



Fettleber und Diabetes

Komplikation Die nichtalkoholische Fettlebererkrankung (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) hat als Erkrankung in den vergangenen 10 Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen. Sie wird in der medizinischen Fachwelt mittlerweile nicht nur als bedeutender Risikofaktor für Lebererkrankungen wie Leberzirrhose und das hepatozelluläre Karzinom gesehen, sondern auch als wichtige Ursache und Komplikation von Stoffwechselerkrankungen. Aber auch in der Laienpresse ist das Thema Fettlebererkrankung zunehmend präsent: Betroffene wenden sich somit immer häufiger an ihre behandelnden Ärzte mit Fragen zur Ursache, Diagnose und Therapie der Fettlebererkrankung.

Eine NAFLD liegt vor, wenn erstens eine Steatose nachweisbar ist, entweder mittels Bildgebung oder Histologie, und zweitens keine weiteren Ursachen für eine Fettleber, wie z.B. übermäßiger Alkoholkonsum, langjährige Einnahme von steatogenen Medikamenten oder bestimmte monogenetische Erkrankungen, vorliegen.

Häufigkeit einer NAFLD

Die NAFLD betrifft inzwischen weltweit mehr als 25% der erwachsenen Bevölkerung. Etwa ein Drittel der Menschen mit NAFLD entwickelt im Laufe ihres Lebens eine nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH). Während nur ein geringer Anteil (~4) der Menschen mit einer nichtalkoholischen Fettleber (NAFL)

eine Leberzirrhose entwickeln, ist dieser Anteil bei Menschen mit einer NASH mit etwa ~20% deutlich höher. Vor allem die Fibrose, welche bereits bei einer NAFL vorliegen kann, geht mit einer erhöhten Gesamt mortalität und vor allem mit einer stark erhöhten leberspezifischen Mortalität einher. Die NAFLD verläuft chronisch und ist meist Folge von genetischen und verhaltensbedingten Ursachen. Während die genetisch bedingte NAFLD, z.B.



Redaktion: 06131/9607035

aufgrund von Polymorphismen in den PNPLA3- und TM6SF2-Genen, nicht mit einer Insulinresistenz und nicht mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Typ-2-Diabetes einhergeht und mit einem gerin-

geren Risiko für Herz-Kreislaufkrankungen vergesellschaftet ist, assoziiert die verhaltensbedingte und durch eine Fettverteilungsstörung bedingte NAFLD sehr stark mit kardiometabolischen Erkrankungen.

NAFLD bei Übergewicht, Prädiabetes, Typ-2-Diabetes

Bei Übergewicht und Adipositas liegt sehr häufig auch eine NAFLD vor. Dieser Zusammenhang ist aber variabel. Insbesondere bei zusätzlichem Vorliegen einer Hyperglykämie ist die Prävalenz der Fettleber deutlich erhöht. Diesbezüglich findet man z.B. in der Tübinger Diabetes Familienstudie zur Pathogenese des Diabetes bei Übergewicht und Adipositas eine Prävalenz der NAFLD von 21% und 42%, wenn kein Prädiabe-

Text: Prof. Dr. med. Norbert Stefan.

i Titelthema: Gastrointestinaltrakt

Mit der NAFLD, die mit kardiometabolischen Erkrankungen assoziiert sein kann, starten wir den Schwerpunkt im Dezemberheft. Autor ist Prof. Dr. Norbert Stefan, Heisenberg-Professur für klinisch-experimentelle Diabetologie (UK Tübingen) und Leiter der Abteilung Pathophysiologie des Prädiabetes (Institut für Diabetesforschung und Metabolische

Erkrankungen, Helmholtz Zentrum München, Universität Tübingen).

Dr. Michael Hauber, Leiter der Gastroenterologie im Herz- und Diabeteszentrum Nordrhein-Westfalen (HDZ NRW), Bad Oeynhausen, beschreibt anschließend, dass hohe Glukosewerte auch bei malignen Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse wie Pankreaskarzinom auftreten

können. Dem Thema Noroviren widmet sich der Beitrag des Teams der Gastroenterologie im HDZ NRW.

Eine bessere Versorgung bei Lebererkrankungen fordern Experten und Patienten der Public Health-Plattform „Leber heißt Leben“; darüber berichtet Simone Widhalm vom Institut für Gesundheitsprojekte in Düsseldorf. KH

tes vorliegt. Wurde aber ein Prädiabetes diagnostiziert, liegt die Prävalenz der NAFLD bei 46% und 70%. Ähnliche Häufigkeiten sieht man, wenn nicht nur die Hyperglykämie, sondern eine globale Stoffwechselstörung (metabolisch krank), bestehend aus Hyperglykämie, Dyslipi-

 heinz@kirchheim-verlag.de

dämie und arterieller Hypertonie, zur Stratifikation von Menschen mit Übergewicht und Adipositas herangezogen wird (36% vs 23% und 69% vs 39%). Unter diesem Aspekt müsste auch bei Normalgewicht und dem Vorliegen einer isolierten oder globalen Stoffwechselstörung eine erhöhte Prävalenz der Fettleber nachweisbar sein. Und in der Tat ist auch bei normalgewichtigen Menschen eine erhöhte Prävalenz der NAFLD zu finden, wenn ein Prädiabetes (11% vs 3%) oder eine globale Stoffwechselstörung (19% vs 3%) (vgl. Abbildung 1) vorliegen. Besteht bereits ein Diabetes, dann findet man, global gesehen, eine NAFLD bei ~55,5% der Patienten und eine NASH bei ~37,3% der Patienten.

Therapie der NAFLD

Die Lebensstilmodifikation, vor allem mit dem Ziel einer Gewichtsreduktion, ist der wichtigste Therapiebestandteil der NAFLD. Eine Gewichtsabnahme von 5% führt bereits häufig zu einer deutlichen Reduktion des Fettgehalts in der Leber.

Allerdings bedarf es meist einer Gewichtsreduktion von mehr als 7%, um eine deutliche Verbesserung der NASH zu erreichen. Eine Gewichtsabnahme von mehr als 10% ist notwendig, um bei mehr als 90% der Patienten eine Resolution der NASH und bei mehr als 45% der Patienten eine Regression der Fibrose zu erzielen. Besteht die Schwierigkeit, eine deutliche Gewichtsabnahme zu erreichen, oder wird eine spezifische Diät gewünscht, kann eine mediterrane Kost erfolgreich sein, um

bessere Ergebnisse zu erzielen, wenn auch in geringem Maße. In einer Studie, die schwer adipöse Menschen mit vorhandener NASH untersuchte, die sich einer bariatrischen Operation unterzogen haben, trat bei 85% der Patienten eine Resolution der NASH auf und 33% hatten eine Regression der Fibrose. Ein großer Vorteil der deutlichen Gewichtsreduktion und ebenso der mediterranen Kost ist, dass nicht nur die Progression der NAFLD aufgehalten und teils die Leberhistologie verbessert werden kann, sondern auch, dass sie mit einer Verbesserung der Insulinresistenz und der Dyslipidämie einhergehen. Besonders wichtig dabei ist, dass damit auch das kardiometabolische Risiko, welches bei der NAFLD stark erhöht ist, verringert wird (siehe Tabelle).

Pharmakotherapie bei NAFLD

Oft bringen die genannten Maßnahmen trotz effektiver Umsetzung nicht immer den gewünschten Erfolg bei der Therapie der NAFLD. Das liegt unter anderem an seltenen schweren Verläufen einer NAFLD. Diesbezüglich haben meine Kollegen und ich am Universitätsklinikum Tübingen eine 45-jährige Patientin behandelt, die aufgrund einer Erkrankung an einem malignen Melanom, unter einer Immunkontrollblockade mit Nivolumab, ei-

„Oft bringen die Maßnahmen trotz effektiver Umsetzung nicht immer den gewünschten Erfolg.“

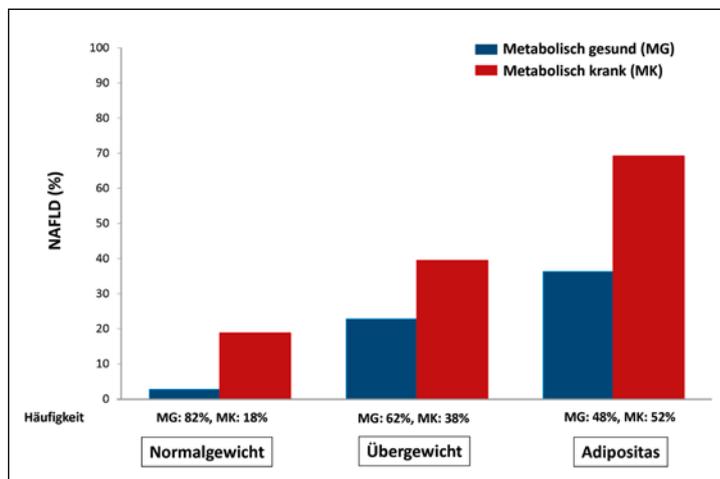
ne schwere NASH entwickelt hat, obwohl sie im Verlauf der Therapie 31 kg Körpergewicht verloren hat. Grund für diese Sequenz der Ereignisse war eine massive immunvermittelte Entzündung

des Unterhautfettgewebes mit der Folge der Entwicklung einer Lipodystrophie. In diesem Fall hat erst eine Therapie mit dem Thiazolidindion und PPAR gamma (Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptoren)-Agonist Pioglitazon, welcher auch zu einer Expansion des Unterhautfettgewebes führt, den erhofften Erfolg in der Therapie der Fettlebererkrankung gezeigt.

Pioglitazon als Option

Bislang ist kein Medikament zur Therapie der NAFLD zugelassen. Pioglitazon wird jedoch von der American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) und den europäischen Fachgesellschaften European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD) und European Association for the Study of Obesity (EASO) als Therapieoption bei NASH empfohlen, falls eine Lebensstilmodifikation nicht erfolgreich ist. Gleiches gilt für Vitamin E. Pioglitazon hat insulin-sensitivierende und antiinflammatorische Eigenschaften und reduziert den Substratfluss zur Leber. Vitamin E hat antioxidative Eigenschaften. Beide Präparate wurden u.a. in der

Abbildung 1: Häufigkeit einer NAFLD bei metabolisch gesunden und metabolisch kranken Menschen in der Tübinger Diabetes Familienstudie. modifiziert nach Stefan N et al.: Causes, characteristics, and consequences of metabolically unhealthy normal weight in humans. Cell Metab 2017; 26: 292–300.



© Norbert Stefan

| Präparat/ Intervention | Status/Ref. | Effekte in der Leber | | | kardio-metabolische Effekte | | |
|--------------------------------------|-------------|----------------------|-----|---------|-----------------------------|-----------|------------------------|
| | | Steatose | NAS | Fibrose | Insulin-resistenz | LDL-Chol. | CV Risiko [#] |
| Nichtpharmakologisch | | | | | | | |
| Lebensstilintervention* [§] | - | ↓↓↓ | ↓↓ | (↓) | ↓↓↓ | (↓) | ↓ |
| Bariatrische Chirurgie* | - | ↓↓↓ | ↓↓ | (↓) | ↓↓↓ | - | ↓ |
| Pharmakologisch | | | | | | | |
| Pioglitazon | Phase 3 | ↓↓↓ | ↓↓ | - / ↓ | ↓↓↓ | - | ↓ |
| Vitamin E | Phase 3 | ↓↓ | ↓↓ | - | - | (↓) | (↑) |
| Liraglutid | Phase 2 | ↓ | ↓ | - | ↓ | (↓) | ↓ |
| Semaglutid | Phase 2 | ↓↓ | ↓↓ | - | ↓↓ | (↓) | ↓ |

NAS, NAFLD activity score; * Keine kontrollierten Studien, § Gewichtsabnahme >7%, # abgeleitet aus Daten anderer Studien

Tabelle: Effekte von ausgewählten Therapieansätzen anhand von kontrollierten Studien oder Beobachtungsstudien bei NAFLD.

großen PIVENS (Pioglitazone vs Vitamin E vs Placebo for Treatment of Non-Diabetic Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis)-Studie im Vergleich zu Placebo bei Patienten ohne Diabetes getestet. Dabei waren beide Präparate sehr effektiv, den Fettgehalt der Leber zu vermindern und die Inflammation zu verbessern. Interessanterweise zeigte Pioglitazon in einer Meta-Analyse aller verfügbaren randomisierten und kontrollierten Studien eine Verbesserung der hepatischen Fibrose bei Patienten mit fortgeschrittener Fibrose (Stadium F3-F4) (siehe Tabelle). Beide Präparate sind mit selten auftretenden Nebenwirkungen (Pioglitazon: Ödemneigung und Knochenbrüche bis zu 5% und Harnblasenkrebs bei 0,3%; Vitamin E: hämorrhagischer Schlaganfall, Prostatakrebs und erhöhte Gesamtmortalität) vergesellschaftet. Bei Patienten mit Prädiabetes oder Typ-2-Diabetes war Pioglitazon bei kurzfristigem Einsatz sehr effektiv zur Verbesserung der Steatose in der hepatischen Inflammation, langfristig eingesetzt auch zur Verbesserung der Fibrose.

Auch GLP-1 (Glucagon-like Peptide-1) Rezeptor-Agonisten sind effektiv und relativ nebenwirkungsarm bei der Therapie der NAFLD. Diesbezüglich konnte in einer kleinen Studie mit NASH-Patienten, in der

etwa ein Drittel einen Typ-2-Diabetes hatte, gezeigt werden, dass der GLP-1 Rezeptor Agonist Liraglutid eine höhere Rate einer Resolution der NASH aufweist als Placebo. In einer größeren Studie mit Einschluss von NASH-Patienten, von denen 62% einen Typ-2-Diabetes hatten, zeigte der GLP-1 Rezeptor-Agonist Semaglutid ebenfalls stark positive Effekte hinsichtlich Verbesserung der Steatose und der hepatischen Inflammation. In Deutschland sind Liraglutide in der Dosierung von 1,8 mg/Tag, als auch Semaglutid in der Dosierung von 1,0 mg/Woche zur

„Eine NAFLD tritt sehr häufig gemeinsam mit Diabetes mellitus Typ 2 auf.“

Therapie des Typ-2-Diabetes zugelassen. Bei Patienten mit einem BMI ≥ 27 kg/m² und zusätzlich Vorliegen von mindestens einem kardiovaskulären Risikofaktor, ist Liraglutid in der Dosierung von 3,0 mg/Tag, auch ohne Bestehen eines Typ-2-Diabetes, zur Therapie des Übergewichts/der Adipositas zugelassen.

Geringe Effekte bei Metformin und DPP-4-Inhibitoren

Großes Interesse besteht auch hinsichtlich der Effektivität von anderen metabolisch aktiven Substanzen bei der Therapie der NAFLD bei Menschen mit Typ-2-Diabetes. Dabei zeigen Metformin und DPP-4(Dipeptidylpeptidase 4)-Inhibitoren

keine oder nur geringe Effekte auf die Reduktion des Fettgehalts in der Leber. Solche Effekte sind beim Einsatz von SGLT-2(Sodium dependent glucose co-transporter 2)-Inhibitoren ausgeprägter. Dabei ist die Wirkung vor allem bedingt durch die Reduktion der Hyperglykämie und durch die geringe Gewichtsabnahme. Diese Präparate wurden bislang aber nicht hinreichend bezüglich möglicher Effekte auf den Verlauf der NASH oder der Fibrose getestet.

Fazit

Eine nichtalkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) tritt sehr häufig mit Typ-2-Diabetes auf. Die NAFLD trägt zur Entstehung des Typ-2-Diabetes bei, sie schreitet in ihren Komplikationen durch eine Hyperglykämie voran. Somit ist die NAFLD ein wichtiger Bestandteil in der Prädiktion, Prävention und Therapie des Typ-2-Diabetes, aber auch von kardiovaskulären Erkrankungen geworden. Bei der Therapie der NAFLD muss zunächst eine optimale und an der Pathogenese orientierte Therapie des Diabetes sichergestellt werden. Erst danach ist es beim Vorliegen von NAFLD und Diabetes sinnvoll, spezifische pharmakologische Therapien einzusetzen, um die NASH und die Fibrose zu therapieren. Die Diabetologie steht im Fokus, die wichtigen und sich stark beeinflussenden Erkrankungen Typ-2-Diabetes und NAFLD erfolgreich zu behandeln und zu verhindern.



i Autor
 Prof. Dr. med.
 Norbert Stefan
 Uniklinikversitäts-
 klinik Tübingen
 Innere Medizin IV
 Otfried-Müller-Str.
 10, 72076 Tübingen
 E-Mail: norbert.stefan@med.uni-tuebingen.de
 Literatur beim
 Verlag

Ungünstige Prognose bei Pankreaskarzinom

Hohe Mortalität Etwa 15 000 Menschen jährlich erkranken in Deutschland an einem Pankreaskarzinom. Die Symptome sind meist unspezifisch und treten erst sehr spät auf, oft wenn schon benachbarte Strukturen infiltriert sind. Das Durchschnittsalter bei Manifestation des Pankreaskarzinoms beträgt beim Mann ungefähr 70 Jahre, bei der Frau ca. 76 Jahre. Die Prognose bei Bauchspeicheldrüsenkrebs ist insgesamt sehr schlecht. Unabhängig vom Geschlecht ist das Pankreaskarzinom die vierthäufigste Krebstodesursache. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt nur bei ca. 9%. Bei etwa der Hälfte aller Patienten mit Pankreaskarzinom besteht auch ein Diabetes mellitus.



© nerthuz - AdobeStock

Neben der Verdauung spielt das Pankreas in der Blutzuckerregulation eine zentrale Rolle. In den Langerhansschen Inseln werden die beiden wichtigsten Hormone, die den Blutzucker beeinflussen, das Insulin und das Glukagon synthetisiert und sezerniert. Die Hormone werden vom endokrinen Drüsenanteil ergänzend zur exokrinen Funktion der Bauchspeicheldrüse direkt ins Blut abgegeben. Während der Insulinmangel beim Typ-1-Diabetes oder die Insulinresistenz beim Typ-2-Diabetes zu Blutzuckerentgleisungen führt, können auch andere Pankreaserkrankungen für Glukoseanstiege bzw. Hyperglykämien verantwortlich sein, was ich

am folgenden Patientenbeispiel skizzieren möchte.

Diabetestyp unklar

Hannelore R. wurde von ihrem Hausarzt bei Manifestation eines Diabetes mellitus unklaren Typs zur Abklärung in die klinische Abteilung des Diabeteszentrums eingewiesen. Die Patientin berichtete über Polyurie und Polydipsie seit zwei Monaten. Andere Beschwerden bestanden nicht. Als Vorerkrankung bestand eine Hypertonie, die medikamentös mit ACE(Angiotensin Converting Enzym-Hemmer), Diuretika und Beta-Blocker behandelt wurde. Weitere kardiovaskuläre Ri-

sikofaktoren waren nicht bekannt. Bei Aufnahme in die Klinik zeigte sich die 78-jährige Patientin in einem guten Allgemein- und Ernährungszustand (BMI 25,8 kg/m²).

Text: Dr. med. Michael Hauber.

 Redaktion: 06131/9607035

Die körperliche Untersuchung war unauffällig. Laborchemisch fielen ein HbA_{1c} von 14,8% und erhöhte Leberwerte (siehe Tabelle) auf. Das C-Peptid war mit 548 pmol/l in Relation zum hohen Blutzucker erniedrigt.

Der Blutzucker der Patientin betrug bei Aufnahme über 400 mg/dl, auch Ketonkörper im Harn wurden nachgewiesen. Der Blut pH-Wert

| | Patientin | Referenzwerte |
|-------------------|-------------|-------------------|
| HbA _{1c} | 14,8% | 0 – > 6,5% |
| BZ | > 400 mg/dl | 70m – 99 mg/dl |
| C-Pepit | 548 pmol/l | 260 – 1730 pmol/l |
| GOT | 51 U/l | 0 – 35 U/l |
| GPT | 141 U/l | 0 – 35 U/l |
| GGT | 1007 U/l | 0 – 38 U/l |
| AP | 374 U/l | 43 – 160 U/l |
| Bilirubin | 0,64 mg/dl | 0,2 – 1,0 mg/dl |
| pH | 7,438 | 7,35 – 7,45 |

Tabelle: Laborwerte der Patientin bei Aufnahme in die Klinik.

war unauffällig. Es erfolgte eine intravenöse Insulintherapie über Perfusor und Volumengabe. Weiterhin wurden die Elektrolyte engmaschig kontrolliert. Unter der Insulintherapie besserte sich die Stoffwechsellage von Hannelore R. Wiederholt musste aufgrund der Neigung zur Hypokaliämie mit Kalium substituiert werden. Nach vier Tagen wurde die Patientin auf ein intensiviertes

[@ heinz@kirchheim-verlag.de](mailto:heinz@kirchheim-verlag.de)

Therapieregime (ICT mit kurz- und langwirkendem Insulinanalogon) umgestellt, was von der Patientin gut akzeptiert wurde und funktionierte. Bei fehlenden Antikörpern wurde zunächst davon ausgegangen, dass es sich um einen Typ-2-Diabetes handelt, der sich später als pankreopriver Diabetes herausstellte. Aufgrund des erhöhten LDL-Wertes wurde eine Statin-Therapie initiiert. Der Blutdruck von Han-

nelore R. war mit der bestehenden Medikation optimal eingestellt.

Weiterführende Diagnostik

Während des stationären Aufenthaltes verschlechterten sich die Leberwerte der Patientin. Eine Hepatitis B und C sowie eine Hä-mochromatose konnten mit laborchemischer Analyse ausgeschlossen werden. Zur Abklärung auf das Vorliegen einer nichtalkoholischen

Steatohepatitis (NASH; Fettleber) erfolgte eine Abdomen-Sonographie. Die Untersuchung zeigte einen hochgradigen Verdacht auf ein Pankreaskarzinom mit einer

großen Raumforderung (2,6 cm) im Pankreaskopf und Erweiterung der intra- und extrahepatischen Gallenwege sowie des Ductus pancreaticus (Ausführungsgang der Bauchspeicheldrüse). Eine Computer-Tomographie (CT) erhärtete den Verdacht. Zusätzlich wurden Lymphknotenvergrößerungen entlang der Pfortader festgestellt. Der Tumormarker Carbohyrate-Antigen (CA) 19-9 war erhöht.

Hannelore R. wurde zur weiteren Abklärung und Behandlung in ein Pankreaszentrum verlegt. Dort konnte die Diagnose Pankreaskarzinom gesichert werden. Die Patientin wurde operiert und erhielt da-

nach Chemotherapie. Neun Monate nach der Diagnosestellung verstarb die Patientin.

Blutzuckerentgleisungen können bei Pankreaserkrankungen wie chronische oder akute Pankreatitis und Pankreastumore auftreten. Beim pankreopriven Diabetes ist das klinische Bild sehr heterogen: Es reicht vom Insulinmangeldiabetes bis zum insulinresistenten Diabetes mit vorhandener Hormonrestsekretion. Dementsprechend kann die

Therapie diätetische Maßnahmen, orale Antidiabetika oder Insulintherapie umfassen. Oft wird ein pankreopriver Diabetes, dessen häufigste Ursache die akute oder chronische Pankreatitis ist,

fälschlicherweise als Typ-2-Diabetes klassifiziert. Das Risiko zur Entwicklung eines pankreopriven Diabetes nach akuter Pankreatitis wird auf 1 bis 15% geschätzt, bei chronischer Pankreatitis auf 30 bis 83%.

Das Pankreaskarzinom ist für etwa 2% aller pankreopriven Diabetesformen verantwortlich. Etwa 45 bis 65% aller Patienten mit Pankreaskarzinom haben zum Zeitpunkt der Diagnose hohe Glukosewerte. Patienten mit Pankreaskarzinom sind meist schneller insulinpflichtig. Nach Tumorentfernung verbessert sich der Glukoseverlauf deutlich.

Risikofaktoren

Familiäre Häufungen und genetische Erkrankungen wie Peutz-Jeghers-Syndrom (mukokutane Pigmentanomalien und generalisierte Polyposis des Gastrointestinaltrakts), familiäre adenomatöse Polyposis (FAP; multiple, adenomatöse Polypen in Gastrointestinaltrakt und Kolon) oder von Hippel-Lindau-Syndrom (neurokutane benigne und maligne Tumore in mehreren Organen) sind für weniger als 10% aller Pankreaskarzinome verantwortlich. Auch unsere Patientin in der kurz vorgestellten Kasuistik wies eine familiäre Belastung oder gene-

„Beim pankreopriven Diabetes ist das klinische Bild sehr heterogen.“



Abbildung: Raumforderung in bildgebender Diagnostik bei Patientin Hannelore R.



i Autor

Dr. med. Michael Hauber
Gastroenterologie
Herz- und Diabetes-
zentrum NRW
Universitätsklinik
der Ruhr-Universität
Bochum
Georgstraße 11
32545 Bad Oeyn-
hausen
E-Mail: mhauber@
hdz-nrw.de
Literatur beim Autor

tische Erkrankung auf. Bei genetischen Erkrankungen ist das Risiko unterschiedlich ausgeprägt. Besonders hoch ist die Wahrscheinlichkeit beim Peutz-Jeghers-Syndrom.

Mit einer chronischen Pankreatitis erhöht sich das Risiko für Karzinom um das 2,3- bis 18,5-Fache. Das Risiko steigt auch mit Nikotinkonsum (2-fach erhöht), Adipositas (4-fach erhöht) und manifestem Typ-2-Diabetes (8-fach erhöht). Ob der Verzehr von geräucherten oder gegrillten Speisen das Krebsrisiko erhöht, wird diskutiert. Diätetische Maßnahmen oder ein grundsätzliches Screening auf Pankreaskarzinom werden laut aktuell gültiger Leitlinien nicht empfohlen. Letzteres erfolgte auch bei Patientin Hannelore R. nicht im Vorfeld, bei ihr lagen bis auf die Verdachtsdiagnose Diabetes mellitus Typ 2 keine Risikofaktoren vor.

Mögliche Symptome

Meist treten die Symptome für ein Pankreaskarzinom erst sehr spät auf, was einer der Gründe für die schlechte Prognose der Patienten ist. Die Symptome sind häufig sehr unspezifisch: Rückenschmerzen, gürtelförmige abdominale Schmerzen, auch Übelkeit, Verdauungsbeschwerden oder Schmerzen im Oberbauch können Anzeichen sein. Ferner können Thrombosen als Zeichen eines Pankreaskarzinoms auftreten. Typisch ist auch ein schmerzloser Ikterus.

Die Diagnostik erfolgt im ersten Schritt über die Bildgebung mittels Abdomen-Sonographie, die dafür geeignet ist. Sollte das Pankreas mit der Abdomen-Sonographie aber nicht ausreichend beurteilbar sein, kann die Computer-Tomographie (CT) der Abdomen weiterführend sein. Neben dem Nachweis einer Raumforderung ist auch das Double-duct-Zeichen im Ultraschall, also der Aufstau der Gallenwege und des Pankreasgangs ein Hinweis auf Pankreaskopfkarzinom. Sowohl Raumforderung als auch Double-duct-Zeichen waren bei der bereits genannten Patientin vorhanden.

Tumormarker bestimmen

Ergänzend muss bei nachgewiesener Pankreasraumforderung in jedem Fall der Tumormarker CA 19-9 bestimmt werden. Eine resektable Raumforderung sollte auch ohne Biopsie entfernt werden. Eine vorherige Biopsie ist nur bei differentialdiagnostischen Überlegungen angezeigt. Ebenso muss eine Biopsie bei inoperablen und somit palliativen Situationen entnommen werden. Eine Bürstenzytologie bei endoskopisch-retrograder Cholangio-Pankreatikographie (ERCP: Darstellung und Untersuchung der Gallen- und Pankreasgänge) ist nicht ausreichend.

Zu weiteren bildgebenden Verfahren, die zur diagnostischen Abklärung geeignet sind, gehören die CT-Abdomen, die Endosonographie und die Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT). Mithilfe der CT-Abdomen und der Endosonographie lässt sich eine Tumorausdehnung besser beurteilen. Gegebenenfalls kann auch eine Abdomen-Sonographie eingesetzt werden, um die systemische Tumorausdehnung einzuschätzen. Bei speziellen Fragestellungen ist eine Laparoskopie indiziert. Zum Staging zur Tumorausbreitung gehört ferner ein Röntgen-Thorax.

Resektion nicht möglich

Als kurativer Ansatz erfolgt die Tumoresektion in einer Operation bestimmter Pankreasanteile. Bei Corpus-Karzinomen wird der Pankreas vollständig entfernt. Bei Tumoren des Pankreasschwanzes kann abhängig von der Ausdehnung eine Teil-Resektion ausreichen. Nach Entfernung des Pankreas sollten exokrin als auch endokrin sezernierte Enzyme des Pankreas substituiert werden. Eine Resektion ist nicht mehr möglich bei Tumordinfiltration der großen Gefäße und Fernmetastasen. Die perioperative Anti-

biotikatherapie senkt postoperative Infekte einschließlich Wundinfektion, sie sollte durchgeführt werden. Im Allgemeinen ist eine adjuvante Chemotherapie indiziert. Die Chemotherapie sollte innerhalb von sechs Wochen nach der Operation beginnen und sechs Monate durchgeführt werden.

Palliativbehandlung

Bei nicht resektablen Tumoren und Fernmetastasen kann das Pankreaskarzinom lediglich palliativ behandelt werden. Ziel ist die Erhaltung der Durchgängigkeit des Gastrointestinaltrakts und Behebung einer Cholestase (oft mit Einlage von Stents oder Operationen zur Stabilisierung des Galledurchflusses). Palliativ wird ebenfalls eine Chemotherapie empfohlen. Weitere supportive Maßnahmen sind eine

„Pankreaserkrankungen können mit einer Blutzuckerentgleisung einhergehen.“

Schmerztherapie nach dem WHO-Stufenschema. Ergänzend kann eine Plexus coeliacus-Blockade (z.B. Mepivacain, Bupivacain) zur Ausschaltung von Tumorschmerzen im

Oberbauch erfolgen. Zusätzlich sollte auf eine ausreichende Nährstoffrelation im Rahmen der Ernährung geachtet werden. Der Diabetes sollte mit einer Insulintherapie behandelt werden.

Pankreaserkrankungen können mit einer Blutzuckerentgleisung einhergehen. Insbesondere bei Manifestation eines Diabetes und bei langjährigem Diabetes, der sich akut ohne erkennbaren Grund verschlechtert, sollte an eine Pankreaserkrankung gedacht werden. Im ersten Schritt sollte diagnostisch die Abklärung über eine Abdomen-Sonographie folgen. Mit Behandlung des Pankreaskarzinoms kann sich die Stoffwechsellage bei Diabetespatienten verbessern. Wird ein Pankreaskarzinom spät und erst in fortgeschrittenen Stadien entdeckt, ist die Prognose für die verbleibende Lebenszeit des Patienten schlecht.

Bessere Versorgung bei Lebererkrankungen

Bedrohung An einer Fettlebererkrankung leiden in Deutschland rund ein Drittel der erwachsenen Bevölkerung. Studien gehen davon aus, dass sich aus der „Volkskrankheit Fettleber“ (non alcoholic fatty liver disease: NAFLD) bei rund sieben Prozent der Betroffenen eine nichtalkoholische Fettleberhepatitis (non alcoholic Steatohepatitis: NASH) entwickelt. Unbehandelt kann es zu NASH-assoziierten Erkrankungen mit Komplikationen in der Leber selbst, z.B. Vernarbung (Fibrose), Schrumpfung (Leberzirrhose) und Leberkrebs (hepatozelluläres Karzinom: HCC), sowie in anderen Organsystemen kommen. Viele Patienten mit Fettleber oder Fettleberhepatitis haben Begleiterkrankungen wie Typ-2-Diabetes, koronare Herzerkrankung, Fettstoffwechselstörungen, Adipositas oder Depressionen. Erwachsene und Kinder sind betroffen.



© nerfluz - Fotolia

Die Symptome der NAFLD und NASH sind wie bei den meisten Lebererkrankungen im Frühstadium relativ unspezifisch: Müdigkeit, Stimmungsschwankungen oder Konzentrationsprobleme gehören dazu. Diese Symptome werden selten mit der Leber in Verbindung gebracht. Erst im Verlauf können sich die typischen Symptome einer chronischen Lebererkrankung zeigen wie extreme Müdigkeit, reduzierte Hirnleistung und eine Gelbfärbung von

Haut und Augen (Ikterus). Eine Fettlebererkrankung entwickelt sich auch deshalb über einen langen Zeitraum unbemerkt und wird oft erst in einem späten Stadium erkannt, wenn



Redaktion: 06131/9607035

bereits eine Fibrose oder eine Leberzirrhose besteht. NASH ist eine der häufigsten Ursachen für ein hepatozelluläres Karzinom Schätzungsweise nur 25% der Betroffenen mit einer Fettlebererkrankung werden

überhaupt diagnostiziert. Erschwerend kommt hinzu, dass erhöhte Leberwerte oder ein auffälliger Leberbefund in der Allgemeinbevölkerung und bei Ärzten oft undifferenziert mit Alkoholmissbrauch in Verbindung gebracht werden, was die Kommunikation zwischen Arzt und Patient, aber auch Diagnose und Therapie dieser Lebererkrankung erschwert.

Wenig Bewusstsein, Hürden bei der Kommunikation, Lücken bei der Prävention und eine Unterversor-

Text: Simone Widhalm.



© freetext/loft GmbH - Fotolia

Der Anteil fettleibiger Kinder und Jugendlicher wird weiter zunehmen. Bei dieser jungen Patientengruppe ist die NAFLD mittlerweile die häufigste chronische Lebererkrankung.



i Autor

Simone Widhalm, MSc.
Widhalm Gesundheitskommunikation, Institut für Gesundheitsprojekte
Markgrafenstraße 26
40545 Düsseldorf
E-Mail: sw@widhalm.de

gung bei Lebererkrankungen waren im Jahr 2015 der Anlass für den Start der Public Health-Plattform „Leber heißt Leben“, die das Thema Fettleber als einen Schwerpunkt hat. Zum Ziel der Aktivitäten von „Leber heißt Leben“ gehört die Primär- und Sekundärprävention. Mit lokal konzipierten Kampagnen sollen gesundheitspolitische Strategien aufgegriffen und weiterentwickelt werden – unterstützt vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG), der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), der Deutschen Leberstiftung, dem Berufsverband der Niedergelassenen Gastroenterologen (bng) und weiteren Kooperationspartnern. Die Aufklärung im Rahmen von Betrieblichem Gesundheitsmanagement erreichte bislang rund 25000 Menschen und stieß auf erfreulich positive Resonanz.

Interdisziplinäre Versorgung als Grundvoraussetzung

Als Leuchtturmprojekt wurde im vergangenen Jahr der interdisziplinäre „NASH-Roundtable“ ins Leben gerufen, der Experten aus He-

patologie, Diabetologie, Kardiologie, Psychosomatik, Psychologie und Ernährungsmedizin vernetzt und vom Unternehmen Intercept Deutschland GmbH mit einem „Unrestricted Grant“ gefördert wurde.

In mehreren Einzelveranstaltungen wurden Rahmenbedingungen, Hürden, Chancen und notwendige Erfordernisse der komplexen Versorgung entlang des NASH-Pathways (Prävention, Diagnose, Therapie, Monitoring) analysiert und mögliche Ziele definiert. Wichtige Eckpfeiler sind hierbei eine interdisziplinäre Versorgung im klinischen und niedergelassenen Bereich als Grundvoraussetzung, die Aufnahme von Fettlebererkrankungen in die gesundheitspolitische Agenda, die Beteiligung und das Empowerment der Patienten und die Berücksichtigung von NASH als Indikation in vom BMG geförderten Initiativen

@ heinz@kirchheim-verlag.de

wie dem „Nationalen Krebsplan“ und der „Nationalen Dekade gegen Krebs“.

Qualitätsstandards und Erstattungsfähigkeit sind Ziele

Inzwischen gibt es erste interdisziplinäre Positionspapiere zu NASH, die Sk2-Leitlinie der AWMF (Ar-

beitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften) zu nicht alkoholischen Fettlebererkrankungen wird überarbeitet. Die Deutsche Leberstiftung hat das Deutsche NAFLD-Register (<https://www.deutscheleberstiftung.de/projekte/deutsches-nafl-d-register/>) initiiert, in dem Daten von NASH-/NAFLD-Patienten erfasst und ausgewertet werden.

Stellt sich die Frage, wann und vor allem wie die gewonnenen Erkenntnisse in einen Diagnose- und Versorgungspfad mit definierten Qualitätsstandards und Erstattungsfähigkeit überführt werden können. Hierzu wurde beim „NASH-Roundtable 2020“ angeregt, einen oder mehrere interdisziplinäre Modellstandorte mit einer koordinierenden Stelle, definierter Zuständigkeit und Behandlungshoheit ins Leben zu rufen. Evaluationskonzepte, die ein „Patient-Self Report-Outcome“ beinhalten, könnten „Best Practice Beispiele“ generieren, die den Dialog mit der Selbstverwaltung konstruktiv dynamisieren. Möglicherweise wäre dies der Start für ein „DMP (Disease-Management-Programm) NAFLD/ NASH“, um betroffene Patienten in einem strukturierten Behandlungsprogramm optimal zu versorgen.

Literatur bei der Autorin

i Teilnehmerauswahl des „NASH-Roundtable“ 2020

- ◆ Prof. Dr. med. Ali Canbay (Bochum)
 - ◆ Professor Dr. med. Andreas Geier (Würzburg)
 - ◆ Dr. med. Gerhard Klausmann (Aschaffenburg)
 - ◆ Prof. Dr. med. Thomas Meinertz (Hamburg)
 - ◆ Prof. Dr. med. Dirk Müller-Wieland (Aachen)
 - ◆ Prof. Dr. med. Jörn Schattenberg (Mainz)
 - ◆ Prof. Dr. med. Bernhard Schwaab (Timmendorfer Strand)
 - ◆ Prof. Dr. med. Peter Schwarz (Leipzig)
 - ◆ Lars Selig (Dresden)
 - ◆ Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Andreas Teufel (Mannheim)
 - ◆ Prof. Dr. med. Dr. h.c. Diethelm Tschöpe (Bad Oeynhausen)
- Ergänzend zu den Experten nahmen Patientenvertreter aus allen Bereichen teil.

Gastroenteriden: Noroviren sind oft ursächlich



© Olesia Bilkei - Fotolia

Ursachenbekämpfung Mit Diabetes kann das Risiko für Infektionskrankheiten, die durch Viren oder Bakterien ausgelöst werden, erhöht sein. Die Anfälligkeit steigt vor allem, wenn der Blutzucker schlecht eingestellt ist. Eine Infektion mit Noroviren ist die häufigste Ursache akuter Gastroenteriden. Symptomatisch für die Erkrankung sind plötzlich einsetzendes Erbrechen und akut auftretende wässrige Diarrhoe.

Text: Dr. Michael Hauber et al.

Noroviren werden zu den Caliciviren gezählt. Es handelt sich um umweltresistente, hüllenlose und hoch kontagiöse RNA(ribonucleic acid)-Viren. Unter den viralen meldepflichtigen Gastroenteritiden machen Noroviren in der Bundesrepublik den größten Anteil aus (Abbildung 1).

Die Aufschlüsselung nach Lebensalter zeigt auf, dass überwiegend sehr junge oder betagte Menschen betroffen sind (Abbildung 2). Bei den nosokomialen Ausbrüchen stehen Noroviren üblicherweise auf Platz eins. Im Jahr 2019 entfielen von insgesamt 2072 gemeldeten Ausbrüchen 1268 Geschehen auf Noroviren. Ein Jahr später (2020) wurden Noroviren durch SARS-CoV-2 auf Platz zwei gedrängt.

Weitreichende Folgen

Sehr viel seltener kommen lebensmittelassoziierte Ausbrüche vor. Wie gravierend und weitreichend die Folgen von kontaminierten Lebensmitteln sein können, verdeutlicht eindrucksvoll ein Ausbruch in Einrichtungen mit Gemeinschaftsverpflegung, der im Herbst 2012 in Berlin, Brandenburg, Sachsen, Sachsen-Anhalt und Thüringen stattgefunden hat und zu nahezu 11 000 Gastroenteritiden führte.

Inkubationszeit von wenigen Stunden bis zu mehreren Tagen

Der Erreger wird oral direkt oder auch indirekt über verunreinigte Lebensmittel und über kontaminierte

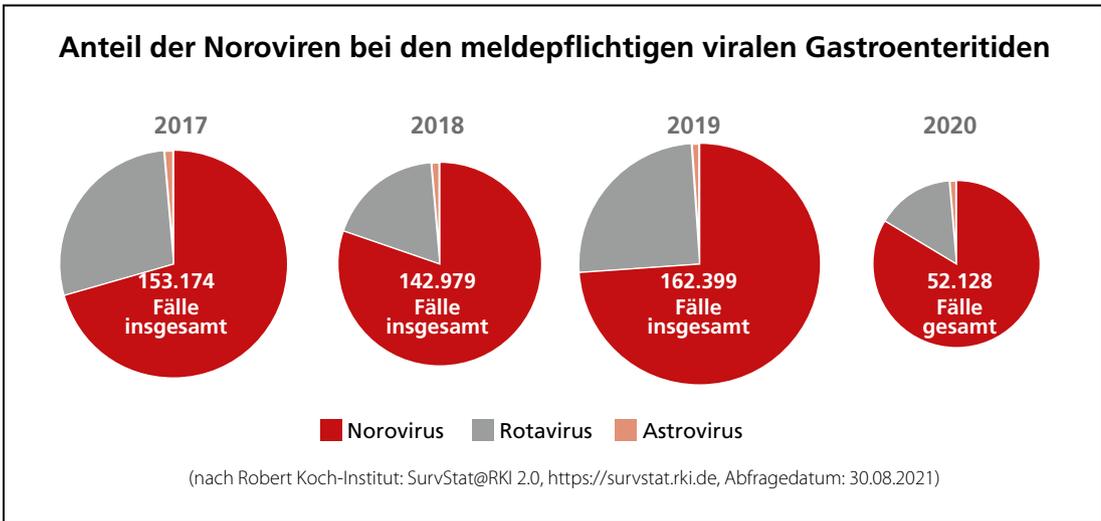


Abbildung 1: Anteil der Noroviren bei den meldepflichtigen viralen Gastroenteritiden. Cave: Eine bundesweite Meldepflicht § 7 Abs. 1 IfSG besteht nur für Noroviren und Rotaviren.

Gegenstände aufgenommen. Eine inhalative Aufnahme über Aerosole ist ebenfalls möglich.

Bereits nach einer Inkubationszeit von wenigen Stunden bis zu mehreren Tagen kommt es in den meisten Fällen zum Krankheitsausbruch mit den typischen Symptomen einer Gastroenteritis. Die Erkrankung resultiert bei intaktem Immunsystem in einem selbstlimitierenden Verlauf. Bei entsprechender Disposition kann

„Erste vielversprechende Impfstoff-Kandidaten befinden sich bereits in klinischer Prüfung.“

es jedoch zu einem signifikanten Flüssigkeitsverlust kommen. Patienten mit Diabetes mellitus scheinen hier besonders gefährdet: Neben der vermehrten Glukosefreisetzung durch den Infektionsstress drohen bei Nahrungskarenz durch Übelkeit und Erbrechen ebenfalls klinisch manifeste Stoffwechsellösungen.

Neben der hohen Kontagiosität stellt die verlängerte Virusausscheidung bei Menschen mit Immunsuppression möglicherweise ein Reservoir für weitere Übertragungen dar.

Vielversprechende Impfstoff-Kandidaten in klinischer Prüfung

Aufgrund der hohen epidemiologischen und sozioökonomischen

Bedeutung des Norovirus wären eine effektive aktive Immunisierung und eine zielgerichtete antivirale Therapieoption ein großer Fortschritt.

Wegweisend für die Entwicklung antiinfektiver Strategien sind die Entwicklung von in vitro Kultursystemen, die Etablierung geeigneter Tiermodelle sowie die Identifikation funktionaler Rezeptoren bei Noroviren.

Erste vielversprechende Impfstoff-Kandidaten befinden sich bereits in klinischer Prüfung. Eine Übersicht über die aktuelle Studienlage findet sich in Abbildung 3.

Künstliche, komplexe Proteinstrukturen

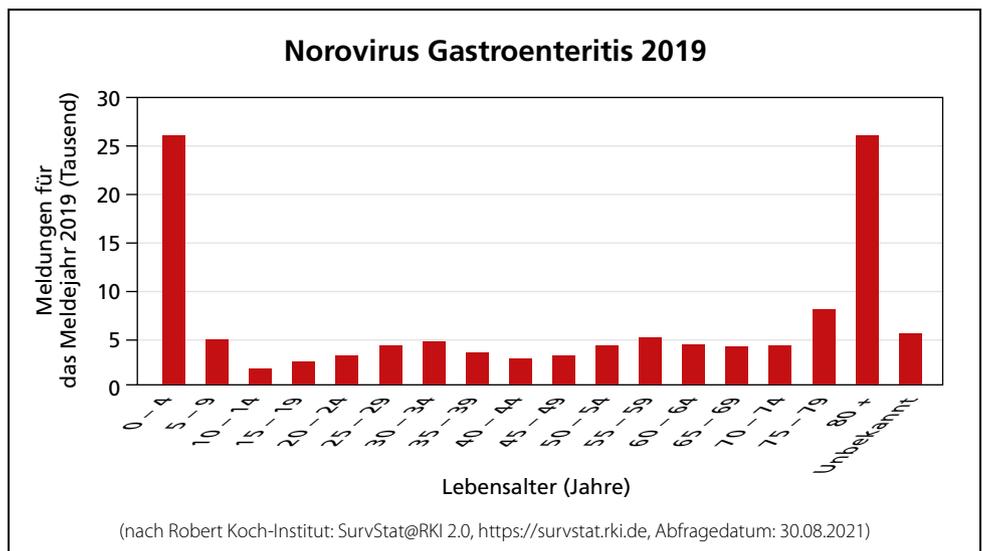
Als Impfstoff-Kandidaten werden insbesondere „nicht replizierende virusartige Partikel“ und rekombinant hergestellte Viren erprobt.

Bei den virusartigen Partikeln handelt es sich um künstliche,

heinz@kirchheim-verlag.de

komplexe Proteinstrukturen, die einem Norovirus ähneln, aber kein genetisches Material enthalten. Die P-Partikel stellen hoch immunogene Teilchen dar, die der P-Domäne des Virus entsprechen, also demjenigen Teil des Virus, der an die HBGAs (Histo-blood group antigens) bindet und für die initiale

Abbildung 2: Meldungen geordnet nach Lebensalter für das Meldejahr 2019.



i Autor

Dr. med. Michael Hauber
Georgy Bokman
Mina Ghabrial
Gastroenterologie - Herz- und Diabeteszentrum NRW
Universitätsklinik der Ruhr-Universität Bochum
Georgstr. 11
32545 Bad Oeynhausen
E-Mail: diabeteszentrum@hdz-nrw.de

Bindung verantwortlich ist. Bei den eingesetzten Viren handelt es sich um rekombinante Adenovirenkonstrukte, die Norovirus Kapsid Protein exprimieren.

Die hohe Variabilität von Genotypen und die Entstehung neuer Varianten in kurzen Zeitabständen



Redaktion: 06131/9607035

könnten sich als herausfordernd für die Entwicklung einer global einsetzbaren Impfung erweisen.

Antivirale Therapie könnte für bestimmte Patienten von Nutzen sein

Insbesondere bei Patientengruppen, die aufgrund einer Immunsuppression keine ausreichenden

Antikörperantwort ausbilden, chronische Infektionen ausprägen und über einen längeren Zeitraum Viren ausscheiden, könnte eine antivirale Therapie von großem Nutzen sein.

Antivirale Therapieansätze

In der Literatur wird über unterschiedliche antivirale Therapieansätze berichtet. Neben der Gabe von Immunglobulinen wurden bereits Medikamente wie Ribavirin bei Patienten mit primärer Immunsuppression eingesetzt. Bei sekundärer Immundefizienz könnte Nitazoxanid eine mögliche Alternative darstellen. Derzeit

fehlt es an kontrollierten randomisierten Studien, um solche Therapieansätze abschließend beurteilen zu können.

„Auf Noroviren-Verdachtsfälle sollte unverzüglich reagiert werden.“

Vorerst bleibt es also dabei, neben der symptomatischen Therapie auf das konsequente Einhalten bewährter Hygienemaßnahmen im häuslichen Umfeld wie in Seniorenheimen, Krankenhäusern, Gemeinschaftseinrichtungen und Küchen zu setzen und auf entsprechende Verdachtsfälle in den eben genannten Einrichtungen unverzüglich zu reagieren.

Literatur beim Verlag

| Abgeschlossene Klinische Studien | Studienphase | Applikation | Probandenalter | Clinical trials identifier |
|---|--------------|-------------|--|----------------------------|
| Safety and Immunogenicity of Norovirus GI.1/GII.4 Bivalent Virus-Like Particle Vaccine in an Elderly Population | II | i.m. | 18 Jahre und älter | NCT02661490 |
| Phase 1 Placebo-controlled, Randomized Trial of an Adenoviral-vector Based Norovirus Vaccine | I | oral | 18-49 Jahre | NCT02868073 |
| Safety and Immunogenicity of Norovirus GI.1/GII.4 Bivalent VLP Vaccine (NOR-107) | II | i.m. | 18 – 64 Jahre | NCT02038907 |
| Safety & Immunogenicity Study of Ad5 Based Oral Norovirus Vaccines (VXA-NVV-103) | I | oral | 18-49 Jahre | NCT03897309 |
| Dose-Optimization Trial of VXA-G1.1-NN in Healthy Volunteers | I | oral | 19-49 Jahre | NCT03125473 |
| A Clinical Trial to Evaluate the Safety and Immunogenicity of Norovirus Bivalent Vaccine | I | i.m. | 0,5-59 Jahre | NCT04188691 |
| Norovirus Bivalent-Vaccine Efficacy Study | I-II | i.m. | 18-49 Jahre | NCT01609257 |
| Serologic Assay Validation, Proficiency Testing, Safety and Immunogenicity of Norovirus GI.1/GII.4 Bivalent Virus-Like Particle Vaccine | II | i.m. | 18-49 Jahre | NCT02475278 |
| Safety and Immunogenicity of Norovirus Bivalent Virus-Like Particle Vaccine in Healthy Adults | II | i.m. | 18-49 Jahre | NCT02142504 |
| Safety and Immunogenicity of Norovirus GI.1/GII.4 Bivalent Virus-Like Particle (VLP) Vaccine in Children | II | i.m. | 6 Wochen bis Vollendung des 8. Lebensjahres | NCT02153112 |
| Bivalent Norovirus Vaccine Study | I | i.m. | 4 Kohorten: 18-49 Jahre, 50-64 Jahre, 65-85 Jahre, 18-49 Jahre | NCT01168401 |
| Phase 1 Norwalk Vaccine Study | I | intranasal | 18-50 Jahre | NCT00806962 |
| Efficacy and Immunogenicity of Norovirus GI.1/GII.4 Bivalent Virus-like Particle Vaccine in Adults | II | i.m. | 18-49 Jahre | NCT02669121 |

(Abfragezeitpunkt bei <https://clinicaltrials.gov/> 27. September 2021)

Abbildung 3: Auflistung der abgeschlossenen klinischen Studien zu Impfungen gegen Noroviren.