetenznetz Hepatitis durchgeführt werden, soll untersucht werden, welche zusätzliche Faktoren für die Entstehung eines HCC bedeutsam sind.

Bei Patienten mit viraler Hepatitis korreliert das Risiko, an einem HCC zu erkranken, mit klinischen und histologischen Zeichen des Erkrankungsgrades (10). Ein erhöhter ALT-Wert (ALA, Alanin-Aminotransferase) geht mit einer schlechten Prognose einher (e8). Aus diesen Gründen sollte die Gefahr für die Entstehung eines HCC mit einer erfolgreichen Behandlung der Hepatitis abnehmen. Ebenso konnte für Patienten mit alkoholtoxischer Leberzirrhose gezeigt werden, dass eine Alkoholabstinenz zu einem Überlebensvorteil führt.

Effekt der Hepatitis-B-Therapie auf das HCC-Erkrankungsrisiko

Interferon- α , das zur Therapie der chronischen HBV-Infektion eingesetzt werden kann, wirkt zugleich antiviral, antiinflammatorisch und antiproliferativ. Darüber hinaus kann In-

Tabelle 2
Infektion und natürlicher Verlauf der HBV- und HCV-Infektion

	HBV	HCV
Anzahl der infizierten Personen in Deutschland	400 000	500 000
Anteil der Patienten, die klinisch auffällig werden	30–50 %	10–50 %
Anteil der Patienten, deren Infektion chronisch wird		
Erwachsene	1–5 %	75 %
Neugeborene	> 90 %	1–4 %
Anteil der chronisch infizierten Patienten, die eine Zirrhose bekommen	15–40 %	5–20 %
Anteil der Patienten mit Zirrhose, die innerhalb von 5 Jahren ein HCC entwickeln	17 %	5–10 %
Impfung möglich	Ja	Nein
Mögliche Therapien	IFN- α Lamivudin Adefovir	IFN- α Ribavirin
Dauerhaftes Therapieansprechen bei chronischer Infektion (HBV: HBeAg oder HBsAg Serokonversion; HCV: HCV-RNA negativ)	HBeAg-: 20–35 %; HBsAg-: 0–8 %	45–80 %

HBsAg-, Hepatitis-B-e-Antigen; HBsAg-, Hepatitis-B-surface-Antigen; HBV, Hepatitis-B-Virus; HCV, Hepatitis-C-Virus

terferon- α Apoptose in präneoplastischen Läsionen induzieren. Somit sollte diese Substanz theoretisch die Entwicklung von HCC effektiv verhindern können.

Die Entstehung eines HCC ist nicht

Tabelle 3
Risikofaktoren für die Entstehung eines HCC bei Patienten mit Leberzirrhose und chronischer Hepatitis

Faktor	HBV	HCV
Alter	++	++
Männliches Geschlecht	++	++
Schwere der initialen Erkrankung	++	++
Virusreplikation	+	?
Genotyp	?	?
HDV-Koinfektion	+	–
HCV-/HBV-Koinfektion	+	++
HIV-Koinfektion	–	+
Alkoholkonsum	+	++
Rauchen	?	?
Diabetes mellitus	?	(+)
Hepatosteatosis	?	(+)

(?) bisher kontroverse Daten verfügbar; (++) wichtig; (+) wahrscheinlich; (–) keine sicheren Hinweise
HCC, hepatozelluläres Karzinom;
HBV, HCV, HDV, Hepatitis-B-, C-, D-Virus

der primäre Endpunkt in den meisten Studien, die zur Behandlung der Hepatitis-B-Infektion mit Interferon- α durchgeführt worden sind. Dementsprechend zeigen die Untersuchungen für die Beantwortung der Frage, inwieweit die Therapie der Hepatitis B mit Interferon- α zu einer Reduktion der Entstehung eines HCC führt, verschiedene methodische Schwächen:

- Patienten wurden nicht entsprechend den für das HCC bekannten Prognosefaktoren randomisiert
- überproportional viele Patienten mit niedrigem Erkrankungsindex wurden in die Untersuchung eingeschlossen
- die Randomisation gegen einen Placeboarm fehlte komplett.

Aus den verfügbaren Daten muss jedoch geschlossen werden, dass eine alleinige Interferontherapie bei der HBV-Infektion ohne Leberzirrhose zu keiner signifikanten Reduktion des HCC-Risikos führt, auch wenn die bisherigen Studien einen entsprechenden Trend, vor allem für Patienten mit Leberzirrhose, aufweisen (e9–e11).

Im Gegensatz dazu zeigte sich jedoch in einer placebokontrollierten randomisierten kontrollierten Studie, dass eine antivirale Therapie mit oralen Nukleosidanaloga (Lamivudin)

das Risiko für die Entstehung eines HCC zumindest bei asiatischen Patienten mit fortgeschrittener Leberfibrose um 50 Prozent reduzieren kann (15) (Empfehlungsklasse A, Evidenzgrad Ib).

Während in der Placebogruppe die HCC-Inzidenz nach einer mittleren Behandlungszeit von 32 Monaten 7,4 Prozent betrug, lag diese Rate bei Lamivudin-behandelten Patienten bei 3,9 Prozent. Somit betrug die Number-Needed-to-Treat (NNT), um ein HCC zu verhindern, etwa 29.

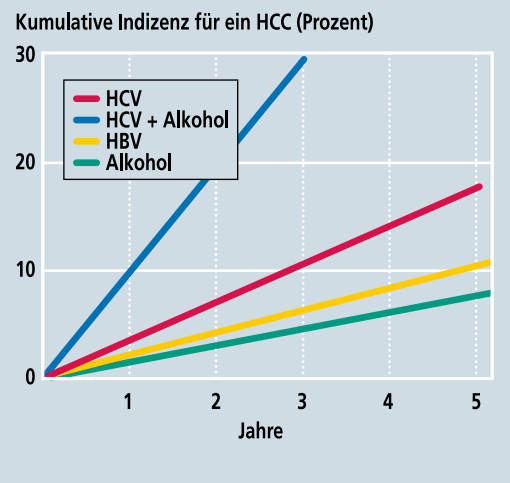
Eine weitere retrospektive Untersuchung aus Italien konnte auch für HBeAg-negative Patienten nachweisen, dass die erfolgreiche Therapie mit Lamivudin bei Patienten mit Leberzirrhose zu einer signifikanten Verringerung des HCC-Risikos führt (16). Einschränkend ist hier jedoch anzumerken, dass die Therapie der chronischen HBV-Infektion mit Lamivudin in bis zu 20 Prozent pro Jahr in eine Mutation im HBV-Polymerase-Gen (YMDD-Mutation) münden kann. Das begrenzt die Effektivität dieser Therapie (e11) und hat eine geringere Reduktion des HCC-Risikos zur Folge (15, 16). In der italienischen Studie (16) betrug der absolute Unterschied in der HCC-Inzidenz zwischen Patienten mit Therapieansprechen und virologischer Resistenz nach drei Jahren mehr als 20 Prozent, das entspricht einer NNT von nur 5.

Alternative Nukleosid- und Nucleotidanaloga mit antiviraler Aktivität auch bei Vorliegen einer YMDD-Mutation sind entweder bereits zugelassen (Adefovir, Dipivoxil) oder stehen vor der Zulassung in Europa (Entecavir). Für diese Medikamente liegen jedoch noch keine Langzeitstudien mit dem Endpunkt HCC vor.

Wirkung der HCV-Therapie auf das HCC-Erkrankungsrisiko

Patienten mit chronischer HCV-Infektion und Leberzirrhose haben das höchste Risiko für ein HCC (17 Prozent in fünf Jahren). Im Vergleich dazu beträgt das Risiko für Patienten mit alkoholbedingter Leberzirrhose nur acht Prozent (10). Dementsprechend

Grafik 3



Risiko für die Entstehung eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) in Europa für Patienten mit Leberzirrhose in Abhängigkeit von der Genese der Lebererkrankung. Modifiziert nach (10) und (13)

ist es wichtig zu klären, ob neben der Infektionsprophylaxe auch die Therapie der Hepatitis C eine Reduktion des HCC-Risikos erreicht. Hierzu gibt es zahlreiche Studien, die sich jedoch unterscheiden in:

- der Länge der Nachbeobachtungsphase
- dem Ausmaß der Lebererkrankung (Fibrose/Zirrhose)
- dem ethnischen Hintergrund der Patienten
- den HCV-Genotypen.

Die erfolgreiche Behandlung einer chronischen HCV-Infektion bei Patienten mit milder Leberfibrose führt in der Regel dazu, dass diese Patienten kein erhöhtes Risiko mehr für die Entwicklung eines HCC aufweisen. 2001 wurden zwei Metaanalysen publiziert, bei denen untersucht wurde, inwieweit auch die Patienten mit Leberzirrhose und HCV-Infektion von einer Therapie mit Interferon profitieren.

Die Daten von mehr als 3 100 beziehungsweise 2 100 Patienten wurden analysiert (17) (e12). Dabei zeigte sich, dass für chronisch HCV-infizierte Patienten, die Therapie mit Interferon- α das Risiko für ein HCC um etwa zehn Prozent vermindert. Betrachtet man nur die Patienten, die erfolgreich, das heißt, mit einer virologischen Antwort, therapiert werden konnten, verringert sich das Risiko um

20 Prozent im Vergleich zu den unbehandelten Patienten (17). Hier gilt jedoch zu beachten, dass ohne Ribavirin das Therapieansprechen einer Interferontherapie bei maximal 19 Prozent lag (e13).

Man wird somit die Ergebnisse aus Studien mit der derzeitigen Standardtherapie mit pegylierten Interferonen in Kombination mit Ribavirin abwarten müssen. Mittlerweile können mehr als die Hälfte der Patienten mit chronischer Hepatitis C dauerhaft geheilt werden (18). Es ist zu erwarten, dass die verbesserten virologischen Ansprechraten sich auch in einer weiteren Reduktion des HCC-Risikos widerspiegeln.

Bedeutsam wird jedoch insbesondere die Frage sein, ob sich das Risiko für ein HCC in geringerem Maße auch bei Patienten, die durch eine Interferon- α -basierte Therapie nicht HCV-RNA-negativ werden, vermindert. Dies wird von einigen Studien, besonders aus dem asiatischen Raum, beschrieben (19) (e12). Diese Daten waren die Grundlage für die Initiierung mehrerer großer weltweiter Studien, die den Effekt einer Langzeitgabe von niedrigdosiertem pegylierten Interferon- α über drei bis vier Jahre bei virologischen Non-Respondern mit fortgeschrittener Leberfibrose oder Zirrhose untersuchen (Halt-C, EPIC-3, COPILOT).

Die Rekrutierung dieser Studien wurde teilweise bereits abgeschlossen. Endgültige Daten werden 2007 bis 2008 verfügbar sein. Erste Zwischenauswertungen der Kopilot-Studie sehen nach zwei Jahren noch keine HCC-Reduktion bei Patienten, die niedrigdosiertes PEG-Interferon- α -2b erhalten haben gegenüber Kontrollpatienten, die mit Colchicin therapiert wurden (e14). Eine Interferondauertherapie mit dem Ziel einer HCC-Verhinderung ist daher außerhalb von Studien für Non-Responder aktuell nicht indiziert.

Die Option einer (eventuell dauerhaften) Interferontherapie steht auf-

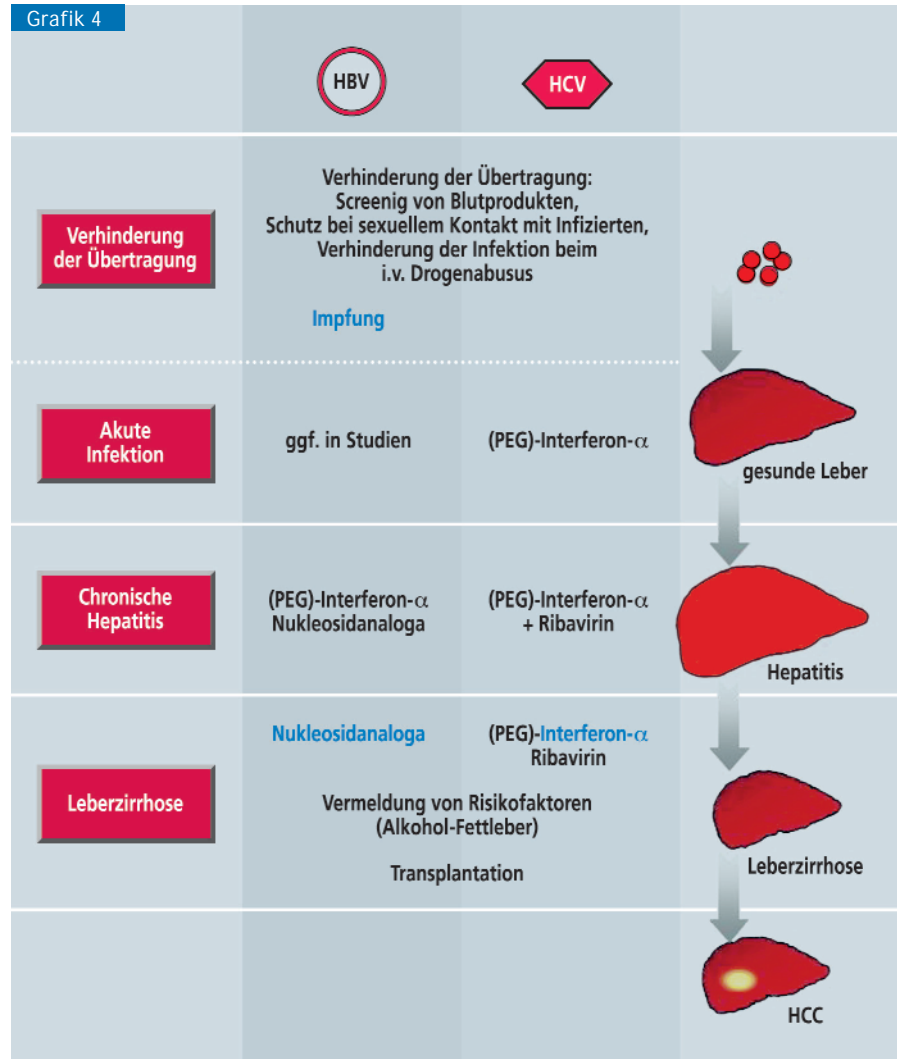
grund der zum Teil ausgeprägten Nebenwirkungen und der hohen Therapiekosten jedoch nicht allen Patienten mit einer Leberzirrhose zur Verfügung. In kontrollierten Studien sind Interferone bisher nur bei Patienten mit kompensierter Lebererkrankung eingesetzt worden. Demgegenüber ist eine Therapie bei der Mehrzahl der Patienten mit Leberzirrhose im Stadium Child-Pugh B oder C nicht möglich und zum Teil mit hepatischen Dekompensationen verbunden (e15).

Lebertransplantation

Die orthotope Lebertransplantation kann zur Behandlung der fortgeschrittenen Hepatitis-B- und -C-bedingten Leberzirrhose durchgeführt werden. Mit dem Ersatz der zirrhotischen Leber durch ein gesundes Organ verringert sich auch das natürliche Risiko für die Entstehung eines HCC. Weiterhin wird die Lebertransplantation auch erfolgreich zur Therapie des HCC eingesetzt (e16). Diese Behandlung des HCC erscheint besonders sinnvoll. Auch hier wird durch die komplette Entnahme der Leber neben der Karzinomentfernung das Risiko für ein weiteres HCC minimiert. Die Option der Leberlebenspende ist möglicherweise besonders für Patienten mit einem HCC zu erwägen (e17), wobei hier allerdings eine sehr sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung, sowohl für Spender als auch für Patient, Grundbedingung ist.

Sekundärprävention

Kleine HCC können effizient auch durch lokal-ablative Maßnahmen sowie chirurgische Resektion behandelt werden (Tabelle 1). Leider treten bei einem Großteil der Patienten im Verlauf jedoch weitere intrahepatische HCC auf. Hierbei kann es sich zum einen um intrahepatische Metastasen handeln, zum anderen findet man aber nach fünf Jahren bei der Hälfte der Patienten unabhängig entstandene Zweitkarzinome der Leber; dies war insbesondere bei HCV-Infektion der Fall (e18). Eine randomisierte, place-



Möglichkeiten der Interventionen zur Prävention der HBV- und HCV-assoziierten Entstehung von hepatozellulären Karzinomen (HCC); blau, durch Studien belegte Interventionen, die zu einer Reduktion der HCC führen

bokontrollierte Studie aus dem asiatischen Raum konnte positive Ergebnisse in der Sekundärprophylaxe für HCV-infizierte Patienten mit Poly-prensäure erzielen (20).

Auch eine adjuvante antivirale Therapie sollte theoretisch das Risiko für die Entstehung eines weiteren HCC reduzieren können. Leider fehlen hierzu jedoch derzeit noch die entsprechenden Daten großer klinischer Studien mit ausreichender Fallzahl, auch wenn zumindest für die HCV-Infektion in kleineren Studien aus dem asiatischen Raum gezeigt werden konnte, dass die adjuvante Gabe von Interferon-α das Rezidivrisiko bei ausgewählten Patienten offenbar verringert (e19).

Fazit

Die Entstehung von hepatozellulären Karzinomen hat eine zunehmende Bedeutung für Patienten mit chronischer Virushepatitis. Die sicherste Prävention viralbedingter hepatozellulärer Karzinome ist der Schutz vor einer Infektion sowie die Impfung gegen Hepatitis B.

Durch die frühzeitige Interferontherapie kann eine Chronifizierung einer akuten Hepatitis C verhindert werden. Die konsequente Vermeidung von Kofaktoren, die die Entstehung von HCC begünstigen, sollte primäres Therapiekonzept für chronische Virus-träger sein. Dabei sind bei der Hepatitis C insbesondere Alkoholkonsum und Steatosis zu nennen.

Bei der Hepatitis B haben eine erfolgreiche Langzeittherapie mit Nucleosidanaloga zu einer Reduktion des HCC-Risikos geführt. Für die Hepatitis C stehen Interferon- α -basierte Therapien zur Verfügung (Grafik 4). Ist eine dauerhafte Virausscheidung nicht zu erreichen, so sollte für Patienten mit Leberzirrhose eine Teilnahme an Studien angestrebt werden, bis endgültige Ergebnisse großer internationaler Studien zur Langzeittherapie mit niedrigdosierten pegylierten Interferonen vorliegen. Auch die Lebertransplantation ist hier eine Alternative.

Die Autoren danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Klinische Forschergruppe „Molekulare Grundlagen und konsekutive Therapieansätze beim hepatozellulären Karzinom“ [KFO 119]) und dem Bundesministerium für Bildung und Forschung (Kompetenznetzwerk Hepatitis [Hep-Net]), für die Unterstützung ihrer Arbeiten zu dem Thema Hepatitis und hepatozelluläres Karzinom.

Manuskript eingereicht: 6. 10. 2005; revidierte Fassung angenommen: 3. 1. 2006

Prof. Manns erhielt Studienunterstützung und/oder Vortragshonorare, Reisekostenerstattung, Honorare für Beratungstätigkeiten von den Firmen Schering Plough, Roche, Bristol Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Gilead, Valeant, Boehringer Ingelheim, Novartis, Idenix.

Priv.-Doz. Wedemeyer erhielt Studienunterstützung und/oder Vortragshonorare, Reisekostenerstattung, Honorare für Beratungstätigkeiten von den Firmen Roche, Essex, Gilead, Yamanouchi.

Priv.-Doz. Greten wurde für Vortragstätigkeiten von der Firma HoffmannLaRoche honoriert.

■ Zitierweise dieses Beitrags:
Dtsch Arztebl 2006; 103(26):A 1817–22.

Literatur

1. Bosch FX, Ribes J, Diaz M, und Cleries R: Primary liver cancer: Worldwide incidence and trends. *Gastroenterology* 2004; 127: S5–S16.
2. Greten TF, Papendorf F, Bleck JS et al.: Survival rate in patients with hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis of 389 patients. *Br J Cancer* 2005; 92: 1862–8.
3. Kubicka S, Rudolph KL, Hanke M et al.: Hepatocellular carcinoma in Germany: a retrospective epidemiological study from a low-endemic area. *Liver* 2000; 20: 312–8.
4. El-Serag HB: Hepatocellular carcinoma: Recent trends in the United States. *Gastroenterology* 2004; 127: S27–34.
5. Davila JA, Morgan RO, Shaib Y, McGlynn KA, El-Serag HB: Hepatitis C infection and the increasing incidence of hepatocellular carcinoma: A population-based study. *Gastroenterology* 2004; 127: 1372–80.

6. Wedemeyer H, Meyer S, Manns MP: Hepatitis (Hep-Net) competence network. *Internist (Berl)* 2004; 45: 415–21.
7. Chang MH, Chen CJ, Lai MS et al.: Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *N Engl J Med* 1997; 336: 1855–9.
8. Wiegand J, Jackel E, Cornberg M et al.: Long-term follow-up after successful interferon therapy of acute hepatitis C. *Hepatology* 2004; 40: 98–107.
9. Fattovich G: Natural history of hepatitis B. *J Hepatol* 2003; 39 (Suppl. 1): S50–8.
10. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F: Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004; 127: S35–50.
11. Wiese M, Grungriff K, Guthoff W, Lafrenz M, Oesen U, Porst H: Outcome in a hepatitis C (genotype 1b) single source outbreak in Germany – a 25-year multicenter study. *J Hepatol* 2005; 43: 590–8.
12. Vogt M, Lang T, Frosner G et al.: Prevalence and clinical outcome of hepatitis C infection in children who underwent cardiac surgery before the implementation of blood-donor screening. *N Engl J Med* 1999; 341: 866–70.
13. Donato F, Tagger A, Gelatti U et al.: Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 323–31.
14. Powell EE, Jonsson JR, Clouston AD, Steatosis: cofactor in other liver diseases. *Hepatology* 2005; 42: 5–13.
15. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC et al.: Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 1521–31.
16. Di Marco V, Marzano A, Lampertico P et al.: Clinical outcome of HBeAg-negative chronic hepatitis B in relation to virological response to lamivudine. *Hepatology* 2004; 40: 883–91.
17. Camma C, Giunta M, Andreone P, Craxi A: Interferon and prevention of hepatocellular carcinoma in viral cirrhosis: an evidence-based approach. *J Hepatol* 2001; 34: 593–602.
18. Wedemeyer H, Jackel E, Wiegand J, Cornberg M, Manns MP: Whom? When? How? Another piece of evidence for early treatment of acute hepatitis C. *Hepatology* 2004; 39: 1201–3.
19. Ikeda K, Saitoh S, Arase Y et al.: Effect of interferon therapy on hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic hepatitis type C: A long-term observation study of 1,643 patients using statistical bias correction with proportional hazard analysis. *Hepatology* 1999; 29: 1124–30.
20. Muto Y, Moriawaki H, Ninomiya M et al.: Prevention of second primary tumors by an acyclic retinoid, polyphenolic acid, in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatoma Prevention Study Group. N Engl J Med* 1996; 334: 1561–7.

Anschrift für die Verfasser:
Prof. Dr. med. Michael P. Manns
Abteilung Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover
E-Mail: manns.michael@mh-hannover.de

Weiterführende Literatur im Internet:
www.aerzteblatt.de/lit2606

Referiert

Krankheits-Gen für Diabetes mellitus Typ 2

In einer Region auf dem langen Arm von Chromosom 10 gelang die Identifikation eines Krankheits-Gens für den Diabetes mellitus Typ 2. Auf Veränderungen in diesem Gen sind bis zu ein Fünftel aller Erkrankungsfälle zurückzuführen.

Die Gruppe untersuchte genetische Varianten im TCF7L2-Gen (Transcription-Factor-7-Like-2-Gen) an einem Fall-Kontroll-Kollektiv, bestehend aus 1 185 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und 931 Kontrollen isländischer Herkunft. Bestimmte Allele eines Längenpolymorphismus innerhalb des TCF7L2-Gens waren hochsignifikant mit der Krankheit assoziiert. Die gleichen Allele waren in einem Kollektiv dänischer Abstammung (228 Patienten und 539 gesunde Individuen) sowie in einer US-amerikanischen Fall-Kontroll-Gruppe (361 Patienten und 530 Kontrollen) mit Diabetes mellitus Typ 2 assoziiert.

Die gemeinsame Auswertung aller drei Kollektive ergab, dass Anlageträger mit einer Risikovariante (Heterozygote) ein relatives Risiko von 1,45 und Personen mit Risikovarianten auf beiden Chromosomen (Homozygote) ein relatives Risiko von 2,41 haben. Wegen der Häufigkeit der Risikovariante in der Allgemeinbevölkerung (38 Prozent Heterozygote und 7 Prozent Heterozygote) sind allerdings 21 Prozent aller Erkrankungsfälle auf die Gen-Veränderung zurückzuführen – ein für die Analyse komplex-genetischer Erkrankungen außergewöhnlicher Befund.

Das TCF7L2-Gen scheint an zellbiologischen Prozessen mitzuwirken, die unter anderem an der Bereitstellung von Proglucagon durch enterendokrine Zellen beteiligt sind. Ob der Befund einen Ansatzpunkt für die Entwicklung neuer Medikamente darstellt, werden künftige Untersuchungen zeigen. *shm*

Grant SFA, Thorleifsson G, Reynisdottir I et al.: Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes. *Nat Genet* 2006; 38: 320–3.

E-Mail: kstefans@decode.is

Internet-Literaturverzeichnis Heft 42/2005, zu:

Tim F. Greten
Heiner Wedemeyer
Michael P. Manns

Prävention Virus-assoziiierter Karzinomentstehung

Am Beispiel des hepatozellulären Karzinoms

Literatur Internet

- e1. Chen DS, Hsu NH, Sung JL et al.: A mass vaccination program in Taiwan against hepatitis B virus infection in infants of hepatitis B surface antigen-carrier mothers. *Jama* 1987; 257: 2597–603.
- e2. RKI: Virushepatitis B und C bis zum Jahr 2001. *Epid Bull* 2004; 44: 369–73.
- e3. Pujol FH, Devesa M: Genotypic variability of hepatitis viruses associated with chronic infection and the development of hepatocellular carcinoma. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 611–8.
- e4. Sanchez-Tapias JM, Costa J, Mas A, Bruguera M, Rodes J: Influence of hepatitis B virus genotype on the long-term outcome of chronic hepatitis B in western patients. *Gastroenterology* 2002; 123: 1848–56.
- e5. Erhardt A, Blondin D, Hauck K et al.: Response to interferon alpha is hepatitis B virus genotype dependent: genotype A is more sensitive to interferon than genotype D. *Gut* 2005; 54: 1009–13.
- e6. The Global Burden of Hepatitis C Working Group: Global burden of disease (GBD) for hepatitis C. *J Clin Pharmacol* 2004; 44: 20–9.
- e7. Ohata K, Hamasaki K, Toriyama K et al.: Hepatic steatosis is a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Cancer* 2003; 97: 3036–43.
- e8. Tarao K, Rino Y, Ohkawa S et al.: Association between high serum alanine aminotransferase levels and more rapid development and higher rate of incidence of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus-associated cirrhosis. *Cancer* 1999; 86: 589–95.
- e9. Colombo M, Donato MF: Prevention of hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2005; 25: 155–61.
- e10. Craxi A, Di Bona D, Camma C: Interferon-alpha for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2003; 39 Suppl 1: S99–105.
- e11. Manns MP, Caselmann WH, Wiedmann KH, Wedemeyer H: Standard treatment of chronic hepatitis B. *Z Gastroenterol* 2004; 42: 687–91.
- e12. Papatheodoridis GV, Papadimitropoulos VC, Hadziyannis SJ: Effect of interferon therapy on the development of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 689–98.
- e13. Poynard T, Marcellin P, Lee SS et al.: Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). *Lancet* 1998; 352: 1426–32.
- e14. Afdhal N, Bradley F, Levine R et al.: Colchicine versus PEG-Intron long-term (COPILOT) trial: Interim analysis of clinical outcomes at year 2. *Hepatology* 2004; 40 (Suppl. 1): 239A.
- e15. Everson GT, Trotter J, Forman L et al.: Treatment of advanced hepatitis C with a low accelerating dosage regimen of antiviral therapy. *Hepatology* 2005; 42: 255–62.
- e16. Schwartz M: Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127: S268–76.
- e17. Strassburg CP, Becker T, Klempnauer J, Manns MP: Liver transplantation: deciding between need and donor allocation. *Internist (Berl)* 2004; 45: 1233–45.
- e18. Kumada T, Nakano S, Takeda I et al.: Patterns of recurrence after initial treatment in patients with small hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1997; 25: 87–92.
- e19. Shiratori Y, Shiina S, Teratani T et al.: Interferon therapy after tumor ablation improves prognosis in patients with hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C virus. *Ann Intern Med* 2003; 138: 299–306.