

Peter-Müller-Digitalpreis (vormals Peter-Müller-Kreativpreis) aus. Der von der Firma custo med GmbH gestiftete und mit insgesamt 10.000 € dotierte Preis wird für herausragende, neuartige und effektive Lösungen im Bereich Mobile Health vergeben.

Personen, Organisationen und Firmen können sich bis zum **28. Februar 2024** um den Preis bewerben. Er wird auf dem 130. Internistenkongress verliehen.

Informationen zum Bewerbungsverfahren und zu den DGIM-Standards finden Interessierte über den QR-Code.



▲ Prof. Dr. Jörg Trojan



▲ Prof. Dr. Michael Bitzer



Kommission Leitlinien

Hepatozelluläre und biliäre Karzinome diagnostizieren und therapieren

Aktuell sind Delegierte der DGIM-Kommission „Leitlinien“ an über 90 Leitlinien der internistischen Schwerpunktgesellschaften beteiligt. So auch an der aktualisierten S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome. Ihre Erstellung wird durch die Deutsche Krebshilfe im Rahmen des Onkologie Leitlinienprogramms unterstützt. DGIM-Mandatsträger sind Prof. Dr. Michael Bitzer, Leiter Gastrointestinale Onkologie am Universitätsklinikum Tübingen, und Prof. Dr. Jörg Trojan, Leiter des Schwerpunkts Gastrointestinale Onkologie am Universitätsklinikum Frankfurt. Sie stellen die wichtigsten Key Facts der im August 2023 aktualisierten Leitlinie vor.

Primäre Tumoren der Leber und Gallenwege nehmen kontinuierlich zu, die häufigste Form ist das hepatozelluläre Karzinom (HCC) mit etwa 9000 Neuerkrankungen/Jahr in Deutschland. In den letzten Jahren haben sich stadienabhängig viele verschiedene Therapiemodalitäten etabliert, die im Rahmen einer interdisziplinären Betreuung eingesetzt werden können. Dieser Beitrag fasst die wesentlichen Empfehlungen der S3-Leitlinie zusammen.

Risikofaktoren und Früherkennung des HCC

In 80–90 % der Fälle entwickelt sich ein HCC auf dem Boden einer Leberzirrhose. Deren Ursache sind in Deutschland meist metabolische Faktoren (Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, früher als NAFLD bezeichnet) sowie Alkohol als wichtigster Kofaktor und in abnehmender Häufigkeit eine chronische Hepatitis B oder C. Patienten mit Leberzirrhose im Stadium Child-Pugh A und B soll deshalb die Teilnahme an einer HCC-Früherkennung, Patienten mit einer fortgeschrittenen Leberfibrose kann die Teilnahme angeboten werden.

Die Ursachen einer chronischen Lebererkrankung soll man, soweit möglich, behandeln, um eine Progression einschließlich der Entwicklung eines HCC zu verhindern. Hierzu zählt die antivirale Therapie der chronischen Hepatitis-B- und C-Virusinfektion. Als wichtigste Lebensstil-Modifikation gilt die strikte Alkoholabstinenz. Im Rahmen der HCC-Früherkennung soll alle 6 Monate eine Leber-Sonografie erfolgen, ggf. ergänzt durch eine Bestimmung des Tumormarkers AFP im Serum. Weitere Biomarker werden derzeit evaluiert. Ein wiederholtes Bestimmen des Leberfibrose-Stadiums über nicht-invasive Marker (z. B. NAFLD-Fibrose Score oder Fibrose-4 Score) und das Beurteilen der Lebersteifigkeit erlauben eine deutlich bessere Einschätzung des HCC-Risikos. Diese Untersuchungen werden daher empfohlen, derzeit jedoch nur begrenzt erstattet.

Diagnostik bei Verdacht auf HCC

Bildgebend lässt sich das HCC in der zirrhotischen Leber anhand seiner typischen Kontrastmitteldynamik mit arterieller Hypervaskularisation und Auswaschen in der portalvenösen und venösen Phase im kontrastverstärkten MRT oder der Kontrastmittelsonographie (CEUS) diagnostizieren. Zur lokalen Ausbreitungsdiagnostik erfolgt eine dynamische MRT, zum Ausschluss einer thorakalen Metastasierung eine CT.

Vor einer palliativen Therapie oder in der kurativen Situation bei unklarem Kontrastmittelverhalten in zwei unabhängigen Bildgebungen ist eine Biopsie empfohlen. Die histopathologische Einteilung erfolgt anhand der aktuellen WHO-Klassifikation. Hierbei werden insbesondere seltene Sonderformen, z. B. das fibrolamellä-

re HCC und mischdifferenzierte Tumoren (kombiniertes HCC/iCCA), aber auch Lebermetastasen, benigne Lebertumoren und – wenn möglich – prä-maligne Läsionen unterschieden. Basierend auf der Tumorlast, der Leberfunktion und dem Leistungsstatus erfolgt die klinische Einordnung in ein Staging-System, z. B. basierend auf dem Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Algorithmus zur weiteren Therapieplanung im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz.

Therapieoptionen bei HCC

Bei kurativem Ansatz sollte man die Patienten in einem Lebertransplantationszentrum vorstellen. Bei einem Tumorstadium innerhalb der sogenannten Mailand-Kriterien (BCLC A) erfolgt die Evaluation für eine Lebertransplantation, da diese neben dem Tumor auch die zugrunde liegende Leberzirrhose behandelt. Während der Wartezeit bis zur Transplantation therapiert man zunächst überbrückend mittels Lokalablation, Resektion oder transarterieller Verfahren wie der Chemoembolisation (TACE) oder der Radioembolisation (TARE). Ist dies nicht möglich, kommt auch eine stereotaktische Bestrahlung (SBRT) infrage.

Operiert wird entweder offen oder idealerweise minimal-invasiv. Für die Beurteilung der Resektabilität spielen Tumorgröße und Anzahl der Herde eine Rolle, aber auch die Leberfunktion. Bei einem singulären Knoten > 3 cm und funktioneller Resektabilität ist die Resektion das präferierte Therapieverfahren. Für Patienten mit HCC bis 3 cm sind Resektion und Ablation äquivalente Verfahren. Eine Ablation (Mikrowelle, MWA oder Radiofrequenz, RFA) soll vor allem bei ungünstiger Tumor-Lokalisation oder eingeschränkter Leberfunktion erfolgen. Nach einer Resektion oder Ablation sollte eine Nachsorge über 5 Jahre mit MRT oder CT erfolgen – im ersten Jahr alle 3 Monate und anschließend alle 3–6 Monate –, da über 60 % der in kurativer Intention behandelten Patienten ein Rezidiv entwickeln. Eine adjuvante Therapie ist noch nicht zugelassen.

Eine TACE soll man Patienten mit HCC im intermediären Stadium anbieten, wenn keine kurativen Therapieoptionen bestehen. Zur Schonung der Leberfunktion soll die TACE so selektiv wie möglich erfolgen. Alternativ kann man in Einzelfällen auch eine TARE nutzen. Konventionelle TACE oder Drug-eluting-TACE gelten als gleichwertig und der Eingriff wird mehrfach durchgeführt, solange ein Ansprechen nachweisbar ist und behandelbare, hypervaskularisierte Tumoranteile verbleiben. Den Verlauf beurteilt man nach jedem TACE-Zyklus, die Indikation zur Fortführung der TACE soll man nach zwei Behandlungszyklen in der interdisziplinären Tumorkonferenz überprüfen.

Zur Systemtherapie stehen mittlerweile zwei Immuntherapie-Kombinationen sowie drei Tyrosinkinase-Inhibitoren und ein VEGF-Rezeptor-2-Antikörper zur Verfügung – auch in der nicht-kurativen Situation. Eine Erstlinien-Immuntherapie mit Atezolizumab und Bevacizumab oder mit Durvalumab und Tremelimumab soll Patienten im Child-Pugh-Stadium A und BCLC B oder C, mit Fernmetastasen oder Tumoren, die lokoregionär nicht kontrolliert werden können, angeboten werden. Patienten mit Kontraindikationen für diese gut verträglichen Kombinationen können mit einem der Tyrosinkinase-Inhibitoren Lenvatinib oder Sorafenib behandelt werden. Die Ätiologie der zugrunde liegenden Lebererkrankungen

spielt derzeit bei der Therapiewahl keine Rolle. Als Folgetherapie-linien sind Sorafenib gefolgt von Cabozantinib, Regorafenib bzw. Ramucirumab (bei einem AFP-Wert ≥ 400 ng/ml) zugelassen.

Einteilung, Risikofaktoren und Früherkennung biliärer Karzinome

An einem biliären Karzinom erkranken in Deutschland jährlich etwa 7000 Menschen. Histologisch handelt es sich um epitheliale Adenokarzinome. Bei der Einteilung unterscheidet man intrahepatische (iCCA) von extrahepatischen Cholangiokarzinomen (eCCA). Letztere unterteilt man weiter in perihiläre Karzinome (synonym Klatskin-Tumoren), distale Cholangiokarzinome und das Gallenblasenkarzinom. Wichtige Risikofaktoren sind eine Cholelithiasis (eCCA), chronische Lebererkrankung (iCCA), Diabetes, Gallengangsanomalien und chronische Cholangitiden. Häufig lässt sich jedoch kein Risikofaktor nachweisen. Eine Früherkennung bzw. regelmäßige Überwachung ist nur für Patienten mit einer primär sklerosierenden Cholangitis (PSC) und größeren Gallenblasenpolypen empfohlen. Patienten mit PSC wird halbjährlich eine Bildgebung (Sonografie und/oder MRCP) angeraten. Aufgrund des erhöhten Malignitätsrisikos empfiehlt sich für größere Gallenblasenpolypen eine sonografische Verlaufskontrolle und ab einer Größe von 1 cm eine Cholezystektomie.

Therapieoptionen bei biliären Karzinomen

Häufig ergibt sich der Verdacht auf ein biliäres Karzinom im Ultraschall. Zur initialen Diagnostik und zum Staging bei kurativer Intention eines Cholangiokarzinoms sollen ein mehrphasisches hepatisches MRT sowie ein kontrastverstärktes CT von Thorax und ggf. Abdomen vorliegen. Eine besondere Situation ist die Erstmanifestation einer dominanten Stenose bei Patienten mit PSC. Diese ist immer malignomsuspekt und wird mittels MRT/MRCP und ERCP/Histologie abgeklärt. Bei weiterbestehendem Verdacht auf ein Cholangiokarzinom trotz negativer Diagnostik erfolgt eine kurzfristige erneute Reevaluation, ggf. mit Wiederholung der Untersuchungen, oder bei therapeutischer Relevanz eine Klärung im Rahmen einer explorativen Laparotomie. In der kurativen Situation bei V. a. Cholangiokarzinom erfolgt jedoch typischerweise zuvor keine biopsische Sicherung.

Cholangiokarzinome soll man immer dann resezeieren, wenn dies komplett (R0-Resektion) möglich erscheint. Wird bei einer Cholezystektomie intra- oder postoperativ ein Carcinoma in situ (Tis) oder ein Mukosakarzinom (T1a) festgestellt, sollte bei einer R0-Situation keine Nachresektion erfolgen. Bei Gallenblasenkarzinomen des Stadiums \geq T1b soll bei kurativem Ansatz eine onkologische Resektion oder Nachresektion erfolgen. Das Rezidivrisiko beträgt je nach Tumorlokalisierung bis zu 80 % (perihiläres Cholangiokarzinom). Deshalb soll man allen Patienten mit R0-Resektion eine adjuvante Chemotherapie mit Capecitabin über 6 Monate anbieten. Unabhängig davon erfolgt nach Resektion/Ablation eines biliären Karzinoms nach 4–12 Wochen erstmals, im ersten Jahr alle 3 Monate und im zweiten Jahr alle 3–6 Monate ein biphasisches CT oder ein dynamisches MRT im Rahmen der Tumornachsorge.

Lokale Verfahren (RFA/MWA) können nach Tumorkonferenz-Empfehlung angewendet werden, falls keine Resektion möglich ist. Allen Patienten mit inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Karzinom soll man bei adäquatem Allgemeinzustand eine palliative Systemtherapie anbieten. Die Standardtherapie in der Erstlinie ist die Kombination des Immuncheckpoint-Inhibitors Durvalumab mit Gemcitabin und Cisplatin. Wichtig ist die molekulare Charakterisierung bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand (ECOG 0 und 1), da häufig bei biliären Karzinomen molekular gerichtete Therapien ab der Zweitlinie einsetzbar sind. Die Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (FGFR2)-Inhibitoren Pemigatinib und Futibatinib sind bei FGFR2-Fusion oder Rearrangement und der IDH1-Inhibitor Ivosidenib bei Vorliegen einer IDH1 R132-Mutation zugelassen, der Immuncheckpoint-Inhibitor Pembrolizumab bei Mikrosatelliten-Instabilität und NTRK-Inhibitoren bei Nachweis einer entsprechenden Fusion. Weiterhin finden sich gehäuft Amplifikationen von HER2 oder die BRAF-V600E-Mutation.

Als weitere Therapieoptionen sind in Zweitlinie das FOLFOX-Regime und weiterhin eine Irinotecan-haltige Therapie etabliert. Weitere palliative Verfahren sind neben einer adäquaten endoskopischen oder perkutanen Drainage bei Cholangitis in Einzelfällen intraduktale, lokalablativ Verfahren (photodynamische Therapie und intraduktale RFA). Intraarterielle Therapien (TACE/TARE) können bei fortgeschrittenen iCCA ohne extrahepatischen Befall nach Versagen einer systemischen Erstlinientherapie nach Vorstellung im Tumorboard angeboten werden. Eine stereotaktische Bestrahlung kann ebenfalls nach Tumorkonferenz-Beschluss bei fehlenden alternativen Therapieoptionen erfolgen.

Fazit und Ausblick

Die Behandlung von Patienten mit HCC und biliären Karzinomen ist komplex und interdisziplinär. Die regelmäßige Aktualisierung der S3-Leitlinie soll Orientierung für den klinischen Alltag unter Berücksichtigung neuer Erkenntnisse geben. Trotz erheblicher therapeutischer Fortschritte ist die Prognose dieser Tumoren weiterhin schlecht. Derzeit laufen viele wichtige Studien, die das Ziel haben, Immuntherapie-Kombinationen auch in früheren Tumorstadien zu etablieren. Abschließend verweisen wir auf die begleitende Patientenleitlinie, die von der Deutschen Krebshilfe im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie (www.leitlinienprogramm-onkologie.de) ermöglicht wurde.

Die Leitlinien-Dokumente finden Sie hier:



AG Junge DGIM

Anliegen junger Ärztinnen und Ärzte im Blick

Seit mittlerweile fast 10 Jahren gibt es die AG Junge DGIM, die initial als AG Junge Internisten gegründet wurde. Nahezu 500 Mitglieder engagieren sich in der Arbeitsgemeinschaft, die sich als Interessensvertretung aller Ärztinnen und Ärzte in Weiterbildung, Fachärztinnen und Fachärzte bis 40 Jahre sowie Medizinstudierenden innerhalb der DGIM sieht. „Die Förderung des Nachwuchses in Deutschland und Europa ist das wichtigste Anliegen unserer AG“, so Dr. med. Anahita Fathi. Gemeinsam mit Dr. Dr. Moritz Hundertmark bildet sie das Sprecher-Duo der AG. Weitere Ziele seien die Verbesserung der ärztlichen Fort- und Weiterbildung, der Ausbau der Digitalisierung in der Inneren Medizin, die bessere Integration des Arztberufs in verschiedene Lebensentwürfe, insbesondere im Hinblick auf „Care-Aufgaben“ sowie die Verbesserung der Forschungsbedingungen.

Die AG Junge DGIM hat auch im vergangenen Jahr die öffentliche Debatte um relevante Themen für den ärztlichen Nachwuchs weiter vorangetrieben. Die Fachgesellschaft bot zahlreiche Fortbildungen und Schools für junge Ärztinnen und Ärzte an. „Sowohl die Akademie für Führungskräfte als auch die Dömling Autumn School und die Summer School der European Federation of Internal Medicine (EFIM) unterstützen junge Internistinnen und Internisten beim Erwerb wichtiger Kompetenzen“, sagt Dr. med. Anahita Fathi, Fachärztin für Innere Medizin am UKE Hamburg. Insbesondere auf internationaler Ebene engagiert sich die Junge DGIM für die Vernetzung von Nachwuchskräften aus ganz Europa und darüber hinaus. So sind AG-Mitglieder auch in anderen Fachorganisationen wie dem Bündnis Junger Ärzte (BJÄ) und dem Bündnis Junger Internisten (BJI) sowie auch auf europäischer Ebene bei den Young Internists der EFIM (European Federation of Internal Medicine) vertreten.

Die Anliegen junger Ärztinnen und Ärzte im Blick, hat sich die AG Junge DGIM 2023 deshalb auch verstärkt in die Diskussion um die Krankenhausreform eingebracht. In einer Stellungnahme kritisierte die Nachwuchsorganisation, dass die aktuellen Entwürfe zur Reform der Krankenhausstrukturen in Deutschland keine ausreichenden Kapazitäten für eine qualitativ hochwertige ärztliche Weiterbildung vorsähen. Schon heute sei die Zeit erfahrener Ärztinnen und Ärzte knapp bemessen und Weiterbildung finde oft nebenbei statt. „Die Krankenhausreform bietet die Chance, die deutsche Medizin zukunftsfähig zu machen. Die Weiterbildung spielt dabei eine wichtige Rolle“, sagt Fathi. „Deshalb müssen in den Kliniken ausreichend Kapazitäten geschaffen werden, damit junge Ärztinnen und Ärzte von erfahrenen Kolleginnen und Kollegen angeleitet werden und mit ihnen über das Gelernte sprechen können“, ergänzt AG-Sprecher Dr. Dr. med. Moritz Hundertmark, Kardiologe am Universitätsklinikum Würzburg. Die Junge DGIM fordert, die in den Mindeststrukturvorgaben definierte Zahl der Fachärztinnen und Fachärzte deutlich zu erhöhen und ausreichend Kapazitäten für die Weiterbildung zur Verfügung zu stellen.