

FALK GASTRO REVIEW JOURNAL



www.falkfoundation.org



**ÖSOPHAGUS |
MAGEN | DUODENUM**
Seite 3-11

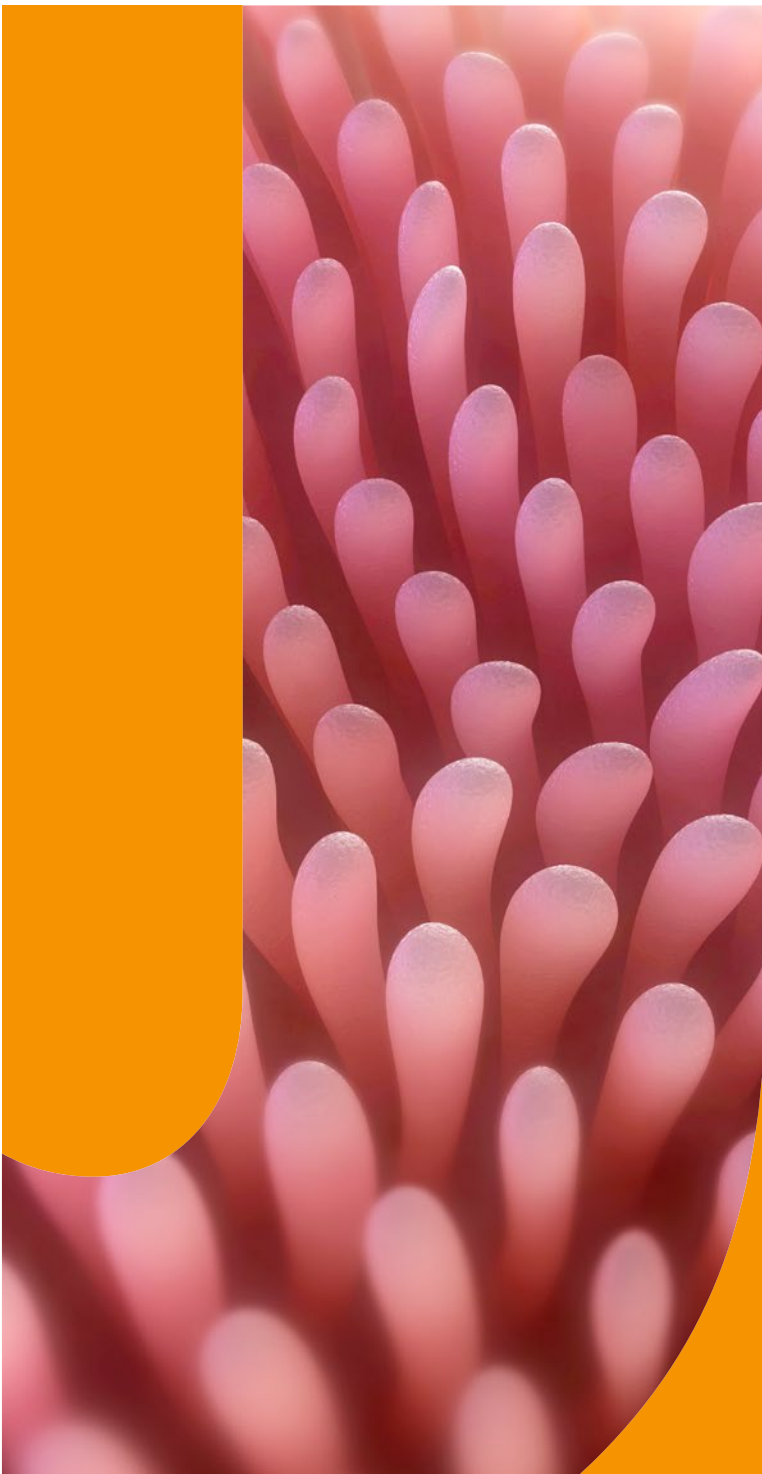
DARM
Seite 12-25

PANKREAS
Seite 26-29

LEBER | GALLENWEGE
Seite 30-41

Zertifizierte Fortbildung
**ENDOSKOPISCHE
INTERVENTIONEN BEIM
NICHT-RESEKTABLEN
PANKREASKARZINOM -
UPDATE 2022**
Seite 43-56

01
2022



Inhalt

	Editorial	2
	ÖSOPHAGUS MAGEN DUODENUM	3-11
	Falk Literatur aktuell	11
	DARM	12-25
	PANKREAS	26-29
	LEBER GALLENWEGE	30-41
	Falk Gastro-Kolleg Endoskopische Interventionen beim nicht-resektablen Pankreaskarzinom - Update 2022	43-56
	Kongresse 2022	57

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

die **Immuntherapie** mit Checkpoint-Inhibitoren hält zunehmend Einzug in die Erstlinienbehandlung gastro-intestinaler Tumoren, wie Ergebnisse aktueller Phase-III-Studien belegen. Eine Behandlung mit Nivolumab wirkte sich in Kombination mit einer Chemotherapie im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie bei Patienten mit Magenkarzinomen, Karzinomen des gastroösophagealen Übergangs und Adenokarzinomen des Ösophagus günstig auf das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben aus (Janjigian et al., Seite 9). Auch durch Kombination einer Chemotherapie mit Pembrolizumab konnten bei Patienten mit fortgeschrittenen **Ösophaguskarzinomen** im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben signifikant verlängert werden (Sun et al., Seite 7). Zur Behandlung der **Zöliakie** stehen neben der glutenfreien Diät bislang keine medikamentösen Therapieansätze zur Verfügung. In einer Phase II „Proof of Concept“-Studie konnte aber gezeigt werden, dass bei Patienten mit Zöliakie durch den Transglutaminase 2-Inhibitor ZED1227 eine signifikante Verminderung einer gluteninduzierten Schleimhautschädigung erzielt werden kann (Schuppan et al., Seite 3).

Auch zur medikamentösen Therapie **chronisch entzündlicher Darmerkrankungen** (CED) stehen neue Medikamente zur Verfügung. In einem Phase-IIb/III-Studienprogramm (SELECTION) bei Patienten mit mittel- bis hochgradig aktiver **Colitis ulcerosa** war der JAK1-Inhibitor Filgotinib zur Remissionsinduktion und Erhaltungstherapie signifikant wirksamer als Placebo (Feagan et al., Seite 15). Es wird nun interessant, die Wirksamkeit und Nebenwirkungen mit denen unter Tofacitinib-Therapie im klinischen Alltag zu vergleichen. In den letzten Monaten hat uns zudem die Frage intensiv beschäftigt, wie gut der **Impfschutz gegen SARS-CoV-2** bei CED-Patienten unter immunsuppressiver Therapie ausfällt. Ergebnisse einer großen Studie an amerikanischen Veteranen belegen, dass nach zweimaliger Impfung auch unter Immunsuppression ein guter Schutz gegen COVID-19-Erkrankungen von ca. 80% erreicht werden kann (Khan & Mahmud, Seite 17). Bei der **endoskopischen Mukosaresektion** (EMR) von **großen sessil serratierten Adenomen** besteht ein erhöhtes Risiko für postinterventionelle Blutungen und Perforationen. In einem historischen Vergleich an Referenzzentren in Australien konnte gezeigt werden, dass eine Piecemeal-Resektion von Adenomen ≥ 2 cm mittels sogenannter „kalter Schlinge“ bei vergleichbarem technischem Erfolg zu signifikant weniger Komplikationen wie Blutungen, tiefen Schleimhautverletzungen und Perforationen führte (van Hattem et al., Seite 24).

Zur **endoskopischen Therapie** maligner distaler Gallengangstenosen haben sich **Metallstents** bewährt. Deren Stellenwert im Rahmen einer Behandlung **benigner Gallengangstenosen** bei chronischer Pankreatitis ist aber nicht abschließend geklärt. In einer multizentrischen Studie war eine Therapie mit voll gecoverten Metallstents der Einlage multipler Plastikendoprothesen klinisch nicht

unterlegen, es waren aber signifikant weniger endoskopische Untersuchungen notwendig (Ramchandani et al., Seite 27).

Eine „funktionelle Heilung“, also ein HBsAg-Verlust, ist das angestrebte Therapieziel neuer antiviraler Strategien gegen das **Hepatitis-B-Virus** (HBV). Eine neue Studie zeigt jedoch, dass Patienten mit ausgeheilter chronischer HBV-Infektion sowohl nach spontaner als auch nach therapievermittelter HBsAg-Elimination ein relevantes Risiko für ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) beibehalten. Somit macht eine „funktionelle Heilung“ ein HCC-Screening nicht überflüssig (Choi et al., Seite 30). Patienten mit **primär biliärer Cholangitis** (PBC) und unzureichendem Ansprechen auf Ursodesoxycholsäure profitieren biochemisch und hinsichtlich des Pruritus von einer zusätzlichen Therapie mit Bezofibrat. Eine aktuelle retrospektive, landesweite japanische Kohortenstudie zeigt, dass diese Kombinationstherapie auch die Prognose verbessert (Tanaka et al., Seite 34). In einer aktuellen Studie aus Israel zeigten **Lebertransplantierte** ein wesentlich schlechteres **COVID-19-Impfansprechen** auf den Pfizer-BioNTech-Impfstoff als Immunkompetente (ca. 50% positiver Antikörperrnachweis; bei positivem Nachweis Antikörpertiter etwa 50% des Impftiters Immunkompetenter). Höheres Alter, Nierenfunktions Einschränkungen sowie eine immunsuppressive Therapie mit hoch dosierten Steroiden oder Mycophenolat-Mofetil waren Prädiktoren für ein fehlendes Ansprechen (Rabinowich et al., Seite 40).

Bei der Lektüre dieser Ausgabe des Falk Gastro Review Journal wird Ihnen das neue Design auffallen. Gemeinsam mit dem Team der Falk Foundation hoffen wir, dass Ihnen das neue Layout gefällt! Wir wünschen Ihnen viel Vergnügen und hoffentlich interessante Einblicke bei der Lektüre, frohe Weihnachten und alles Gute für das neue Jahr 2022 – bleiben Sie gesund!

Mit besten Grüßen

Ihre

Christoph Neumann-Haefelin P. Hasselblat



Christoph Neumann-Haefelin und Peter Hasselblat
Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Freiburg



ÖSOPHAGUS MAGEN DUODENUM

Zöliakie und Glutenunverträglichkeit

Gastroenterology. 2021;161(1):66–80.e8

TAK-101 nanoparticles induce gluten-specific tolerance in celiac disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled study

Kelly CP, Murray JA, Leffler DA, Getts DR, Bledsoe AC, Smithson G, First MR, Morris A, Boyne M, Elhofy A, Wu TT, Podojil JR, Miller SD; TAK-101 Study Group

TAK-101 Nanopartikel induzieren bei Patienten mit Zöliakie eine glutenspezifische Immuntoleranz: eine randomisierte doppelblinde und placebokontrollierte Phase-IIa-Studie

Bei der Zöliakie induziert Gluten eine Immunantwort im Darm und verursacht nachfolgend eine Enteropathie. TAK-101 ist ein in negativ geladenen Nanopartikeln verkapseltes Gliadin, das eine glutenspezifische Toleranz induzieren und so die Immunantwort im Rahmen der Zöliakie unterdrücken soll. Die Wirksamkeit von TAK-101 wurde in je einer Phase-I- und Phase-IIa-Studie untersucht, die doppelblind, randomisiert und placebokontrolliert durchgeführt wurden. Die primären Endpunkte der Phase-I-Studie umfassten die Pharmakokinetik, Sicherheit und Verträglichkeit von TAK-101. In der Phase-IIa-Studie wurden zudem Veränderungen der im Blut zirkulierenden gliadinspezifischen Interferon- γ -produzierenden Zellen 6 Tage nach einer Glutenexposition gemessen. Sekundäre Endpunkte in der Phase-IIa-Studie beinhalteten den Schweregrad der Enteropathie im Vergleich zum Studienbeginn (gemessen als Quotient aus Zottenhöhe und Krypttiefe [Z/K-Quotient]), die Frequenz intraepithelialer Lymphozyten und im peripheren Blut zirkulierender $\alpha 4\beta 7^+$ T-Lymphozyten. In die Phase-IIa-Studie wurden 33 Patienten eingeschlossen und komplettierten die 14-tägige Glutenexposition. Eine Therapie mit TAK-101 führte zu einer Reduktion der Interferon- γ -Produktion um 88% (2,01 vs. 17,58 spot-forming units; $p = 0,006$). Der Z/K-Quotient verschlechterte sich in der Placebogruppe (-0,63; $p = 0,002$), nicht aber unter einer Therapie mit TAK-101 (-0,18; $p = 0,11$). Allerdings waren die Veränderungen zwischen den Gruppen im Vergleich zum Studienbeginn nicht signifikant ($p = 0,08$). Die Frequenz intraepithelialer Lymphozyten blieb unverändert. Eine Therapie mit TAK-101 reduzierte aber die Zunahme von zirkulierenden $\alpha 4\beta 7^+$ CD4 $^+$ T-Lymphozyten (0,26 vs. 1,05; $p = 0,032$), $\alpha E\beta 7^+$ CD8 $^+$ T-Lymphozyten (0,69 vs. 3,64; $p = 0,003$) sowie von $\gamma\delta$ -Effektor-Gedächtnis-T-Zellen (0,15 vs. 1,59; $p = 0,01$). TAK-101 führte in einer Dosierung

von bis zu 8 mg/kg zu keinerlei klinisch relevanten Auffälligkeiten der Vitalzeichen oder von Routinelaborparametern. Zudem traten keine schweren Therapie-nebenwirkungen auf.

Immunmodulierende Gliadin-Nanopartikel (TAK-101) verhinderten in dieser Pilotstudie bei guter Verträglichkeit die glutenvermittelte Immunzellaktivierung bei Zöliakie-Patienten. Dadurch könnte eine antigenspezifische Toleranz und somit eine neuartige Therapie der Zöliakie erreicht werden.

S.D. Miller, Ph.D., Professor of Microbiology and Immunology, Department of Microbiology-Immunology, Feinberg School of Medicine, Northwestern University, 420E Superior Street, Chicago, IL 60611, USA, E-Mail: s-d-miller@northwestern.edu

N Engl J Med. 2021;385(1):35–45

A randomized trial of a transglutaminase 2 inhibitor for celiac disease

Schuppan D, Mäki M, Lundin KEA, Isola J, Friesing-Sosnik T, Taavela J, Popp A, Koskenpato J, Langhorst J, Hovde Ø, Lähdeaho ML, Fusco S, Schumann M, Török HP, Kupcinskis J, Zopf Y, Lohse AW, Scheinin M, Kull K, Biedermann L, Byrnes V, Stallmach A, Jahnsen J, Zeitz J, Mohrbacher R, Greinwald R; CEC-3 Trial Group

Randomisierte Studie eines Transglutaminase-2-Inhibitors zur Behandlung der Zöliakie

Die Pathophysiologie der Zöliakie beinhaltet die Deamidierung von Glutaminresten in Glutenpeptiden durch die Transglutaminase 2 im Dünndarm, was dann zur Stimulation von T-Lymphozyten und nachfolgend zu einer Schleimhautschädigung führt. Eine Hemmung der Transglutaminase 2 stellt daher einen vielversprechenden Therapieansatz zur Behandlung der Zöliakie dar. Im Rahmen einer „Proof of Concept“-Studie wurden die Sicherheit und Wirksamkeit einer Behandlung mit dem selektiven oral verabreichten Transglutaminase-2-Inhibitor ZED1227 bei Patienten mit Zöliakie untersucht, die eine tägliche Glutenexposition erhielten. Die Studienmedikation wurde in 3 Dosierungen verabreicht und die Wirkung mit der von Placebo verglichen. Primärer Endpunkt war die Hemmung der gluteninduzierten Schleimhautschädigung, die durch den Quotienten aus Zottenhöhe und Krypttiefe erfasst wurde. Sekundäre Endpunkte umfassten das Ausmaß der lymphozellulären Entzündungsreaktion, einen klinischen Zöliakie-Score sowie einen Zöliakie-Patientenfragebogen, um die Zöliakie-assoziierte Lebensqualität zu ermitteln. Zur Beurteilung des primären Endpunkts standen geeignete Duodenalbiopsien bei 35 von 41, bei 39 von 41, bei 38 von 41 und bei 30 von 40 Patienten zur Verfügung, die mit jeweils 10 mg, 50 mg oder 100 mg ZED1227 bzw. Placebo behandelt worden waren. Die Behandlung mit ZED1227 führte in allen Dosierungen zu einer verminderten intestinalen Schleimhautschädigung. Die Differenz im Quotienten aus Zottenhöhe und Krypttiefe betrug im Vergleich zu Placebo und zum Studienbeginn nach 6 Wochen 0,44 (95% Konfidenzintervall [CI]: 0,15–0,73; $p = 0,001$)

in der 10-mg-Gruppe, 0,49 (95% CI: 0,2–0,77; $p < 0,001$) in der 50-mg-Gruppe bzw. 0,48 (95% CI: 0,2–0,77; $p < 0,001$) in der 100-mg-Gruppe. Im Vergleich zu Placebo betrug zudem die Abnahme der Dichte intraepithelialer Lymphozyten $-2,7/100$ Lymphozyten/Epithelzellen (95% CI: $-7,6$ – $2,2$) in der 10-mg-Gruppe, $-4,2/100$ (95% CI: $-8,9$ – $0,6$) in der 50-mg-Gruppe bzw. $-9,6/100$ (95% CI: $-14,4$ bis $-4,8$) in der 100-mg-Gruppe. In der Therapie mit 100 mg kam es zudem zu einer signifikanten Verbesserung der klinischen Scores für die Zöliakievermittelten Beschwerden und die Lebensqualität. Die häufigsten Nebenwirkungen unter der Therapie in allen Dosisgruppen waren Kopfschmerzen, Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen und Bauchschmerzen. Unter einer Dosierung von 100 mg trat zudem bei 3 von 40 Patienten (8%) ein Exanthem auf.

In dieser Pilotstudie konnte durch eine Therapie mit dem Transglutaminase-2-Inhibitor ZED1227 bei Patienten mit Zöliakie unter Glutenexposition eine signifikante Reduktion der gluteninduzierten Schleimhautschädigung erreicht werden.

Prof. Dr. D. Schuppan, Institut für Translationale Immunologie (TIM) und Ambulanz für Zöliakie und Darmerkrankungen, Forschungszentrum für Immuntherapie, Universitätsmedizin Mainz, Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz, E-Mail: detlef.schuppan@unimedizin-mainz.de

wurden unter Verwendung des Nährstoff-Drink-Tests bzw. des Gastroparesis Cardinal Symptom Index-Daily Diary der American Neurogastroenterology and Motility Society (ANMS) bewertet. Insgesamt wurden 51 Teilnehmer eingeschlossen. Trazpiroben wurde gut vertragen und zeigte ein günstiges Sicherheitsprofil ohne unerwünschte kardiovaskuläre oder zentralnervöse Ereignisse. Alle Trazpiroben-Dosen wurden schnell resorbiert und eliminiert ($t_{1/2z}$ 4–5 Stunden), und die D_2/D_3 -Rezeptor-Ziel-Beteiligung wurde durch erhöhtes Serumprolaktin bestätigt (Spitzenwert bei Trazpiroben 25 mg). Weder Trazpiroben noch Metoclopramid ($p > 0,05$) hatten einen Effekt auf die Magenentleerung, jedoch zeigte sich bei Trazpiroben 5 mg ($p > 0,05$) und 25 mg (88,5 vs. $-26,3$ ml; $p = 0,019$) ein Benefit bezüglich Volumengabe-zu-Sättigungsgefühl. Ferner wurden nicht-signifikante Verbesserungen des Symptom-Scores bei Trazpiroben 25 mg versus Placebo beobachtet ($p = 0,182$).

Trazpiroben wurde gut vertragen mit einem günstigen Sicherheitsprofil. Die Autoren schlussfolgern hieraus, dass eine Weiterentwicklung zur Behandlung der Gastroparese fortgeführt werden sollte.

M. Camilleri, M.D., Professor of Medicine, Division of Gastroenterology and Hepatology, Mayo Clinic, 200 First Street SW, Rochester, MN 55905, USA, E-Mail: camilleri.michael@mayo.edu

Achalasie und Motilitätsstörungen

Aliment Pharmacol Ther. 2021;54(3):267–80

Randomized clinical trial: Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of trazpiroben (TAK-906), a dopamine D_2/D_3 receptor antagonist, in patients with gastroparesis

Kuo B, Scimia C, Dukes G, Zhang W, Gupta S, Chen C, Chuang E, Camilleri M

Randomisierte klinische Studie: Sicherheit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Trazpiroben (TAK-906), einem Dopamin- D_2/D_3 -Rezeptorantagonisten, bei Patienten mit Gastroparese

Die Gastroparese ist eine chronische Magenmotilitätsstörung mit wenigen Behandlungsoptionen. Die Dopamin- D_2/D_3 -Rezeptorantagonisten Metoclopramid und Domperidon sind gegenwärtiger Standard, eine Dauertherapie wird jedoch aufgrund der möglichen Nebenwirkungen auf das Zentralnervensystem bzw. das kardiovaskuläre System kritisch gesehen. Präklinische Daten deuten darauf hin, dass Trazpiroben (TAK-906) einen D_2/D_3 -Rezeptorantagonismus aufweist, der mit Metoclopramid oder Domperidon vergleichbar ist. Ziel dieser Phase-IIa-Pilotstudie war daher die Bewertung der Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik (Wirkung auf Prolaktin und Magenfunktion) von Trazpiroben (5, 25 und 100 mg jeweils zweimal täglich) bei Patienten mit Gastroparese. Die Magenentleerung wurde mittels des Atemtests untersucht, der zusätzliche Test mit Metoclopramid diente als interne Kontrolle. Die Magenakkommodation und die Gastroparese-Symptome

Clin Gastroenterol Hepatol. 2021;19(8):1554–63

Achalasia and obstructive motor disorders are not uncommon in patients with eosinophilic esophagitis

Ghisa M, Laserra G, Marabotto E, Ziola S, Tolone S, de Bortoli N, Frazzoni M, Mauro A, Penagini R, Savarino V, Barberio B, Giannini EG, Zentilin P, Prakash Gyawali C, Savarino E

Achalasie und obstruktive Motilitätsstörungen sind bei Patienten mit eosinophiler Ösophagitis nicht ungewöhnlich

In der Literatur gibt es Hinweise für einen Zusammenhang zwischen Achalasie und eosinophiler Ösophagitis (EoE). Zur Überprüfung dieser Hypothese erfolgte eine retrospektive multizentrische Studie in Italien. Hierfür wurden Patienten mit EoE, die sich im Rahmen der Erstuntersuchung einer hochauflösenden Manometrie (HRM) unterzogen, analysiert. Demografische, klinische, endoskopische und histologische Merkmale wurden zu Studienbeginn und während der Behandlung untersucht. Die Diagnosen von EoE und Motilitätsstörungen des Ösophagus wurden nach entsprechenden Kriterien/Klassifikationen gestellt. Zu den angebotenen Behandlungen gehörten Protonenpumpeninhibitoren und topische Steroide bei EoE sowie pneumatische Dilatation und Myotomie bei Achalasie. Das Ansprechen auf die Therapie wurde als Nachweis von < 15 Eosinophilen pro High Power Field in Ösophagusbiopsien definiert. Im Erhebungszeitraum von 2012 bis 2019 hatten von 109 konsekutiven Patienten 68 (62%) unauffällige HRM-Befunde (Durchschnittsalter 37 Jahre, 82 männlich). Von 41 Patienten mit Motilitätsstörungen wiesen 24 (59%) leichte motorische Störungen und 17 (41%) schwere motorische Störungen auf, darunter 8 mit Achalasie (1 mit Typ 1, 4 mit Typ 2 und 3 mit Typ 3). Achalasie und weitere schwe-

re Motilitätsstörungen hatten eine Prävalenz von 14,7% bei EoE-Patienten. Die Achalasie trat bei Frauen häufiger auf; ferner bestand bei Patienten mit Achalasie eine längere Latenz bis zur Diagnose sowie häufiger ein abnormales Ösophagogramm ($p < 0,05$) im Vergleich zu EoE ohne Achalasie oder Motilitätsstörung. Klinische Merkmale und endoskopische Befunde unterschieden sich nicht signifikant zwischen EoE-Patienten mit versus ohne Achalasie und Motilitätsstörung. Ein höherer Anteil von Patienten ohne Achalasie und obstruktiven motorischen Störungen sprach auf topische Steroide an als Patienten mit diesen Merkmalen ($p < 0,005$). Zur Linderung der Symptome war bei 50% der Patienten mit Achalasie und obstruktiven motorischen Störungen eine invasive Achalasiebehandlung erforderlich.

Achalasie und obstruktive motorische Störungen werden bei fast 15% der Patienten mit eosinophiler Ösophagitis (EoE) gefunden. EoE-Patienten, die auf Standardbehandlungen nicht ansprechen, sollten in jedem Fall einer hochauflösenden Manometrie zugeführt werden.

Prof. Dr. E. Savarino, Department of Surgery, Oncology and Gastroenterology, University of Padua, Via Giustiniani 2, 35128 Padua, Italien, E-Mail: edoardo.savarino@unipd.it

Helicobacter pylori, Ulkuskrankheit

Am J Gastroenterol. 2021;116(6):1220–9

Adverse event profile during the treatment of Helicobacter pylori: A real-world experience of 22,000 patients from the European Registry on H. pylori management (Hp-EuReg)

Nyssen OP, Perez-Aisa A, Tepes B, Castro-Fernandez M, Kupcinkas J, Jonaitis L, Bujanda L, Lucendo A, Brglez Jurecic N, Perez-Lasala J, Shvets O, Fadeenko G, Huguet JM, Kikec Z, Bordin D, Voynovan I, Leja M, Machado JC, Areia M, Fernandez-Salazar L, Rodrigo L, Alekseenko S, Barrio J, Ortuño J, Perona M, Vologzhanina L, Romero PM, Zaytsev O, Rokkas T, Georgopoulos S, Pellicano R, Buzas GM, Modolell I, Gomez Rodriguez BJ, Simsek I, Simsek C, Roldan Lafuente M, Ilchishina T, Gomez Camarero J, Dominguez-Cajal M, Ntouli V, Dekhnich NN, Phull P, Nuñez O, Lerang F, Venerito M, Heluwaert F, Tonkic A, Caldas M, Puig I, Megraud F, O'Morain C, Gisbert JP; Hp-EuReg Investigators

Nebenwirkungen bei Helicobacter-pylori-Eradikationstherapie: Alltagsdaten von 22.000 Patienten des europäischen Hp-EuReg-Registers

Im Rahmen dieser Studie sollten Nebenwirkungsprofile und die Therapiesicherheit von Helicobacter-pylori-Eradikationstherapien im klinischen Alltag erfasst werden. Hierfür wurden die Häufigkeit sowie die Art und Dauer von Nebenwirkungen der gängigsten H. pylori-Eradikationsregimes anhand von Daten des europäischen Helicobacter-pylori-Management-Registers (Hp-EuReg) erfasst. Dieses ist ein systematisches prospektives und nicht-interventionelles Register, in dem die klinische

Praxis von 300 europäischen Gastroenterologen aus 27 Ländern zur Behandlung einer H. pylori-Infektion erfasst wird. Es wurden alle verschriebenen Eradikationstherapien und deren Nebenwirkungsprofile erfasst und nach Schweregrad ausgewertet. Insgesamt wurden die Daten von 22.492 Patienten eingeschlossen, die eine H. pylori-Eradikationstherapie erhielten. Bei 23% der Patienten trat mindestens eine Nebenwirkung auf, wobei die klassische Bismut-haltige Quadrupeltherapie am schlechtesten vertragen wurde und für 37% der Nebenwirkungen verantwortlich war. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Geschmacksstörungen (7%), Diarrhö (7%), Übelkeit (6%) und Bauchschmerzen (3%). Die meisten Nebenwirkungen waren milde ausgeprägt (57%), 6% der Nebenwirkungen waren ausgeprägt und 0,08% waren schwerwiegend mit einer mittleren Beschwerdedauer von 7 Tagen. Die Compliance für die Behandlung betrug dennoch 97% und nur 1,3% der Patienten beendeten die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen vorzeitig. Eine längere Behandlungsdauer war bei der klassischen Tripeltherapie, einer begleitenden oder Bismut-haltigen Quadrupeltherapie sowie einer Levofloxacin-haltigen Tripel- oder Quadrupeltherapie mit einer höheren Inzidenz von Nebenwirkungen assoziiert.

Eine prospektive europäische Registerstudie mit über 22.000 Patienten belegt, dass eine Eradikationstherapie für Helicobacter pylori häufig Nebenwirkungen verursacht, die jedoch in der Regel mild und von begrenzter Dauer sind und die Therapiecompliance im klinischen Alltag nicht wesentlich beeinflussen.

Dr. J.P. Gisbert, Gastroenterology Unit, Hospital Universitario de La Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IIS-IP), Universidad Autónoma de Madrid, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Madrid, Spanien, E-Mail: javier.p.gisbert@gmail.com

Gut. 2021;70(10):1815–22

Helicobacter pylori resistance to antibiotics in Europe in 2018 and its relationship to antibiotic consumption in the community

Mégraud F, Bruyndonckx R, Coenen S, Wittkop L, Huang TD, Hoebeke M, Bénéjat L, Lehours P, Goossens H, Glupczynski Y; European Helicobacter pylori Antimicrobial Susceptibility Testing Working Group

Helicobacter-pylori-Antibiotikaresistenz in Europa im Jahr 2018 und ihr Zusammenhang zum Antibiotikaverbrauch in der Bevölkerung

Ziel der Studie war es, Antibiotikaresistenzraten bei Helicobacter-pylori-Stämmen in Europa im Jahr 2018 prospektiv zu bewerten und den Zusammenhang zwischen Antibiotikaverbrauch in der Bevölkerung und den H. pylori-Resistenzniveaus in den verschiedenen Ländern zu ermitteln. Der Anteil der primären Antibiotikaresistenzfälle von H. pylori und die entsprechenden Risikofaktoren wurden in 24 Zentren aus 18 europäischen Ländern nach einem standardisierten Protokoll untersucht. Für den Zeitraum 2008–2017 wurden Daten zum Antibiotikaverbrauch in den Ländern erhoben. Der Zu-

sammenhang zwischen Antibiotikaverbrauch und Resistenzdaten wurde mit generalisierten linearen gemischten Modellen bewertet. Das Modell mit der besten Übereinstimmung wurde anhand des Akaike-Informationskriteriums ausgewählt. Die H. pylori-Resistenzraten bei den 1211 eingeschlossenen erwachsenen Patienten betragen 21,4% für Clarithromycin, 15,8% für Levofloxacin und 38,9% für Metronidazol und waren in Mittel-/West- und Südeuropa signifikant höher als in den nordeuropäischen Ländern. Die beste Übereinstimmung wurde für die Poisson-Verteilung mit Verbrauchsdaten von 2013 erreicht. Es wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen der H. pylori-Clarithromycin-Resistenz und dem Verbrauch von Makroliden ($p = 0,0003$) und intermediär wirkenden Makroliden ($p = 0,005$) sowie zwischen der Levofloxacin-Resistenz und dem Verbrauch von Chinolonen ($p = 0,0002$) und Zweitgenerationschinolonen ($p = 0,0003$) in der Bevölkerung nachgewiesen.

Diese Studie bestätigt in europäischen Ländern die positive Korrelation zwischen Makrolid- und Chinoloneinnahme in der Bevölkerung und entsprechender Helicobacter-pylori-Resistenz. Daher sollte in den meisten europäischen Ländern eine H. pylori-Behandlung mit Clarithromycin und Levofloxacin nicht ohne Resistenztestung begonnen werden.

Prof. Dr. F. Mégraud, UMR BaRITOn, INSERM U1053, University of Bordeaux, 33076 Bordeaux, Frankreich, E-Mail: francis.megraud@chu-bordeaux.fr

und

Prof. Dr. Y. Glupczynski, Laboratory of Medical Microbiology, Vaccine & Infectious Disease Institute (VAXINFECTIO), University of Antwerp, Prinsstraat 13, 2000 Antwerpen, Belgien, E-Mail: gyglupczynski@gmail.com

Eosinophile Ösophagitis

Endoscopy. 2021;53(9):886–92

Clinical features and time trends associated with an endoscopically normal esophagus in active eosinophilic esophagitis

Eluri S, Corder SR, Kim E, Tappata M, Reed CC, Shaheen NJ, Dellon ES

Klinische Merkmale und zeitabhängige Faktoren, die bei der eosinophilen Ösophagitis mit einem endoskopisch unauffälligen Ösophagus assoziiert sind

Ein Teil der Patienten mit aktiver eosinophiler Ösophagitis (EoE) weist bei der Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) einen normal erscheinenden Ösophagus auf. Ziel der Studie war es, eine Assoziation zwischen klinischen Baseline-Merkmalen und einem endoskopisch normalen Ösophagus, sowie zeitabhängige Faktoren bei der Erfassung der EoE zu detektieren. In dieser retrospektiven Studie zu aktiven EoE-Fällen von 2002–2018 wurden Patienten mit bzw. ohne ösophageale endoskopische Auffälligkeiten miteinander verglichen. Die multivariable logistische Regression identifizierte die unab-

hängigen Prädiktoren für eine normale ÖGD. Der Anteil an Patienten mit normaler ÖGD wurde pro Jahr sowie vor und nach Einführung der ersten EoE-Leitlinien und des EoE Endoscopic Reference Score (EREFS) ermittelt. Von 878 EoE-Patienten hatten 101 (11,5%) einen endoskopisch unauffälligen Ösophagus. Diese Patienten waren jünger (8,3 vs. 25,4 Jahre), hatten eine kürzere mediane Symptombdauer vor der Diagnose (2,8 vs. 5,0 Jahre), seltener eine Dysphagie (40% vs. 76%) oder Bolusereignisse (8% vs. 33%) und häufiger Bauchschmerzen (37% vs. 19%) ($p < 0,01$ für alle Ereignisse). Bei der multivariablen logistischen Regression waren die unabhängigen Prädiktoren für einen normalen Ösophagus jüngeres Alter (Odds-Ratio [OR] = 0,96, 95% Konfidenzintervall [CI]: 0,94–0,98), Bauchschmerzen (OR = 2,03, 95% CI: 1,13–3,67) und fehlende Dysphagie (OR = 0,49, 95% CI: 0,26–0,93). Der Anteil der Patienten mit normalem Ösophagus sank von 21% vor den ersten EoE-Leitlinien auf 7% ($p < 0,01$) nach Einführung des EREFS.

Ein endoskopisch normaler Ösophagus wird bei etwa 10% der Patienten mit aktiver eosinophiler Ösophagitis diagnostiziert und sollte nicht zum Verzicht auf Biopsien führen. Jüngerer Alter, Bauchschmerzen und eine fehlende Dysphagie sind unabhängige Prädiktoren. Der Anteil normaler Ösophagogastroduodenoskopien nahm im Laufe der Zeit ab, was auf eine verbesserte Erkennung endoskopischer Befunde hindeutet.

S. Eluri, M.D., Assistant Professor of Medicine, University of North Carolina, CB #7080, Bioinformatics Bldg., 130 Mason Farm Road, Chapel Hill, NC 27599-7080, USA, E-Mail: swathi@med.unc.edu

Barrett-Ösophagus, Ösophagus- und Magenkarzinom

Endoscopy. 2021;53(7):674–82

Narrow-band imaging versus Lugol chromoendoscopy for esophageal squamous cell cancer screening in normal endoscopic practice: Randomized controlled trial

Gruner M, Denis A, Masliah C, Amil M, Metivier-Cesbron E, Luet D, Kaasis M, Coron E, Le Rhun M, Leclaire S, Antonietti M, Legoux JL, Lefrou L, Renkes P, Tarreiras AL, Balian P, Rey P, Prost B, Cellier C, Rahmi G, Samaha E, Fratte S, Guerrier B, Landel V, Touzet S, Ponchon T, Pioche M

Narrow-Band Imaging (NBI) versus Lugol-Chromoendoskopie zum Plattenepithelkarzinom-Screening des Ösophagus in der normalen endoskopischen Routine: randomisierte kontrollierte Studie

Die Lugolsche Lösung gilt als Goldstandard zur Detektion von Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus. Narrow-Band Imaging (NBI) hat sich in Studien als ähnlich sensitiv erwiesen bei jedoch höherer Spezifität. Ob diese Ergebnisse sich auch in der täglichen Praxis außerhalb von hochspezialisierten Zentren bestätigen lassen, war Gegenstand der hier vorgestellten prospektiven randomisierten multizentrischen Studie aus Frankreich. An 15 Krankenhäusern (einschließlich tertiärer Versorgungs-

zentren, lokaler Krankenhäuser und Privatkliniken) wurden Patienten mit stattgehabtem oder aktuellem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach dem Zufallsprinzip entweder der Lugol- oder der NBI-Gruppe zugeteilt. In der Lugol-Gruppe wurde nacheinander zunächst mit Weißlicht untersucht und anschließend nach Applikation von Lugolscher Lösung im Sinne einer Chromoendoskopie. In der NBI-Gruppe wurde zuerst mit Weißlicht gefolgt von NBI untersucht mit entsprechender Biopsie auffälliger Areale. Ziel war die Detektion von Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus und hochgradiger Dysplasie (HGD). Analysiert wurden Sensitivität, Spezifität, positiver prädiktiver Wert (PPV) und negativer prädiktiver Wert (NPV). Zwischen März 2011 und Dezember 2015 wurden 334 Patienten eingeschlossen, hiervon jeweils 167 Patienten pro Gruppe. Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV betragen 100%, 66,0%, 21,2% und 100% für die Lugol-Chromoendoskopie versus 100%, 79,9%, 37,5% und 100% für NBI. Die Spezifität war somit bei NBI signifikant höher als bei Lugol ($p = 0,002$).

Die aus Voruntersuchungen von Expertenzentren bekannte hohe Wertigkeit des Narrow-Band Imaging (NBI) bei der Detektion von Plattenepithelkarzinomen wurde nun auch an nicht-universitären Zentren bestätigt. Kombinierte Ansätze mit NBI und Lugol könnten die Erkennung von Plattenepithelkarzinomen weiter verbessern.

Dr. Dr. M. Pioche, Endoscopy Unit, Digestive Disease Department, L Pavillon Edouard Herriot Hospital, 69437 Lyon Cedex, Frankreich,
E-Mail: mathieu.pioche@chu-lyon.fr

Lancet. 2021;398(10302):759–71

Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced esophageal cancer (KEYNOTE-590): A randomized, placebo-controlled, phase 3 study

Sun JM, Shen L, Shah MA, Enzinger P, Adenis A, Doi T, Kojima T, Metges JP, Li Z, Kim SB, Cho BC, Mansoor W, Li SH, Sunpaweravong P, Maqueda MA, Goekkurt E, Hara H, Antunes L, Fountzilas C, Tsuji A, Castro Oliden V, Liu Q, Shah S, Bhagia P, Kato K; KEYNOTE-590 Investigators

Pembrolizumab plus Chemotherapie versus alleinige Chemotherapie in der Erstlinientherapie fortgeschrittener Ösophaguskarzinome (KEYNOTE 590): eine randomisierte placebokontrollierte Phase-III-Studie

Die Erstlinienchemotherapie für fortgeschrittene Ösophaguskarzinome ist bisher auf Fluoropyrimidine und Platin-basierte Chemotherapien beschränkt. Im Rahmen dieser Studie wurde die Wirksamkeit einer Kombinationstherapie mit dem Checkpoint-Inhibitor Pembrolizumab plus Chemotherapie mit der einer alleinigen Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung fortgeschrittener Ösophaguskarzinome und Siewert-1-Karzinome des gastroösophagealen Übergangs verglichen. Hierfür wurde an 168 Zentren in 26 Ländern eine Phase-III-Studie durchgeführt. Erwachsene Patienten mit unbehandelten

sowie histologisch bzw. zytologisch gesicherten, lokal fortgeschrittenen, nicht-operablen bzw. metastasierten Ösophaguskarzinomen oder Karzinomen des gastroösophagealen Übergangs im Stadium Siewert 1, unabhängig vom PD-L1-Status, aber mit nach RECIST quantifizierbarer Tumorgröße und einem ECOG-Status 0–1, wurden randomisiert und erhielten im Verhältnis 1:1 200 mg Pembrolizumab oder Placebo, jeweils in Kombination mit einer 5-Fluorouracil- und Cisplatin-haltigen Chemotherapie, alle 3 Wochen für maximal 35 Zyklen. Die Randomisierung erfolgte unter Berücksichtigung der geografischen Region, der Histologie und des Allgemeinzustands der Patienten. Die Studie war doppelt verblindet. Primäre Endpunkte umfassten das Gesamtüberleben von Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus und einem PD-L1-kombinierten Immunoscore ≥ 10 , das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben von Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus, von Patienten mit einem PD-L1-Immunoscore ≥ 10 sowie von allen randomisierten Patienten. Zwischen Juli 2017 und Juni 2019 wurden 1020 Patienten gescreent und 749 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen, von denen 373 (50%) Pembrolizumab und 376 (50%) Placebo jeweils in Kombination mit einer Chemotherapie erhielten. In der ersten Interimsanalyse nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 22,6 Monaten war die Therapie mit Pembrolizumab einer Placebotherapie im Gesamtüberleben von Patienten mit Plattenepithelkarzinomen und PD-L1-Immunoscore ≥ 10 überlegen (im Median 13,9 vs. 8,8 Monate; Hazard-Ratio [HR] = 0,57; 95% Konfidenzintervall [CI]: 0,43–0,75; $p < 0,0001$). Eine Überlegenheit zeigte sich auch bei der Auswertung aller Patienten mit Plattenepithelkarzinomen (12,6 vs. 9,8 Monate; HR = 0,72; 95% CI: 0,60–0,88; $p < 0,0006$), Patienten mit einem PD-L1-Immunoscore ≥ 10 (13,5 vs. 9,4 Monate; HR = 0,62; 95% CI: 0,49–0,78; $p < 0,0001$) sowie bei allen randomisierten Patienten (12,4 vs. 9,8 Monate; HR = 0,73; 95% CI: 0,62–0,86; $p < 0,0001$). Pembrolizumab plus Chemotherapie war der alleinigen Chemotherapie auch im Hinblick auf das progressionsfreie Überleben von Patienten mit Plattenepithelkarzinomen (6,3 vs. 5,8 Monate; HR = 0,65; 95% CI: 0,54–0,78; $p < 0,0001$), einem PD-L1-Immunoscore ≥ 10 (7,5 vs. 5,5 Monate; HR = 0,51; 95% CI: 0,41–0,65; $p < 0,0001$) und von allen randomisierten Patienten überlegen (6,3 vs. 5,8 Monate; HR = 0,65; 95% CI: 0,55–0,76; $p < 0,0001$). Therapieassoziierte Nebenwirkungen mit einem Toxizitätsgrad ≥ 3 traten bei 266 Patienten (72%) unter Pembrolizumab plus Chemotherapie bzw. 250 Patienten (68%) unter alleiniger Chemotherapie auf.

In dieser Phase-III-Studie an Patienten mit fortgeschrittenen Ösophaguskarzinomen war eine Erstlinientherapie mit dem Checkpoint-Inhibitor Pembrolizumab plus Chemotherapie einer alleinigen Chemotherapie im Hinblick auf das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben signifikant überlegen. Diese Wirksamkeit konnte für die Subgruppen mit Plattenepithelkarzinomen, PD-L1-Immunoscore ≥ 10 sowie für alle randomisierten Patienten unabhängig von der Histologie gezeigt werden. Die Therapie mit Pembrolizumab hatte ein überschaubares Nebenwirkungsprofil.

Prof. Dr. J.-M. Sun, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University, 25-2 Sungkyunkwan-ro, Myeongnyun 3(sam)ga-dong, Jongno-gu, Seoul 06351, Südkorea, E-Mail: jongmu.sun@skku.edu

EGFR amplification and outcome in a randomized phase 3 trial of chemotherapy alone or chemotherapy plus panitumumab for advanced gastroesophageal cancers

Smyth EC, Vlachogiannis G, Hedayat S, Harbery A, Hulkki-Wilson S, Salati M, Kouvelakis K, Fernandez-Mateos J, Cresswell GD, Fontana E, Seidlitz T, Peckitt C, Hahne JC, Lampis A, Begum R, Watkins D, Rao S, Starling N, Waddell T, Okines A, Crosby T, Mansoor W, Wadsley J, Middleton G, Fassan M, Wotherspoon A, Braconi C, Chau I, Vivanco I, Sottoriva A, Stange DE, Cunningham D, Valeri N

Zusammenhang zwischen EGFR-Amplifikation und Therapie-Outcome in einer randomisierten Phase-III-Studie mit Chemotherapie allein oder Chemotherapie plus Panitumumab beim fortgeschrittenen gastroösophagealen Karzinom

Die Hemmung des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors (EGFR) kann bei Biomarker-selektierten Patientengruppen mit fortgeschrittenem gastroösophagealem Adenokarzinom (AEG-Tumor) wirksam sein. Die Autoren dieser Studie haben den Zusammenhang zwischen dem Therapie-Outcome und der EGFR-Kopienzahl (copy number, CN) in prätherapeutischem Tumorgewebe sowie aus Plasma isolierter, zellfreier DNA (cfDNA) bei Patienten untersucht, die in einer randomisierten klinischen Phase-III-Erstlinienstudie mit Chemotherapie oder Chemotherapie plus dem monoklonalen Anti-EGFR-Antikörper Panitumumab behandelt wurden. Die mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (n = 114) oder Digital-Droplet-PCR in Geweben (n = 250) und Plasma-cfDNA (n = 354) ermittelte CN war für 474 Patienten (86%) der Intention-to-Treat (ITT)-Population verfügbar. Mittels Gewebe- und Plasmasequenzierung des gesamten Genoms wurden Co-Amplifikationen von Rezeptor-Tyrosinkinasen nachgewiesen. Die Interaktion zwischen Chemotherapie und EGFR-Inhibitoren wurde in Organoiden untersucht, die aus Tumorgewebe der Studienpatienten kultiviert wurden. Die EGFR-Amplifikation in cfDNA korrelierte mit einem schlechten Überleben in der ITT-Population. In beiden Therapiearmen wurden für die Analyse in Gewebe und Plasma vergleichbare Trends beobachtet. Die EGFR-Hemmung in Kombination mit Chemotherapie korrelierte nicht mit einem verbesserten Überleben, selbst bei Patienten mit signifikant erhöhter CN. Die zusätzliche Gabe von Anti-EGFR-Inhibitoren zum Chemotherapeutikum Epirubicin führte in Organoiden zu einer paradoxen Erhöhung der Lebensfähigkeit und beschleunigte die Progression durch den Zellzyklus, verbunden mit einer Herunterregulierung von p21 und Cyclin B1 und einer Hochregulierung von Cyclin E1, selektiv in Organoiden aus EGFR-amplifizierten AEG-Tumoren.

Die Autoren konnten zeigen, dass die Kopienzahl des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors (EGFR) in Gewebe- und Flüssigbiopsien exakt bestimmt und für die molekulare Charakterisierung von fortgeschrittenen gastroösophagealen Karzinom verwendet werden kann. EGFR-Inhibitoren können die Antitumorwirkung von Anthracyclinen antagonisieren, was wichtige

Auswirkungen auf das Design zukünftiger Studien zu Kombinationstherapien haben kann.

Dr. N. Valeri, Division of Molecular Pathology, The Institute of Cancer Research, 15 Cotswold Road, Sutton, SM2 5NG, Großbritannien, E-Mail: nicola.valeri@icr.ac.uk

J Clin Oncol. 2021;39(18):1995–2004

Ten-year outcome of neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery for esophageal cancer: The randomized controlled CROSS trial

Eyck BM, van Lanschot JJB, Hulshof MCCM, van der Wilk BJ, Shapiro J, van Hagen P, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL, van Laarhoven HWM, Nieuwenhuijzen GAP, Hospers GAP, Bonenkamp JJ, Cuesta MA, Blaisse RJB, Busch OR, Creemers GM, Punt CJA, Plukker JTM, Verheul HMW, Spillenaar Bilgen EJ, van der Sangen MJC, Rozema T, ten Kate FJW, Beukema JC, Piet AHM, van Rij CM, Reinders JG, Tilanus HW, Steyerberg EW, van der Gaast A; CROSS Study Group

Neoadjuvante Radiochemotherapie plus Operation beim Ösophaguskarzinom: 10-Jahres-Outcome der randomisierten, kontrollierten CROSS-Studie

Die präoperative Radiochemotherapie (RCT) mit nachfolgender Resektion analog zur CROSS-Studie hat sich zu einem Standard in der Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem resektablem Ösophaguskarzinom oder Karzinom des ösophagogastralen Übergangs (AEG-Tumor) entwickelt. Diese Studie analysiert das 10-Jahres-Outcome der innerhalb der Studie behandelten Patienten. Von 2004 bis 2008 wurden 366 Patienten randomisiert und entweder mit 5 wöchentlichen Zyklen Carboplatin und Paclitaxel mit gleichzeitiger Strahlentherapie (41,4 Gy in 23 Fraktionen, 5 Tage pro Woche) und nachfolgender Tumorresektion oder einer alleinigen Tumorresektion behandelt. Follow-up-Daten wurden bis 2018 gesammelt. Das Gesamtüberleben (overall survival, OS), das ursachenspezifische Überleben und die Risiken eines Lokal- und Fernrezidivs wurden mittels Cox-Regressionsanalysen zwischen beiden Gruppen verglichen. Die Wirkung einer neoadjuvanten RCT über einen Zeitraum von 5 Jahren hinaus wurde mit zeitabhängiger Cox-Regression und Landmark-Analysen untersucht. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 147 Monate (Interquartilenabstand 134–157 Monate). Patienten, die eine neoadjuvante RCT erhielten, hatten ein besseres OS (Hazard-Ratio [HR] = 0,70; 95% Konfidenzintervall [CI]: 0,55–0,89). Die Wirkung der neoadjuvanten RCT auf das OS war nicht zeitabhängig ($p_{\text{Interaktion}} = 0,73$) und Landmark-Analysen deuten auf einen stabilen Effekt auf das OS über bis zu 10 Jahre Nachbeobachtungszeit hin. Der absolute 10-Jahres-Gesamtüberlebensvorteil betrug 13% (38% vs. 25%). Die neoadjuvante RCT reduzierte das tumorbedingte Sterberisiko (HR = 0,60; 95% CI: 0,46–0,80). Das Sterberisiko durch andere Ursachen war in den Studienarmen ähnlich (HR = 1,17; 95% CI: 0,68–1,99). Obwohl ein klarer Effekt auf isolierte Lokal- (HR = 0,40; 95% CI: 0,21–0,72) und synchrone Lokal- plus Fernrezidive (HR = 0,43; 95% CI: 0,26–0,72) nachgewiesen werden konnte, war

das Risiko für isolierte Fernrezidive in beiden Gruppen vergleichbar hoch (HR = 0,76; 95% CI: 0,52–1,13).

Die Daten dieser Studie belegen, dass der Gesamtüberlebensvorteil von Patienten mit lokal fortgeschrittenem resektablem Ösophaguskarzinom oder Karzinom des ösophagogastralen Übergangs, die eine präoperative Radiochemotherapie nach CROSS erhalten haben, für mindestens 10 Jahre fortbesteht.

Dr. B.M. Eyck, Department of Surgery, Erasmus MC – University Medical Center Rotterdam, Dr. Molewaterplein 40, 3015 GD Rotterdam, Niederlande, E-Mail: b.eyck@erasmusmc.nl

Lancet. 2021;398(10294):27–40

First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastroesophageal junction, and esophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): A randomized, open-label, phase 3 trial

Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Shen L, Wyrwicz L, Yamaguchi K, Skoczylas T, Campos Bragagnoli A, Liu T, Schenker M, Yanez P, Tehfe M, Kowalyszyn R, Karamouzis MV, Bruges R, Zander T, Pazo-Cid R, Hitre E, Feeney K, Cleary JM, Poulart V, Cullen D, Lei M, Xiao H, Kondo K, Li M, Ajani JA

Erstlinientherapie mit Nivolumab plus Chemotherapie versus alleinige Chemotherapie bei fortgeschrittenen Karzinomen des Magens, gastroösophagealen Übergangs und Adenokarzinomen des Ösophagus (CheckMate 649): eine randomisierte unverblindete Phase-III-Studie

Die Erstlinienchemotherapie von fortgeschrittenen oder metastasierten HER2-negativen Adenokarzinomen des Magens bzw. gastroösophagealen Übergangs ist mit einem medianen Gesamtüberleben von weniger als 1 Jahr assoziiert. Im Rahmen dieser Studie wurde die Wirksamkeit einer Immuntherapie mit dem PD-1-Inhibitor Nivolumab zur Behandlung dieser Tumoren untersucht. Es wurden in diese multizentrische randomisierte und unverblindete Phase-III-Studie (CheckMate 649) an 175 Zentren in 29 Ländern erwachsene Patienten mit unbehandelten nicht-operablen und HER2-negativen Karzinomen des Magens, gastroösophagealen Übergangs und Ösophagus eingeschlossen. Der Studieneinschluss erfolgte unabhängig von der PD-Ligand 1 (PD-L1)-Expression. Patienten wurden 1:1 randomisiert und erhielten entweder Nivolumab (360 mg alle 3 Wochen oder 240 mg alle 2 Wochen) plus Chemotherapie (Capecitabin plus Oxaliplatin alle 3 Wochen oder Leucovorin, 5-Fluorouracil und Oxaliplatin alle 2 Wochen) bzw. Nivolumab plus Ipilimumab bzw. nur Chemotherapie. Primäre Endpunkte für den hier berichteten Vergleich zwischen Nivolumab plus Chemotherapie versus alleinige Chemotherapie waren das Gesamtüberleben oder das progressionsfreie Überleben bei Patienten mit einem kombinierten positiven Score ≥ 5 (CPS, Anteil der PD-L1-exprimierenden Tumorzellen in [%]). Die Therapiesicherheit wurde bei allen Patienten erfasst, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Zwischen März 2017 und April 2019 wurden 2687 Patienten ge-

screened und 1581 Patienten randomisiert, von denen 789 eine Therapie mit Nivolumab plus Chemotherapie und 792 eine alleinige Chemotherapie erhielten. Die mediane Nachbeobachtungszeit für das Gesamtüberleben betrug 13,1 Monate (Interquartilenabstand [IQR], 6,7–19,1 Monate) für Nivolumab plus Chemotherapie bzw. 11,1 Monate (IQR, 5,8–16,1 Monate) für die alleinige Chemotherapie. Eine Kombinationstherapie mit Nivolumab plus Chemotherapie führte bei Patienten mit CPS ≥ 5 im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie zu einer signifikanten Verbesserung des Gesamtüberlebens (Hazard-Ratio [HR] = 0,71; 98,4% Konfidenzintervall [CI]: 0,59–0,86; $p < 0,0001$) und des progressionsfreien Überlebens (HR = 0,68; 98% CI: 0,56–0,81; $p < 0,0001$). Zusätzliche Auswertungen belegten auch eine bessere Wirksamkeit der Kombinationstherapie auf das Gesamt- und progressionsfreie Überleben bei Patienten mit einem CPS ≥ 1 bzw. bei allen randomisierten Patienten, unabhängig von der PD-L1-Expression. Unter den behandelten Patienten erlitten 462 von 782 Patienten (59%) unter Kombinationstherapie bzw. 341 von 767 Patienten (44%) unter alleiniger Chemotherapie eine Therapietoxizität mit einem Schweregrad 3–4. Die häufigsten Nebenwirkungen mit einer Häufigkeit $\geq 25\%$ umfassten Übelkeit, Durchfall und eine periphere Neuropathie. Zudem traten unter der Kombinationstherapie 16 (2%) und unter der alleinigen Chemotherapie 4 Todesfälle (1%) auf, die als therapieassoziiert eingestuft wurden. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet.

Nivolumab ist der erste PD-1-Inhibitor, der sich in Kombination mit einer Chemotherapie in dieser Phase-III-Studie im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie bei Patienten mit Magenkarzinomen, Karzinomen des gastroösophagealen Übergangs und Adenokarzinomen des Ösophagus günstig auf das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben auswirkte. Die Kombinationstherapie stellt daher einen neuen Standard für die Erstlinienchemotherapie dieser Tumoren dar.

Dr. K. Shitara, Department of Gastroenterology and Gastrointestinal Oncology, National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, 277-8577, Japan, E-Mail: kshitara@east.ncc.go.jp

Diät und Adipositas

Aliment Pharmacol Ther. 2021;54(5):560–70

Systematic review with meta-analysis: Effects of implementing a nutrition support team for in-hospital parenteral nutrition

Kjærsgaard Eriksen M, Crooks B, Dahl Baunwall SM, Lock Rud C, Lal S, Lodberg Hvas C

Systematischer Review und Metaanalyse: Auswirkungen der Implementierung eines Nutrition-Support-Teams auf die stationäre parenterale Ernährung

Nutrition-Support-Teams (NST) können die Ergebnisse einer parenteralen Ernährung (PN) verbessern. Bisherige systematische Reviews haben keine schlüssigen Daten zum Auftreten von katheterbedingten Infektionen

(catheter-related infections, CRI) nach der NST-Einführung ergeben, noch haben bisherige Studien eine Metaanalyse durchgeführt oder die Evidenz bewertet. Ziel der vorliegenden Studie war es deshalb, systematisch die Auswirkungen der Einführung eines NST bei hospitalisierten Erwachsenen auf die PN zu evaluieren und diese mit der Standardversorgung zu vergleichen. Es erfolgte ein systematischer Review und eine Metaanalyse, vorregistriert in PROSPERO (CRD42020218094). Mit Stichdatum 24. November 2020 wurden PubMed, Web of Science, Scopus, Embase, Cochrane Library und Clinical Key durchsucht. Klinische Studien und Beobachtungsstudien mit einem standardisierten Behandlungsvergleich wurden eingeschlossen. Primärer Endpunkt war die relative Verringerung der CRI-Rate. Zur Abschätzung der Effekte wurde eine Random-Effects-Metaanalyse verwendet und die Evidenz wurde mithilfe der Cochrane- und GRADE-Methoden bewertet. 27 Studien mit 8166 Patienten wurden eingeschlossen. In 10 Studien reduzierte die NST-Einführung die CRI-Rate (Inzidenzratenratio [IRR] = 0,32, 95% Konfidenzintervall [CI]: 0,19–0,53) mit -8 (95% CI: -12 bis -5) Episoden pro 1000 Kathetertage im Vergleich zur Standardversorgung. Eine Hypophosphatämie trat seltener auf (Inzidenzrendifferenz [IRD] = -12%, 95% CI: -24% bis -1%) und die 30-Tage-Mortalität sank (IRD = -6%, 95% CI: -11% bis -1%). Die unsachgemäße Anwendung der PN wurde reduziert, sowohl bezüglich der Indikation (IRD = -18%, 95% CI: -28% bis -9%) als auch der Dauer (IRD = -21%, 95% CI: -33% bis -9%). Die Evidenz wurde als sehr niedrig bis mäßig bewertet.

Diese Studie dokumentiert mit mäßiger Evidenz die klinischen Auswirkungen der Einführung eines Nutrition-Support-Teams (NST) für die Verringerung des Auftretens von katheterbedingten Infektionen im Vergleich zur Standardversorgung. Darüber hinaus reduzierte die Einführung von NST signifikant metabolische Komplikationen, Mortalität und die unsachgemäße Anwendung der parenteralen Ernährung.

Dr. M. Kjærsgaard Eriksen, Department of Hepatology and Gastroenterology, Aarhus University Hospital, Palle Juul-Jensens Boulevard 99, 8200 Aarhus N, Dänemark, E-Mail: marcer@rm.dk

Endoskopie des oberen GI-Trakts

Am J Gastroenterol. 2021;116(9):1868–75

Bleeding risk and mortality associated with uninterrupted antithrombotic therapy during percutaneous endoscopic gastrostomy tube placement

Thosani N, Rashtak S, Kannadath BS, Munjal A, Meriwether M, Yoon ED, Hermann A, Ali S, Haddad PG, Patil P, Ramireddy S, Badiillo R, DaVee RT, Guha S

Blutungsrisiko und Mortalität bei Anlage einer perkutanen endoskopischen Gastroenterostomie unter fortgesetzter antithrombotischer Therapie

Aufgrund eines möglicherweise erhöhten Risikos für Blutungen wird eine antithrombotische Therapie häufig für die Anlage einer perkutanen endoskopischen Gastro-

enterostomie (PEG) pausiert. Im Rahmen dieser Studie sollten Blutungsereignisse und allgemeine Komplikationen nach PEG-Anlage bei Patienten mit fortgeführter Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern und Antikoagulanzen in einem großen Zentrum ausgewertet werden. Hierfür wurden Daten bezüglich demografischer Faktoren, Diagnosen, Komorbiditäten und klinischer Verläufe von Patienten mit PEG-Anlage im Zeitraum zwischen 2010 und 2016 gesammelt. Zudem wurden Informationen über antithrombotische Therapien und die Raten kleiner und großer Komplikationen, einschließlich Blutungen, aus der PEG-Einstichstelle erfasst, die eine Transfusion und/oder eine chirurgische oder endoskopische Intervention erforderlich machten. Es wurden 1613 konsekutive PEG-Prozeduren ausgewertet, bei denen 1540 (95,5%) Patienten eine fortgesetzte antithrombotische Therapie erhielten. 535 (34,7%) Patienten erhielten Aspirin, 256 (16,6%) Clopidogrel und 119 (7,7%) eine duale Thrombozytenaggregationshemmung mit Aspirin und Clopidogrel. Eine fortgesetzte Therapie mit subkutanem Heparin wurde bei 980 (63,6%) Patienten durchgeführt, 34 (2,1%) erhielten intravenös Heparin, 168 (10,9%) Warfarin und 82 (5,3%) direkt wirkende Antikoagulanzen zusammen mit weiteren Medikamenten. In der gesamten Kohorte wurden lediglich 6 signifikante Blutungsereignisse beobachtet (0,39%), die alle bei Patienten mit subkutaner Heparintherapie mit bzw. ohne Aspirin auftraten. Unter einer fortgesetzten Therapie mit Aspirin, Warfarin, Clopidogrel bzw. direkt wirkenden Antikoagulanzen traten keine relevanten Blutungsereignisse auf. Die PEG-assoziierte Mortalität betrug 0,31% (5 Patienten).

In dieser Beobachtungsstudie mit über 1500 Patienten kam es unter fortgeführter Antikoagulationstherapie im Rahmen der Anlage einer perkutanen endoskopischen Gastroenterostomie (PEG) nur bei 0,39% der Fälle zu klinisch relevanten Blutungsereignissen. Dieses Ergebnis legt den Schluss nahe, dass eine Antikoagulation in der Regel während einer PEG-Anlage nicht unterbrochen werden muss.

S. Guha, M.D., Ph.D., Professor of Medicine, Division of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, Department of Internal Medicine, McGovern Medical School at UTHealth, 6410 Fannin Street #1014, Houston, TX77030, USA, E-Mail: sushovan.guha@uth.tmc.edu

Gastrointest Endosc. 2021;94(3):526–36.e2

Laparoscopic versus EUS-guided gastroenterostomy for gastric outlet obstruction: An international multicenter propensity score-matched comparison

Bronswijk M, Vanella G, van Malenstein H, Laleman W, Jaekers J, Topal B, Daams F, Besselink MG, Arcidiacono PG, Voermans RP, Fockens P, Larghi A, van Wanrooij RLJ, van der Merwe SW

Laparoskopisch- versus EUS-geführte Gastroenterostomie bei Magenausgangsstenose: ein internationaler multizentrischer Vergleich mittels Propensity-Score-Matching

Bei der Behandlung der malignen Magenausgangsstenose (gastric outlet obstruction, GOO) scheint die endoskopisch-geführte Gastroenterostomie (EUS-GE)

laut Datenlage sicherer und wirksamer zu sein als die enterale Stentimplantation. Vergleiche mit der laparoskopisch angelegten GE (L-GE) gibt es kaum. In dieser internationalen, multizentrischen, retrospektiven Analyse von konsekutiv durchgeführten EUS-GE- und L-GE-Verfahren an 3 akademischen Zentren im Zeitraum von Januar 2015 bis Mai 2020 wurde die Effektivität beider Verfahren verglichen. Anschließend erfolgte mittels Propensity-Score-Matching ein Angleichen beider Gruppen bezüglich von Unterschieden in den Basischarakteristika, um Selektionsverzerrungen zu minimieren. Es wurde eine Standard-Maximal-Propensity-Score-Differenz von 0,1 angewendet, wobei auch die Grunderkrankung und das onkologische Staging berücksichtigt wurden. Insgesamt wurden 77 Patienten mit EUS-GE und 48 Patienten mit L-GE in die Studie eingeschlossen. Nach Propensity-Score-Matching verblieben jeweils 37 Patienten in beiden Gruppen. In diesem selektionierten Kollektiv betrug der technische Erfolg in der EUS-GE-Gruppe 94,6% (35/37 Patienten) gegenüber 100% in der L-GE-Gruppe ($p = 0,493$). Ein klinischer Erfolg, definiert als Essen ohne Erbrechen oder GOO-Score ≥ 2 , wurde bei 97,1% bzw. 89,2% erreicht ($p = 0,358$). Die mediane Zeit bis zur oralen Nahrungsaufnahme war mit 1 Tag (Interquartilenabstand [IQR], 0,3-1,0) gegenüber 3 Tagen (IQR, 1,0-5,0; $p < 0,001$) signifikant kürzer in der EUS-GE-Gruppe, ebenso die mediane Dauer des Krankenhausaufenthalts mit 4 Tagen (IQR, 2-8) versus 8 Tagen (IQR, 5,5-20; $p < 0,001$). Unerwünschte Ereignisse allgemein (2,7% vs. 27,0%; $p = 0,007$) und insbesondere schwere unerwünschte Ereignisse wie Anastomoseninsuffizienz oder Notwendigkeit einer Reoperation (0% vs. 16,2%; $p = 0,025$) wurden in der L-GE-Gruppe häufiger identifiziert.

Bei Patienten mit Magenausgangsstenose zeigten endosonografisch-geführte Gastroenterostomie und laparoskopisch-geführte Gastroenterostomie nahezu identische technische und klinische Erfolgsraten. Die kürzere Zeit bis zur oralen Einnahme, der kürzere mediane Krankenhausaufenthalt und die geringere Rate unerwünschter Ereignisse in dieser Studie favorisieren den endosonografischen Ansatz.

Prof. Dr. S.W. van der Merwe, Department of Hepatology, University Hospitals Gasthuisberg, University of Leuven, Herestraat 49, 3000 Leuven, Belgien,
E-Mail: schalk.vandermerwe@uzleuven.be

Falk Literatur aktuell

Neue und aktualisierte Broschüren

Die Broschüren können auf beiliegender Fax-Antwort bei der Falk Foundation e.V. kostenlos angefordert werden.

Poster

Segmenteinteilung der Leber

A20 (DIN-A1-Format)

Poster

Segmenteinteilung der Leber

A20-DINA3 (DIN-A3-Format)

Praxismanual

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

S3 (51 Seiten)

Diagnostik + Therapie

Morbus Crohn und Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen

S4 (139 Seiten)

Diagnostikbroschüre

Gastroenterologie

Vom Symptom zur Diagnose

Ein Leitfaden für Klinik und Praxis

S49 (91 Seiten)

Diagnostik + Therapie

Autoimmunhepatitis

BU7 (27 Seiten)

Zertifizierte Fortbildung

Falk Gastro-Kolleg - Zertifizierte Fortbildung

3 Übersichtsartikel (zertifiziert durch die Landesärztekammer Baden-Württemberg) FGK122 (Ausgabe 1/2022)

NEU
1. Quartal 2022



DARM

CED

Aliment Pharmacol Ther. 2021;54(3):312-9

Tofacitinib as salvage therapy for 55 patients hospitalized with refractory severe ulcerative colitis: A GETAID cohort

Uzzan M, Bresteau C, Laharie D, Stefanescu C, Bellanger C, Carbonnel F, Serrero M, Viennot S, Nachury M, Amiot A, Altwegg R, Picon L, Nahon S, Vuitton L, Ah Soune P, Kirchgessner J, Peyrin-Biroulet L, Bouhnik Y; GETAID-TALC Study Group

Tofacitinib als Rescuetherapie für 55 hospitalisierte Patienten mit refraktärer, schwerer Colitis ulcerosa: eine GETAID-Kohorte

Bis zu 25% der Patienten mit Colitis ulcerosa (CU) müssen wegen eines schweren Schubs stationär im Krankenhaus aufgenommen werden. Bei diesen Patienten, die zudem vorab auf mehrere Medikamente, einschließlich Steroide und Anti-Tumor-Nekrose-Faktor (TNF)-Antikörper, ein Nichtansprechen zeigten, sind neue schnell wirkende Therapieoptionen erforderlich. Tofacitinib ist bei der refraktären CU wirksam und hat einen schnellen Wirkungseintritt. Das Ziel der Studie war die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Tofacitinib als Rescuetherapie bei Patienten, die wegen eines CU-Schubs stationär im Krankenhaus aufgenommen wurden. Es erfolgte eine multizentrische Beobachtungsstudie mit retrospektiven und prospektiven Einschlüssen in 14 GETAID-Zentren. Der primäre Endpunkt bestand darin, das Überleben ohne Kolektomie nach Einleitung einer Behandlung mit Tofacitinib bei hospitalisierten CU-Patienten zu beurteilen. Die Autoren ermittelten Raten des klinischen Ansprechens, der klinischen Remission und der steroidfreien klinischen Remission zu Woche 6 und zu Woche 14, sowie Sicherheitsaspekte der Medikation. 55 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen (49 mit vorherigem Infliximab-Versagen und 19 mit vorheriger Ciclosporin-Exposition). Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 6,5 Monaten (Interquartilenabstand 3-12,3 Monate) wurde die Rate des kolektomiefreien Überlebens nach 3 bzw. 6 Monaten auf 78,9% (95% Konfidenzintervall [CI]: 68,5-90,9) bzw. 73,6% (95 CI: 61,9-87,3) geschätzt. Die Raten des klinischen Ansprechens, der klinischen Remission und der steroidfreien klinischen Remission betragen 60%, 45,5% und 37,5% zu Woche 6 und 41,8%, 34,5% und 32,7% zu Woche 14. Bezüglich der Sicherheitsdaten wurde kein Todesfall beobachtet. Drei Patienten brachen Tofacitinib aufgrund von Nebenwirkungen ab. Bei 2 Patienten über 60 Jahre traten Herpes-Zoster-Infektionen

auf. Es gab keine venösen Thrombosen oder schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse.

Tofacitinib scheint eine vielversprechende Behandlungsoption bei Colitis-ulcerosa-Patienten, die mit einem Schub stationär im Krankenhaus behandelt werden, zu sein. Weitere kontrollierte Studien werden benötigt, um dies zu validieren.

Dr. M. Uzzan, Hôpital Beaujon, Service de Gastro-entérologie, MICI et Assistance Nutritive, 100, boulevard du Général Leclerc, 92110 Clichy, Frankreich, E-Mail: mathieu.uzzan@aphp.fr

Aliment Pharmacol Ther. 2021;53(12):1289-99

Comparison of short- and long-term effectiveness between ustekinumab and vedolizumab in patients with Crohn's disease refractory to anti-tumor necrosis factor therapy

Manlay L, Boschetti G, Pereira B, Flourié B, Dapoigny M, Reymond M, Sollelis E, Gay C, Boube M, Buisson A, Nancey S

Vergleich der kurz- und langfristigen Wirksamkeit von Ustekinumab und Vedolizumab bei Patienten mit Morbus Crohn nach Versagen einer Therapie mit Anti-TNF-Antikörpern

Bei Patienten mit Morbus Crohn ist bisher unklar, ob nach Versagen einer Therapie mit Anti-Tumor-Nekrose-Faktor (TNF)-Antikörpern eine Therapie mit Ustekinumab oder Vedolizumab die bessere Wahl ist. Daher wurde in dieser Studie die Wirksamkeit dieser beiden Medikamente nach Versagen einer Anti-TNF-Antikörpertherapie bei M. Crohn-Patienten verglichen. Hierzu wurden die Patienten von 2 Schwerpunktzentren retrospektiv ausgewertet, die nach Versagen von Anti-TNF-Antikörpern entweder Vedolizumab oder Ustekinumab erhalten hatten. Primärer Endpunkt war eine steroidfreie klinische Remission zu Woche 54, die durch den Aktivitätsindex CDAI (Crohn's Disease Activity Index) < 150 Punkte definiert war. Eine sogenannte „Deep Remission“ (steroidfreie klinische Remission und fäkales Calprotectin < 100 µg/g) wurde zur Woche 14 erfasst. Die beiden Gruppen wurden mittels Propensity-Score-Matching miteinander verglichen. Insgesamt wurden 312 Patienten eingeschlossen, von denen 224 Ustekinumab und 88 Vedolizumab erhalten hatten. Nach Propensity-Score-Matching war Ustekinumab wirksamer als Vedolizumab zum Erreichen einer steroidfreien klinischen Remission zu Woche 54 (49,3% vs. 41,2%; $p = 0,04$) bzw. einer „Deep Remission“ zu Woche 14 (25,9% vs. 3,8%; $p = 0,02$). Auch die primäre Nichtansprechrate (6,7% vs. 14,8%; $p = 0,034$) und das Risiko für einen langfristigen Therapieabbruch aufgrund von Wirkungslosigkeit war bei Patienten unter Ustekinumab geringer (Hazard-Ratio [HR] = 1,53; 95% Konfidenzintervall [CI]: 1,04-2,07; $p = 0,029$). Prädiktoren für ein Therapieversagen von Ustekinumab waren ein komplizierter Krankheitsverlauf (Odds-Ratio [OR] = 2,35; 95% CI: 1,31-4,22; $p = 0,004$) sowie ein primäres Nichtansprechen auf Anti-TNF-Antikörper (OR = 2,55; 95% CI: 1,27-5,12; $p = 0,008$). Es konnten keine Prädiktoren für eine steroidfreie Remission unter Vedolizumab-Therapie iden-

tifiziert werden. Vedolizumab war weniger wirksam als Ustekinumab bei Patienten über 35 Jahre (OR = 0,41; 95% CI: 0,19–0,87), bei Patienten mit unkompliziertem Krankheitsverlauf (OR = 0,42; 95% CI: 0,18–0,96), bei Patienten ohne vorherige Darmresektion (OR = 0,49; 95% CI: 0,24–0,96) bzw. bei Patienten ohne Kortikosteroide bei Studienbeginn (OR = 0,47; 95% CI: 0,23–0,97).

In dieser retrospektiven Auswertung von Morbus-Crohn-Patienten nach Versagen einer Anti-TNF-Antikörpertherapie war eine Therapie mit Ustekinumab wirksamer als eine Therapie mit Vedolizumab, um eine „Deep Remission“ (steroidfreie klinische Remission plus normwertiges Calprotectin) nach 14 Wochen bzw. eine steroidfreie klinische Remission nach 54 Wochen zu erzielen.

Dr. A. Buisson, Gastroenterology Department, University Hospital Estaing, 1, place Aubrac, 63100 Clermont-Ferrand, Frankreich, E-Mail: a_buisson@hotmail.fr

Gastroenterology. 2021;160(7):2340–53

Randomized controlled trial: Subcutaneous vs. intravenous infliximab CT-P13 maintenance in inflammatory bowel disease

Schreiber S, Ben-Horin S, Leszczyszyn J, Dudkowiak R, Lahat A, Gawdis-Wojnarska B, Pukitis A, Horynski M, Farkas K, Kierkus J, Kowalski M, Lee SJ, Kim SH, Suh JH, Kim MR, Lee SG, Ye BD, Reinisch W

Subkutanes versus intravenöses Infliximab CT-P13 zur Erhaltungstherapie bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

Im Rahmen dieser randomisierten multizentrischen Studie wurden bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen Pharmakokinetik, Wirksamkeit im Hinblick auf klinische und endoskopische Endpunkte, Therapiesicherheit und Immunogenität einer subkutanen Verabreichung des Infliximab-Biosimilars CT-P13 mit der intravenösen Therapie verglichen. Es wurden TNF-Antikörper-naive Patienten mit aktiver Colitis ulcerosa (Mayo-Score 6–12 Punkte) oder Morbus Crohn (CDAI 220–450 Punkte) an 50 Studienzentren eingeschlossen. Nach einer intravenösen Induktionstherapie in den Wochen 0 und 2 wurden die Patienten randomisiert und erhielten entweder subkutanes CT-P13 alle 2 Wochen (Woche 6–54) oder intravenöses CT-P13 alle 8 Wochen (Woche 6–22). Zu Woche 30 wurden alle Patienten mit intravenöser CT-P13-Therapie bis zur Woche 54 auf eine subkutane Therapie umgestellt. Primärer Endpunkt war die Nichtunterlegenheit der subkutanen Darreichungsform im Vergleich zur intravenösen Gabe im Hinblick auf die Medikamententalspiegel zu Woche 22. Es wurden 66 bzw. 65 Patienten für eine subkutane bzw. intravenöse Therapie randomisiert. Der primäre Endpunkt der Nichtunterlegenheit wurde erreicht, wobei die Talspiegel unter subkutaner Therapie höher waren als unter intravenöser Therapie. Die klinischen Remissionsraten in den Wochen 30 und 54 waren in beiden Studienarmen vergleichbar. Auch andere Marker für die Wirksamkeit, Sicherheit und Analysen der Immunogenität waren im Wesentlichen vergleichbar und zwar auch nach Umstellung der Darreichungsform.

Die Ergebnisse dieser Studie belegen, dass eine subkutane Darreichungsform des Infliximab-Biosimilars CT-P13 einer intravenösen Applikation bei der Erhaltungstherapie bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen im Hinblick auf pharmakokinetische Parameter wie Wirksamkeit, Therapiesicherheit und Immunogenität nicht unterlegen ist.

Dr. Dr. B.D. Ye, Department of Gastroenterology and Inflammatory Bowel Disease Center, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul, Südkorea, E-Mail: bdyee@amc.seoul.kr

oder

Prof. Dr. W. Reinisch, Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Währinger Gürtel 18–20, 1090 Wien, Österreich, E-Mail: walter.reinisch@meduniwien.ac.at

Gut. 2021;70(7):1266–74

Health outcomes of 1000 children born to mothers with inflammatory bowel disease in their first 5 years of life

Kanis SL, Modderman S, Escher JC, Eler N, Beukers R, de Boer N, Bodelier A, Depla ACTM, Dijkstra G, van Dijk ARM, Gilissen L, Hoentjen F, Jansen JM, Kuyvenhoven J, Mahmmod N, Mallant-Hent RC, van der Meulen-de Jong AE, Noruzi A, Oldenburg B, Oostenbrug LE, Ter Borg PCJ, Pierik M, Romberg-Camps M, Thijs W, West R, de Lima A, van der Woude CJ; Initiative on Crohns and Colitis (ICC)

Gesundheitsverläufe der ersten 5 Lebensjahre bei 1000 Kindern von Müttern mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

Im Rahmen dieser Studie sollten die langfristigen Verläufe bei Kindern von Müttern mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) und der Einfluss einer Exposition mit unterschiedlichen CED-Medikamenten während der Schwangerschaft ausgewertet werden. Hierfür wurde eine retrospektive multizentrische Studie in den Niederlanden durchgeführt. Es wurden CED-Patientinnen aus 20 Zentren eingeschlossen, die im Zeitraum zwischen 1999 und 2018 Kinder zur Welt gebracht hatten. Informationen über Krankheitscharakteristika, Medikamente, Lebensstil und Schwangerschaftsverläufe wurden von den Müttern eingeholt und den medizinischen Akten entnommen. Nach Zustimmung beider Elternteile wurden zudem die Verläufe der Kinder während der ersten 5 Lebensjahre von den behandelnden Hausärzten erfragt. Primärer Endpunkt war die Rate von Infektionserkrankungen, sekundäre Endpunkte umfassten Impfreaktionen, das Wachstum sowie das Auftreten von Autoimmunerkrankungen und Malignomen. Es wurden 1000 Kinder von 626 Müttern in die Studie eingeschlossen (381 [61%] mit Morbus Crohn, 225 [36%] mit Colitis ulcerosa sowie 20 [3%] mit Colitis indeterminata). Insgesamt hatten 196 Kinder (20%) in utero eine Exposition mit Tumor-Nekrose-Faktor (TNF)-Antikörpern (60 Kinder mit einer Kombinationstherapie mit TNF-Antikörpern und einem Thiopurin) und 240 Kinder (24%) hatten eine Exposition nur mit Thiopurinen. Die 564 Kinder (56%), die keine

Exposition mit Thiopurinen oder TNF-Antikörpern hatten, dienten als Kontrollgruppe. Es konnten keine Assoziationen zwischen langfristigen Gesundheitsauffälligkeiten und einer Exposition mit CED-Medikamenten in utero gefunden werden. Allerdings wurde unter einer Therapie mit Thiopurinen eine erhöhte Rate von Schwangerschaftscholestase gefunden, die sich aber nicht auf die Geburten und die Gesundheitsverläufe der Kinder auswirkte. Ansonsten entsprachen die beobachteten Verläufe für alle Endpunkte denen einer altersangepassten Referenzpopulation ohne CED.

Diese Kohortenstudie an 1000 Kindern von Müttern mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen bestätigt, dass die Exposition mit Tumor-Nekrose-Faktor-Antikörpern oder Thiopurinen in utero keinen Einfluss auf die Gesundheitsverläufe der ersten 5 Lebensjahre hat. Insbesondere wurde keine Häufung von schweren Infektionen, Impfnebenwirkungen, gestörtem Körperwachstum, Autoimmunerkrankungen oder Malignomen gefunden.

Dr. S.L. Kanis, Gastroenterology and Hepatology, Erasmus Medical Center, P.O. Box 2040, 3000 CA Rotterdam, Niederlande, E-Mail: kanis@erasmusmc.nl

J Crohns Colitis. 2021;15(7):1142-51

Hypoalbuminemia, not biologic exposure, is associated with postoperative complications in Crohn's disease patients undergoing ileocolic resection

Shah RS, Bachour S, Jia X, Holubar SD, Hull TL, Achkar JP, Philpott J, Qazi T, Rieder F, Cohen BL, Regueiro MD, Lightner AL, Click BH

Bei Patienten mit Morbus Crohn, die eine Ileozökalresektion bekommen, sind nicht präoperativ eingesetzte Biologika, sondern eine Hypoalbuminämie mit postoperativen Komplikationen assoziiert

Die Datenlage zum postoperativen Outcome bei Morbus-Crohn-Patienten, die präoperativ mit Ustekinumab oder Vedolizumab behandelt wurden, ist begrenzt. In dieser monozentrischen, retrospektiven Analyse wurden Patienten analysiert, bei denen zwischen 2009 und 2019 eine Ileozökalresektion durchgeführt worden war. Je nach erfolgter Therapie in den letzten 12 Wochen vor der Operation wurden 4 Gruppen gebildet: keine Biologika, Anti-Tumor-Nekrose-Faktor (TNF)-Therapie, Vedolizumab oder Ustekinumab. Der primäre Endpunkt war das Auftreten einer intraabdominalen septischen Komplikation innerhalb von 90 Tagen nach Operation. Als Risikofaktoren wurden präoperative medizinische Therapien, demografische Merkmale, Krankheitsmerkmale, Laborwerte und chirurgisches Vorgehen klassifiziert. Mittels Regressionsmodellen wurde dann die Assoziation der Verwendung von Biologika mit intraabdominalen septischen Komplikationen berechnet. Es wurden insgesamt 815 M. Crohn-Patienten mit Ileozökalresektion eingeschlossen (62% keine Biologika, 31,4% Anti-TNF, 3,9% Vedolizumab, 2,6% Ustekinumab). Eine primäre Anastomose war bei 85,9% der Patienten (Seit-zu-Seit 48,8%, End-zu-Seit 26%, End-zu-End 25%) möglich, überwiegend mittels Stapler-Naht (77,2%). Bei 41,4% der Patienten wurde minimal-

invasiv operiert. Die 90-tägige postoperative intraabdominale Sepsisrate betrug 12%, die Abszessrate 9,6% und die Anastomoseninsuffizienzrate 3,2%. In der multivariaten Regressionsanalyse zeigte sich, dass die präoperative Anwendung von Biologika mit Anti-TNF ($p = 0,21$), Vedolizumab ($p = 0,17$) oder Ustekinumab ($p = 0,52$) nicht signifikant mit intraabdominalen septischen Komplikationen assoziiert war. Jedoch war ein präoperativ erniedrigtes Albumin $< 3,5$ g/dl ein unabhängiger Risikofaktor für intraabdominale septische Komplikationen (Odds-Ratio = 1,76; 95% Konfidenzintervall: 1,03-3,01).

Bei Patienten mit Morbus Crohn, bei denen eine Ileozökalresektion notwendig ist, sind präoperativ eingesetzte Biologika nicht mit einer Erhöhung des Risikos postoperativer intraabdominaler Komplikationen assoziiert. Sie müssen daher nicht pausiert werden und die notwendige Operation kann folglich auch rasch erfolgen.

B.H. Click, M.D., Department of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Cleveland Clinic, A-30, 9500 Euclid Avenue, Cleveland, OH 44195, USA, E-Mail: clickb@ccf.org

J Crohns Colitis. 2021;15(6):969-79

Outcome of ulcerative colitis 20 years after diagnosis in a prospective population-based inception cohort from South-Eastern Norway, the IBSEN Study

Monstad IL, Solberg IC, Cvancarova M, Hovde O, Henriksen M, Huppertz-Hauss G, Gunther E, Moum BA, Stray N, Vatn M, Hoie O, Jahnsen J

Krankheitsverläufe von Patienten mit Colitis ulcerosa über 20 Jahre nach Erstdiagnose: Ergebnisse der prospektiven populationsbasierten IBSEN-Kohorte

Langfristige Krankheitsverläufe bei Colitis ulcerosa (CU) sind schwer vorherzusagen. Harte Endpunkte für die Krankheitsprognose umfassen unter anderem die Mortalität, die Kolektomieraten, das Auftreten von Tumoren sowie Hospitalisierungen. Zudem ist es wichtig, das langfristige Risiko für Rezidive bzw. Schübe der CU und die Notwendigkeit für eine Therapie mit potenten Immunsuppressiva zu kennen. Im Rahmen dieser Studie sollten die Krankheitsverläufe von Patienten mit CU über einen Zeitraum von 20 Jahren untersucht und frühe prognostische Marker identifiziert werden. Zwischen 1990 und 1994 wurden in Südost-Norwegen Patienten mit Erstdiagnose einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung (CED) in die populationsbasierte IBSEN-Kohorte eingeschlossen. Systematische Verlaufsbeurteilungen wurden 1, 5, 10 und 20 Jahre nach Erstdiagnose durchgeführt. Klinische Endpunkte wurden kontinuierlich erfasst, und mittels logistischer Regressionsanalyse wurden mögliche Assoziationen zwischen frühen Krankheitscharakteristika und den klinischen Verläufen untersucht. Von 519 eingeschlossenen Patienten mit CU verstarben 119, 60 standen für die Nachbeobachtung nicht mehr zur Verfügung und 340 wurden in die Auswertung einbezogen. Das kumulative Risiko für eine Kolektomie betrug während der 20 Jahren 13% (95% Konfidenzintervall [CI]: 11,4-14,6). Eine extensive CU bei Erstdiagnose war im

Vergleich zu einer Proktitis signifikant mit einem höheren Kolektomierisiko assoziiert (Hazard-Ratio [HR] = 2,8; 95% CI: 1,3–6,1). Im Gegensatz dazu war eine endoskopische Remission mit „Mucosal Healing“ nach einem Jahr mit einer signifikant geringeren Kolektomierate (HR = 0,4; 95% CI: 0,2–0,8) und invers mit dem Risiko für spätere Schübe assoziiert (HR = 0,5; 95% CI: 0,3–0,7).

Ergebnisse der populationsbasierten IBSEN-Kohorte von Patienten mit Erstdiagnose einer Colitis ulcerosa belegen, dass 13% und somit weniger Patienten als bisher gedacht eine Kolektomie während einer Nachbeobachtungszeit von 20 Jahren benötigen. Das Kolektomierisiko war hingegen deutlich erhöht, wenn bei Erstdiagnose ein extensiver Befall vorlag. Eine frühe endoskopische Remission korrelierte mit langfristig günstigeren Krankheitsverläufen.

Dr. I.L. Monstad, Lovisenberg Diaconal Hospital, Lovisenberg Street 17, 1456 Oslo, Norwegen, E-Mail: kmiril@gmail.com

Gut. 2021;70(10):1884–93

Infliximab is associated with attenuated immunogenicity to BNT162b2 and ChAdOx1 nCoV-19 SARS-CoV-2 vaccines in patients with IBD

Kennedy NA, Lin S, Goodhand JR, Chanchlani N, Hamilton B, Bewshea C, Nice R, Chee D, Fraser Cummings JR, Fraser A, Irving PM, Kamperidis N, Kok KB, Lamb CA, Macdonald J, Mehta S, Pollok RCG, Raine T, Smith PJ, Verma AM, Jochum S, McDonald TJ, Sebastian S, Lees CW, Powell N, Ahmad T; CLARITY IBD study

Eine Therapie mit Infliximab ist bei Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung mit einer verzögerten Immunisierung gegen die SARS-CoV-2-Impfstoffe BNT162b2 und ChAdOx1 assoziiert

Die zweite Impfung gegen SARS-CoV-2 wurde in Großbritannien teilweise verzögert gegeben, um breitere Bevölkerungsschichten impfen zu können. Allerdings könnte dieses Vorgehen zu einer geringeren und verzögerten Impfantwort führen. Im Rahmen dieser Studie wurde untersucht, ob bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) die serologischen Impfantworten nach der ersten SARS-CoV-2-Impfung durch eine gleichzeitige Antikörpertherapie beeinflusst werden. Hierfür wurden in einer großen multizentrischen Patientenkohorte in Großbritannien die Antikörpertiter und Serokonversionsraten von 865 Geimpften mit CED und gleichzeitiger Infliximab-Therapie gemessen und mit denen von 428 CED-Patienten unter Vedolizumab-Therapie verglichen. Primärer Endpunkt waren die Antikörpertiter gegen das SARS-CoV-2-Spike-Protein 3–10 Wochen nach einer einmaligen Impfung bei Patienten ohne Nachweis einer vorangegangenen COVID-19-Erkrankung. Sekundäre Endpunkte waren die Impftiter nach einer einmaligen Impfung von Patienten mit durchgemachter SARS-CoV-2-Infektion oder nach einer zweiten Impfung mit BNT162b2. Bei Patienten mit Infliximab-Therapie waren die Antikörpertiter signifikant geringer als unter Vedolizumab-Therapie nach einmaliger Imp-

fung mit BNT162b2 ($6,0 \pm 5,9$ U/ml vs. $28,8 \pm 5,4$ U/ml; $p < 0,0001$) bzw. ChAdOx1 nCoV-19 ($4,7 \pm 4,9$ U/ml vs. $13,8 \pm 5,9$ U/ml; $p < 0,0001$). In einer multivariaten Analyse waren die Antikörpertiter unter Infliximab geringer als unter Vedolizumab nach Impfung mit BNT162b2 (Faktor 0,29; 95% Konfidenzintervall [CI]: 0,21–0,40; $p < 0,0001$) bzw. ChAdOx1 nCoV-19 (Faktor 0,39; 95% CI: 0,30–0,51; $p < 0,0001$). In beiden Modellen war ein Alter von ≥ 60 Jahren, Rauchen, die Einnahme von Immunmodulatoren und die Diagnose eines Morbus Crohn mit geringeren Antikörpertitern assoziiert, wohingegen eine nicht-weiße ethnische Herkunft mit höheren Antikörpertitern assoziiert war. Die Serokonversionsraten waren bei Patienten mit durchgemachter SARS-CoV-2-Infektion oder nach Verabreichung der zweiten Impfdosis BNT162b2 deutlich besser, allerdings waren hier die Fallzahlen gering.

Diese britische Kohortenstudie belegt, dass eine Therapie mit Infliximab im Vergleich zu Vedolizumab bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) nach einer einmaligen Impfung mit BNT162b2 oder ChAdOx1 nCoV-19 zu geringeren Serumkonzentrationen von Anti-Spike-Antikörpern führt. Die einmalige Impfung nach durchgemachter SARS-CoV-2-Infektion und eine zweimalige Impfung führten bei den meisten Patienten zu einer Serokonversion. Daher sollte die zweite Impfdosis bei CED-Patienten nicht verzögert gegeben werden.

Kommentar: Im Rahmen eines Vortrags während der Jahrestagung der ECCO im Juli 2021 wurde berichtet, dass die Antikörpertiter unter Infliximab-Therapie in dieser Kohorte nach der zweiten COVID-19-Impfung vergleichbar mit denen von Patienten unter Vedolizumab-Therapie waren. Somit wird in der Regel auch unter Infliximab eine ausreichende Impfantwort erreicht, wenn die zweite Impfung verabreicht wird. Möglicherweise gehen die Antikörper unter einer Therapie mit Infliximab aber schneller wieder verloren.

Dr. T. Ahmad, Gastroenterology, Royal Devon and Exeter NHS Foundation Trust, Barrack Road, Exeter, Großbritannien, E-Mail: tariq.ahmad1@nhs.net

Lancet. 2021;397(10292):2372–84

Filgotinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (SELECTION): A phase 2b/3 double-blind, randomized, placebo-controlled trial

Feagan BG, Danese S, Loftus EV Jr, Vermeire S, Schreiber S, Ritter T, Fogel R, Mehta R, Nijhawan S, Kempinski R, Filip R, Hospodarsky I, Seidler U, Seibold F, Beales ILP, Kim HJ, McNally J, Yun C, Zhao S, Liu X, Hsueh CH, Tasset C, Besuyen R, Watanabe M, Sandborn WJ, Rogler G, Hibi T, Peyrin-Biroulet L

Filgotinib zur Induktions- und Erhaltungstherapie bei Colitis ulcerosa: eine doppelblinde randomisierte und placebokontrollierte Phase-IIb/III-Studie (SELECTION)

Die Induktion einer Remission und deren Erhaltung sind und bleiben herausfordernde Ziele bei der Therapie der Colitis ulcerosa. In der SELECTION-Studie wurden

die Wirksamkeit und Sicherheit einer einmal täglichen Gabe des JAK1-spezifischen Inhibitors Filgotinib untersucht. Das Phase-IIb/III-Studienprogramm setzte sich aus 2 Induktionsstudien und einer Erhaltungsstudie zusammen und wurde an 341 Zentren in 40 Ländern durchgeführt. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten im Alter zwischen 18 und 75 Jahren mit mittel- bis hochgradig aktiver Colitis ulcerosa seit mindestens 6 Monaten. In die Induktionsstudie A wurden Biologika-naive und in die Induktionsstudie B Patienten mit Therapieversagen bzw. Unverträglichkeit gegen TNF-Antikörper und/oder Vedolizumab eingeschlossen. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:2:1 randomisiert und erhielten Filgotinib in einer Dosierung von 200 mg, 100 mg oder Placebo einmal täglich für 11 Wochen. Patienten mit einem klinischen Ansprechen oder einer Remission zu Woche 10 konnten an der Erhaltungsstudie teilnehmen und erhielten nach erneuter Randomisierung entweder Filgotinib oder Placebo. Primärer Endpunkt war eine klinische Remission (gemessen mittels Mayo-Score) nach 10 bzw. 58 Wochen. Zur Auswertung der Induktionsstudien wurden alle Patienten berücksichtigt, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten hatten. Zur Auswertung der Erhaltungsstudie wurden alle Patienten herangezogen, die auf eine Induktionstherapie mit Filgotinib angesprochen und dann im Rahmen der Erhaltungsstudie entweder Filgotinib oder Placebo erhalten hatten. Patienten, die in beiden Studienteilen nur Placebo erhalten hatten, wurden bei der Auswertung der Erhaltungsstudie nicht berücksichtigt. Zur Auswertung der Therapiesicherheit wurden wiederum alle Patienten herangezogen, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten hatten. Zwischen November 2016 und März 2020 wurden 2040 Patienten gescreent und 659 Patienten in die Induktionsstudie A eingeschlossen (Filgotinib 100 mg [n = 277]; Filgotinib 200 mg [n = 245]; Placebo [n = 137]). In die Induktionsstudie B wurden 689 Patienten eingeschlossen: 285 Patienten erhielten 100 mg Filgotinib, 262 Patienten 200 mg Filgotinib und 142 Patienten Placebo. 34 Patienten in Induktionsstudie A und 54 Patienten in Induktionsstudie B beendeten die Studienteilnahme vor Erreichen der Woche 10. 664 Patienten wurden in die Erhaltungsstudie eingeschlossen (391 aus Induktionsstudie A, 273 aus Induktionsstudie B). 93 Patienten in der Placebogruppe zeigten ebenfalls ein Ansprechen und erhielten weiterhin Placebo. Von den 270 Patienten, die eine Induktionstherapie mit 100 mg Filgotinib erhalten hatten, erhielten 179 weiterhin 100 mg Filgotinib und 91 Placebo. Von den 301 Patienten, die eine Induktionstherapie mit 200 mg Filgotinib erhalten hatten, erhielten 202 weiterhin 200 mg Filgotinib und 99 Placebo. 263 Patienten beendeten die Erhaltungsstudie vorzeitig. Nach 10 Wochen Induktionstherapie mit 200 mg Filgotinib erreichten mehr Patienten eine Remission als unter Placebo (Induktionsstudie A: 26,1% vs. 15,3%, Differenz 10,8%; 95% Konfidenzintervall [CI]: 2,1-19,5; p = 0,0157; Induktionsstudie B: 11,5% vs. 4,2%, Differenz 7,2%; 95% CI: 1,6-12,8; p = 0,0103). Zu Woche 58 erreichten 37,2% der Patienten mit 200 mg Filgotinib bzw. 11,2% der Patienten unter Placebo eine Remission (Differenz 26%; 95% CI: 16,0-35,9; p < 0,0001). Die klinischen Remissionsraten nach einer Therapie mit 100 mg Filgotinib unterschieden sich nicht signifikant von denen unter Placebo zu Woche 10, aber sehr wohl zu Woche 58. Hier erreichten 23,8% versus 13,5% eine Remission (Differenz 10,4%; 95% CI: 0,0-20,7; p = 0,042). Die Häufigkeit von schweren oder relevanten Nebenwirkungen von besonderem Interesse war in allen Gruppen vergleichbar. Im Rahmen der Induktionstherapie entwickelten 28 von

562 Patienten (5%) unter 100 mg Filgotinib, 22 von 507 Patienten (4,3%) unter 200 mg Filgotinib bzw. 13 von 279 Patienten (4,7%) unter Placebo schwere Nebenwirkungen. Die Häufigkeit schwerer Nebenwirkungen während der Erhaltungsstudie war zwischen den Gruppen ebenfalls vergleichbar. Während der Erhaltungsstudie gab es 2 Todesfälle, die jedoch nicht als therapie-assoziiert eingestuft wurden.

Bei Patienten mit mittel- bis hochgradig aktiver Colitis ulcerosa war eine Therapie mit dem JAK1-Inhibitor Filgotinib in einer Dosis von 200 mg/Tag im Rahmen des Phase-IIb/III-SELECTION-Studienprogramms zur Induktion und Erhaltung einer Remission signifikant wirksamer als Placebo.

Prof. Dr. B.G. Feagan, Division of Gastroenterology, London Health Sciences Centre, Western University, London, ON N6A 5A5, Kanada, E-Mail: brian.feagan@alimentiv.com

oder

Prof. Dr. L. Peyrin-Biroulet, Department of Gastroenterology, Nancy University Hospital, University of Lorraine, 54511 Vandœuvre-lès-Nancy, Frankreich, E-Mail: peyrinbiroulet@gmail.com

Lancet Gastroenterol Hepatol. 2021;6(6):429-37

Discontinuation of infliximab in patients with ulcerative colitis in remission (HAYABUSA): A multicenter, open-label, randomized controlled trial

Kobayashi T, Motoya S, Nakamura S, Yamamoto T, Nagahori M, Tanaka S, Hisamatsu T, Hirai F, Nakase H, Watanabe K, Matsumoto T, Tanaka M, Abe T, Suzuki Y, Watanabe M, Hibi T; HAYABUSA Study Group

Absetzen einer Infliximab-Therapie bei Patienten mit Colitis ulcerosa in Remission: eine multizentrische randomisierte unverblindete Studie (HAYABUSA)

Anti-TNF-Antikörper spielen eine wichtige Rolle in der langfristigen Erhaltungstherapie von Patienten mit schwerer Colitis ulcerosa. Eine Langzeittherapie könnte allerdings mit einem erhöhten Risiko für Tumoren und Infektionen einhergehen. Es gibt bisher keine randomisierten Studien zur Beantwortung der Frage, ob bei Patienten mit Colitis ulcerosa in Remission die Therapie sicher abgesetzt werden kann. In dieser multizentrischen unverblindeten und randomisierten Studie an 24 Zentren in Japan wurden Colitis-ulcerosa-Patienten eingeschlossen, die unter einer Infliximab-Therapie (5 mg/kg Körpergewicht alle 8 Wochen) in Remission waren und die Infliximab-Therapie mindestens 14 Wochen vor Studienbeginn begonnen hatten. Für die Rekrutierung gab es keine Einschränkungen bezüglich Alter und Begleiterkrankungen. Patienten mit bestätigter Remission für mehr als 6 Monate, ohne Steroidtherapie und einem endoskopischen Mayo-Subscore (MES) von 0-1 Punkten wurden für eine Fortführung bzw. Absetzen der Infliximab-Therapie randomisiert. Die Randomisierung erfolgte unter Berücksichtigung einer Begleittherapie mit Immunmodulatoren und des MES. Die Therapie erfolgte unverblindet. Primärer Endpunkt war die Remissionsrate nach 48 Wochen. Zwischen Juni 2014 und Juli 2017 wurden

122 Patienten gescreent und 95 Patienten randomisiert (48 für fortgeführte Infliximab-Therapie und 47 für Therapiepause). Daten von 92 Patienten (46 pro Gruppe) standen für die Auswertung zur Verfügung. 37 von 46 Patienten unter fortgeführter Infliximab-Therapie (80,4%; 95% Konfidenzintervall [CI]: 66,1–90,6) bzw. 25 von 46 Patienten mit Therapiepause (54,3%; 95% CI: 39–69,1) waren zu Woche 48 in Remission. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen betrug somit 26,1% (95% CI: 7,7–44,5; $p = 0,0076$) ohne bzw. 27,3% (95% CI: 8,0–44,1; $p = 0,0059$) mit Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren. 8 von 48 Patienten unter fortgeführter Infliximab-Therapie (17%) bzw. 6 von 47 Patienten mit Therapiepause (13%) entwickelten Nebenwirkungen (Differenz zwischen den Gruppen 3,9%; 95% CI: -10,3–18,1; $p = 0,59$). In der Gruppe mit fortgeführter Infliximab-Therapie hatte 1 Patient eine Infusionsreaktion und 2 Patienten entwickelten psoriasiforme Hautveränderungen. 8 der 12 Patienten mit Rezidiv nach Therapiepause und wieder-eingeleiteter Infliximab-Therapie erzielten wieder eine Remission. In dieser Gruppe traten keine Infusionsreaktionen auf.

In dieser randomisierten Studie an 95 Colitis-ulcerosa-Patienten in Remission unter Infliximab-Therapie kam es bei Therapiepause nach 48 Wochen signifikant häufiger zur Rezidiven als unter fortgesetzter Therapie. 75% der Patienten mit Rezidiv erreichten unter Wiedereinleitung einer Infliximab-Therapie wieder eine Remission.

Prof. Dr. T. Hibi, Center for Advanced IBD Research and Treatment, Kitasato University Kitasato Institute Hospital, Tokyo 108-8642, Japan, E-Mail: thibi@insti.kitasato-u.ac.jp

BMJ. 2021;374:n1554

Association of ultra-processed food intake with risk of inflammatory bowel disease: Prospective cohort study

Narula N, Wong ECL, Dehghan M, Mente A, Rangarajan S, Lanan F, Lopez-Jaramillo P, Rohatgi P, Lakshmi PVM, Varma RP, Orlandini A, Avezum A, Wielgosz A, Poirier P, Almadi MA, Altuntas Y, Ng KK, Chifamba J, Yeates K, Puoane T, Khatib R, Yusuf R, Bengtsson Boström K, Zatonska K, Iqbal R, Weida L, Yibing Z, Sidong L, Dans A, Yusufali A, Mohammadifard N, Marshall JK, Moayyedi P, Reinisch W, Yusuf S

Zusammenhang zwischen der Aufnahme hochverarbeiteter Nahrungsmittel und dem Risiko einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung: eine prospektive Kohortenstudie

Ziel der prospektiven Kohortenstudie war die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der Aufnahme von hochverarbeiteten Nahrungsmitteln und dem Risiko einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung (CED). Die Studie erfolgte in 21 Ländern mit niedrigem, mittlerem und hohem Einkommen in 7 geografischen Regionen (Europa und Nordamerika, Südamerika, Afrika, Naher Osten, Südasien, Südostasien und China). Teilnehmer waren insgesamt 116.087 Erwachsene im Alter von 35–70 Jahren, von denen mindestens 1 Follow-up-Zyklus und vollständige Daten eines Fragebogens zur Nahrungsaufnahme (Food Frequency Questionnaire = FFQ; länder-

spezifisch validierte FFQs wurden verwendet, um die Nahrungsaufnahme zu dokumentieren) vorlagen. Die Teilnehmer wurden mindestens alle 3 Jahre prospektiv nachbeobachtet. Primärer Studienendpunkt war die Entwicklung einer CED, einschließlich Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa. Die Zusammenhänge zwischen der Aufnahme von hochverarbeiteten Nahrungsmitteln und dem Risiko einer CED wurden unter Verwendung von Cox-proportionalen Hazard-Multivariablenmodellen bewertet. Die Ergebnisse wurden als Hazard-Ratios (HRs) mit 95%-Konfidenzintervallen (CIs) dargestellt. Die Teilnehmer wurden zwischen 2003 und 2016 in die Studie aufgenommen. Während der medianen Nachbeobachtungszeit von 9,7 Jahren (Interquartilenabstand 8,9–11,2 Jahre) entwickelten 467 Teilnehmer eine CED (90 einen Morbus Crohn und 377 eine Colitis ulcerosa). Nach Anpassung für potenzielle Störfaktoren war eine höhere Aufnahme von hochverarbeiteten Nahrungsmitteln mit einem höheren Risiko für das Auftreten einer CED assoziiert (HR = 1,82, 95% CI: 1,22–2,72 für ≥ 5 Portionen/Tag und HR = 1,67, 95% CI: 1,18–2,37 für 1–4 Portionen/Tag im Vergleich zu < 1 Portion/Tag; $p_{Trend} = 0,006$). Verschiedene Untergruppen von hochverarbeiteten Nahrungsmitteln, darunter Soft-Drinks, mit raffiniertem Zucker gesüßte Lebensmittel, salzige Snacks und verarbeitetes Fleisch, waren jeweils mit höheren Risikoquoten für eine CED assoziiert. Die Ergebnisse waren für Morbus Crohn und Colitis ulcerosa mit geringen Heterogenitäten konsistent. Der Verzehr von weißem Fleisch, rotem Fleisch, Milchprodukten, Stärke, Obst, Gemüse und Hülsenfrüchten zeigte keine Assoziation mit einer CED.

Eine höhere Aufnahme von hochverarbeiteten Nahrungsmitteln war positiv mit dem Risiko einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung assoziiert. Weitere Studien sind erforderlich, um die hierzu beitragenden Faktoren in den hochverarbeiteten Lebensmitteln zu identifizieren.

Prof. Dr. N. Narula, Department of Medicine (Division of Gastroenterology) and Farncombe Family Digestive Health Research Institute, McMaster University, 1280 Main Street West, Hamilton, ON L8S 4L8, Kanada, E-Mail: neeraj.narula@medportal.ca

Gastroenterology. 2021;161(3):827–36

Effectiveness of SARS-CoV-2 vaccination in a Veterans Affairs cohort of patients with inflammatory bowel disease with diverse exposure to immunosuppressive medications

Khan N, Mahmud N

Wirksamkeit der SARS-CoV-2-Impfung bei Patienten einer Veteranen-Kohorte mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und Exposition gegenüber immunsuppressiven Medikamenten

Die Impfung gegen das schwere akute respiratorische Syndrom-Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) hat breite Anwendung gefunden. Allerdings schlossen klinische Studien Patienten mit immunsuppressiver Medikation, wie es etwa bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) der Fall ist, aus. Deshalb untersuchte diese Studie die reale Wirksamkeit der Impfung

gegen die Coronavirus-Erkrankung 2019 (COVID-19) auf eine spätere Infektion bei Patienten mit CED, die unterschiedliche Immunsuppressiva einnahmen. Es handelte sich um eine retrospektive Kohortenstudie an Patienten der Veterans Health Administration, bei denen vor dem 18. Dezember 2020, dem Startdatum des Patienten-Impfprogramms der Veterans Health Administration, eine CED diagnostiziert worden war. Die Exposition gegenüber CED-Medikamenten umfasste Mesalazin, Thiopurine, Anti-Tumor-Nekrose-Faktor-Biologika, Vedolizumab, Ustekinumab, Tofacitinib, Methotrexat und Kortikosteroide. Die Autoren verwendeten die inverse Wahrscheinlichkeitsgewichtung und die Cox-Regression mit dem Impfstatus als zeitangepasste Exposition und berechneten die Impfstoffwirksamkeit aus den Inzidenzraten. Die Kohorte umfasste 14.697 Patienten, von denen 7321 mindestens 1 Impfdosis erhielten (45,2% Pfizer, 54,8% Moderna). Die Kohorte hatte ein medianes Alter von 68 Jahren, 92,2% waren Männer, 80,4% waren Weiße und 61,8% hatten eine Colitis ulcerosa. Im Follow-up-Zeitraum bis zum 20. April 2021 wiesen ungeimpfte Patienten den höchsten Anteil an SARS-CoV-2-Infektionen auf (197 [1,34%] vs. 7 [0,11%] bei vollständig Geimpften). Der vollständige Impfstatus – jedoch nicht der partielle Impfstatus – war mit einem um 69% verringerten Infektionsrisiko im Vergleich zu einem ungeimpften Status assoziiert (Hazard-Ratio = 0,31, 95% Konfidenzintervall: 0,17–0,56; $p < 0,001$). Dies entsprach einer Wirksamkeit von 80,4%.

Eine vollständige Impfung (entsprechend > 7 Tage nach der zweiten Dosis) gegen eine SARS-CoV-2-Infektion hat eine Wirksamkeit von etwa 80,4% in einer umfassenden CED-Kohorte mit unterschiedlicher Exposition gegenüber immunsuppressiven Medikamenten. Diese Ergebnisse könnten dazu dienen, die Bereitschaft von Patienten und Ärzten zu erhöhen, in diesen Situationen eine Impfung durchzuführen.

N. Khan, M.D., Associate Professor of Clinical Medicine, Corporal Michael J. Crescenz VA Medical Center, 3900 Woodland Avenue, Philadelphia, PA 19104, USA, E-Mail: nabeel.khan@va.gov

Gut. 2021;70(9):1684–90

Multicenter randomized controlled trial on virtual chromoendoscopy in the detection of neoplasia during colitis surveillance high-definition colonoscopy (the VIRTUOSO trial)

Kandiah K, Subramaniam S, Thayalasekaran S, Chedgy FJQ, Longcroft-Wheaton G, Fogg C, Brown JF, Smith SCL, Iacucci M, Bhandari P

Multizentrische randomisierte kontrollierte Studie zur Detektion von Neoplasien mittels hochauflösender virtueller Chromoendoskopie im Rahmen der Vorsorgekoloskopie bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (die VIRTUOSO-Studie)

Das erhöhte Darmkrebsrisiko, insbesondere bei Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung (CED), ist bekannt. Im Rahmen der Vorsorgekoloskopie ist bei diesen Patienten ein zusätzlicher Nutzen

der („echten“) Chromoendoskopie in Kombination mit Standard-Weißlicht nachgewiesen worden, wird jedoch in der täglichen Praxis nicht immer angewandt. Der Effekt der hochauflösenden virtuellen Chromoendoskopie (HDV) im Vergleich zur ebenfalls hochauflösenden Weißlicht-Endoskopie (HDWL) bei der CED-Überwachung wurde in dieser randomisierten kontrollierten Studie untersucht. Hierzu wurden insgesamt 188 Patienten (101 Männer, mittleres Alter 54 Jahre) mit langjähriger Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn vor Beginn der Kontrollkoloskopie entweder in die HDV- (n = 94) oder HDWL-Gruppe (n = 94) randomisiert. Das Vorspiegeln bis ins Zökum wurde mit HDWL durchgeführt, für den Rückzug des Geräts wurde dann in der HDV-Gruppe der Bildmodus gewechselt. Hierbei wurden gezielte Biopsien aus auffälligen Läsionen genommen. Parallel hierzu jedoch erfolgten ungezielte, nach Protokoll definierte Quadrantenbiopsien in beiden Studienarmen. Der primäre Endpunkt war der Unterschied in der Neoplasie-Erkennungsrate (NDR) zwischen HDV und HDWL. Letztlich gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen HDWL und HDV im Hinblick auf die Erkennung von Neoplasien, die NDR betrug für HDWL 24,2% und für HDV 14,9%, war jedoch nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0,14$). Alle nachgewiesenen intraepithelialen Neoplasien (IEN) enthielten nur eine niedriggradige Dysplasie. Bei insgesamt 6751 nicht gezielten Biopsien wurde nur 1 IEN nachgewiesen. Die Rückzugszeit war in beiden Armen der Studie ähnlich (HDWL 24 min vs. HDV 25,5 min).

Hochauflösende virtuelle Chromoendoskopie und hochauflösende Weißlicht-Endoskopie unterschieden sich beim Nachweis von Neoplasien nicht signifikant. Fast alle Neoplasien wurden bei gezielter Biopsie oder Resektion entdeckt. Ungezielte Quadrantenbiopsien haben einen vernachlässigbaren zusätzlichen Nutzen.

Prof. Dr. P. Bhandari, Department of Gastroenterology, Queen Alexandra Hospital, Southwick Hill Road, Cosham, Portsmouth, Hampshire, PO6 3LY, Großbritannien, E-Mail: pradeep.bhandari@porthosp.nhs.uk

Lancet Gastroenterol Hepatol. 2021;6(8):616–27

Efficacy and safety of adalimumab in pediatric patients with moderate-to-severe ulcerative colitis (ENVISION I): A randomized, controlled, phase 3 study

Croft NM, Faubion WA Jr, Kugathasan S, Kierkus J, Ruemmele FM, Shimizu T, Mostafa NM, Venetucci M, Finney-Hayward T, Sanchez Gonzalez Y, Bereswill M, Lazar A, Turner D

Wirksamkeit und Sicherheit von Adalimumab bei pädiatrischen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa (ENVISION I): eine randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie

Bei Kindern mit Colitis ulcerosa sind die Behandlungsoptionen mit Biologika begrenzt. Ziel dieser prospektiven randomisierten Phase-III-Studie (ENVISION I) war die Überprüfung der Sicherheit und Wirksamkeit von Adalimumab bei Kindern mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa. An 24 Krankenhäusern in 10 Ländern

wurden Kinder (4-17 Jahre) unabhängig von einer zuvor mit stabiler Dosis verabreichten Therapie mit oralen Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva nach dem Zufallsprinzip per Interactive Voice Response System (IVRS) entweder einer Hochdosis-Induktions-Adalimumab- (2,4 mg/kg [maximal 160 mg] in Woche 0 und 1) oder einer Standarddosis-Induktions-Adalimumab-Gruppe zugewiesen (2,4 mg/kg in Woche 0 und Placebo in Woche 1). Beide Gruppen erhielten dann 1,2 mg/kg (maximal 80 mg) in Woche 2 und 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) in Woche 4 und 6. Patienten mit partiellem Mayo-Score (PMS)-Ansprechen in Woche 8 (definiert als Abnahme von 2 oder mehr Punkten und eine Abnahme von $\geq 30\%$ gegenüber dem Ausgangswert des PMS) wurden erneut randomisiert (2:2:1) und erhielten entweder Hochdosis-Erhaltungs-Adalimumab (0,6 mg/kg wöchentlich), Standarddosis-Erhaltungs-Adalimumab (0,6 mg/kg jede zweite Woche) oder Placebo bis Woche 52 (die Randomisierung zur Placebogruppe wurde während der Studie ebenso vorzeitig beendet wie die Zuordnung zu den verschiedenen Dosierungen in der Induktionsphase, sodass letztlich alle nachfolgenden Patienten Hochdosis-Induktions-Adalimumab erhielten). Gleichwertige primäre Endpunkte waren der Anteil der Patienten mit PMS-Remission in Woche 8 (Intention-to-Treat [ITT]-E-Population, ohne die Patienten, die in der Induktionsphase nicht randomisiert wurden) und die vollständige Mayo-Score (FMS)-Remission in Woche 52 bei den PMS-Respondern aus Woche 8 (Erhaltungs-ITT-E [mITT-E]-Population). Die gepoolte Adalimumab-Gruppe (Patienten, die Adalimumab in hoher oder Standarddosis erhielten) sowie die einzelnen Dosisgruppen wurden mit aus der Literatur bekannten (= externen) Placebo-raten für Erwachsene verglichen. Zwischen Oktober 2014 und September 2018 wurden 93 Kinder in die Hauptstudie rekrutiert (77 [83%] wurden (doppelblind) einer Hochdosis- oder Standarddosis-Induktions-Adalimumab-Gruppe zugeteilt; 16 [17%] erhielten nach Änderung des Studiendesigns unverblindetes Hochdosis-Induktions-Adalimumab). 74 Kinder (80%), die auf PMS reagierten, führten eine Erhaltungsphase nach Woche 8 fort, hiervon 62 (84%) mit Hochdosis- oder Standarddosis-Adalimumab und 12 (16%) mit Placebo. Bei Patienten in der ITT-E-Population, die nach dem Zufallsprinzip der Hochdosis-Induktions-Adalimumab-Gruppe zugeteilt wurden, befand sich in Woche 8 ein signifikant höherer Anteil der Patienten in einer PMS-Remission (28 von 47 [60%]) im Vergleich zu externem Placebo (19,8%; $p = 0,0001$). 13 von 30 Patienten (43%) in der Standarddosis-Induktions-Adalimumab-Gruppe befanden sich in Woche 8 in einer PMS-Remission gegenüber einer externen Placebo-rate von 19,8%; jedoch war dieser Unterschied nicht statistisch signifikant ($p = 0,38$). In Analogie hierzu bestand bei den Respondern aus Woche 8 in Woche 52 eine signifikant höhere Rate an FMS-Remissionen bei den Patienten mit Hochdosis-Erhaltungs-Adalimumab (14 von 31 Patienten [45%]) im Vergleich zu externem Placebo (18,4%; $p = 0,0001$). Bei der Patientengruppe mit Standarddosis-Erhaltungs-Adalimumab befanden sich 29% versus 18,4% im Vergleich zu externem Placebo in Remission ($p = 0,38$). Die Remissionsraten in den gepoolten Adalimumab-Gruppen waren im Vergleich zu externem Placebo signifikant besser (PMS-Remission in Woche 8: 41 von 77 Patienten [53%]; $p < 0,0001$; FMS-Remission in Woche 52: 23 von 62 Patienten [37%]; $p = 0,0001$). 21 von 93 Patienten (23%) in der Hauptstudie hatten während einer Adalimumab-Exposition ein oder mehrere behandlungsbedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. Die häufigsten Neben-

wirkungen waren Kopfschmerzen, Anämie und Schub der Colitis ulcerosa während der Induktionsphase sowie Schub der Colitis ulcerosa, Kopfschmerzen und Nasopharyngitis während der Erhaltungsphase.

In dieser multizentrischen, prospektiven randomisierten Studie bei Kindern mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa konnte gezeigt werden, dass insbesondere die Hochdosis-Induktions- und -Erhaltungstherapie mit Adalimumab sicher und wirksam ist und vermutlich als Behandlungsoption in diesen Indikationen zur Verfügung steht.

Prof. Dr. N.M. Croft, Center for Immunobiology, Blizard Institute, Barts and the London School of Medicine and Dentistry, Queen Mary University of London, 4 Newark Street, London E1 2AT, Großbritannien, E-Mail: n.m.croft@qmul.ac.uk



Clin Gastroenterol Hepatol. 2021;19(8):1573-82.e5

High-dose vitamin D does not prevent postoperative recurrence of Crohn's disease in a randomized placebo-controlled trial

de Bruyn JR, Bossuyt P, Ferrante M, West RL, Dijkstra G, Witteman BJ, Wildenberg M, Hoentjen F, Franchimont D, Clasquin E, van der Bilt JD, Tollens T, Bemelman WA, D'Hoore A, Duijvestein M, D'Haens GR; Dutch-Belgian The Effect of Vitamin D₃ to Prevent Postoperative Relapse of Crohn's Disease: A Placebo-controlled Randomized Trial Study Group

Hoch dosiertes Vitamin D schützt Morbus-Crohn-Patienten in einer randomisierten placebokontrollierten Studie nicht vor dem Auftreten postoperativer Crohn-Rezidive

Ein Vitamin-D-Mangel gilt als möglicher Risikofaktor für das Auftreten eines Morbus Crohn und kommt auch bei Crohn-Patienten häufig vor. Eine hoch dosierte Behandlung mit Vitamin D hatte in präklinischen und ersten klinischen Studien eine antiinflammatorische Wirkung gezeigt. Um diese antiinflammatorischen Funktionen von Vitamin D bei M. Crohn besser zu untersuchen wurde eine randomisierte und placebokontrollierte Studie an M. Crohn-Patienten durchgeführt und ermittelt, ob eine hoch dosierte Gabe von Vitamin D nach Ileozökalresektion die postoperative Rezidivrate beeinflusst. Hierfür wurden M. Crohn-Patienten nach Ileozökalresektion und ileokolischer Anastomose randomisiert und erhielten 25.000 I.E. Vitamin D pro Woche ($n = 72$) oder Placebo ($n = 71$) über einen Zeitraum von 26 Wochen. Die Studie wurde zwischen Februar 2014 und Juni 2017 an 17 Zentren in den Niederlanden und Belgien durchgeführt. Die Patienten wurden bei Studienbeginn sowie nach 2, 6, 12 und 26 Wochen klinisch und laborchemisch untersucht und erhielten eine Ileokoloskopie nach 26 Wochen. Primärer Endpunkt war das endoskopische Auftreten eines Crohn-Rezidivs nach 26 Wochen, das durch einen modifizierten Rutgeerts-Score $\geq i2b$ definiert war. Die Auswertung der Endoskopien erfolgte zentral und verblindet. Sekundäre Endpunkte umfassten ein klinisches Rezidiv (Crohn's Disease Activity Index [CDAI] ≥ 220) und die Lebensqualität (erfasst mittels der SF-36-, IBDQ- und EuroQol-Fragebögen). Die klinischen Verläufe

wurden mit den Serumkonzentrationen von Vitamin D bei Studienbeginn korreliert. In der Vitamin-D-Gruppe stiegen die 25-Hydroxy-Vitamin-D-Serumkonzentrationen von im Median 42 nmol/l auf 81 nmol/l zu Woche 26 an ($p < 0,00001$), wohingegen die Serumkonzentrationen in der Placebogruppe bei 43 nmol/l lagen und sich während der Studie nicht signifikant änderten. In der Auswertung nach der Intention-to-Treat-Methode war der Anteil der Patienten mit endoskopischen Rezidiven unter Vitamin D und Placebo vergleichbar (58% vs. 66%; $p = 0,37$). Auch die kumulative Rate klinischer Rezidive unterschied sich zwischen beiden Gruppen nicht signifikant (18,1% vs. 18,3%; $p = 0,91$). Die Lebensqualität verbesserte sich in beiden Gruppen etwas, unterschied sich aber jeweils nicht signifikant voneinander ($p = 0,07$). Es wurden in beiden Gruppen nur wenige Nebenwirkungen beobachtet.

Eine hoch dosierte Behandlung mit Vitamin D hatte in dieser randomisierten Studie an Morbus-Crohn-Patienten und Ileozökalresektion im Vergleich zu Placebo keinen Einfluss auf das Auftreten postoperativer endoskopischer bzw. klinischer Rezidive nach 26 Wochen. Diese Daten lassen den Schluss zu, dass Vitamin D bei der Behandlung des M. Crohn keine relevante anti-inflammatorische Wirksamkeit aufweist.

Prof. Dr. G.R. D'Haens, Department of Gastroenterology and Hepatology, Amsterdam University Medical Center, C2208, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam, Niederlande, E-Mail: g.dhaens@amsterdamumc.nl

Gastroenterology. 2021;161(3):837-52.e9

A randomized trial comparing the specific carbohydrate diet to a Mediterranean diet in adults with Crohn's disease

Lewis JD, Sandler RS, Brotherton C, Brensinger C, Li H, Kappelman MD, Daniel SG, Bittinger K, Albenberg L, Valentine JF, Hanson JS, Suskind DL, Meyer A, Compher CW, Bewtra M, Saxena A, Dobes A, Cohen BL, Flynn AD, Fischer M, Saha S, Swaminath A, Yacyshyn B, Scherl E, Horst S, Curtis JR, Braly K, Nessel L, McCauley M, McKeever L, Herfarth H; DINE-CD Study Group

Eine randomisierte Studie zum Vergleich der spezifischen Kohlenhydratdiät mit einer Mittelmeerdät bei Erwachsenen mit Morbus Crohn

Diese Studie verglich die Wirksamkeit der spezifischen Kohlenhydratdiät (SCD) mit der Mittelmeerdät (MD) zur Behandlung des Morbus Crohn mit leichten bis mittelschweren Symptomen. Erwachsene Patienten mit M. Crohn und leichten bis mittelschweren Symptomen wurden nach dem Zufallsprinzip im Verhältnis 1:1 der MD oder der SCD für 12 Wochen zugeteilt. In den ersten 6 Wochen erhielten die Teilnehmer entsprechend ihrer zugewiesenen Ernährung zubereitete Mahlzeiten und Snacks. Nach 6 Wochen wurden die Teilnehmer angewiesen, die Diät eigenständig zu befolgen. Der primäre Endpunkt war eine symptomatische Remission in Woche 6. Zu den wichtigsten sekundären Endpunkten in Woche 6 gehörten fäkales Calprotectin (FC)-Ansprechen ($FC < 250 \mu\text{g/g}$ und Reduktion um $> 50\%$ bei denen mit Ausgangs- $FC > 250 \mu\text{g/g}$) und Abfall des

C-reaktiven Proteins (CRP; hochsensitives CRP $< 5 \text{ mg/l}$ und $> 50\%$ Reduktion gegenüber dem Ausgangswert bei denen mit hochsensitivem CRP $> 5 \text{ mg/l}$). Die Studie randomisierte 194 Patienten, von denen 191 in die Wirksamkeitsanalysen eingeschlossen wurden. Der Anteil der Teilnehmer, die in Woche 6 eine symptomatische Remission erreichten, war mit der SCD nicht signifikant höher als mit der MD (SCD, 46,5%; MD, 43,5%; $p = 0,77$). Ein FC-Ansprechen wurde bei 8 von 23 Teilnehmern (34,8%) mit der SCD und bei 4 von 13 Teilnehmern (30,8%) mit der MD erreicht ($p = 0,83$). Ein CRP-Ansprechen wurde bei 2 von 37 Teilnehmern (5,4%) mit SCD und bei 1 von 28 Teilnehmern (3,6%) mit MD erreicht ($p = 0,68$).

Die Autoren konnten somit zeigen, dass die spezifische Kohlenhydratdiät (SCD) der Mittelmeerdät (MD) hinsichtlich symptomatischer Remission, Reduktion des fetalen Calprotectins und Abfall des C-reaktiven Proteins (CRP) bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Symptomen eines Morbus Crohn nicht überlegen ist. Ein Rückgang des CRP wurde in beiden Gruppen selten beobachtet. Angesichts dieser Ergebnisse, der leichteren Befolgung der MD und anderer gesundheitlicher Vorteile, die mit der MD verbunden sind, kann diese für die meisten Patienten mit M. Crohn mit leichten bis mittelschweren Symptomen der SCD vorgezogen werden.

J.D. Lewis, M.D., Professor of Medicine, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Division of Gastroenterology, Center for Clinical Epidemiology and Biostatistics, 423 Guardian Drive, 720 Blockley Hall, Philadelphia, PA 19104-6021, USA, E-Mail: lewisjd@penmedicine.upenn.edu

Reizdarmsyndrom

Am J Gastroenterol. 2021;116(6):1294-303

Efficacy of tenapanor in treating patients with irritable bowel syndrome with constipation: A 26-week, placebo-controlled phase 3 trial (T3MPO-2)

Chey WD, Lembo AJ, Yang Y, Rosenbaum DP

Wirksamkeit des NHE3-Inhibitors Tenapanor zur Behandlung von Patienten mit Reizdarmsyndrom vom Obstipationstyp: eine Phase-III-Studie über 26 Wochen (T3MPO-2)

Tenapanor ist ein neuartiger weitgehend nicht resorbierter Inhibitor des auf der apikalen Seite von Enterozyten lokalisierten Na^+/H^+ -Austauschers NHE3. Im Rahmen dieser Phase-III-Studie wurden die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit dieser Substanz zur Therapie des Reizdarmsyndroms vom Obstipationstyp (RDS-O) untersucht. Hierzu erhielten die Patienten entweder 50 mg Tenapanor oder Placebo jeweils zweimal täglich für einen Zeitraum von 26 Wochen. Primärer Endpunkt war der Anteil von Patienten mit einer Reduktion der mittleren Rate der jeweils stärksten Bauchschmerzen um $\geq 30\%$ und eine Zunahme spontaner Stuhleerungen um $\geq 1\text{x}/\text{Woche}$. Beide Endpunkte mussten gleichzeitig vorliegen und in ≥ 6 Wochen während der ersten 12 Behand-

lungswochen anhalten (kombiniertes 6/12-Wochen-Ansprechen). Von 620 randomisierten Patienten mit RDS-O wurden 593 (95,6%) in die Intention-to-Treat (ITT)-Auswertung eingeschlossen (293 mit Tenapanor und 300 mit Placebo), während 481 Patienten (77,6%) die gesamte Studiendauer von 26 Wochen durchliefen. In der ITT-Kohorte (mittleres Alter 45,4 Jahre, 82,1% Frauen) erreichte eine signifikant größere Anzahl von Patienten ein kombiniertes 6/12-Wochen-Ansprechen unter Tenapanor als unter Placebo (36,5% vs. 23,7%; $p < 0,001$). Auch die abdominalen Beschwerden und Allgemeinsymptome des RDS besserten sich signifikant unter Tenapanor im Vergleich zu Placebo. Die häufigste Nebenwirkung war eine Diarrhö, die aber in der Regel transient und wenig ausgeprägt war. Dennoch führte die Diarrhö bei 19 Patienten unter Tenapanor (6,5%) bzw. 2 Patienten unter Placebo (0,7%) zum Therapieabbruch.

Tenapanor, ein neuartiger Inhibitor des apikalen Na^+/H^+ -Austauschers NHE3 im Darmepithel, führte in dieser Phase-III-Studie an Patienten mit Reizdarmsyndrom vom Obstipationstyp im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten Beschwerdelinderung über einen Zeitraum von 26 Wochen. Die Therapie wurde gut toleriert, die häufigste Nebenwirkung war Durchfall.

W.D. Chey, M.D., Professor of Medicine, Division of Gastroenterology, Department of Medicine, University of Michigan Health System, 1500 E Medical Center Drive, Ann Arbor, MI 48109, USA, E-Mail: wchey@umich.edu

Clin Gastroenterol Hepatol. 2021;19(9):1855-63.e1

Characteristics and risk factors of postinfection irritable bowel syndrome after Campylobacter enteritis

Berumen A, Lennon R, Breen-Lyles M, Griffith J, Patel R, Boxrud D, Decuir M, Farrugia G, Smith K, Grover M

Merkmale und Risikofaktoren des postinfektiösen Reizdarmsyndroms nach Campylobacter-Enteritis

Campylobacter ist die Hauptursache für bakterielle Gastroenteritis in den Vereinigten Staaten. Die vorliegende Studie untersuchte die Prävalenz des postinfektiösen Reizdarmsyndroms (PI-RDS) in einer Kohorte mit mikrobiologisch bestätigten Campylobacter-Fällen und analysierte Risikofaktoren für ein PI-RDS basierend auf klinischen Faktoren sowie Verschiebungen der RDS-Muster nach der Infektion bei Patienten mit vorbestehendem RDS. Das Gesundheitsministerium von Minnesota sammelt Daten zu Symptomen und Expositionen, sobald Campylobacter-Fälle gemeldet werden. Von 2011 bis 2019 wurden 6 bis 9 Monate nach der Campylobacter-Infektion Fragebögen (Rom-III- und RDS-Symptomschwere-Erhebungen) an 3586 registrierte Patienten versandt. Die Prävalenz von PI-RDS wurde geschätzt und Risikofaktoren wurden mittels multivariabler logistischer Regression bewertet. 1667 Patienten beantworteten die Fragebögen; von diesen hatten 249 ein vorbestehendes RDS. Von den 1418 Patienten ohne vorbestehendes RDS entwickelten 301 (21%) später ein RDS. Die meisten dieser Personen litten an RDS vom Mischtyp (RDS-M, 54%), gefolgt von RDS vom Diarrhötyp (RDS-D, 38%) und RDS vom Obstipationstyp (RDS-O, 6%). Der durchschnittliche Schweregrad der

RDS-Symptome betrug 218 (was auf einen mittleren Schweregrad hinweist). Weibliches Geschlecht, jüngeres Alter, blutiger Stuhl, Bauchkrämpfe und Krankenhausaufenthalt während einer akuten Enteritis waren mit einem erhöhten Risiko verbunden, während Fieber invers mit der Entwicklung eines PI-RDS korrelierte. Antibiotikaeinsatz und Expositionsmuster waren zwischen PI-RDS- und Kontrollgruppen ähnlich. Von den Patienten mit RDS-M oder RDS-D vor der Infektion behielten 78% ihre Subtypen nach der Infektion bei. Im Gegensatz dazu behielten nur 50% der Patienten mit RDS-O diesen Subtyp nach der Infektion bei, während 40% zum RDS-M übergingen. Von den Patienten mit vorbestehendem RDS hatten 38% eine erhöhte Frequenz von Bauchschmerzen nach einer Campylobacter-Infektion.

In einer Kohorte von Patienten mit Campylobacter-Infektion in Minnesota entwickelten 21% ein postinfektiöses Reizdarmsyndrom (PI-RDS), in den meisten Fällen vom gemischten Typ oder mit mittelschwerem Durchfall. Demografische und klinische Faktoren während einer akuten Enterokolitis sind mit der Entwicklung des PI-RDS verbunden. Eine Campylobacter-Infektion kann auch zu einem Wechsel eines bereits bestehenden RDS-Phänotyps führen.

M. Grover, M.D., Associate Professor of Medicine and Physiology, Department of Medicine and Physiology, Enteric NeuroScience Program, Mayo Clinic Rochester, 200 First Street SW, Rochester, MN 55905, USA, E-Mail: grover.madhusudan@mayo.edu

Gastroenterology. 2021;161(2):463-75.e13

Development and validation of test for "leaky gut" small intestinal and colonic permeability using sugars in healthy adults

Khoshbin K, Khanna L, Maselli D, Atieh J, Breen-Lyles M, Arndt K, Rhoten D, Dyer RB, Singh RJ, Nayar S, Bjerckness S, Harmsen WS, Busciglio I, Camilleri M

Entwicklung und Validierung eines zuckerbasierten Tests auf die „Leaky Gut“-Dünn- und Dickdarmpermeabilität bei gesunden Erwachsenen

Orale Monosaccharide und Disaccharide werden verwendet, um in vivo die menschliche Darmpermeabilität durch die Urinausscheidung zu messen. Ziele dieser Studie waren wie folgt: (1) normative Daten zur Dünn- und Dickdarmpermeabilität zu erhalten; (2) Abweichungen bei einer zweimal durchgeführten Standarddiät mit 16 g Ballaststoffen zu beurteilen; (3) zu bestimmen, ob Ballaststoffe Darmpermeabilitätsmessungen beeinflussen und (4) Pilotdaten unter Verwendung von 2 ausgewählten Prüfsubstanzen bei Patienten mit einem Reizdarmsyndrom vom Diarrhötyp (RDS-D) vorzulegen. 60 gesunde weibliche und männliche Erwachsene im Alter von 18–70 Jahren nahmen an 3 randomisierten Studien (2 Studien mit 16,25 g und 1 Studie mit 32,5 g Ballaststoffen) mit ansonsten standardisierter Ernährung teil. Bei jedem Test wurden die folgenden Zucker aufgenommen: ^{12}C -Mannitol, ^{13}C -Mannitol, Rhamnose (Monosaccharide), Sucralose und Lactulose (Disaccharide). Es wurden standardisierte Mahlzeiten 24 Stunden vor und 24 Stunden während der Zuckeraufnahme verab-

reicht und es erfolgten 3 Urinabgaben zu den Zeitpunkten 0–2 Stunden, 2–8 Stunden und 8–24 Stunden. Die Zucker wurden unter Verwendung einer speziellen Massenspektrometrie gemessen. Bei 18 Patienten mit RDS-D wurden 24-Stunden-Ausscheidungsstudien nach oralem ^{13}C -Mannitol und Lactulose durchgeführt. In allen 3 Studien wurden Ausgangszuckerwerte (> 3 -fach über der unteren Nachweisgrenze) identifiziert: ^{12}C -Mannitol bei allen Teilnehmern, Sucralose bei 4–8 und Rhamnose bei 1–3 Teilnehmern. Die medianen Ausscheidungen/24 h (Prozentsatz der verabreichten Dosis) für ^{13}C -Mannitol, Rhamnose, Lactulose und Sucralose betragen jeweils ca. 30%, ca. 15%, 0,32% und 2,3%. Insbesondere ^{13}C -Mannitol und Rhamnose spiegelten die Dünndarmpermeabilität wider. Die intraindividuellen Saccharidausscheidungen blieben konsistent mit nur geringfügigen Unterschieden bei den Ballaststoffen (16,25 g vs. 32,5 g). Der mediane interindividuelle Variationskoeffizient betrug 76,5% (10. bis 90. Perzentile: 34,6–111,0). Es zeigten sich keine signifikanten Auswirkungen von Geschlecht, Alter oder Body-Mass-Index auf die Permeabilitätsmessungen. ^{13}C -Mannitol-Messungen sind also bei RDS-D möglich.

Eine Ausscheidung von ^{12}C -Mannitol zu Studienbeginn schließt seine Verwendung als Prüfschubstanz aus; ^{13}C -Mannitol ist der bevorzugte Zucker für die Messung der Dünndarmpermeabilität.

M. Camilleri, M.D., Professor of Medicine, Division of Gastroenterology and Hepatology, Mayo Clinic Rochester, 200 First Street SW, Charlton Building, Room 8-110, Rochester, MN 55905, USA, E-Mail: camilleri.michael@mayo.edu

Kolonkarzinom

Lancet Oncol. 2021;22(7):1002-13

Colorectal cancer incidence, mortality, and stage distribution in European countries in the colorectal cancer screening era: An international population-based study

Cardoso R, Guo F, Heisser T, Hackl M, Ihle P, De Schutter H, Van Damme N, Valerianova Z, Atanasov T, Májek O, Mužík J, Nilbert MC, Tybjerg AJ, Innos K, Mägi M, Malila N, Bouvier AM, Bouvier V, Launoy G, Woronoff AS, Cariou M, Robaszkiwicz M, Delafosse P, Poncet F, Katalinic A, Walsh PM, Senore C, Rosso S, Vincerževskienė I, Lemmens VEPP, Elferink MAG, Johannesen TB, Kørner H, Pfeffer F, Bento MJ, Rodrigues J, Alves da Costa F, Miranda A, Zadnik V, Žagar T, Lopez de Munain Marques A, Marcos-Gragera R, Puigdemont M, Galceran J, Carulla M, Chirlaque MD, Ballesta M, Sundquist K, Sundquist J, Weber M, Jordan A, Herrmann C, Mousavi M, Ryzhov A, Hoffmeister M, Brenner H

Inzidenz, Mortalität und Stadienverteilung von Darmkrebs in europäischen Ländern im Zeitalter der Darmkrebsvorsorge: eine internationale bevölkerungsbasierte Studie

Die Programme zur Früherkennung von Darmkrebs und deren Akzeptanz variieren in ganz Europa erheblich. Ziel dieser Studie war es, die Veränderungen der

Darmkrebsinzidenz, der Sterblichkeit und der Stadienverteilung im zeitlichen Verlauf in Bezug auf die Durchführung von Darmkrebsvorsorgeuntersuchungen in europäischen Ländern zu vergleichen. Es wurden Daten von fast 3,1 Millionen Patienten mit Darmkrebs (Diagnosezeitraum 2000–2016) aus 21 europäischen Ländern verwendet, um Veränderungen der altersstandardisierten Darmkrebsinzidenz und der Stadienverteilung im Zeitverlauf zu analysieren. Zudem wurde die Mortalitätsdatenbank der WHO herangezogen, um die Veränderungen der altersstandardisierten Darmkrebsmortalität im gleichen Zeitraum für die 16 Länder mit landesweiten Daten im Zeitverlauf zu analysieren. Die Inzidenzraten wurden für alle Lokalisationen des Kolons und des Rektums kumulativ, sowie getrennt für proximales Kolon, distales Kolon und Rektum erhoben. Die durchschnittlichen jährlichen prozentualen Veränderungen (average annual percentage changes, AAPCs) in Inzidenz und Mortalität wurden geschätzt und relevante Muster wurden deskriptiv analysiert. In Ländern mit langjährigen Programmen zur Vorsorgekoloskopie und Stuhluntersuchungen (d. h. Österreich, Tschechien und Deutschland) ging die Darmkrebsinzidenz im Laufe der Zeit erheblich zurück, wobei die AAPCs zwischen -2,5% (95% Konfidenzintervall [CI]: -2,8 bis -2,2) und -1,6% (95% CI: -2,0 bis -1,2) bei Männern sowie -2,4% (95% CI: -2,7 bis -2,1) und -1,3% (95% CI: -1,7 bis -0,9) bei Frauen schwankten. In Ländern, in denen während des Studienzeitraums Screening-Programme durchgeführt wurden, blieb die altersstandardisierte Darmkrebsinzidenz bis zum Jahr der Durchführung des Screenings entweder stabil oder stieg an. AAPCs für diese Länder reichten von -0,2% (95% CI: -1,4–1,0) bis 1,5% (95% CI: 1,1–1,8) bei Männern und von -0,5% (95% CI: -1,7–0,6) bis 1,2% (95% CI: 0,8–1,5) bei Frauen. In Ländern, in denen schnell eine hohe Screening-Abdeckung und -Inanspruchnahme erreicht wurden (d. h. in Dänemark, den Niederlanden und Slowenien), stiegen die altersstandardisierten Inzidenzraten zunächst an, gingen dann aber wieder zurück. Umgekehrt stieg die Darmkrebsinzidenz in den meisten Ländern, in denen keine groß angelegten Screening-Programme verfügbar waren (z. B. in Bulgarien, Estland, Norwegen und der Ukraine), mit AAPCs im Bereich von 0,3% (95% CI: 0,1–0,5) auf 1,9% (95% CI: 1,2–2,6) bei Männern und von 0,6% (95% CI: 0,4–0,8) auf 1,1% (95% CI: 0,8–1,4) bei Frauen. Der größte Rückgang der Darmkrebsmortalität wurde in Ländern mit langjährigen Vorsorgeprogrammen verzeichnet.

Diese Daten aus europäischen Ländern mit unterschiedlicher Vorsorgepraxis belegen den positiven Einfluss von Darmkrebs-Screening-Programmen auf die Tumorzinzidenz und Mortalität.

Prof. Dr. H. Brenner, Klinische Epidemiologie und Altersforschung (C070), Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Im Neuenheimer Feld 581, 69120 Heidelberg, E-Mail: h.brenner@dkfz.de

Gastroenterology. 2021;161(1):163-70.e3

Outcomes of thermal ablation of the mucosal defect margin after endoscopic mucosal resection: A prospective, international, multicenter trial of 1000 large non-pedunculated colorectal polyps

Sidhu M, Shahidi N, Gupta S, Desomer L, Vosko S, Arnout van Hattem W, Hourigan LF, Lee EYT, Moss A, Raftopoulos S, Heitman SJ, Williams SJ, Zanati S, Tate DJ, Burgess N, Bourke MJ

Ergebnisse der thermischen Ablation des Defektrandes nach endoskopischer Mukosaresektion: eine prospektive, internationale, multizentrische Studie mit 1000 großen, nicht gestielten kolorektalen Polypen

Die thermische Ablation des Defektrandes mit der Schlingenspitze nach endoskopischer Mukosaresektion (thermal ablation of the defect margin after endoscopic mucosal resection, EMR-T) bei großen (≥ 20 mm), nicht gestielten kolorektalen Polypen (large non-pedunculated colorectal polyps, LNPCPs) hat in einer randomisierten Studie zu einer 4-fachen Reduktion der Rezidivrate bei der ersten Kontrollkoloskopie nach 6 Monaten (first surveillance colonoscopy, SC1) geführt. In der aktuellen prospektiven, multizentrischen Studie wurde die EMR-T nun in einer Patientenkohorte von über 1000 Patienten evaluiert. Der primäre Endpunkt war die Häufigkeit eines Rezidivs bzw. einer residuellen Läsion (residual or recurrent adenoma, RRA) bei SC1. Ausschlusskriterien waren LNPCPs mit Beteiligung der Ileozökalklappe und des Appendixabgangs sowie zirkumferenzielle LNPCPs. Zwischen Mai 2016 und August 2020 wurden 1049 LNPCPs von 1049 Patienten (mediane Größe 35 mm; Interquartilenabstand [IQR], 25–45 mm; rechtsseitiges Hemikolon 53,5%) eingeschlossen. Eine komplette Ablation des Defektrandes wurde bei 989 LNPCPs (95,4%) erreicht. Insgesamt nahmen 755 von 803 Patienten (94,0%) an der SC1 teil (mediane Zeit bis zur SC1, 6 Monate; IQR, 5–7 Monate). Bei Patienten mit kompletter EMR-T betrug die Häufigkeit von RRA bei SC1 1,4% (10/707). Gelang diese nur inkomplett, betrug die Rezidivwahrscheinlichkeit hingegen 27,1% (13/48).

Diese prospektive Studie an einer sehr großen Patientenzahl legt nahe, dass die thermische Ablation des Defektrandes nach endoskopischer Mukosaresektion (EMR-T) eine effektive und kostengünstige (da hierzu die Resektionsschlinge verwendet wird) Ergänzung unmittelbar nach erfolgter Resektion darstellt. Einschränkend muss erwähnt werden, dass die komplette, zirkumferenzielle EMR-T gerade bei großen Defekten technisch anspruchsvoll ist und die aus Expertenzentren beschriebene Rate von 95% in der breiten Anwendung nicht erreichbar sein wird.

Prof. Dr. M.J. Bourke, Westmead Hospital, Department of Gastroenterology and Hepatology, University of Sydney, Westmead Clinical School, Suite 106a, 151-155 Hawkesbury Road, Sydney, NSW 2145, Australien, E-Mail: michael@citywestgastro.com.au



Interval cancer after colonoscopy in the Austrian National Screening Program: Influence of physician and patient factors

Waldmann E, Penz D, Šinkovec H, Heinze G, Rinner C, Jiricka L, Majcher B, Hinterberger A, Trauner M, Ferlitsch M

Der Einfluss von Arzt- und Patientenfaktoren auf Intervallkarzinome nach Vorsorgekoloskopie innerhalb des österreichischen Vorsorgeprogramms

Das Auftreten von Intervallkarzinomen nach Vorsorgekoloskopie (postscreening colorectal cancer, PSCRC) ist mit der Leistung des Endoskopikers und bestimmten Merkmalen der resezierten Läsionen verbunden. Ziel dieser Kohortenstudie war es, die Adenomdetektionsrate (ADR) und deren Korrelation mit weiteren Risikofaktoren auf das Auftreten von Intervallkarzinomen hin zu untersuchen. In dieser retrospektiven Kohortenstudie wurden sowohl Daten von Patienten, die sich zwischen Januar 2008 und Dezember 2019 einer Vorsorgekoloskopie unterzogen, ausgewertet als auch Leistungsdaten der jeweils durchführenden Ärzte, die an einem österreichischen Qualitätssicherungsprogramm teilnehmen. Diese Daten wurden wiederum mit Krankenhausaufenthaltsdaten für die Diagnose von PSCRC (definiert als CRC-Diagnose > 6 Monate nach Koloskopie) verknüpft. Da sich die ADR mit wachsender Erfahrung des Untersuchers steigern kann, wurde eine „dynamische“ ADR definiert, die einen Bezug zur jeweiligen Anzahl von Koloskopien herstellt. Hochrisikofaktoren für PSCRC waren Adenome mit ≥ 10 mm Größe, hochgradiger Dysplasie, villöser oder tubulovillöser Histologie; ferner serratierte Läsionen ≥ 10 mm oder mit Dysplasien oder Koloskopien mit ≥ 3 Läsionen. Der primäre Endpunkt war das Auftreten von PSCRC nach erfolgter Koloskopie durch einen Endoskopiker mit einer ADR $< 20\%$ bzw. $\geq 20\%$ in der jeweiligen Risikogruppe (unauffällige Koloskopie, hyperplastische Polypen, Niedrigrisiko- und Hochrisikogruppe von Patienten). 352.685 Personen wurden analysiert; hiervon wurden 10,5% als Hochrisikogruppe eingestuft. Bei einem medianen Follow-up von 55,4 Monaten wurden 241 PSCRC (0,06%) identifiziert; von 387 teilnehmenden Ärzten hatten 19,6% mindestens 1 PSCRC ($8,4\% \geq 2$) entdeckt. Es zeigte sich, dass eine höhere ADR die PSCRC-Inzidenz verringerte (Hazard-Ratio [HR] pro 1% Anstieg = 0,97; 95% Konfidenzintervall [CI]: 0,95–0,98), ebenso war die Zugehörigkeit zur Hochrisikogruppe mit einer höheren PSCRC-Inzidenz verbunden (HR = 3,27; 95% CI: 2,36–4,00). Ähnliche Korrelationen wurden in Bezug auf Hochrisiko- und fortgeschrittene Adenome beobachtet. Darüber hinaus war das PSCRC-Risiko nach Koloskopie durch einen Endoskopiker mit einer ADR $< 20\%$ im Vergleich zu einer ADR $\geq 20\%$ nach (vermeintlich) unauffälliger Koloskopie (HR = 2,01; 95% CI: 1,35–3,0; $p < 0,001$) und für die Hochrisikogruppe (HR = 2,51; 95% CI: 1,49–4,22; $p < 0,001$) signifikant erhöht.

Diese sehr große Kohortenstudie bestätigt erneut, dass die Adenomdetektionsrate (ADR) neben weiteren Faktoren der zentrale Risikofaktor für Intervallkarzinome ist. Zudem deutet die Studie an, dass gegebenenfalls

die Nachsorgeintervalle nach erfolgter Koloskopie in Abhängigkeit von der ADR zusammen mit weiteren Läsionscharakteristika festgelegt werden könnten.

Prof. Dr. M. Ferlitsch, Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Währinger Gürtel 18–20, 1090 Wien, Österreich, E-Mail: monika.ferlitsch@meduniwien.ac.at

Gut. 2021;70(9):1691–7

Piecemeal cold snare polypectomy versus conventional endoscopic mucosal resection for large sessile serrated lesions: A retrospective comparison across two successive periods

van Hattem WA, Shahidi N, Vosko S, Hartley I, Britto K, Sidhu M, Bar-Yishay I, Schoeman S, Tate DJ, Byth K, Hewett DG, Pellisé M, Hourigan LF, Moss A, Tutticci N, Bourke MJ

Piecemeal-Polypektomie mit kalter Schlinge im Vergleich zur konventionellen endoskopischen Mukosaresektion von großen sessil serratierten Läsionen: ein retrospektiver Vergleich von zwei Behandlungszeiträumen

Große sessil serratierte Läsionen ≥ 2 cm (G-SSL) sind prä-maligne Veränderungen, die endoskopisch abgetragen werden müssen. Die endoskopische Mukosaresektion (EMR) ist derzeit hierfür die Therapie der Wahl, birgt aber signifikante Risiken für Komplikationen wie schwere Blutungen nach der Polypektomie und tiefe Darmwandverletzungen bzw. Perforationen. Im Vergleich dazu sind die Wirksamkeit und Sicherheit einer fraktionierten Polypektomie mittels kalter Schlinge nicht so gut untersucht. In diese Auswertung wurden Patienten eingeschlossen, die sich an 4 australischen Referenzzentren zur Entfernung von G-SSL vorstellten. Diese Patienten erhielten im Zeitraum zwischen April 2016 und Januar 2020 eine fraktionierte Polypektomie mittels Kaltschlinge und wurden mit historischen Kontrollen verglichen, die zwischen Juli 2008 und März 2016 eine konventionelle EMR erhalten hatten. Kontrollendoskopien wurden nach 6 und 18 Monaten durchgeführt. Die Ergebnisse des technischen Erfolgs, Komplikationen und Rezidivraten wurden prospektiv erfasst und dann retrospektiv mit der historischen Kontrollgruppe verglichen. Es wurden insgesamt 474 Patienten mit 562 G-SSL ausgewertet. Hiervon erhielten 121 Patienten mit 156 Läsionen eine fraktionierte Kaltschlingenabtragung und 353 Patienten mit 406 Läsionen eine herkömmliche EMR. Die technische Erfolgsrate war in beiden Behandlungszeiträumen vergleichbar (100% [n = 156] bzw. 99% [n = 402]). In der Gruppe mit der fraktionierten Kaltschlingenabtragung traten keine schweren Komplikationen auf, wohingegen es nach herkömmlicher EMR bei 5,1% (n = 18) der Eingriffe zu verzögerten Blutungen und bei 3,4% (n = 12) zu tiefen Verletzungen/Perforationen kam. Die in den Nachsorgekoloskopien nach 6 bzw. 18 Monaten beobachteten Rezidivraten waren vergleichbar und betragen nach Kaltschlingenabtragung 4,3% (n = 4) bzw. 2% (n = 1) und nach herkömmlicher EMR 4,6% (n = 14) bzw. 1,2% (n = 3).

In einem historischen Vergleich von Patienten aus 4 australischen Referenzzentren konnte gezeigt werden, dass eine fraktionierte Abtragung großer sessil serratierte Läsionen ≥ 2 cm mittels kalter Schlinge im Hinblick auf den technischen Erfolg einer endoskopischen Mukosaresektion ebenbürtig ist, aber das Risiko für verzögerte Blutungen oder tiefe Schleimhautverletzungen und Perforationen minimiert. Die Autoren folgern, dass die Kaltschlingenabtragung daher der neue Standard zur Behandlung großer serratierte Läsionen sein sollte.

Prof. Dr. M.J. Bourke, Gastroenterology and Hepatology, Westmead Hospital, Hawkesbury Road & Darcy Road, Westmead, NSW 2145, Australien, E-Mail: michael@citywestgastro.com.au

Gut. 2021;70(8):1469–78

Randomized comparison of postpolypectomy surveillance intervals following a 2-round baseline colonoscopy: The Japan Polyp Study Workgroup

Matsuda T, Fujii T, Sano Y, Kudo SE, Oda Y, Hotta K, Shimoda T, Saito Y, Kobayashi N, Sekiguchi M, Konishi K, Ikematsu H, Iishi H, Takeuchi Y, Igarashi M, Kobayashi K, Sada M, Yamaguchi Y, Hasuda K, Shinohara T, Ishikawa H, Murakami Y, Taniguchi H, Fujimori T, Ajioka Y, Yoshida S

Randomisierter Vergleich der Überwachungsintervalle nach Polypektomie nach einer zweimaligen Baseline-Koloskopie: eine Studie der japanischen Polypen-Arbeitsgruppe

Es sollte untersucht werden, ob eine Verlaufskoloskopie einmalig 3 Jahre versus 1 und 3 Jahre nach Polypektomie fortgeschrittene Neoplasien (advanced neoplasia, AN), einschließlich nicht-polypöser kolorektaler Neoplasien (NP-CRN), effektiv detektieren kann. Eine prospektive multizentrische randomisierte kontrollierte Studie wurde in 11 japanischen Gesundheitseinrichtungen durchgeführt. Die eingeschriebenen Teilnehmer wurden einer zweimaligen Baseline-Koloskopie in einem 1-Jahres-Intervall unterzogen, um alle neoplastischen Läsionen zu entfernen. Anschließend wurden sie nach 1 und 3 Jahren (zweimalige Untersuchungsgruppe) oder nur nach 3 Jahren (einmalige Untersuchungsgruppe) randomisiert einer Nachsorgekoloskopie zugeteilt. Die Inzidenz von AN, definiert als Läsionen mit niedriggradiger Dysplasie ≥ 10 mm, hochgradiger Dysplasie oder invasivem Karzinom, wurde bei der Nachsorgekoloskopie ermittelt. Insgesamt wurden 3926 Patienten in die Studie eingeschlossen. Das Durchschnittsalter betrug 57,3 (Bereich 40–69) Jahre und 2440 Teilnehmer (62%) waren männlich. Von diesen wurden 2166 Patienten den 2 Gruppen zugeteilt (zweimalige Untersuchung: 1087, einmalige Untersuchung: 1079). Es fanden sich in der Nachsorgekoloskopie insgesamt 29 AN bei 28 Patienten in beiden Gruppen. In der Per-Protokoll-Analyse (701 in der zweimaligen Untersuchungsgruppe vs. 763 in der einmaligen Untersuchungsgruppe) war die Inzidenz von AN zwischen den beiden Gruppen ähnlich (1,7% vs. 2,1%; p = 0,599). Die Ergebnisse des Nichtunterlegenheitstests waren signifikant (p = 0,017 in der Per-Protokoll-Analyse und p = 0,001 in der Intention-to-Treat-Analyse). NP-CRN

bestanden hauptsächlich aus den nachgewiesenen AN (62%, 18/29) und die meisten von ihnen wurden in Laterally-spreading-Tumoren vom nicht-granulären Typ (83%, 15/18) klassifiziert.

Nach einer zweimaligen Baseline-Koloskopie wurden in einer einmaligen Nachsorgekoloskopie 3 Jahre später fortgeschrittene Neoplasien, einschließlich nicht-poly-pöser kolorektaler Neoplasien, genauso häufig nachgewiesen wie in 2 Nachsorgekoloskopien 1 und 3 Jahre später.

Dr. T. Matsuda, Cancer Screening Center, National Cancer Center Hospital, 5-1-1 Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan, E-Mail: tamatsud@ncc.go.jp



einen chronisch aktiven oder rezidivierenden Krankheitsverlauf mit persistierenden Symptomen. Dies führt zu einer deutlich eingeschränkten Lebensqualität.

Dr. Dr. B.P.M. Verhaegh, Department of Gastroenterology-Hepatology, Maastricht University Medical Center, P. Debyelaan 25, 6229 HX Maastricht, Niederlande, E-Mail: bas.verhaegh@mumc.nl



Mikroskopische Kolitis

J Crohns Colitis. 2021;15(7):1174-83

Course of disease in patients with microscopic colitis: A European prospective incident cohort study

Verhaegh BPM, Münch A, Guagnozzi D, Wildt S, Cebula W, Diac AR, Fernández-Bañares F, Al-Khalaf MAR, Pedersen N, Kupcinskas J, Bohr J, Macaigne G, Lucendo AJ, Lyutakov I, Tontini GE, Pigò F, Russo E, Hjortswang H, Miehlke S, Munck LK

Krankheitsverlauf bei Patienten mit mikroskopischer Kolitis: eine europäische prospektive Kohortenstudie

Der Krankheitsverlauf der mikroskopischen Kolitis wird als chronisch, aber gutartig bezeichnet. Diese Annahme basiert jedoch hauptsächlich auf retrospektiven Studien, die über unvollständige Nachbeobachtungen selektiver Kohorten berichten. Systematische, prospektive und unverzerrte Daten werden benötigt, um Patienten und medizinisches Fachpersonal über den erwarteten Krankheitsverlauf und das tatsächliche Ansprechen auf die Therapie zu informieren. Es wurde ein prospektives, europaweites, multizentrisches, webbasiertes Register aufgebaut. Neue Fälle von mikroskopischer Kolitis wurden eingeschlossen. Daten zu Patientencharakteristika, Symptomen, Behandlung und Lebensqualität wurden zu Studienbeginn und während der Echtzeitnachbeobachtung systematisch erfasst. Vier Phänotypen des Krankheitsverlaufs wurden unterschieden und beschrieben. Von 381 Fällen mit vollständiger 1-Jahres-Nachbeobachtung hatten 49% einen chronisch aktiven oder rezidivierenden Krankheitsverlauf, 40% erreichten eine anhaltende Remission nach der Behandlung und 11% zeigten einen klinisch inapparenten Verlauf. Im Allgemeinen verbesserten sich die Symptome und die Lebensqualität nach 3 Monaten Follow-up. Ein rezidivierender oder chronisch aktiver Krankheitsverlauf war nach einem Jahr mit signifikant mehr Symptomen und einer eingeschränkten Lebensqualität assoziiert.

Nur eine Minderheit der Patienten mit mikroskopischer Kolitis zeigt einen klinisch inapparenten Verlauf mit spontaner klinischer Besserung. Die Mehrzahl der Patienten erleidet im ersten Jahr nach Diagnosestellung



PANKREAS

Pankreastumoren

J Clin Oncol. 2021;39(20):2304-12

Lenvatinib in patients with advanced grade 1/2 pancreatic and gastrointestinal neuroendocrine tumors: Results of the phase 2 TALENT trial (GETNE1509)

Capdevila J, Fazio N, Lopez C, Teulé A, Valle JW, Tafuto S, Custodio A, Reed N, Raderer M, Grande E, Garcia-Carbonero R, Jimenez-Fonseca P, Hernando J, Bongiovanni A, Spada F, Alonso V, Antonuzzo L, Spallanzani A, Berruti A, La Casta A, Sevilla I, Kump P, Giuffrida D, Merino X, Trejo L, Gajate P, Matos I, Lamarca A, Ibrahim T

Lenvatinib bei Patienten mit fortgeschrittenen Pankreas- und gastrointestinalen neuroendokrinen Tumoren Grad 1/2: Ergebnisse der Phase-II-TALENT-Studie (GETNE1509)

Zugelassene systemische Therapien für fortgeschrittene gastroenteropankreatische neuroendokrine Tumoren (GEP-NET) erreichen nur in begrenztem Maße eine Verringerung der Tumormasse und zeigen nach Tumorprogress unter zielgerichteten Therapien (targeted agents, TAs) keine Antitumoraktivität. Die vorliegende Studie untersuchte daher die Wirksamkeit und Sicherheit von Lenvatinib bei Patienten mit vorbehandelten fortgeschrittenen GEP-NET. Sie wurde als multizentrische, einarmige, offene Phase-II-Studie mit 2 parallelen Kohorten an 21 Institutionen in 4 europäischen Ländern durchgeführt. Geeignete Patienten hatten histologisch bestätigte fortgeschrittene Pankreas-NET (panNET) oder gastrointestinalen NET (GI-NET) Grad 1-2 mit dokumentierter Tumorprogression nach Behandlung mit einem TA (panNET) oder Somatostatin-Analoga (GI-NET). Die Patienten wurden mit Lenvatinib 24 mg einmal täglich bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis zu einer Behandlungsunverträglichkeit behandelt. Den primären Endpunkt bildete die Gesamtansprechrate gemäß der zentralen radiologischen Beurteilung. Sekundäre Endpunkte waren das progressionsfreie Überleben, das Gesamtüberleben, die Dauer des Ansprechens und die Sicherheit. Zwischen September 2015 und März 2017 wurden insgesamt 111 Patienten in die Studie eingeschlossen, davon 55 Patienten mit panNET und 56 Patienten mit GI-NET. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 23 Monate. Die Gesamtansprechrate betrug 29,9% (95% Konfidenzintervall [CI]: 21,6-39,6): 44,2% bei panNET und 16,4% bei GI-NET. Die mediane Ansprechdauer betrug 19,9 (Bereich 8,4-30,8) bzw. 33,9 (Bereich 10,6-38,3) Monate in der panNET- bzw. GI-NET-Gruppe. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 15,7 Monate

(95% CI: 14,1-19,5). Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren Müdigkeit, Bluthochdruck und Durchfall; 93,7% der Patienten benötigten Dosisreduktionen oder -unterbrechungen.

Die Autoren berichten über das bisher höchste zentral bestätigte Ansprechen mit einem Multikinase-Inhibitor bei fortgeschrittenen gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Tumoren (GEP-NET), mit einem besonders starken Ansprechen in der Kohorte mit Pankreas-NET. Diese Studie liefert neue Belege für die Wirksamkeit von Lenvatinib bei Patienten mit Krankheitsprogression nach Behandlung mit anderen zielgerichteten Therapien, was auf den potenziellen Wert von Lenvatinib bei der Behandlung fortgeschrittener GEP-NET hindeutet. Dies wird derzeit in weiteren Studien untersucht.

Dr. Dr. J. Capdevila, Department of Medical Oncology, Vall d'Hebron University Hospital, Vall d'Hebron Institute of Oncology (VHIO), Passeig de la Vall d'Hebron, 119-129, 08035 Barcelona, Spanien, E-Mail: jcapdevila@vhio.net

Gastroenterology. 2021;161(3):899-909.e5

Endoscopic ultrasound-guided fine-needle biopsy with or without rapid on-site evaluation for diagnosis of solid pancreatic lesions: A randomized controlled non-inferiority trial

Crinò SF, Di Mitri R, Nguyen NQ, Tarantino I, de Nucci G, Deprez PH, Carrara S, Kitano M, Shami VM, Fernández-Esparrach G, Poley JW, Baldaque-Silva F, Itoi T, Manfrin E, Bernardoni L, Gabbrilli A, Conte E, Unti E, Naidu J, Ruszkiewicz A, Amata M, Liotta R, Manes G, Di Nuovo F, Borbath I, Komuta M, Lamonaca L, Rahal D, Hatamaru K, Itonaga M, Rizzatti G, Costamagna G, Inzani F, Curatolo M, Strand DS, Wang AY, Ginès À, Sendino O, Signoretti M, van Driel LMJW, Dolapcsiev K, Matsunami Y, van der Merwe S, van Malenstein H, Locatelli F, Correale L, Scarpa A, Larghi A

Endoskopische Feinnadelbiopsie solider Pankreasläsionen mit bzw. ohne Rapid On-Site Evaluation (ROSE): eine randomisierte Nichtunterlegenheitsstudie

Die Frage, ob die diagnostische Ausbeute von endosonografisch gesteuerten Feinnadelbiopsien (EUS-FNB) bei soliden Pankreasläsionen durch eine direkte histopathologische Beurteilung vor Ort (Rapid On-Site Evaluation, ROSE) verbessert werden kann, wurde bisher nicht in kontrollierten Studien evaluiert. Im Rahmen dieser randomisierten Studie wurde die Hypothese, eine EUS-FNB ohne ROSE sei einer Untersuchung mit ROSE im Hinblick auf die diagnostische Ausbeute nicht unterlegen, untersucht. Hierfür wurde eine Nichtunterlegenheitsstudie mit einem Nichtunterlegenheitsbereich von 5% an 14 Zentren in 8 Ländern durchgeführt. Patienten mit soliden Pankreasläsionen wurden 1:1 randomisiert und erhielten eine EUS-FNB mit bzw. ohne ROSE. Es wurden jeweils Punktionsnadeln der neuesten Generation verwendet. Primärer Endpunkt war die diagnostische Genauigkeit, sekundäre Endpunkte umfassten die Sicherheit, die Gewinnung eines ausreichend langen Gewebezylinders, die Gewebequalität und die Eingriffszeit. Über einen Zeitraum von 18 Monaten wurden 800 Patienten

randomisiert und 771 Patienten ausgewertet (385 mit ROSE, 386 ohne ROSE). In beiden Gruppen wurde eine vergleichbare diagnostische Genauigkeit erreicht (96,4% mit ROSE und 97,4% ohne ROSE; $p = 0,396$). Die Nichtunterlegenheit einer EUS-FNB ohne ROSE wurde bestätigt, die absolute Risikodifferenz betrug 1% (einseitiges 90%-Konfidenzintervall: -1,1-3,1%; Nichtunterlegenheits- $p < 0,001$). Die Sicherheit des Eingriffs und die Qualität der gewonnenen Proben waren in beiden Gruppen vergleichbar. Durch eine EUS-FNB ohne ROSE konnte häufiger ein adäquater Gewebszylinder gewonnen werden (70,7% vs. 78,0%; $p = 0,021$) und die Eingriffszeit war signifikant kürzer ($17,9 \pm 8,8$ vs. $11,7 \pm 6,0$ Minuten; $p < 0,0001$).

In einer randomisierten Studie waren endosonografische Feinnadelbiopsien von soliden Pankreasläsionen ohne Rapid On-Site Evaluation (ROSE) solchen mit ROSE in der diagnostischen Ausbeute nicht unterlegen. Unabhängig von ROSE war die diagnostische Ausbeute bei Verwendung von Punktionsnadeln der neuesten Generation sehr hoch.

Dr. S.F. Crinò, Department of Medicine, Gastroenterology and Digestive Endoscopy Unit, The Pancreas Institute, University Hospital of Verona, P.le L.A. Scuro 10, 37134 Verona, Italien,
E-Mail: stefanofrancesco.cрино@aovr.veneto.it

Akute und chronische Pankreatitis

Gastroenterology. 2021;161(1):185–95

Fully covered self-expanding metal stent vs. multiple plastic stents to treat benign biliary strictures secondary to chronic pancreatitis: A multicenter randomized trial

Ramchandani M, Lakhtakia S, Costamagna G, Tringali A, Püspök A, Tribl B, Dolak W, Devière J, Arvanitakis M, van der Merwe S, Laleman W, Ponchon T, Lepilliez V, Gabrielli A, Bernardoni L, Bruno MJ, Poley JW, Arnelo U, Lau J, Roy A, Bourke M, Kaffes A, Neuhaus H, Peetermans J, Rousseau M, Nageshwar Reddy D

Endoskopische Therapie benigner Gallengangstenosen bei chronischer Pankreatitis mittels voll gecovertem Metallstent versus multiplen Plastikendoprothesen: eine multizentrische randomisierte Studie

Benigne Gallengangstenosen sind eine häufige Komplikation der chronischen Pankreatitis. Die endoskopische Therapie erfolgt entweder durch Einlage mehrerer Plastikendoprothesen oder eines komplett gecoverten selbstexpandierenden Metallstents (fcSEMS). In einer multizentrischen Nichtunterlegenheitsstudie wurden Patienten mit symptomatischer benigner Gallengangstenose infolge einer chronischen Pankreatitis eingeschlossen und für 12 Monate mittels wiederholter Einlage mehrerer Plastikendoprothesen oder eines fcSEMS behandelt. Primärer Endpunkt war die Rückbildung der Stenose nach 24 Monaten, die durch eine fehlende Notwendigkeit für eine erneute endoskopische Stenteinlage sowie 24-monatige Serumkonzentrationen der alkalischen Phosphatase unterhalb des doppelten

Normwerts bei Beendigung der Stenttherapie definiert wurde. Sekundäre Endpunkte umfassten den Wechsel der Therapiearme, die Anzahl der durchgeführten ERCP-Untersuchungen und verwendeten Stents sowie Stent- bzw. interventionsbedingte Komplikationen. Es wurden 84 Patienten für eine Therapie mit Plastikendoprothesen und 80 Patienten für eine Therapie mit einem fcSEMS randomisiert. Die technische Erfolgsrate betrug 97,6% für multiple Plastikendoprothesen bzw. 98,6% für fcSEMS, 11 Patienten wechselten den Therapiearm von Plastikendoprothesen zu Metallstents bzw. 10 von Metallstents zu Plastikendoprothesen. Der Anteil von Patienten mit erfolgreicher Rückbildung der Stenose betrug unter multiplen Plastikendoprothesen bzw. fcSEMS 77,1% (54/70) bzw. 75,8% (47/62; $p = 0,008$ für die Nichtunterlegenheit in der Intention-to-Treat-Auswertung). Allerdings war die Anzahl der durchgeführten endoskopisch retrograden Cholangiopankreatikografien (ERCP) bei Verwendung von Plastikendoprothesen signifikant höher als mit fcSEMS ($3,9 \pm 1,3$ vs. $2,6 \pm 1,3$; $p < 0,001$). Das galt auch für die Anzahl der verwendeten Stents ($7,0 \pm 4,4$ vs. $1,3 \pm 0,6$; $p < 0,001$). Schwere Nebenwirkungen traten bei 16 Patienten mit Plastikendoprothesen (19%) vs. 19 Patienten (23,8%) mit fcSEMS auf ($p = 0,568$) und umfassten schwere Cholangitiden/Fieber/Ikterus (9 vs. 7 Patienten), Bauchschmerzen (5 vs. 5), Cholezystitis (1 vs. 3) sowie Post-ERCP-Pankreatitiden (0 vs. 2). Todesfälle traten nicht auf.

In dieser multizentrischen Studie an Patienten mit chronischer Pankreatitis war die endoskopische Therapie benigner Gallengangstenosen mit einem voll gecoverten Metallstent der Einlage multipler Plastikendoprothesen im klinischen Ansprechen nicht unterlegen. Bei Verwendung voll gecoverter Metallstents waren zudem im Beobachtungszeitraum von 2 Jahren weniger ERCP-Untersuchungen erforderlich.

Dr. D. Nageshwar Reddy, Gastroenterology, Asian Institute of Gastroenterology (AIG Hospitals), 6-3-661, Somajiguda, Hyderabad 500 082, Indien,
E-Mail: aigindia@yahoo.co.in

Gut. 2021;70(7):1335–44

Utilization of artificial intelligence for the development of an EUS-convolutional neural network model trained to enhance the diagnosis of autoimmune pancreatitis

Marya NB, Powers PD, Chari ST, Gleeson FC, Leggett CL, Abu Dayyeh BK, Chandrasekhara V, Iyer PG, Majumder S, Pearson RK, Petersen BT, Rajan E, Sawas T, Storm AC, Vege SS, Chen S, Long Z, Hough DM, Mara K, Levy MJ

Die Entwicklung eines Convolutional Neural Network-Modells mittels künstlicher Intelligenz zur verbesserten Diagnose der autoimmunen Pankreatitis durch endoskopischen Ultraschall

Die Diagnose der Autoimmunpankreatitis (AIP) kann im klinischen Alltag schwierig sein. Die sonografischen und bildgebenden Befunde bei AIP sind ähnlich denen beim duktalem Adenokarzinom des Pankreas (PDAC) und die Techniken zur Entnahme von Gewebeproben von AIP haben Limitationen. Diese Einschränkungen führen

oft zu einer verzögerten oder fehlerhaften Diagnose, was sich negativ auf die Therapie und deren Ergebnisse auswirkt. Die vorliegende Studie zielte darauf ab, ein Convolutional Neural Network (CNN)-Modell für den endoskopischen Ultraschall (EUS) zu erstellen. Dieses wurde trainiert, um AIP von PDAC, chronischer Pankreatitis (CP) und normalem Pankreas (NP) in EUS-Videos in Echtzeit zu unterscheiden. Zur Entwicklung eines CNNs wurde eine Datenbank mit Standbild- und Videodaten aus EUS-Untersuchungen von AIP, PDAC, CP und NP verwendet. Mittels Okklusions-Heatmap-Analyse wurden sonografische Merkmale identifiziert, die das CNN bei der Differenzierung von AIP von PDAC bewertet. Von 583 Patienten (146 AIP, 292 PDAC, 72 CP und 73 NP) wurden insgesamt 1.174.461 einzelne EUS-Bilder extrahiert. Für Videodaten verarbeitete das CNN 955 EUS-Frames pro Sekunde und war zu 99% sensitiv und 98% spezifisch für die Unterscheidung von AIP von NP, zu 94% sensitiv und 71% spezifisch für die Unterscheidung von AIP von CP, zu 90% sensitiv und 93% spezifisch, um AIP von PDAC zu unterscheiden und zu 90% sensitiv und 85% spezifisch, um AIP von allen untersuchten Zuständen (d.h. PDAC, CP und NP) zu unterscheiden.

Das im Rahmen der Studie entwickelte Convolutional Neural Network-Modell für den endoskopischen Ultraschall erlaubt die Unterscheidung der Autoimmunpankreatitis vom duktalem Adenokarzinom des Pankreas und von benignen Pankreaserkrankungen und bietet dadurch die Möglichkeit einer früheren und genaueren Diagnose. Die Verwendung dieses Modells bietet aus Sicht der Autoren das Potenzial für eine rechtzeitigere und angemessenere Patientenversorgung und ein verbessertes Therapieergebnis.

M.J. Levy, M.D., Professor of Medicine, Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, Mayo Clinic Rochester, 200 First Street SW, Rochester, MN 55905, USA,
E-Mail: levy.michael@mayo.edu

Gut. 2021;70(9):1724-33

Pain patterns in chronic pancreatitis: A nationwide longitudinal cohort study

Kempeneers MA, Issa Y, Verdonk RC, Bruno M, Fockens P, van Goor H, Alofs E, Bollen TL, Bouwense S, van Dalen ASHM, van Dieren S, van Dullemen HM, van Geenen EJ, Hoge C, van Hooft JE, Kager LM, Keulemans Y, Nooijen LE, Poley JW, Seerden TCJ, Tan A, Thijs W, Timmer R, Vleggaar F, Wittteman B, Ahmed Ali U, Besselink MG, Boermeester MA, van Santvoort HC; Dutch Pancreatitis Study Group

Schmerzmuster bei chronischer Pankreatitis: eine landesweite Längsschnittstudie

Die Schmerzen bei chronischer Pankreatitis werden in ein kontinuierliches oder intermittierendes Muster unterteilt. Es wird angenommen, dass diesen Mustern unterschiedliche Schmerzentitäten zugrunde liegen, die jeweils eine spezifische Behandlung erfordern. Aufgrund fehlender Evidenz für diese Annahme untersuchten die Autoren die Schmerzmuster in einer prospektiven landesweiten Längsschnittstudie. 1131 Patienten mit chronischer Pankreatitis, die die M-ANNHEIM-Kriterien

erfüllten, wurden zwischen 2011 und 2018 in 30 niederländischen Krankenhäusern in die Studie eingeschlossen. Patienten mit anhaltenden oder intermittierenden Schmerzen wurden hinsichtlich Demografie, Schmerzcharakteristika, Lebensqualität (SF-36-Fragebogen), bildgebenden Befunden, Krankheitsdauer und Behandlung verglichen. Der Wechsel des Schmerzmusters und der damit verbundenen Variablen wurde im Längsschnitt unter Verwendung eines multivariablen multinomialen logistischen Regressionsmodells bewertet. Bei Aufnahme hatten 589 Patienten (52%) anhaltende Schmerzen, 231 Patienten (20%) hatten intermittierende Schmerzen und 311 Patienten (28%) hatten keine Schmerzen. Patienten mit Dauerschmerzen hatten stärkere Schmerzen, nahmen mehr Opioide und neuropathische Schmerzmittel ein und hatten eine geringere Lebensqualität. Bei den morphologischen Befunden zur Bildung, Krankheitsdauer und Behandlung zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Schmerzmustern. Während einer medianen Nachbeobachtungszeit von 47 Monaten wechselten 552 von 905 Patienten (61%) mindestens einmal zwischen den Schmerzmustern. Alle untersuchten Variablen waren lediglich mit einer Änderung des Schmerzintensitäts-Scores (visuelle Analog-Skala), jedoch nicht mit einer Änderung des Schmerzmusters assoziiert. Einzig für die chirurgische Resektion zeigte sich eine signifikante Änderung von Schmerzen hin zur Schmerzfreiheit.

Die Autoren schlussfolgern aus den Daten, dass kontinuierliche und intermittierende Schmerzmuster bei chronischer Pankreatitis nicht das Ergebnis deutlich unterschiedlicher pathophysiologischer Entitäten sind. Der subjektiv berichtete Schmerzcharakter steht dabei nicht mit bildgebenden Befunden oder der Krankheitsdauer in Zusammenhang. Schmerzmuster ändern sich oft im Laufe der Zeit und sind lediglich ein Merkmal dafür, wie stark der Schmerz empfunden wird.

Prof. Dr. H.C. van Santvoort, Department of Surgery, University Medical Center, Heidelberglaan 100, 3584 CX Utrecht / St. Antonius Hospital, Koekoekslaan 1, 3435 CM Nieuwegein, Niederlande,
E-Mail: h.vansantvoort@umcutrecht.nl

Lancet Gastroenterol Hepatol. 2021;6(9):733-42

Non-steroidal anti-inflammatory drugs, intravenous fluids, pancreatic stents, or their combinations for the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: A systematic review and network meta-analysis

Akshintala VS, Sperna Weiland CJ, Bhullar FA, Kamal A, Kanthasamy K, Kuo A, Tomasetti C, Gurakar M, Drenth JPH, Yadav D, Elmunzer BJ, Reddy DN, Goenka MK, Kochhar R, Kalloo AN, Khashab MA, van Geenen EJM, Singh VK

Nicht-steroidale Antirheumatika, intravenöse Flüssigkeitsgabe, Pankreasstents oder deren Kombination zur Prävention der Post-ERCP-Pankreatitis: eine systematische Übersicht und Netzwerk-Metaanalyse

Der Einsatz von nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR), intravenöser Volumentherapie und die Applikation von

Pankreasstents sowie die Kombination dieser Maßnahmen wurden bereits in randomisierten, kontrollierten Studien (RCTs) zur Prävention einer Pankreatitis nach endoskopisch retrograder Cholangiopankreatikografie (Post-ERCP-Pankreatitis, PEP) untersucht, jedoch fehlen direkte Vergleichsdaten. Ziel dieser Studie war es, eine explorative Netzwerk-Metaanalyse früherer RCTs durchzuführen, um die direkte und indirekte Evidenz systematisch zu vergleichen und die wirksamste Methode zur Prophylaxe der PEP zu bestimmen. Die Datenbanken von PubMed und Embase sowie das Cochrane Central Register wurden von der Einführung bis zum 15. November 2020 nach Volltextberichten zu RCTs durchsucht, die die Wirksamkeit von NSAR, Pankreasstents, intravenöser Volumentherapie oder deren Kombination in der Prävention der PEP bei Erwachsenen (Alter \geq 18 Jahre) bewerteten. Zusammenfassende Daten aus Intention-to-Treat-Analysen wurden aus veröffentlichten Berichten extrahiert. Die Autoren analysierten die Inzidenz der PEP studienübergreifend mithilfe einer Netzwerk-Metaanalyse unter dem sogenannten Frequentist-Framework und erhielten paarweise Odds-Ratios (ORs) und 95%-Konfidenzintervalle (CIs). Für die Verlässlichkeitsbewertung wurde das GRADE-System (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation) verwendet. Es wurden 1503 Studien identifiziert, von denen 55 RCTs mit 20 Interventionen bei 17.062 Patienten in die Netzwerk-Metaanalyse eingeschlossen wurden. Die mittlere Inzidenz der PEP in der Placebo- oder der aktiven Kontrollgruppe betrug 12,2% (95% CI: 11,4–13,0). Normale Kochsalzlösung plus rektales Indometacin (OR = 0,02, 95% CI: 0,00–0,40), intramuskuläres Diclofenac 75 mg (OR = 0,24, 95% CI: 0,09–0,69), intravenöses hochvolumiges Ringer-Laktat plus rektales Diclofenac 100 mg (OR = 0,30, 95% CI: 0,16–0,55), intravenöses hochvolumiges Ringer-Laktat (OR = 0,31, 95% CI: 0,12–0,78), Pankreasstents (5–7 Fr) (OR = 0,35, 95% CI: 0,26–0,48), rektales Diclofenac 100 mg (OR = 0,36, 95% CI: 0,25–0,52), Pankreasstents (3 Fr) (OR = 0,47, 95% CI: 0,26–0,87) und rektales Indometacin 100 mg (OR = 0,60, 95% CI: 0,50–0,73) waren in paarweisen Vergleichen zur Vorbeugung einer PEP allesamt wirksamer als Placebo. 5–7 Fr Pankreasstents (OR = 0,59, 95% CI: 0,41–0,84), intravenöses hochvolumiges Ringer-Laktat plus rektales Diclofenac 100 mg (OR = 0,49, 95% CI: 0,26–0,94), intravenöse Kochsalzlösung (Standardvolumen, 0,9%) plus rektales Indometacin 100 mg (OR = 0,04, 95% CI: 0,00–0,66) und rektales Diclofenac 100 mg (OR = 0,59, 95% CI: 0,40–0,89) waren wirksamer als rektales Indometacin 100 mg. Das GRADE-Konfidenzrating war für 98,3% der paarweisen Vergleiche niedrig bis moderat.

Diese systematische Übersicht und Netzwerk-Metaanalyse fasst die verfügbare Literatur zu nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR), Pankreasstents, intravenöser Volumentherapie oder deren Kombinationen zur Prophylaxe der Post-ERCP-Pankreatitis (PEP) zusammen. Rektales Diclofenac 100 mg ist das leistungsstärkste rektale NSAR in dieser Netzwerk-Metaanalyse. Kombinationen der genannten Maßnahmen könnten wirksamer sein, allerdings fehlt hierzu die klare Evidenz. Diese Ergebnisse tragen dazu bei, die Prophylaxe der PEP in der klinischen Praxis weiter zu etablieren und deren Akzeptanz zu erhöhen.

V.S. Akshintala, M.D., Division of Gastroenterology, Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, MD 21205, USA, E-Mail: vakshin1@jhmi.edu

Ankündigung Digitales Webinar



5. und 6. Februar 2022

BLITZLICHTER SEMINAR TITISEE

Wissenschaftliche Organisatoren:

Prof. Dr. Peter Hasselblatt

Prof. Dr. Robert Thimme

Klinik für Innere Medizin, Universitätsklinikum
Freiburg, Hugstetter Str. 55, 79106 Freiburg

Anmeldung unter

bit.ly/WebinareTitisee2022

oder einfach scannen und teilnehmen



Information: Falk Foundation e.V.,
Leinenweberstr. 5, 79108 Freiburg,
Tel.: (07 61) 15 14-4 40, Fax: (07 61) 15 14-4 60,
E-Mail: veranstaltung@falkfoundation.org,
www.falkfoundation.org



LEBER GALLENWEGE

HAV

Hepatology. 2021;74(1):28–40

Factors associated with hepatitis A mortality during person-to-person outbreaks: A matched case-control study – United States, 2016–2019

Hofmeister MG, Xing J, Foster MA, Augustine RJ, Burkholder C, Collins J, McBee S, Thomasson ED, Thoroughman D, Weng MK, Spradling PR

Risikofaktoren für letale Verläufe einer Hepatitis-A-Virusinfektion bei von Mensch-zu-Mensch übertragenen Ausbrüchen: eine gepaarte Fallkontrollstudie aus den Vereinigten Staaten, 2016–2019

In den Jahren 2016–2020 kam es in den USA zu in der Impfstoffära beispiellosen von Mensch-zu-Mensch übertragenen Ausbrüchen von Hepatitis-A-Virusinfektionen, bei denen die von einigen Regionen gemeldeten Sterblichkeitszahlen die in der Vergangenheit mit Hepatitis A in Verbindung gebrachten Werte überstiegen. Um Faktoren zu identifizieren, die mit der Hepatitis-A-bedingten Mortalität in Verbindung stehen, wurde eine gepaarte Fallkontrollstudie (gepaart nach Alter [± 5 Jahre] und Wohnort im Verhältnis 1:4) unter Verwendung von Daten des Gesundheitsamtes und Krankenakten von betroffenen Patienten in Kentucky, Michigan und West Virginia durchgeführt. Kontrollen waren betroffene Hepatitis-A-Patienten, die nicht starben. Es gab 110 Fälle (Durchschnittsalter 53,6 Jahre) und 414 gepaarte Kontrollen (Durchschnittsalter 51,9 Jahre); die meisten Fälle (68,2%) und Kontrollen (63,8%) waren männlich. Ein signifikant ($p < 0,05$) höheres Mortalitätsrisiko bei Patienten mit Hepatitis A war in den unabhängigen multivariablen logistischen Regressionsanalysen (jedes Modell geschlechtsbereinigt) mit vorbestehender nicht-viraler Lebererkrankung (angepasste Odds-Ratio [aOR] = 5,2), Hepatitis B in der Vorgeschichte (aOR = 2,4), Diabetes (aOR = 2,2) und kardiovaskulären Erkrankungen (aOR = 2,2) sowie einem Model for End-stage Liver Disease (MELD)-Score ≥ 30 (aOR = 10,0), einem Aspartataminotransferase (AST)/Alaninaminotransferase (ALT)-Verhältnis > 2 (aOR = 10,3) und einer Thrombozytenzahl $< 150.000/\mu\text{l}$ (aOR = 3,7) verbunden.

Vorbestehende Lebererkrankungen, Diabetes, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und initialer Model for End-stage Liver Disease (MELD)-Score ≥ 30 , Aspartataminotransferase-/Alaninaminotransferase-Verhältnis ≥ 1 und Thrombozytenzahl $< 150.000/\mu\text{l}$ bei Hepatitis-A-Patienten

ten waren unabhängig mit einem höheren Mortalitätsrisiko verbunden. Bei diesen Merkmalen sollten Ärzte wachsam sein und niedrigschwellig die Behandlung eskalieren bzw. an eine Lebertransplantation denken. Diese Ergebnisse unterstützen die Leitlinien, die eine Impfung für Personen mit chronischer Lebererkrankung empfehlen. Zukünftige Empfehlungen sollten außerdem Erwachsene mit Diabetes und Herz-Kreislauf-Erkrankungen einschließen.

M.G. Hofmeister, M.D., Division of Viral Hepatitis, Centers for Disease Control and Prevention, 1600 Clifton Road, US12-3, Atlanta, GA 30333, USA, E-Mail: lxn7@cdc.gov



HBV

Hepatology. 2021;73(6):2155–66

Comparison of long-term clinical outcomes between spontaneous and therapy-induced HBsAg seroclearance

Choi J, Yoo S, Lim YS

Vergleich der klinischen Langzeitverläufe bei spontanem und therapieinduziertem Serum-HBsAg-Verlust

Der Verlust von Serum-Hepatitis-B-Oberflächenantigen (HBsAg) gilt als realistisches Therapieziel bei Patienten mit chronischer Hepatitis B (CHB), bekannt als „funktionelle Heilung“. Es bleibt jedoch unklar, ob sich der Nukleos(t)idanaloga (NA)-induzierte HBsAg-Verlust im Vergleich zum spontanen HBsAg-Verlust in seiner Assoziation mit günstigen klinischen Langzeitverläufen unterscheidet. In dieser Studie wurden insgesamt 1972 CHB-Patienten mit bestätigtem HBsAg-Verlust mindestens zweimal hintereinander im Abstand von 6 Monaten retrospektiv analysiert. Die Risiken der Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) und zusammengesetzter klinischer Ereignisse, einschließlich HCC, leberbedingtem Tod und Lebertransplantation, wurden zwischen spontanem und NA-induziertem HBsAg-Verlust verglichen. Bei den 1972 Patienten lag das mittlere Patientenalter bei 53,7 Jahren und 64,4% waren Männer. Bei 297 Patienten (15,1%) lag eine Zirrhose vor. Der HBsAg-Verlust wurde bei 1624 Patienten (82,4%) spontan und bei 348 Patienten (17,6%) durch eine NA-Behandlung erreicht. Bei 49 Patienten entwickelte sich ein HCC mit einer jährlichen Inzidenz von 0,38 pro 100 Personenjahre während einer medianen Nachbeobachtungszeit von 5,6 Jahren. Bei 336 Patientenpaaren mit Anpassung nach Neigungsscore (Propensity-Score-Matching) unterschieden sich die Risiken für ein HCC ($p = 0,52$) und klinische Ereignisse ($p = 0,14$) zwischen NA-induziertem und spontanem HBsAg-Verlust nicht signifikant. Laut multivariabler Analyse war ein NA-induzierter HBsAg-Verlust im Vergleich zum spontanen HBsAg-Verlust nicht mit signifikant höheren Risiken für ein HCC (angepasste Hazard-Ratio [aHR] = 1,49; $p = 0,26$) und klinische Ereignisse (aHR = 1,78; $p = 0,06$) assoziiert.

Die Risiken für ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) und klinische Ereignisse unterschieden sich nicht sig-

nifikant zwischen spontanem und therapieinduziertem Serum-HBsAg-Verlust. Nichtsdestotrotz überschreitet das jährliche HCC-Risiko den empfohlenen Grenzwert für die HCC-Surveillance auch nach HBsAg-Verlust, was darauf hindeutet, dass eine fortgesetzte HCC-Surveillance erforderlich ist.

Prof. Dr. J. Choi und Prof. Dr. Y.-S. Lim, Department of Gastroenterology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Südkorea,
E-Mail: j.choi@amc.seoul.kr und
E-Mail: limys@amc.seoul.kr

Hepatology. 2021;73(6):2124-40

Low incidence of adverse outcomes in adults with chronic hepatitis B virus infection in the era of antiviral therapy

Lok AS, Perrillo R, Lalama CM, Fried MW, Belle SH, Ghany MG, Khalili M, Fontana RJ, Sterling RK, Terrault N, Feld JJ, Di Bisceglie AM, Lau DTY, Hassan M, Janssen HLA; Hepatitis B Research Network (HBRN)

Niedrige Inzidenz von ungünstigen Verläufen bei Erwachsenen mit chronischer Hepatitis-B-Virusinfektion im Zeitalter der antiviralen Therapie

Die Krankheitsverläufe von Personen mit chronischer Hepatitis-B-Virus (HBV)-Infektion im Zeitalter der antiviralen Therapie (AVT) sind nicht gut charakterisiert. In einer multiethnischen, nordamerikanischen Kohorte von Erwachsenen mit chronischer HBV-Infektion, die zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses keine AVT erhielt, wurde die Inzidenz und die Faktoren, die mit den klinischen Verläufen assoziiert sind, bestimmt. Erwachsene mit chronischer HBV-Infektion, die keine AVT erhielten, und ohne eine Vorgeschichte von Dekompensation, hepatozellulärem Karzinom (HCC) oder Lebertransplantation (LT) wurden prospektiv beobachtet. Teilnehmer mit bekannter Koinfektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV), dem Hepatitis-C-Virus oder dem Hepatitis-D-Virus (HDV) wurden ausgeschlossen. Während der Beobachtungszeit konnte die Behandlung gemäß Behandlungsstandard eingeleitet werden. Zu den klinischen Ergebnissen gehörten: Diagnose einer Zirrhose, Dekompensation, HCC, Lebertransplantation und HBV-bedingter Tod. Von den 1418 analysierten Teilnehmern waren 51,5% Frauen, das mediane Alter betrug 41,1 Jahre, 75% waren Asiaten, 10% Weiße, 13% Schwarze, 24% Hepatitis-B-e-Antigen (HBeAg)-positiv und 1,5% hatten zu Studienbeginn eine Zirrhose. Während der Studie begannen 274 mit der Behandlung, 83 hatten einen Alaninaminotransferase-Flare, bei 118 von 330 kam es zu einer HBeAg-Serokonversion (HBeAg-positiv zu HBeAg-negativ) und bei 90 von 1329 zu einer Hepatitis-B-Oberflächenantigen (HBsAg)-Serokonversion (HBsAg-positiv zu HBsAg-negativ). Nach einer Beobachtungszeit von 6641 Personenjahren hatten 8 Teilnehmer (4 von 21 mit Zirrhose zu Studienbeginn) 12 klinische Ereignisse (2 hepatische Dekompensationen, 5 HCC, 2 LT und 3 HBV-bedingte Todesfälle). Bei 19 von 1397 Teilnehmern wurde eine Zirrhose diagnostiziert. 21 von 26 Teilnehmern hatten das erste Ereignis vor dem Beginn einer

Behandlung, bei keinem kam es zu einem HBsAg-Verlust, während 5 von 9 zu Beginn HBeAg-positive Teilnehmer zum Zeitpunkt des ersten Ereignisses bereits HBeAg verloren hatten. Der kumulative Prozentsatz eines klinischen Ereignisses betrug 16% nach 4 Jahren bei Teilnehmern mit Zirrhose zu Studienbeginn und 2% (einschließlich Entwicklung einer Zirrhose) nach 7 Jahren bei den Teilnehmern ohne Zirrhose.

In dieser eng überwachten, großen Kohorte nord-amerikanischer Erwachsener mit überwiegend inaktiver, chronischer Hepatitis-B-Virus (HBV)-Infektion ohne Zirrhose war die Inzidenz von klinischen Ereignissen gering. Diese Daten unterstreichen die Bedeutung eines Hepatitis-B-Oberflächenantigen-Verlusts und einer frühzeitigen Diagnose und Behandlung zur Vorbeugung von Zirrhose und anderen Komplikationen einer chronischen HBV-Infektion.

A.S. Lok, M.D., Professor of Hepatology, Department of Internal Medicine, Division of Gastroenterology and Hepatology, University of Michigan, 3912 Taubman Center, 1500 East Medical Center Drive, Ann Arbor, MI 48109-5362, USA, E-Mail: aslok@med.umich.edu

Hepatology. 2021;73(6):2266-77

Association of metabolic risk factors with risks of cancer and all-cause mortality in patients with chronic hepatitis B

Lee YB, Moon H, Lee JH, Cho EJ, Yu SJ, Kim YJ, Zoulim F, Lee J, Yoon JH

Assoziation metabolischer Risikofaktoren mit Krebsrisiko und Gesamtmortalität bei Patienten mit chronischer Hepatitis B

Eine antivirale Langzeittherapie kann die Virusreplikation effektiv unterdrücken und die klinischen Verläufe bei Patienten mit chronischer Hepatitis B (CHB) verbessern, aber sie kann das Risiko für ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) nicht eliminieren. In dieser Studie wurde der Zusammenhang von metabolischen Risikofaktoren mit dem Krebsrisiko und der Gesamtmortalität bei Patienten mit CHB untersucht. Diese landesweite, bevölkerungsbasierte Studie der koreanischen Krankenversicherungsdatenbank umfasste Erwachsene mit CHB, die sich von 2007 bis 2012 einer Gesundheitsuntersuchung unterzogen. Es wurden Basisdaten zu metabolischen Risikofaktoren, einschließlich Fettleibigkeit, Bluthochdruck, Hypercholesterinämie, und Diabetes gesammelt. Die Risiken für die Entwicklung eines HCC, eines anderen Malignoms und der Sterblichkeit wurden in Bezug auf das metabolische Risikoprofil analysiert. Die Studienpopulation bestehend aus 317.856 Patienten (medianes Alter 46 Jahre [Interquartilenabstand, 37–54 Jahre]; 219.418 Männer [69,0%]) wurde über einen Zeitraum von 2.609.523,8 Personenjahren nachbeobachtet. Während einer medianen Nachbeobachtungszeit von 8,5 Jahren wurden insgesamt 18.850 HCCs, 22.164 andere Malignome und 15.768 Todesfälle beobachtet. Die Belastung durch metabolische Risikofaktoren war positiv mit den Risiken für HCC, andere Malignome und Gesamtmortalität verbunden (alle $p < 0,0001$). Patienten mit ≥ 3 metabolischen Risikofaktoren zeigten im Vergleich zu Patienten ohne

metabolische Risikofaktoren eine angepasste Hazard-Ratio von 1,23 (95% Konfidenzintervall [CI]: 1,16–1,31) für HCC, 1,34 (95% CI: 1,27–1,41) für andere Malignome und 1,31 (95% CI: 1,23–1,39) für die Gesamtmortalität. Bei Patienten, die eine antivirale Therapie über 5 Jahre erhielten, war der risikoerhöhende Zusammenhang der Summe der metabolischen Risikofaktoren mit den Risiken für HCC und Gesamtmortalität konsistent.

Die Belastung durch metabolische Risikofaktoren war bei Patienten mit chronischer Hepatitis B mit erhöhten Risiken für ein hepatozelluläres Karzinom, andere Malignome und die Gesamtmortalität verbunden.

Dr. Dr. Y.B. Lee, Department of Internal Medicine and Liver Research Institute, Seoul National University College of Medicine, 101 Daehak-ro, Jongno-gu, 03080 Seoul, Südkorea, E-Mail: yblee@snu.ac.kr

oder

Dr. J. Lee, Department of Biostatistics College of Medicine, Korea University, 73 Goryeodae-ro, Seongbuk-gu, 02841 Seoul, Südkorea, E-Mail: jyleeuf@korea.ac.kr

Hepatology. 2021;73(6):2141–54

Diagnosis of chronic hepatitis B pericomplication: Risk factors and trends over time

Lapointe-Shaw L, Chung H, Holder L, Kwong JC, Sander B, Austin PC, Janssen HLA, Feld JJ

Diagnose der Perikomplication der chronischen Hepatitis B: Risikofaktoren und Trends im Zeitverlauf

Das Hepatitis-B-Virus (HBV) ist eine der Hauptursachen für chronische Lebererkrankungen, die zu Leberzirrhose, hepatozellulärem Karzinom und Tod führen können. Eine rechtzeitige Diagnose ermöglicht eine antivirale Behandlung, die leberbedingten Komplikationen vorbeugen kann. Umgekehrt stellt eine späte Diagnose eine verpasste Gelegenheit für eine frühere Versorgung und Behandlung dar. Ziel dieser Arbeit war es, den Anteil der chronischen HBV-Diagnosen zu bestimmen, die innerhalb von 6 Monaten nach dem Erstauftreten einer lebererkrankungsbedingten Komplikation gestellt wurden, und die damit verbundenen Faktoren und Trends im Zeitverlauf zu untersuchen. Dazu wurden Labordaten verwendet, um Patienten mit chronischer HBV zu identifizieren, die zwischen 2003 und 2014 diagnostiziert wurden. Es wurde der Anteil gemessen, bei dem eine Lebererkrankungskomplication (dekompensierte Zirrhose, hepatozelluläres Karzinom oder Lebertransplantation) innerhalb von ± 6 Monaten nach HBV-Diagnose aufgetreten ist. Ein multivariablen logistisches Regressionsmodell wurde verwendet, um Faktoren zu identifizieren, die mit der Perikomplication der HBV-Diagnose verbunden sind. Von 18.434 Patienten mit chronischer HBV entwickelten 1279 (6,9%) während der Nachbeobachtungszeit eine HBV-bedingte Komplikation. Von diesen hatten 570 (44,6%) eine Perikomplication im Rahmen der Erstdiagnose. Die Perikomplication der HBV-Diagnose nahm im Laufe der Zeit nicht ab und war unabhängig mit einem höheren Alter bei der HBV-Diagnose, ländli-

chem Wohnsitz, Alkoholkonsum und mäßiger bis hoher Komorbidität verbunden. Patientinnen, Immigranten und solche mit mehr ambulanten Arztbesuchen hatten seltener eine HBV-Perikomplication im Rahmen der Erstdiagnose.

Bei einem hohen Anteil von Patienten mit Hepatitis-B-Virus (HBV)-assoziierten Komplikationen treten diese in zeitlichem Zusammenhang mit der HBV-Diagnose auf, was als Perikomplicationen bezeichnet wird. Diese signalisieren verpasste Gelegenheiten für eine frühere Erkennung und Behandlung. Diese Ergebnisse unterstützen die Bedeutung einer Ausweitung des HBV-Screenings.

Prof. Dr. L. Lapointe-Shaw, Department of Medicine, University of Toronto, 200 Elizabeth Street, 13 EN-226, Toronto, ON M5G 2C4, Kanada, E-Mail: lauren.lapointe-shaw@uhn.ca

Hepatology. 2021;74(2):656–66

Treatment and renal outcomes up to 96 weeks after tenofovir alafenamide switch from tenofovir disoproxil fumarate in routine practice

Toyoda H, Leong J, Landis C, Atsukawa M, Watanabe T, Huang DQ, Liu J, Quek SXZ, Ishikawa T, Arai T, Yokohama K, Chuma M, Takaguchi K, Uojima H, Senoo T, Dang H, Maeda M, Hoang J, Le RH, Yasuda S, Thin KN, Tran S, Chien N, Henry L, Asai A, Fukunishi S, Cheung R, Lim SG, Trinh HN, Nguyen MH

Behandlungsergebnisse und Nierenfunktionsanalyse bis zu 96 Wochen nach Wechsel von Tenofoviridisoproxilfumarat auf Tenofovirafenamid in der Routinepraxis

Daten aus der Praxis zur Wirksamkeit der Behandlung und zum Verlauf der Nierenfunktion bei Patienten mit chronischer Hepatitis B (CHB), die von Tenofoviridisoproxilfumarat (TDF) auf das neue und sicherere Prodrug Tenofovirafenamid (TAF) umgestellt wurden, sind begrenzt. Daher zielte diese Studie darauf ab, die Behandlung und den Verlauf der Nierenfunktion in dieser Population zu bewerten. Es wurden 834 Patienten mit CHB, die vor ≥ 12 Monaten mit TDF behandelt wurden und die in der Routinepraxis an 13 US-amerikanischen und asiatischen Zentren auf TAF umgestellt wurden, auf ein virales (HBV-DNA < 20 IE/ml), biochemisches (Alaninaminotransferase [ALT] $< 35/25$ U/l für männlich/weiblich) und vollständiges (virales + biochemisches) Ansprechen sowie die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR; Milliliter pro Minute pro 1,73 Quadratmeter) bis zu 96 Wochen nach dem Wechsel untersucht. Virale Suppressions- ($p < 0,001$) und ALT-Normalisierungsraten ($p = 0,003$) stiegen nach dem Wechsel signifikant an, mit einem Trend zu einem zunehmenden vollständigen Ansprechen ($p_{\text{Trend}} = 0,004$), während der eGFR-Trend ($p_{\text{Trend}} > 0,44$) oder die durchschnittliche eGFR ($p > 0,83$, mittels generalisierter linearer Modellierung an Alter, Geschlecht, Ausgangs-eGFR und Diabetes, Bluthochdruck oder Zirrhose angepasst) stabil blieb. Unter den Patienten mit einer Ausgangs-eGFR < 90 (chronische Nierenerkrankung [CKD]-Stadium ≥ 2) nahm die mittlere eGFR jedoch unter TDF signifikant ab ($p = 0,029$),

aber nicht nach TAF-Wechsel ($p = 0,90$). Bis Woche 96 verbesserten sich 21% (55/267) der Patienten mit CKD-Stadium 2 bei der Umstellung auf Stadium 1 und 35% (30/85) der CKD-Patienten im Stadium 3-5 verbesserten sich auf Stadium 2 und 1,2% (1/85) auf Stadium 1.

Insgesamt wurden eine kontinuierliche Verbesserung des virologischen Ansprechens, eine Alaninaminotransferase-Normalisierung und keine signifikanten Veränderungen der geschätzten glomerulären Filtrationsrate nach der Umstellung von Tenofoviridisoproxilfumarat auf Tenofovirafenamid beobachtet.

M.H. Nguyen, M.D., Professor of Medicine (Gastroenterology, Hepatology, and Liver Transplant) and, by courtesy, of Epidemiology and Population Health, Stanford University Medical Center, 780 Welch Road, CJ250K, Palo Alto, CA 94304, USA, E-Mail: mindiehn@stanford.edu

Eur J Gastroenterol Hepatol. 2021;33(8):1091-6

Evaluation of hepatitis B vaccine efficacy and factors affecting vaccine non-response in patients receiving anti-tumor necrosis factor agents

Okay G, Biberici Keskin E, Akkoyunlu Y, Bolukcu S, Betül Uslu A, Meric Koc M

Bewertung der Wirksamkeit des Hepatitis-B-Impfstoffs und der Faktoren, die das Nichtansprechen auf eine Impfung bei Patienten unter Anti-Tumor-Nekrose-Faktor-Therapie beeinflussen

Die Ansprechrate auf die Hepatitis-B-Virus (HBV)-Impfung ist bei Patienten unter Anti-Tumor-Nekrose-Faktor (TNF)-Therapie relativ gering. Ziel dieser Studie war es, die Wirksamkeit der HBV-Impfung bei Patienten mit chronisch entzündlichen Erkrankungen (chronic inflammatory diseases, CIDs) unter Anti-TNF-Therapie sowie bei gesunden Kontrollpersonen zu bewerten. Außerdem wurde der Einfluss verschiedener Faktoren auf die Wirksamkeit der HBV-Impfung untersucht. Patienten mit CIDs, die eine Anti-TNF-Therapie erhielten, und gesunde Kontrollpersonen, die gegen HBV geimpft wurden, wurden im Zeitraum 2018–2019 in die Studie eingeschlossen. Eine adäquate Immunantwort und eine wirksame Immunantwort auf HBV-Impfung wurden als > 10 IE/l bzw. > 100 IE/l Antikörper gegen das Hepatitis-B-Oberflächenantigen definiert. Von 274 Teilnehmern waren 187 Patienten mit CID und 87 gesunde Kontrollpersonen. Das mittlere Alter der Patienten mit CID ($43,9 \pm 11,7$ Jahre) war signifikant höher als das der gesunden Kontrollpersonen ($31,4 \pm 7$ Jahre) ($p = 0,000$). Die adäquate Immunantwort betrug 60,8% bzw. 94,3% bei Patienten mit CID bzw. gesunden Kontrollpersonen ($p = 0,000$), während die effektive Immunantwort 37,9% bzw. 75,9% ($p = 0,000$) betrug. In der logistischen Regressionsanalyse wurden das männliche Geschlecht (Odds-Ratio [OR] = 0,408; 95% Konfidenzintervall [CI]: 0,201–0,830; $p = 0,013$), Anwendung von Infliximab (OR = 2,694; 95% CI: 1,203–6,035; $p = 0,016$) und Sertoluzimab (OR = 3,307; 95% CI: 1,287–8,498; $p = 0,013$) sowie die Impfung nach Anti-TNF-Therapie (OR = 0,224; 95% CI: 0,083–0,602; $p = 0,003$) als Risikofaktoren für ein Nichtansprechen auf den HBV-Impfstoff identifiziert.

Die Einnahme von Infliximab und Sertoluzimab, das männliche Geschlecht und die Impfung nach einer Anti-Tumor-Nekrose-Faktor (TNF)-Therapie waren Risikofaktoren für ein Nichtansprechen. Patienten mit chronisch entzündlichen Erkrankungen sollte vor Beginn einer Anti-TNF-Therapie eine Hepatitis-B-Virus-Impfung verabreicht werden, und es sollte ein Bewusstsein für dieses Thema geschaffen werden.

Dr. G. Okay, Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Bezmialem Vakif University, Adnan Menderes Boulevard, 34093 Fatih, Istanbul, Türkei, E-Mail: gulay.okay@hotmail.com

HCV

Hepatology. 2021;73(6):2110-23

Prospective multicenter study of early antiviral therapy in liver and kidney transplant recipients of HCV-viremic donors

Terrault NA, Burton J, Ghobrial M, Verna E, Bayer J, Klein C, Victor D, Mohan S, Trotter J, Dodge J, Niemann CU, Rubin RA

Prospektive multizentrische Studie zur frühen antiviralen Therapie bei Empfängern von Leber- und Nierentransplantaten von HCV-virämischen Spendern

Organe von Hepatitis-C-Virus (HCV)-virämischen Spendern (Donors, D) wurden bereits bei HCV-negativen Empfängern (Recipients, R) (D+/R-) transplantiert, aber der optimale Behandlungsansatz ist bislang nicht definiert. In dieser Studie wurde die Kinetik der HCV-Infektion nach Transplantation bei Empfängern von D+/R- Nierentransplantaten (NT) und Lebertransplantaten (LT) untersucht, wenn eine präemptive antivirale Strategie verwendet wurde. Sechs US-Transplantationsprogramme behandelten prospektiv D+/R- primäre LT- und NT-Empfänger mit Sofosbuvir-Velpastavir für 12 Wochen, beginnend mit der Bestätigung der Virämie nach der Transplantation und der Beurteilung der Patienten als klinisch stabil, einschließlich einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate > 30 ml/min. Primäre Endpunkte waren das anhaltende virologische Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende und die Sicherheit (bewertet anhand des Anteils behandlungsbedingter unerwünschter und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse). Von den 24 transplantierten Patienten (13 Leber, davon 2 mit vorbehandelter HCV-Infektion; 11 Nieren) wurden 23 nach der Transplantation virämisch. Die mediane (Interquartilenabstand [IQR]) Zeit von der Transplantation bis zum Beginn der antiviralen Therapie betrug 7,0 (IQR, 6,0–12,0) versus 16,5 (IQR, 9,8–24,5) Tage, und der mediane (IQR) HCV-RNA-Spiegel 3 Tage nach der Transplantation betrug 6,5 (IQR, 3,9–7,1) versus 3,6 (IQR, 2,9–4,0) \log_{10} IE/ml bei LT- bzw. NT-Empfängern. Bis Woche 4 der Behandlung hatten 10 von 13 LT-Empfängern (77%), aber nur 2 von 10 NT-Empfängern (20%) nicht nachweisbare HCV-RNA ($p = 0,01$). Am Ende der Behandlung waren alle LT-Empfänger HCV-RNA-negativ, während 3 NT-Empfänger (30%) noch eine nachweis-

bare, aber nicht quantifizierbare Virämie aufwiesen. Alle erreichten 12 Wochen nach der Therapie ein anhaltendes virologisches Ansprechen (untere 95%-Konfidenzintervallgrenze: 85%). Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die möglicherweise in Zusammenhang mit der Behandlung stehen, waren Antikörper-vermittelte Abstoßung, biliäre Sklerose, Kardiomyopathie und Graft-versus-Host-Reaktion, wobei letztere mit Multiorganversagen, vorzeitigem Absetzen der Behandlung und Tod in Verbindung gebracht wurden.

Trotz unterschiedlicher Kinetiken einer frühen Hepatitis-C-Virusinfektion bei Leber- und Nichtleberempfängern ist eine präventive antivirale Strategie wirksam. Wachsamkeit gegenüber unerwünschten immunologischen Ereignissen ist geboten.

N.A. Terrault, M.D., Professor of Medicine, Keck School of Medicine, University of Southern California (USC), 2011 Zonal Avenue, Los Angeles, CA 90089, USA, E-Mail: terrault@usc.edu

AIH, PBC, Schwangerschaftscholestase

J Hepatol. 2021;75(3):565-71

Association of bezafibrate with transplant-free survival in patients with primary biliary cholangitis

Tanaka A, Hirohara J, Nakano T, Matsumoto K, Chazouillères O, Takikawa H, Hansen BE, Carrat F, Corpechot C

Assoziation von Bezafibrat mit transplantationsfreiem Überleben bei Patienten mit primär biliärer Cholangitis

Bei Patienten mit unvollständigem Ansprechen auf Ursodesoxycholsäure (UDCA) wurde über eine positive Wirkung von Bezafibrat (BZF) auf die Symptome und biochemischen Merkmale der primär biliären Cholangitis (PBC) berichtet, die langfristigen Auswirkungen auf das Überleben sind jedoch unbekannt. In Japan wird BZF seit 2000 als De-facto-Zweitlinientherapie für PBC eingesetzt. In der aktuellen Studie wurden die Überlebensraten zwischen Patienten mit und ohne BZF in einer großen landesweiten japanischen PBC-Kohorte verglichen. Eingeschlossen wurden alle konsekutiv registrierten Patienten dieser Kohorte, die ihre UDCA-Therapie im Jahr 2020 begannen und eine Nachbeobachtung ≥ 1 Jahr hatten. Der Zusammenhang zwischen BZF-Exposition und Mortalität oder der Notwendigkeit einer Lebertransplantation (LT) wurde unter Verwendung von zeitabhängigen, multivariablen und Propensity-Score-adjustierten Cox-proportionalen Hazard-Modellen bewertet. Der klinische Nutzen wurde anhand der Number Needed to Treat (NNT) quantifiziert. Von 3908 geeigneten Patienten erhielten 3162 (81%) nur UDCA und 746 (19%) UDCA und BZF über 17.360 bzw. 3932 Patientenjahre. Während der Nachbeobachtung wurden 183 Todesfälle (89 leberbedingt) und 21 LT registriert. Die Exposition gegenüber einer Kombinationstherapie war mit einer signifikanten Abnahme der Gesamtmortalität und der

leberbedingten Mortalität oder der Notwendigkeit einer LT verbunden (adjustierte Hazard-Ratio [aHR] = 0,3253; 95% Konfidenzintervall [CI]: 0,1936–0,5466 bzw. aHR = 0,2748; 95% CI: 0,1336–0,5655; $p < 0,001$ für beide). Dieser Zusammenhang war zu Studienbeginn über verschiedene Risikogruppen hinweg konsistent. Die NNTs mit Kombinationstherapie zur Verhinderung eines weiteren Todesfalls oder einer weiteren LT über 5, 10 und 15 Jahre waren 29 (95% CI: 22–46), 14 (95% CI: 10–22) bzw. 8 (95% CI: 6–15).

In einer großen retrospektiven Kohortenstudie zu Behandlungseffekten bei Patienten mit primär biliärer Cholangitis war die Zugabe von Bezafibrat zu Ursodesoxycholsäure mit einer verbesserten Prognose verbunden.

Prof. Dr. A. Tanaka, Department of Medicine, Teikyo University School of Medicine; 2-11-1, Kaga, Itabashi-ku, Tokyo 173-8605, Japan, E-Mail: a-tanaka@med.teikyo-u.ac.jp

oder

Dr. C. Corpechot, Unité Hépatogastro-Entérologie, Hôpital Saint-Antoine, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP), 184, rue du Faubourg Saint-Antoine, 75571 Paris, Cedex 12, Frankreich, E-Mail: christophe.corpechot@aphp.fr

J Hepatol. 2021;75(2):324-32

Towards personalized medicine in autoimmune hepatitis: Measurement of thiopurine metabolites results in higher biochemical response rates

Candels LS, Rahim MN, Shah S, Heneghan MA

Auf dem Weg zur personalisierten Medizin bei Autoimmunhepatitis: Messung von Thiopurin-Metaboliten führt zu höheren biochemischen Ansprechraten

Patienten mit Autoimmunhepatitis (AIH) erhalten in der Regel eine Erhaltungstherapie mit Thiopurinen wie Azathioprin (AZA) oder Mercaptopurin. Genetische Polymorphismen im AZA-Stoffwechsel können zu Variationen von Thioguanin-Nukleotid (TGN) und 6-Methylmercaptopurin führen, die beide unerwünschte Arzneimittelwirkungen verursachen können. Bei entzündlichen Darmerkrankungen wurde ein therapeutischer TGN-Bereich (225–450 pmol/8 $\times 10^8$ Erythrozyten) identifiziert, um die Wirksamkeit zu optimieren. In dieser Studie wurden die Vorteile eines personalisierten medizinischen Ansatzes für die Thiopurin-Dosierung im Vergleich zu einer gewichtsbasierten Standarddosierung bewertet. Es wurde eine retrospektive, gepaarte Kohortenstudie mit 214 Patienten mit AIH durchgeführt, die zwischen 1999–2019 am King's College behandelt wurden. Bei 109 Patienten wurden Metabolitenspiegel gemessen. Die Kontrollgruppe umfasste 105 Patienten mit gewichtsbasierter Thiopurin-Dosierung ohne Überwachung der Metaboliten. Ein biochemisches Ansprechen (biochemical response, BR) wurde bei Patienten mit Metabolitenmonitoring nach 6 Monaten häufiger beobachtet als bei Patienten mit gewichtsbasierter Therapie (77% vs. 60%, $p = 0,008$). Dies blieb bei der Datenanalyse auf der

Grundlage von Ärzten, die Metaboliten messen, und solchen, die dies nicht tun, zutreffend (BR nach 6 Monaten: 84% vs. 64%, $p = 0,016$). Patienten mit BR hatten signifikant häufiger TGN-Spiegel im therapeutischen Bereich von $225\text{--}450\text{ pmol}/8 \times 10^8$ Erythrozyten als diejenigen, die BR nicht erreichten oder verloren (40% vs. 13%, $p < 0,0001$). Darüber hinaus sagten TGN-Werte innerhalb des vordefinierten therapeutischen Bereichs eine stabilere Erkrankung innerhalb von 6 Monaten nach dem Testen im Vergleich zu Werten außerhalb des Bereichs voraus ($p < 0,0001$). Ein hoher Anteil von Patienten mit subtherapeutischen TGN-Spiegeln ($75\text{--}225\text{ pmol}/8 \times 10^8$ Erythrozyten) verblieb in BR (75% vs. 81%, $p = 0,589$) mit weniger unerwünschten Arzneimittelwirkungen (44% vs. 86%, $p = 0,0002$) im Vergleich zu Patienten mit therapeutischen TGN-Spiegeln.

Eine Strategie der personalisierten Medizin unter Verwendung von Metabolitenspiegeln kann die Behandlungsschemata bei Autoimmunhepatitis optimieren, was zu weniger unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei gleichzeitiger Beibehaltung des biochemischen Ansprechens führt.

Prof. Dr. M.A. Heneghan, Institute of Liver Studies, King's College Hospital, NHS Foundation Trust, Denmark Hill, London, SE5 9RS, Großbritannien, E-Mail: michael.heneghan@nhs.net

Hepatology. 2021;73(6):2099-109

Outcome of COVID-19 in patients with autoimmune hepatitis: An international multicenter study

Efe C, Dhanasekaran R, Lammert C, Ebik B, Higuera-de la Tijera F, Aloman C, Riza Calışkan A, Peralta M, Gerussi A, Massoumi H, Catana AM, Torgutalp M, Purnak T, Rigamonti C, Gomez Aldana AJ, Khakoo N, Kacmaz H, Nazal L, Frager S, Demir N, Irak K, Melekođlu Ellik Z, Balaban Y, Atay K, Eren F, Cristoferi L, Batıbay E, Urzua A, Snijders R, Kiyıcı M, Akyıldız M, Ekin N, Carr RM, Harputluođlu M, Hatemi I, Mendizabal M, Silva M, Idilman R, Silveira M, Drenth JPH, Assis DN, Bjornsson E, Boyer JL, Invernizzi P, Levy C, Schiano TD, Ridruejo E, Wahlin S

Verlauf von COVID-19 bei Patienten mit Autoimmunhepatitis: eine internationale multizentrische Studie

Daten zum Verlauf von COVID-19 bei Patienten mit Autoimmunhepatitis (AIH) fehlen. Daher wurde eine retrospektive Studie von Patienten mit AIH und COVID-19 aus 34 Zentren in Europa und Amerika durchgeführt. Es wurden Faktoren untersucht, die mit schweren COVID-19-Verläufen verbunden waren, definiert als die Notwendigkeit einer mechanischen Beatmung, einer Aufnahme auf die Intensivstation und/oder Versterben. Die Verläufe von Patienten mit AIH wurden mit einer Kohorte von Patienten ohne AIH, aber mit chronischen Lebererkrankungen (CLD) und COVID-19 verglichen, die mittels Propensity-Score gepaart wurden. Die Häufigkeit und klinische Signifikanz neu aufgetretener Leberschädigung (Alaninaminotransferase $> 2 \times$ obere Normgrenze) während COVID-19 wurden ebenfalls untersucht. Es wurden 110 Patienten mit AIH (80% weiblich) mit einem

medianen Alter von 49 (Bereich, 18–85) Jahren zum Zeitpunkt der COVID-19-Diagnose eingeschlossen. Bei 37,1% (33/89) der Patienten wurde eine neu aufgetretene Leberschädigung beobachtet. Der Einsatz antiviraler Medikamente war mit einer Leberschädigung verbunden ($p = 0,041$; Odds-Ratio [OR] = 3,36; 95% Konfidenzintervall [CI]: 1,05–10,78), während eine fortgesetzte Immunsuppression während COVID-19 mit einer geringeren Leberschädigungsrate verbunden war ($p = 0,009$; OR = 0,26; 95% CI: 0,09–0,71). Die Raten von schweren COVID-19-Verläufen (15,5% vs. 20,2%, $p = 0,231$) und Gesamtmortalität (10% vs. 11,5%, $p = 0,852$) unterschieden sich nicht zwischen AIH und Nicht-AIH-CLD. Zirrhose war ein unabhängiger Prädiktor für einen schweren COVID-19-Verlauf bei Patienten mit AIH ($p < 0,001$; OR = 17,46; 95% CI: 4,22–72,13). Eine Fortsetzung der Immunsuppression oder das Vorliegen einer Leberschädigung während COVID-19 war nicht mit einem schweren COVID-19-Verlauf verbunden.

Diese internationale, multizentrische Studie zeigt, dass Patienten mit Autoimmunhepatitis (AIH) kein Risiko für schwerere COVID-19-Verläufe als Patienten mit anderen chronischen Lebererkrankungen hatten. Das Vorliegen einer Zirrhose war der stärkste Prädiktor für einen schweren COVID-19-Verlauf bei Patienten mit AIH. Die Aufrechterhaltung der Immunsuppression während COVID-19 war nicht mit einem erhöhten Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf verbunden, senkte jedoch das Risiko für eine neu aufgetretene Leberschädigung während COVID-19.

Prof. Dr. C. Efe, Department of Gastroenterology, Harran University Hospital, Yenisehir Kampusu, 63200 Şanlıurfa, Türkei, E-Mail: drcumi21@hotmail.com

Lancet Gastroenterol Hepatol. 2021;6(7):547-58

Ursodeoxycholic acid in intrahepatic cholestasis of pregnancy: A systematic review and individual participant data meta-analysis

Ovadia C, Sajous J, Seed PT, Patel K, Williamson NJ, Attilakos G, Azzaroli F, Bacq Y, Batsry L, Broom K, Brun-Furrer R, Bull L, Chambers J, Cui Y, Ding M, Dixon PH, Estiú MC, Gardiner FW, Geenes V, Grymowicz M, Günaydin B, Hague WM, Haslinger C, Hu Y, Indraccolo U, Juusela A, Kane SC, Kebapcilar A, Kebapcilar L, Kohari K, Kondrackienė J, Koster MPH, Lee RH, Liu X, Locatelli A, Macias RIR, Madazli R, Majewska A, Maksym K, Marathe JA, Morton A, Oudijk MA, Öztekin D, Peek MJ, Shennan AH, Tribe RM, Tripodi V, Türk Özterlemez N, Vasavan T, Audris Wong LF, Yinon Y, Zhang Q, Zloto K, Marschall HU, Thornton J, Chappell LC, Williamson C

Ursodesoxycholsäure bei intrahepatischer Schwangerschaftscholestase: systematisches Review und Metaanalyse der individuellen Patientinnendaten

Ursodesoxycholsäure (UDCA) wird häufig zur Behandlung der intrahepatischen Schwangerschaftscholestase eingesetzt, doch die größte Studie zeigte einen minimalen Nutzen für einen kombinierten Endpunkt (Totgeburt, Frühgeburt und Aufnahme auf einer Neugeborenensta-

tion). In dieser Studie wurde untersucht, ob UDCA spezifische nachteilige perinatale Ereignisse beeinflusst. In diesem systematischen Review und der Metaanalyse individueller Patientinnendaten wurden PubMed, Web of Science, Embase, Medline, CINAHL, Global Health, MIDIRS und Cochrane ohne Sprachbeschränkungen nach relevanten Artikeln durchsucht, die zwischen der Einführung der Datenbank und dem 01.01.2020 veröffentlicht wurden, unter Verwendung von Suchbegriffen, die sich auf intrahepatische Schwangerschaftscholestase, Ursodesoxycholsäure und perinatale Ereignisse beziehen. Geeignete Studien hatten 30 oder mehr Studienteilnehmerinnen und berichteten über mindestens eine Patientin mit intrahepatischer Schwangerschaftscholestase und Gallensäurekonzentrationen von 40 $\mu\text{mol/l}$ oder mehr. Es wurden auch 2 unveröffentlichte Kohortenstudien eingeschlossen. Die Daten der einzelnen Teilnehmerinnen wurden von den Autoren ausgewählter Studien erhoben. Der primäre Endpunkt war die Prävalenz von Totgeburten; für diese wurde jedoch erwartet, dass die Daten nicht ausreichen würden, um eine statistische Aussagekraft zu erreichen. Daher wurde eine Kombination aus Totgeburt und Frühgeburt als Hauptsekundärendpunkt eingeschlossen. Eine Gemischte-Effekte-Metaanalyse wurde unter Verwendung von Multi-Ebenen-Modellierung und Anpassung an Gallensäurekonzentration, Parität und Mehrlingsschwangerschaft durchgeführt. Für alle Studien und in verschiedenen Untergruppen wurden Analysen individueller Teilnehmerinnendaten durchgeführt, die durch die Beschränkung der Analysen auf nur randomisierte kontrollierte Studien, nur Einlingsschwangerschaften oder nur 2-armige Studien erstellt wurden. Die Autoren der 85 Studien, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden kontaktiert. In die Metaanalyse wurden individuelle Teilnehmerinnendaten von 6974 Frauen in 34 Studien eingeschlossen, von denen 4726 (67,8%) UDCA einnahmen. Totgeburten traten bei 35 von 5097 Feten (0,7%) bei Frauen mit intrahepatischer Schwangerschaftscholestase, die mit UDCA behandelt wurden, und bei 12 von 2038 Feten (0,6%) bei Frauen mit intrahepatischer Schwangerschaftscholestase, die nicht mit UDCA behandelt wurden, auf (angepasste Odds-Ratio [aOR] = 1,04; 95% Konfidenzintervall [CI]: 0,35–3,07; $p = 0,95$). Die Behandlung mit UDCA hatte auch keinen Einfluss auf die Prävalenz von Totgeburten, wenn nur randomisierte kontrollierte Studien berücksichtigt wurden (aOR = 0,29; 95% CI: 0,04–2,42; $p = 0,25$). Die Behandlung mit UDCA hatte in allen Studien keinen Einfluss auf die Prävalenz des kombinierten Endpunkts (aOR = 1,28; 95% CI: 0,86–1,91; $p = 0,22$), war jedoch mit einem reduzierten kombinierten Endpunkt verbunden, wenn nur randomisierte kontrollierte Studien berücksichtigt wurden (aOR = 0,60; 95% CI: 0,39–0,91; $p = 0,016$).

Eine Behandlung mit Ursodesoxycholsäure (UDCA) hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Prävalenz von Totgeburten bei Frauen mit intrahepatischer Schwangerschaftscholestase, wobei die Analyse wahrscheinlich durch die insgesamt niedrige Ereignisrate eingeschränkt wurde. Betrachtet man jedoch nur randomisierte kontrollierte Studien, war UDCA mit einer Verringerung der Totgeburten in Kombination mit Frühgeburten verbunden, was den klinischen Nutzen einer vorgeburtlichen UDCA-Behandlung belegt.

Prof. Dr. C. Williamson, Department of Women and Children's Health, King's College, London, London SE1 1UL, Großbritannien, E-Mail: catherine.williamson@kcl.ac.uk

Measurement of gamma-glutamyl transferase to determine risk of liver transplantation or death in patients with primary biliary cholangitis

Gerussi A, Bernasconi DP, O'Donnell SE, Lammers WJ, Van Buuren H, Hirschfield G, Janssen H, Corpechot C, Reig A, Pares A, Battezzati PM, Zuin MG, Cazzagon N, Floreani A, Nevens F, Gatselis N, Dalekos G, Mayo MJ, Thorburn D, Bruns T, Mason AL, Verhelst X, Kowdley K, van der Meer A, Niro GA, Terziroli Beretta-Piccoli B, Marzoni M, Belli LS, Marra F, Valsecchi MG, Lindor KD, Invernizzi P, Hansen BE, Carbone M; Italian PBC Study Group and the GLOBAL PBC Study Group

Messung der Gamma-Glutamyltransferase zur Bestimmung des Lebertransplantations- und Mortalitätsrisikos bei Patienten mit primärer biliärer Cholangitis

Gamma-Glutamyltransferase (GGT) ist ein Serummarker für Cholestase. In dieser Studie wurde untersucht, ob der Serumspiegel von GGT ein prognostischer Marker für Patienten mit primär biliärer Cholangitis (PBC) ist. Dazu wurden Daten von Patienten mit PBC der Global PBC Study Group, bestehend aus 14 Zentren in Europa und Nordamerika untersucht. Es standen Messungen der Serum-GGT zu Studienbeginn und zu Zeitpunkten nach der Behandlung zur Verfügung. Der Zusammenhang zwischen GGT und klinischen Verläufen, einschließlich Lebertransplantation und leberbedingtem Tod wurde als Hazard-Ratio mithilfe des Cox-Modells bestimmt. Von den 2129 in die Analyse eingeschlossenen Patienten hatten 281 (13%) einen leberbezogenen klinischen Endpunkt. Das durchschnittliche Alter bei der Diagnose betrug 53 Jahre und 91% der Patienten waren weiblich. Es wurde eine Korrelation zwischen den Serumspiegeln von GGT und der alkalischen Phosphatase (ALP; $r = 0,71$) identifiziert. Basierend auf Daten, die zu Studienbeginn und jährlich für bis zu 5 Jahre erhoben wurden, waren höhere GGT-Serumspiegel mit einem geringeren transplantationsfreien Überleben verbunden. GGT-Serumspiegel, die 12 Monate nach der Behandlung höher als das 3,2-Fache der oberen Normgrenze (upper limit of normal, ULN) lagen, identifizierten Patienten, die eine Lebertransplantation benötigten oder nach 10 Jahren einen leberbedingten Tod erlitten, mit einer Fläche unter der Grenzwertoptimierungskurve von 0,70. Das Risiko einer Lebertransplantation oder eines leberbedingten Todes bei Patienten mit einem GGT-Spiegel über dem 3,2-Fachen des ULN war trotz eines ALP-Spiegels unter dem 1,5-Fachen des ULN höher als bei Patienten mit einem GGT-Spiegel unter dem 3,2-Fachen der ULN und einem ALP-Wert niedriger als das 1,5-Fache des ULN ($p < 0,05$). Die Einbeziehung von Informationen zum GGT-Spiegel erhöhte den prognostischen Wert des Globe-Scores.

Der Serumspiegel der Gamma-Glutamyltransferase (GGT) kann verwendet werden, um Patienten mit primärer biliärer Cholangitis (PBC) mit einem Risiko für Lebertransplantation oder Tod zu identifizieren und den prognostischen Wert der alkalischen Phosphatase (ALP)-Messung zu erhöhen. Die Ergebnisse unterstützen die Verwendung von GGT als primären klinischen Endpunkt in klinischen Studien. Bei Patienten mit niedrigem ALP-Serumspiegel identifiziert ein hoher GGT-

Spiegel diejenigen, die möglicherweise eine Behandlung von Stoffwechselstörungen oder eine Eskalation der PBC-Behandlung benötigen.

Dr. Dr. M. Carbone, Division of Gastroenterology, Center for Autoimmune Liver Diseases, Department of Medicine and Surgery, University of Milano-Bicocca, 20900 Monza, Italien, E-Mail: marco.carbone@unimib.it

Hereditäre Lebererkrankungen: Morbus Wilson

Gastroenterology. 2021;160(7):2367-82.e1

Direct measurement of ATP7B peptides is highly effective in the diagnosis of Wilson disease

Collins CJ, Yi F, Dayuha R, Duong P, Horslen S, Camarata M, Coskun AK, Houwen RHJ, Pop TL, Zoller H, Yoo HW, Jung SW, Weiss KH, Schilsky ML, Ferenci P, Hahn SH

Die direkte Messung von ATP7B-Peptiden ist zur Diagnose des Morbus Wilson sehr effektiv

Sowohl die bestehenden klinischen Kriterien als auch die genetischen Tests weisen erhebliche Einschränkungen für die Diagnose des Morbus Wilson auf, was häufig zu Unklarheiten bei der Patientenidentifikation und zu einer verzögerten Diagnose und ineffektiven Behandlung führt. Die ATP7B-Proteinkonzentration, die durch direkte Messung von Surrogatpeptiden aus getrockneten Blut-tropfenproben von Patienten bestimmt wird, könnte den primären Beweis für einen M. Wilson liefern. In Patientenproben mit unterschiedlichem Hintergrund wurden ATP7B-Konzentrationen gemessen, das diagnostische Potenzial bestimmt und die Ergebnisse mit biochemischen und genetischen Ergebnissen einzelner Patienten verglichen. 264 Proben aus Biobanken an 3 internationalen und 2 inländischen akademischen Zentren und von 150 gesunden Kontrollen wurden nach Genehmigung durch die institutionelle Ethikkommission entnommen. Eingeschlossen wurden genetisch oder klinisch bestätigte Patienten mit M. Wilson mit einem Leipzig-Score > 3 sowie obligat Heterozygote (Träger) von betroffenen Familienmitgliedern. ATP7B-Peptidmessungen wurden durch Immunaффinitätsanreicherungs-Massenspektrometrie durchgeführt. Zwei ATP7B-Peptide wurden verwendet, um die ATP7B-Proteinkonzentration zu messen. Die Analyse der Grenzwertoptimierungskurve zeigte eine Fläche unter der Kurve von 0,98. Die ATP7B-Peptidanalyse der Sequenz ATP7B 887 zeigte eine Sensitivität von 91,2%, eine Spezifität von 98,1%, einen positiven Vorhersagewert von 98% und einen negativen Vorhersagewert von 91,5%. Bei Patienten mit normalen Coeruloplasmin-Konzentrationen (> 20 mg/dl) waren 14 von 16 Patienten (87,5%) ATP7B-defizient. Bei Patienten ohne eindeutige genetische Ergebnisse waren 94% ATP7B-defizient.

Die Quantifizierung des ATP7B-Peptids identifizierte Patienten mit Morbus Wilson in 92,1% der vorgestellten Fälle und reduzierte Unklarheiten, die aus der Coeruloplasmin- und genetischen Analyse resultierten. Bei

Patienten mit unklaren genetischen Ergebnissen wird ein eindeutiges Ergebnis erzielt, was die nicht-invasive Diagnose erheblich unterstützt. Ein vorgeschlagener diagnostischer Score und Algorithmus, der ATP7B-Peptidkonzentrationen enthält, kann schnell zur Diagnose führen und die aktuellen Leipziger Scoring-Systeme ergänzen.

Prof. Dr. P. Ferenci, Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Währinger Gürtel 18-20, 1090 Wien, Österreich, E-Mail: peter.ferenci@meduniwien.ac.at

und

S.H. Hahn, M.D., Ph.D., Professor of Pediatrics, University of Washington School of Medicine/Seattle Children's Hospital, 4800 Sand Point Way NE, Seattle, WA 98105, USA, E-Mail: sihahn@uw.edu

NASH

Gut. 2021;70(7):1375-82

Mortality in biopsy-confirmed non-alcoholic fatty liver disease: Results from a nationwide cohort

Simon TG, Roelstraete B, Khalili H, Hagström H, Ludvigsson JF

Mortalität bei durch Biopsie bestätigter nicht-alkoholischer Fettlebererkrankung: Ergebnisse einer landesweiten Kohorte

Bevölkerungsbasierte Daten zum Gesamt- und ursachenspezifischen Mortalitätsrisiko über das vollständige histologische Spektrum der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) fehlen bisher. In dieser landesweiten, angepassten Kohortenstudie wurden alle Personen mit durch Biopsie bestätigter NAFLD in Schweden eingeschlossen (1966-2017; n = 10.568). Alle Leberbiopsien, die an die 28 schwedischen Pathologieabteilungen geschickt wurden, wurden bezüglich einer NAFLD untersucht. Nach Ausschluss anderer Ätiologien von Lebererkrankungen wurden diese weiter kategorisiert als einfache Steatose, nicht-fibrotische Steatohepatitis (NASH), nicht-zirrhose Fibrose und Zirrhose. NAFLD-Fälle wurden nach Alter, Geschlecht, Kalenderjahr und Landkreis mit ≤ 5 Vergleichspersonen aus der Allgemeinbevölkerung (n = 49.925) verglichen. Mittels Cox-Regression wurden multivariabel angepasste Hazard-Ratios (aHRs) und 95%-Konfidenzintervalle (CIs) geschätzt. Über einen Median von 14,2 Jahren starben 4338 NAFLD-Patienten. Im Vergleich zu Kontrollen hatten NAFLD-Patienten eine signifikant erhöhte Gesamtmortalität (16,9 vs. 28,6/1000 Patientenjahre [PJ], Differenz 11,7/1000 PJ, aHR = 1,93, 95% CI: 1,86-2,00). Im Vergleich zu Kontrollen wurde ein signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko bei einfacher Steatose (8,3/1000 PJ, aHR = 1,71, 95% CI: 1,64-1,79), nicht-fibrotischer NASH (13,4/1000 PJ, aHR = 2,14, 95% CI: 1,93-2,38), nicht-zirrhose Fibrose (18,4/1000 PJ, aHR = 2,44, 95% CI: 2,22-2,69) und Zirrhose (53,6/1000 PJ, aHR = 3,79, 95% CI: 3,34-4,30) beobachtet (p für Trend < 0,01). Dieser dosisabhängige Gradient war ähnlich, wenn eine

einfache Steatose als Referenz diente ($p_{\text{Trend}} < 0,01$). Die mit NAFLD verbundene Übersterblichkeit war hauptsächlich auf extrahepatische Tumoren zurückzuführen (4,5/1000 PJ, aHR = 2,16, 95% CI: 2,03–2,30), gefolgt von Zirrhose (2,7/1000 PJ, aHR = 18,15, 95% CI: 14,78–22,30), kardiovaskulären Erkrankungen (1,4/1000 PJ, aHR = 1,35, 95% CI: 1,26–1,44) und hepatozellulärem Karzinom (1,2/1000 PJ, aHR = 11,12, 95% CI: 8,65–14,30).

Alle histologischen Stadien der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD) waren mit einer signifikant erhöhten Gesamtmortalität verbunden, und dieses Risiko nahm mit einer sich verschlechternden NAFLD-Histologie progressiv zu. Der größte Teil dieser Übersterblichkeit war auf extrahepatische Tumoren und Zirrhose zurückzuführen, während der Anteil von Herz-Kreislauf-Erkrankungen und hepatozellulärem Karzinom geringer war.

Prof. Dr. J.F. Ludvigsson, Department of Medical Epidemiology and Biostatistics, Karolinska Institutet, 171 76 Stockholm, Schweden,
E-Mail: jonasludvigsson@yahoo.com

Gastroenterology. 2021;161(1):171–84

Bariatric surgery reduces cancer risk in adults with non-alcoholic fatty liver disease and severe obesity

Rustgi VK, Li Y, Gupta K, Minacapelli CD, Bhurwal A, Catalano C, Elsaid MI

Eine bariatrische Operation reduziert das Krebsrisiko bei Erwachsenen mit nicht-alkoholischer Fettlebererkrankung und schwerer Adipositas

Die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) ist mit Adipositas und einem erhöhten Krebsrisiko verbunden. Die Auswirkungen einer bariatrischen Operation auf das Krebsrisiko bei NAFLD-Patienten sind nicht bekannt. Diese Studie untersuchte die Auswirkungen einer bariatrischen Operation auf das Krebsrisiko bei Patienten mit NAFLD und schwerer Adipositas mithilfe der MarketScan-Datenbank. Zwischen 2007 und 2017 wurde eine retrospektive Kohortenstudie an 18- bis 64-jährigen Patienten mit neu diagnostizierter NAFLD und schwerer Adipositas durchgeführt. Es wurden Cox-proportionale Hazard-Modelle verwendet, um den Zusammenhang zwischen bariatrischen Operationen (modelliert als zeitabhängige Kovariable) und dem Krebsrisiko insgesamt und dem Risiko für Adipositas-assoziierten Krebs zu untersuchen, wobei Störfaktoren durch die inverse Wahrscheinlichkeit der Behandlungsgewichtung (IPTW) berücksichtigt wurden. Insgesamt wurden 98.090 Patienten in die Studie eingeschlossen, 33.435 (34,1%) erhielten eine bariatrische Operation. Bei den Patienten ohne Operation traten 1898 Krebsfälle während einem Follow-up von 115.890,11 Personenjahren auf, verglichen mit 925 Krebsfällen während 67.389,82 Personenjahren bei chirurgischen Patienten (Rohratenverhältnis [rRR] = 0,84; 95% Konfidenzintervall [CI]: 0,77–0,91). Das IPTW-adjustierte Risiko für Krebs und Adipositas-assoziierten Krebs wurde um 18% (Hazard-Ratio [HR] = 0,82; 95% CI: 0,76–0,89) und 25% (HR = 0,65; 95% CI: 0,56–0,75) bei Patienten mit versus ohne bariatrische Operation reduziert. Die adjustierten

Risiken für Krebs und Adipositas-assoziierten Krebs waren bei Patienten mit Leberzirrhose im Vergleich zu Patienten ohne Leberzirrhose, die sich einer Operation unterzogen, signifikant niedriger. In krebspezifischen Modellen war die bariatrische Chirurgie mit einer signifikanten Risikoreduktion für kolorektales, Pankreas-, Endometrium-, Schilddrüsen- und hepatozelluläres Karzinom sowie multiples Myelom verbunden.

Eine bariatrische Operation war bei Patienten mit nicht-alkoholischer Fettlebererkrankung mit schwerer Adipositas mit einer signifikanten Reduzierung des Risikos für Krebs und Adipositas-assoziierten Krebs verbunden.

V.K. Rustgi, M.D., Center for Liver Diseases and Liver Masses, Rutgers Robert Wood Johnson School of Medicine, 1 Robert Wood Johnson Place, Medical Education Building, Room 466, New Brunswick, NJ 08901, USA, E-Mail: vinod.rustgi@rutgers.edu

Hepatology. 2021;73(6):2238–50

ABIDE: An accurate predictive model of liver decompensation in patients with non-alcoholic fatty liver-related cirrhosis

Calzadilla-Bertot L, Vilar-Gomez E, Wong VW, Romero-Gomez M, Aller-de la Fuente R, Wong GL, Castellanos M, Eslam M, Desai AP, Jeffrey GP, George J, Chalasani N, Adams LA

ABIDE: ein genaues Vorhersagemodell der Leberdekomensation bei Patienten mit nicht-alkoholischer Fettleber-bedingter Zirrhose

Die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) ist eine immer wichtigere Ursache für Leberzirrhose und Folgekomplikationen. In dieser Studie wurde retrospektiv ein Modell zur Vorhersage der Leberdekomensation bei Patienten mit NAFLD und Zirrhose entwickelt, validiert und mit derzeit verfügbaren Modellen verglichen. Ausgangsvariablen einer internationalen Kohorte von 299 Patienten mit histologisch bestätigter NAFLD mit kompensierter Zirrhose wurden untersucht, um ein Modell unter Verwendung konkurrierender multivariater Risikoregression und Akaike/Bayes-Informationskriterien zu konstruieren. Die Validierung wurde bei 244 Patienten mit histologisch bestätigter NAFLD-Zirrhose aus den USA durchgeführt. Die prognostische Genauigkeit wurde mit dem NAFLD-Fibrose-Score (NFS), Fibrose-4-Score (FIB-4), Model for End-Stage Liver Disease (MELD), Child-Turcotte-Pugh-Stadium (CTP) und Albumin-Bilirubin-Score (ALBI)-FIB-4-Score unter Verwendung der zeitabhängigen Fläche unter der Kurve (time-dependent area under the curve, tAUC)-Analyse verglichen. Während einer medianen Nachbeobachtungszeit von 5,6 Jahren (Bereich 2,4–14,1) und 5,4 Jahren (Bereich 1,5–13,8) trat bei 81 bzw. 132 Patienten in der Ableitungs- bzw. Validierungskohorte eine Leberdekomensation auf. In der Ableitungskohorte wurden unabhängige Prädiktoren für eine Leberdekomensation (Aspartataminotransferase/Alaninaminotransferase-Verhältnis, Bilirubin, International Normalized Ratio [INR], Typ-2-Diabetes und Ösophagusvarizen) im ABIDE-Modell kombiniert. Patienten mit

einem Score $\geq 4,1$ im Vergleich zu Patienten mit einem Score $< 4,1$ hatten ein höheres Dekompensationsrisiko (Sub-Hazard-Ratio [sHR] = 6,7; 95% Konfidenzintervall [CI]: 4,0–11,2; $p < 0,001$), eine höhere kumulative 5-Jahres-Inzidenz (37% vs. 6%, $p < 0,001$) und eine kürzere mittlere Dauer bis zur Dekompensation (3,8 vs. 6,7 Jahre, $p < 0,001$). Die Genauigkeit des ABIDE-Modells nach 5 Jahren war gut in der Ableitungs- (tAUC 0,80; 95% CI: 0,73–0,84) und der Validierungskohorte (tAUC 0,78; 95% CI: 0,74–0,81) und war signifikant genauer als der NFS (0,72), FIB-4 (0,74), MELD (0,69), CTP (0,72) und ALBI-FIB-4 (0,73) (alle $p < 0,001$).

Bei Patienten mit nicht-alkoholischer Fettlebererkrankung und kompensierter Zirrhose sagt ABIDE, ein prädiktives Modell basierend auf klinischen Routineparametern, eine zukünftige Leberdekomensation voraus.

Prof. Dr. L. Adams, The University of Western Australia Medical School (M503), QEII Medical Campus, Verdun Street, Nedlands, WA 6009, Australien, E-Mail: leon.adams@uwa.edu.au



ASH

J Hepatol. 2021;75(2):275–83

A notable proportion of liver transplant candidates with alcohol-related cirrhosis can be delisted because of clinical improvement

Pose E, Torrents A, Reverter E, Perez-Campuzano V, Campos-Varela I, Avitabile E, Gratacós-Ginès J, Castellote J, Castells L, Colmenero J, Tort J, Ginès P, Crespo G

Ein beachtlicher Anteil der Kandidaten für eine Lebertransplantation mit alkoholbedingter Zirrhose kann aufgrund einer klinischen Verbesserung entlistet werden

Inwieweit sich Patienten mit alkoholbedingter dekompensierter Zirrhose bis zur Rekompensation verbessern können, bleibt unklar. Ziel dieser Studie war es, die Wahrscheinlichkeit einer Genesung und Entlistung aufgrund einer Verbesserung bei Patienten mit alkoholbedingter dekompensierter Zirrhose auf der Warteliste (WL) für eine Lebertransplantation (LT) zu untersuchen. Es wurde eine registerbasierte, multizentrische, retrospektive Studie mit allen Patienten durchgeführt, die in Katalonien (Spanien) zwischen Januar 2007 und Dezember 2018 mit der Indikation Alkohol-, HCV-, Cholestase- oder nicht-alkoholische Steatohepatitis-assoziierte dekompensierte Zirrhose auf die LT-WL aufgenommen wurden. Eine Konkurrenzrisikoanalyse wurde verwendet, um Variablen zu untersuchen, die mit einer Entlistung aufgrund einer Verbesserung bei Patienten mit alkoholbedingter dekompensierter Zirrhose verbunden sind. Kriterien für die Entlistung nach Verbesserung waren nicht vordefiniert. Der klinische Verlauf bei Patienten nach der Entlistung wurden ebenfalls untersucht. 1001 Patienten wurden eingeschlossen, 420 (37%) mit alkoholbedingter dekompensierter Zirrhose. 36 Patienten (8,6%) mit alkoholbedingter dekompensierter Zirrhose wurden nach Besserung im Median 29 Monate nach Auf-

nahme auf die WL entlistet. Ein niedriger MELD (Model of End-stage Liver Disease)-Score, höhere Thrombozytenzahl und entweder weibliches Geschlecht oder geringere Körpergröße waren unabhängig mit einer Entlistung aufgrund der Verbesserung verbunden, während die Abstinenzzeit in der multivariaten Analyse keine statistische Signifikanz erreichte ($p = 0,055$). Fünf Jahre nach der Entlistung betrug die kumulative Wahrscheinlichkeit, frei von leberbedingtem Tod oder LT zu bleiben, 76%, ähnlich wie bei Patienten mit HCV-assoziierte dekompensierter Zirrhose, die nach Besserung entlistet wurden.

Ein signifikanter Anteil der Lebertransplantationskandidaten mit alkoholbedingter Zirrhose kann aufgrund einer klinischen Verbesserung entlistet werden; dies wird durch einen niedrigen MELD-Score und eine höhere Thrombozytenzahl bei Listung vorhergesagt. Frauen haben auch eine höhere Wahrscheinlichkeit, nach klinischer Besserung entlistet zu werden; teilweise ist dies durch einen reduzierten frühen Zugang zur Lebertransplantation aufgrund von Größendiskrepanzen bedingt. Eine frühzeitige Identifizierung von Patienten mit Verbesserungspotenzial kann unnötige Transplantationen vermeiden.

Dr. E. Pose oder Dr. G. Crespo, Liver Unit, Hospital Clínic de Barcelona, Villarroel 170, 08036 Barcelona, Spanien, E-Mail: epose@clinic.cat oder E-Mail: gcrespo@clinic.cat



Zirrhose

J Hepatol. 2021;75(3):582–8

Falls are common, morbid, and predictable in patients with cirrhosis

Tapper EB, Nikirk S, Parikh ND, Zhao L

Stürze sind bei Patienten mit Leberzirrhose häufig, krankhaft und vorhersehbar

Stürze sind eine verheerende Komplikation der Leberzirrhose. Das Sturzrisiko bei Patienten ohne hepatische Enzephalopathie (HE) ist unklar. Außerdem fehlen betriebsseitige Tools zur Vorhersage von Stürzen. Ziel dieser Studie war es daher, ein Vorhersagemodell für Stürze zu validieren und den Zusammenhang zwischen Stürzen und Mortalität zu bewerten. Hierzu wurden prospektiv 299 Patienten mit aktuell kompensierter Child-A-B-Zirrhose (70% Child-Pugh A) und portaler Hypertonie ohne vorherige HE zwischen Juli 2016 und August 2018 eingeschlossen. Die Patienten wurden über einen Median von 1003 Tagen (Interquartilenabstand, 640–1102) auf Stürze beobachtet, wobei das konkurrierende Sterbe- oder Transplantationsrisiko berücksichtigt wurde. Kandidaten für Sturzprädiktoren zu Studienbeginn waren vom Patienten berichtete Ereignisse (z. B. Short-Form-8 [SF-8]), körperliche Funktion (z. B. Stuhl-Stand-Zeit), Bluttests (z. B. Model of End-stage Liver Disease-Natrium [MELD-Na] und seine Komponenten), und kognitive Funktion (unter Verwendung von Hemmkontrolltests). Während der Nachbeobachtung erlitten 141 (47%) Patienten Stürze, 38 (13%) erlitten Verletzungen, 49 (16%) starben und 13 (4%) wurden transplantiert. Die media-

ne Zeit bis zu einem Sturz betrug 279 (Bereich 98–595) Tage. Die Gesamtwahrscheinlichkeit von Stürzen lag bei 28,8% nach 1 Jahr bzw. 50,2% nach 3 Jahren; die Wahrscheinlichkeit verletzender Stürze lag bei 9,1% bzw. 16,5%. Es wurde ein Vorhersagemodell für Stürze abgeleitet. Der Sturz-SSS-Score (vorherige Stürze, Stuhl-Stand-Zeit, Natrium und SF-8) hatte eine Fläche unter der Grenzwertoptimierungskurve (area under the receiver-operating characteristic curve, AUROC) für schädliche Stürze nach 6 und 12 Monaten von 0,79 und 0,81, während die AUROC von MELD-Na für beide 0,57 betrug. Adjustiert für das Baseline-Child-Pugh-Stadium, MELD-Na, Albuminspiegel, Behinderungsstatus und Komorbiditäten waren sowohl Stürze (Sub-Hazard-Ratio [sHR] = 2,76; 95% Konfidenzintervall [CI]: 1,46–5,24) als auch HE (sHR = 4,25; 95% CI: 2,15–8,41) stark und unabhängig mit der Sterblichkeit assoziiert.

Diese prospektive Studie mit Leberzirrhose-Patienten ohne Anamnese einer vorherigen hepatischen Enzephalopathie zeigt, dass Stürze häufig, krankhaft und vorhersehbar sind. Diese Daten unterstreichen sowohl den Wert einer Ausweitung des Screenings auf Patienten mit Zirrhose als auch das Potenzial für den Nutzen von Studien zu Interventionen, um das Sturzrisiko in dieser gefährdeten Bevölkerungsgruppe zu reduzieren.

E.B. Tapper, M.D., Associate Professor, Department of Internal Medicine, Division of Gastroenterology and Hepatology, University of Michigan, 3912 Taubman Center, 1500 East Medical Center Drive, Ann Arbor, MI 48109-5362, USA, E-Mail: etapper@umich.edu

J Hepatol. 2021;75(2):342–50

Bacterial infections in patients with acute variceal bleeding in the era of antibiotic prophylaxis

Martínez J, Hernández-Gea V, Rodríguez-de-Santiago E, Téllez L, Procopet B, Giráldez Á, Amitrano L, Villanueva C, Thabut D, Ibañez-Samaniego L, Silva-Junior G, Genescà J, Bureau C, Trebicka J, Bañares R, Krag A, Llop E, Laleman W, Palazon JM, Castellote J, Rodrigues S, Gluud LL, Noronha-Ferreira C, Cañete N, Rodríguez M, Ferlitsch A, Schwarzer R, Mundi JL, Gronbaek H, Hernández-Guerra M, Sassatelli R, Dell’Era A, Senzolo M, Abralde JG, Romero-Gomez M, Zipprich A, Casas M, Masnou H, Primignani M, Nevens F, Calleja JL, Jansen C, Robic MA, Conejo I, Catalina MV, Rudler M, Alvarado E, Perez-Campuzano V, Guardascione MA, Fischer P, Bosch J, García-Pagán JC, Albillos A; International Variceal Bleeding Observational Study Group and Baveno Cooperation

Bakterielle Infektionen bei Patienten mit akuter Varizenblutung im Zeitalter der Antibiotikaphylaxe

Eine Antibiotikaphylaxe reduziert das Infektionsrisiko und die Mortalität bei Patienten mit Leberzirrhose und akuter Varizenblutung (AVB). Diese Studie untersucht nun die Inzidenz und Risikofaktoren für bakterielle Infektionen während des Krankenhausaufenthalts bei Patienten mit einer AVB unter Antibiotikaphylaxe. Es wurde eine Post-hoc-Analyse anhand der Datenbank einer internationalen, multizentrischen Beobachtungsstudie

durchgeführt, die entwickelt worden war, um die Rolle von präemptiven transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts bei Patienten mit Zirrhose und AVB zu untersuchen. Es wurden Daten zu Patienten mit Zirrhose, die wegen einer AVB ins Krankenhaus eingeliefert worden waren (n = 2138), aus einer prospektiven Kohorte (Oktober 2013–Mai 2015) in 34 Überweisungszentren und einer retrospektiven Kohorte (Oktober 2011–September 2013) in 19 dieser Zentren gesammelt. Der primäre Endpunkt war das Auftreten einer bakteriellen Infektion während des Krankenhausaufenthalts. Insgesamt 1656 von 1770 Patienten (93,6%) erhielten eine Antibiotikaphylaxe; Cephalosporine der dritten Generation (76,2%) und Chinolone (19,0%) wurden am häufigsten verwendet. Von den Patienten, die eine Antibiotikaphylaxe erhielten, entwickelten 320 Patienten während des Krankenhausaufenthalts eine bakterielle Infektion. Atemwegsinfektionen machten 43,6% der Infektionen und 49,7% der infizierten Patienten aus und traten früh nach der stationären Aufnahme auf (Median 3 Tage, Interquartilenabstand [IQR], 1–6). In der multivariaten Analyse war eine Atemwegsinfektion unabhängig mit Child-Pugh C (Odds-Ratio [OR] = 3,1; 95% Konfidenzintervall [CI]: 1,4–6,7), Grad-III-IV-Enzephalopathie (OR = 2,8; 95% CI: 1,8–4,4), orotrachealer Intubation für die Endoskopie (OR = 2,6; 95% CI: 1,8–3,8) sowie der Anlage einer Magensonde (OR = 1,7; 95% CI: 1,2–2,4) oder Ösophagusballontamponade (OR = 2,4; 95% CI: 1,2–4,9) assoziiert.

Bakterielle Infektionen entwickeln sich trotz Antibiotikaphylaxe bei knapp einem Fünftel der Patienten mit akuter Varizenblutung. Atemwegsinfektionen treten am häufigsten auf, sind ein frühes Ereignis nach der stationären Aufnahme und sind mit fortgeschrittenem Leberversagen, schwerer hepatischer Enzephalopathie, orotrachealer Intubation für die Endoskopie sowie der Anlage einer Magensonde oder Ösophagusballontamponade assoziiert.

Prof. Dr. A. Albillos, Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, M-607, km. 9, 100, 28034 Madrid, Spanien, E-Mail: agustin.albillos@uah.es

COVID-19 in der Hepatologie

J Hepatol. 2021;75(2):435–8

Low immunogenicity to SARS-CoV-2 vaccination among liver transplant recipients

Rabinowich L, Grupper A, Baruch R, Ben-Yehoyada M, Halperin T, Turner D, Katchman E, Levi S, Hourli I, Lubezky N, Shibolet O, Katchman H

Geringe Impfantwort auf SARS-CoV-2-Impfung bei Lebertransplantierten

Zwei SARS-CoV-2-mRNA-Impfstoffe wurden zur Vorbeugung einer COVID-19-Infektion mit einer gemeldeten Impfstoffwirksamkeit von 95% zugelassen. Lebertransplantierte haben das Risiko eines geringeren Impfantworts und wurden nicht in die Zulassungsstudien aufgenommen. In der vorliegenden Studie wurden nun

die Immunogenität und die Sicherheit von Impfstoffen in dieser speziellen Population untersucht. Lebertransplantierte, die im Tel-Aviv Sourasky Medical Center behandelt wurden, und gesunde Freiwillige wurden 10–20 Tage nach dem Erhalt der zweiten Dosis des Pfizer-BioNTech BNT162b2 SARS-CoV-2-Impfstoffs auf SARS-CoV-2-Immunglobulin (Ig)G-Antikörper getestet, die gegen das Spike-Protein (S) und das Nukleokapsid-Protein (N) gerichtet waren. Informationen zu Nebenwirkungen von Impfstoffen und klinische Daten wurden von Patienten und aus Krankenakten gesammelt. 80 Lebertransplantierte wurden in die Studie eingeschlossen. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 60 Jahre und 30% waren weiblich. 25 gesunde Kontrollpersonen waren jünger (mittleres Alter 52,7 Jahre, $p = 0,013$) und überwiegend weiblich (68%, $p = 0,002$). Alle Teilnehmer waren negativ in der IgG-N-Proteinserologie, was darauf hindeutet, dass die Immunität nicht aus einer vorherigen COVID-19-Infektion resultierte. Alle Kontrollen waren positiv in der IgG-S-Proteinserologie. Die Immunogenität war bei Lebertransplantierten signifikant niedriger, mit positiver Serologie bei nur 47,5% der Patienten ($p < 0,001$). Auch der Antikörpertiter war in dieser Gruppe signifikant niedriger (Mittelwert 95,41 AU/ml vs. 200,5 AU/ml in den Kontrollen, $p < 0,001$). Prädiktoren für ein fehlendes Ansprechen bei Lebertransplantierten waren ein höheres Alter, eine niedrigere geschätzte glomeruläre Filtrationsrate und eine Behandlung mit hoch dosierten Steroiden und Mycophenolat-Mofetil. In keiner der Gruppen wurden schwerwiegende unerwünschte Ereignisse berichtet.

Lebertransplantierte entwickelten eine wesentlich geringere immunologische Reaktion auf den Pfizer-BioNTech SARS-CoV-2-mRNA-basierten Impfstoff. Zu den Faktoren, die die serologischen Antikörperreaktionen beeinflussen, gehören Alter, Nierenfunktions-einschränkungen und immunsuppressive Medikamente. Die Ergebnisse erfordern eine Neubewertung der Impfschemata in dieser Population.

Dr. L. Rabinowich, Tel-Aviv Sourasky Medical Center, 6 Weizmann Street, Tel-Aviv 6423906, Israel, E-Mail: lianer@tlvmc.gov.il

J Hepatol. 2021;75(2):439–41

Safety and immunogenicity of COVID-19 vaccination in patients with non-alcoholic fatty liver disease (CHES2101): A multicenter study

Wang J, Hou Z, Liu J, Gu Y, Wu Y, Chen Z, Ji J, Diao S, Qiu Y, Zou S, Zhang A, Zhang N, Wang F, Li X, Wang Y, Liu X, Lv C, Chen S, Liu D, Ji X, Liu C, Ren T, Sun J, Zhao Z, Wu F, Li F, Wang R, Yan Y, Zhang S, Ge G, Shao J, Yang S, Liu C, Huang Y, Xu D, Li X, Ai J, He Q, Zheng MH, Zhang L, Xie Q, Rockey DC, Fallowfield JA, Zhang W, Qi X

Sicherheit und Immunogenität der COVID-19-Impfung bei Patienten mit nicht-alkoholischer Fettlebererkrankung (CHES2101): eine multizentrische Studie

Die Entwicklung von COVID-19-Impfstoffen ist mit ermutigenden Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit voran-

gekommen. Bei der großen Population von Patienten mit nicht-alkoholischer Fettlebererkrankung (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) wurden Bedenken hinsichtlich des Ansprechens auf den SARS-CoV-2-Impfstoff geäußert. Diese Studie zielte darauf ab, die Sicherheit und Immunogenität der COVID-19-Impfung bei NAFLD zu untersuchen. Diese multizentrische Studie umfasste Patienten mit NAFLD ohne SARS-CoV-2-Infektion in der Anamnese. Alle Patienten wurden mit 2 Dosen inaktiviertem Impfstoff gegen SARS-CoV-2 geimpft. Der primäre Sicherheitsendpunkt war die Häufigkeit von Nebenwirkungen innerhalb von 7 Tagen nach jeder Injektion und die Gesamthäufigkeit von Nebenwirkungen innerhalb von 28 Tagen, und der primäre Endpunkt der Immunogenität war die neutralisierende Antikörperantwort mindestens 14 Tage nach der gesamten Impfung. Insgesamt wurden 381 Patienten mit vorbestehender NAFLD aus 11 ausgewiesenen Zentren in China eingeschlossen. Das mediane Alter betrug 39,0 Jahre (Interquartilenabstand [IQR], 33,0–48,0 Jahre) und 179 (47,0%) waren männlich. Der mediane BMI betrug 26,1 kg/m² (IQR, 23,8–28,1 kg/m²). Die Zahl der Nebenwirkungen innerhalb von 7 Tagen nach jeder Injektion und der Nebenwirkungen innerhalb von 28 Tagen betrug 95 (24,9%) bzw. 112 (29,4%). Die häufigsten Nebenwirkungen waren Schmerzen an der Injektionsstelle bei 70 (18,4%), gefolgt von Muskelschmerzen bei 21 (5,5%) und Kopfschmerzen bei 20 (5,2%). Alle Nebenwirkungen waren leicht und selbstlimitierend, und es wurden keine Nebenwirkungen vom Grad 3 registriert. Beachtlicherweise wurden bei 364 Patienten (95,5%) mit NAFLD neutralisierende Antikörper gegen SARS-CoV-2 nachgewiesen. Der Median des neutralisierenden Antikörpertiters betrug 32 (IQR, 8–64) und die neutralisierenden Antikörpertiter blieben erhalten.

Der inaktivierte COVID-19-Impfstoff scheint bei Patienten mit nicht-alkoholischer Fettlebererkrankung bei guter Immunogenität sicher zu sein.

Prof. Dr. X. Qi, CHES Center, Institute of Portal Hypertension, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China, E-Mail: qixiaolong@vip.163.com

oder

Prof. Dr. W. Zhang, Department of Infectious Disease, Huashan Hospital affiliated to Fudan University, 12 Wulumuqi Middle Road, Jing'an District, Shanghai, China, E-Mail: zhangwenhong@fudan.edu.cn

Kongresse 2022

14.-15. Januar 2022, Leipzig

Leipziger Seminar

E-Mail: veranstaltung@falkfoundation.org
www.falkfoundation.org

20.-22. Januar 2022, Las Vegas, NV, USA

2022 Crohn's & Colitis Congress

Transforming IBD Care

E-Mail: info@crohnscolitiscongress.org
www.crohnscolitiscongress.org

21.-22. Januar 2022, Frankfurt

IBD D-A-CH Kongress (hybrid)

E-Mail: office@ibd-dach.com
www.ibd-dach.com/contact.html

27.-28. Januar 2022, Mannheim

Symposium 227

Pathophysiology and Clinical Management of Alcoholic Liver Disease

E-Mail: veranstaltung@falkfoundation.org
www.falkfoundation.org

28.-29. Januar 2022, Mannheim

Jahrestagung 2022

38th Annual Meeting of the German Association for the Study of the Liver (GASL)

(38. Jahrestagung der Deutschen Arbeitsgemeinschaft zum Studium der Leber)
www.gasl.de

29. Januar 2022, Freiburg

Aktuelle Koloproktologie 2022

www.kolo-freiburg.de

29. Januar – 2. Februar 2022, Hintertux

Gastro Update 2022 Spezial

30. Gastroenterologie-Update-Seminar

E-Mail: info@med-update.com
www.med-update.com

2.-6. Februar 2022, Madonna Di Campiglio, Italien

Alpine Liver and Pancreatic Surgery Meeting

E-Mail: registration@alpshpbmeeting.org
www.alpshpbmeeting.org

3.-5. Februar 2022, Estoril, Portugal

Liver Cancer Summit 2022

E-Mail: summit.registration@easloffice.eu
www.easl.eu/event/liver-cancer-summit-2022/

5.-9. Februar 2022, Titisee

Falk Seminar

XIX. Gastroenterologie-Seminarwoche Titisee

E-Mail: veranstaltung@falkfoundation.org
www.falkfoundation.org

9.-11. Februar 2022, Antwerpen, Belgien

34th Belgian Week of Gastroenterology

E-Mail: info@bwge.be
www.bwge.be

10.-12. Februar 2022, Düsseldorf

24. Internationales Endoskopie Symposium (hybrid)

www.endo-duesseldorf.com

10.-12. Februar 2022, Lübeck

41. Jahrestagung des Deutschen Pankreasclubs (DPC) e.V.

E-Mail: info@dpc-conference.org
www.dpc-conference.org

16.-19. Februar 2022, Wien, Österreich

17th Congress of ECCO – European Crohn's and Colitis Organisation (hybrid)

E-Mail: ecco@ecco-ibd.eu
www.ecco-ibd.eu

21.-24. Februar 2022, Auckland, Neuseeland

Tripartite Colorectal Meeting (hybrid)

E-Mail: tripartite2022@theconferencecompany.com
www.tripartite2022.com

24.-25. Februar 2022, Brüssel, Belgien

Viral Hepatitis Elimination 2022

E-Mail: conference.registration@easloffice.eu
www.easl.eu/event/viral-hepatitis-elimination-2022/

25.-27. Februar 2022, Freising

29. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität 29th Annual Meeting of the German Society for Neurogastroenterology and Motility

E-Mail: info@neurogastro.de
www.neurogastro.de

3.-5. März 2022, Seoul, Südkorea

HBP Surgery Week 2022 and 56th Annual Congress of the Korean Association of HBP Surgery

E-Mail: hbpsurgery@khbps.org
www.khbps.org

18.-19. März 2022, Mainz

Gastro Update 2022 (hybrid)

www.gastro-update.com

25.-26. März 2022, Berlin

Gastro Update 2022 (hybrid)

E-Mail: info@med-update.com
www.med-update.com

30. März – 2. April 2022, New York, NY, USA

15th IHPBA World Congress

E-Mail: ihpba2022@lp-etc.com
www.ihpba2022.org

Impressum

Herausgeber



Falk Foundation e.V.

Leinenweberstr. 5
79108 Freiburg | Deutschland
www.falkfoundation.org

Falls Sie von uns künftig kein **Falk Gastro Review Journal** mehr erhalten wollen, können Sie dem weiteren Bezug telefonisch unter 07 61/1514-4 00, schriftlich oder per E-Mail unter datenschutz@falkfoundation.org widersprechen.

Erscheinungsweise: vierteljährlich (kostenlos)

Redaktion: Prof. Dr. Peter Hasselblatt, Leiter der Freiburger Darmambulanz und Prof. Dr. Christoph Neumann-Haefelin, Leiter des Gerok-Leberzentrums, Medizinische Universitätsklinik Freiburg, 79106 Freiburg

Vertrieb: Regio Pack, Egon Meyer, Schloßmattenstr. 29, 79268 Bötzingen

ISSN 1863-3218





WISSEN BEWEGT

**Falk Foundation – Wissenschaftlicher Dialog
für therapeutischen Fortschritt**

Gemeinsam mehr wissen. Gemeinsam mehr bewegen.

Falk Foundation e.V. | Leinenweberstr. 5 | 79108 Freiburg | Deutschland
www.falkfoundation.org | info@falkfoundation.org