

FALK GASTRO REVIEW JOURNAL



www.falkfoundation.org



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

DARM
Seite 13-26

PANKREAS
Seite 27-29

LEBER | GALLENWEGE
Seite 31-43

Zertifizierte Fortbildung
**IMPFSTRATEGIEN IN DER
HEPATO-/GASTROENTEROLOGIE:
GRUNDLAGEN, MECHANISMEN
UND INDIKATIONEN**
Seite 45-59

02
2022

Inhalt

	Editorial	2
	ÖSOPHAGUS MAGEN DUODENUM	3-11
	Falk Literatur aktuell	11
	DARM	13-26
	PANKREAS	27-29
	LEBER GALLENWEGE	31-43
	Falk Gastro-Kolleg Impfstrategien in der Hepato-/Gastroenterologie: Grundlagen, Mechanismen und Indikationen	45-59
	Kongresse 2022	60-61

Editorial

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

ganz herzlich möchten wir Sie zu dieser neuen Ausgabe des Falk Gastro Review Journals begrüßen!

Aufgrund der stetig wachsenden Prävalenz der schweren **Adipositas** und des metabolischen Syndroms besteht ein großer Bedarf an neuen Therapieansätzen zur Behandlung dieser Störungen. Ein potenzieller Ansatz hierfür ist **Cagrilintid**, ein Analogon des Pankreashormons Amylin, das Sättigungsgefühle auslöst. In einer Phase-II-Studie führte eine Therapie mit Cagrilintid bei Patienten mit Übergewicht oder Adipositas zu einer signifikanten Gewichtsabnahme und wurde gut vertragen (Lau et al., Seite 3). Als alternative endoskopische Therapie kommt unter anderem die Einlage eines **Magenballons** in Betracht. Dieser führt häufig aber nicht zu einer anhaltenden Gewichtsreduktion oder muss aufgrund von Beschwerden vorzeitig entfernt werden. Durch die Entwicklung eines Ballons, dessen Volumen im Verlauf verändert werden kann, könnten nun durch wiederholte **Anpassungen des Ballonvolumens** die Verträglichkeit und die langfristige Wirksamkeit dieser Therapie verbessert werden (Abu Dayyeh et al., Seite 3). In den letzten Jahren wurde die endoskopische Therapie der Achalasie durch Einführung der peroralen endoskopischen Myotomie (POEM) revolutioniert. Ein modifiziertes Verfahren am Pylorus (**G-POEM**) wird als endoskopische Therapieoption für Patienten mit refraktärer Gastroparese diskutiert. In einer prospektiven Studie hatte die G-POEM aber nur einen mäßigen langfristigen Therapieerfolg, weshalb zunächst untersucht werden sollte, welche Patientensubgruppen von diesem Eingriff profitieren könnten (Vosoughi et al., Seite 6).

Zur Behandlung von **chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED)** steht mit den Sphingosin-1-Phosphat (S1P)-Rezeptormodulatoren ein neuer Therapieansatz zur Verfügung. Der **S1P-Rezeptormodulator Ozanimod** führte in einer Phase-III-Studie an Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa wirksam zur Induktion und Erhaltung einer Remission (Sandborn et al., Seite 15). Obwohl Zusammenhänge zwischen Ernährung, Darmflora und der Aktivität von CED offensichtlich sind, gibt es bisher zumindest für Erwachsene wenig etablierte **ernährungsmedizinische Therapieansätze für CED**. In einer Pilotstudie war eine enterale **Morbus-Crohn-Exklusionsdiät** bei erwachsenen Biologika-naiven Patienten mit gering- bis mittelgradig aktivem M. Crohn erfolgreich zur Induktion und Erhaltung einer klinischen und endoskopischen Remission und eröffnet wichtige Perspektiven für weiterführende Studien zum Einsatz einer Ernährungstherapie bei CED (Yanai et al., Seite 20). Die Technik der **endoskopischen Submukosadissektion (ESD)** zur En-bloc-Resektion von malignen Frühläsionen wurde besonders in Asien entwickelt. Die Auswertung eines deutschen ESD-Registers ergab, dass durch diese Methode auch hierzulande hervorragende En-bloc-Resektionsraten erzielt werden können. Die kurativen Resektionsraten in dieser Kohortenstudie mit 1000 Eingriffen war aber mit 72,3% bescheiden. Die Ergebnisse und Komplikationsraten korrelierten wesentlich mit der Erfahrung am Zentrum (Fleischmann et al., Seite 22).

Die Einlage einer transgastralen oder perkutanen Drainage ist die Therapie der Wahl von **superinfizierten**

Walled-off-Nekrosen (WON) des Pankreas. Im klinischen Alltag stellt sich aber oft die Frage, wann der ideale Zeitpunkt für die Drainage einer superinfizierten Nekrose ist. In einer randomisierten Studie an Patienten mit superinfizierter Pankreasnekrose konnte nun gezeigt werden, dass eine frühzeitige Drainage innerhalb von 24 Stunden im Hinblick auf Mortalität und Komplikationen nicht besser abschnitt als eine verzögerte Drainage nach Ausbildung einer WON. Vielmehr benötigten Patienten nach verzögerter Drainageinlage weniger invasive Eingriffe (Boxhoorn et al., Seite 27).

Eine Proteaseinhibitor (PI)-basierte **Hepatitis-C-Therapie** ist aufgrund einer möglichen Leberdekomensation bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose kontraindiziert. Eine aktuelle Kohortenstudie legt jedoch nahe, dass PIs zwar mit einer erhöhten Rate an Transaminasenerhöhung > 200 U/l assoziiert sind, nicht jedoch mit einer schweren Leberfunktionsstörung oder Leberdekomensation (Torgersen et al., Seite 31). Weitere Studien sollten daher klären, ob Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose sicher mittels PI-basierter Therapieregime behandelt werden können. Dies würde unter anderem bei Therapieversagen auf eine nicht-PI-basierte Therapie neue Behandlungsoptionen eröffnen. Eine aktuelle, große prospektive Studie belegt den wichtigen Stellenwert des Fibrosegrads für die Prognose der **nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD)**: Die Fibrotestadien F3 und F4 sind mit einem deutlich erhöhten Risiko für leberbedingte Komplikationen (Varizenblutung, Aszites, Enzephalopathie, hepatozelluläres Karzinom) und der Gesamtmortalität verbunden (Sanyal et al., Seite 31). Eine aktuelle landesweite populationsbasierte Kohortenstudie aus Schweden zeigt, dass eine **Autoimmunhepatitis (AIH)** auch heute noch mit einem 2-fach erhöhten Sterberisiko verbunden ist. Hierzu tragen vor allem eine Zirrhose und eine portale Hypertonie schon bei der Diagnosestellung sowie ein Overlapsyndrom mit cholestatischen Lebererkrankungen bei (Sharma et al., Seite 37). Insgesamt verdeutlichen diese aktuellen Studien nochmals die Wichtigkeit einer frühen Diagnose sowohl von häufigen (NAFLD) als auch von seltenen (AIH) Lebererkrankungen.

Wir wünschen Ihnen eine anregende Lektüre. Bleiben Sie gesund!

Mit besten Grüßen

Ihre

Christoph Neumann-Haefelin P. Hasselblatt



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



ÖSOPHAGUS MAGEN DUODENUM

Ernährung und Adipositas

Lancet. 2021;398(10315):1965-73

Adjustable intragastric balloon for treatment of obesity: A multicenter, open-label, randomized clinical trial

Abu Dayyeh BK, Maselli DB, Rapaka B, Lavin T, Noar M, Hussan H, Chapman CG, Popov V, Jirapinyo P, Acosta A, Vargas EJ, Storm AC, Bazerbachi F, Ryou M, French M, Noria S, Molina D, Thompson CC

Verstellbarer Magenballon zur Behandlung der Adipositas: eine multizentrische, offene und randomisierte klinische Studie

Magenballons stellen eine die Anatomie des Gastrointestinaltrakts schonende minimalinvasive Therapie der Adipositas dar. Eine bessere individuelle Verträglichkeit und Haltbarkeit der Ballons könnten zu einer breiteren klinischen Akzeptanz für diese Therapie beitragen. Im Rahmen dieser Studie sollte die Sicherheit und Wirksamkeit eines verstellbaren Magenballons an Erwachsenen mit Adipositas untersucht werden. Hierfür wurden in diese prospektive, multizentrische, offene und randomisierte klinische Studie an 7 US-amerikanischen Standorten Erwachsene im Alter von 22–65 Jahren mit Adipositas eingeschlossen. Diese wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert und erhielten einen verstellbaren Magenballon mit Lebensstilmodifikation oder eine alleinige Lebensstilmodifikation (Kontrollarm) für 32 Wochen. Das Ballonvolumen könnte erhöht werden, um die Gewichtsabnahme zu steigern bzw. bei schlechter Verträglichkeit verringert werden. Die koprimären Endpunkte umfassten die mittlere prozentuale Gewichtsabnahme nach 32 Wochen sowie das Therapieansprechen (definiert als Gewichtsabnahme $\geq 5\%$). Zwischen August 2016 und Dezember 2018 wurden 288 Patienten eingeschlossen, von denen 187 (65%) einen Magenballon und 101 (35%) eine alleinige Lebensstilmodifikation erhielten. Die durchschnittliche Gewichtsabnahme betrug mit Magenballon und Lebensstilmodifikation nach 32 Wochen 15,0% (95% Konfidenzintervall [CI]: 13,9–16,1) bzw. im Kontrollarm 3,3% (95% CI: 2,0–4,6; $p < 0,0001$). Ein klinisches Ansprechen wurde bei 171 Patienten (92%) mit Magenballon beobachtet. Bei 145 Patienten (80%) erfolgten Anpassungen des Ballonvolumens aufgrund einer stagnierenden Gewichtsabnahme oder von Unverträglichkeiten. Eine Erhöhung des Volumens ermöglichte eine zusätzliche durchschnittliche Gewichtsabnahme von 5,2% (95% CI: 4,5–5,8). Durch Reduktion des Ballonvolumens konnten 21 Patienten (75%), die eine Volumenreduktion erhielten, die gesamte Therapiedauer absol-

vieren. Bei 31 Patienten (17%) musste der Ballon aufgrund einer Intoleranz vorzeitig entfernt werden. Unter Magenballon-Therapie wurden keine Mikronährstoffmängel beobachtet. Gerätebezogene schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden bei 7 Patienten (4%) beobachtet, Todesfälle traten nicht auf.

Ein verstellbarer Magenballon in Kombination mit einer Lebensstilmodifikation führte im Vergleich zu einer alleinigen Lebensstilmodifikation zu einer signifikanten Gewichtsabnahme, die auch 6 Monate nach Entfernung des Ballons anhielt. Aufgrund von Anpassungen des Ballonvolumens konnte individuell auf eine unzureichende Gewichtsabnahme bzw. Unverträglichkeiten reagiert werden.

Prof. Dr. B.K. Abu Dayyeh, Division of Gastroenterology and Hepatology, Mayo Clinic, 200 First Street SW, Rochester, MN 55905, USA, E-Mail: abudayyeh.barham@mayo.edu

Lancet. 2021;398(10317):2160-72

Once-weekly cagrilintide for weight management in people with overweight and obesity: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled and active-controlled, dose-finding phase 2 trial

Lau DCW, Erichsen L, Francisco AM, Satyrganova A, le Roux CW, McGowan B, Pedersen SD, Pietiläinen KH, Rubino D, Batterham RL

Einmal wöchentliche Therapie mit Cagrilintid zum Gewichtsmanagement bei Übergewicht und Adipositas: eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde und placebo-kontrollierte Phase-II-Studie

Amylin ist ein natürlich vorkommendes Pankreashormon, das ein Sättigungsgefühl auslöst. Derzeit werden lang wirksame Amylin-Analoga wie Cagrilintid zur Behandlung der Adipositas untersucht. Im Rahmen dieser Dosis-Wirkungsstudie wurde der Einfluss einer Behandlung mit Cagrilintid auf das Körpergewicht, die Therapiesicherheit und die Verträglichkeit untersucht. Hierfür wurde an 57 Zentren in 10 Ländern eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte sowie aktiv kontrollierte Phase-II-Studie durchgeführt. Die Patienten waren Erwachsene ohne Diabetes mellitus mit einem Body-Mass-Index (BMI) von mindestens 30 kg/m² oder einem BMI von mindestens 27 kg/m² und gleichzeitiger Hypertonie oder Dyslipidämie. Die Patienten wurden im Verhältnis 6:1 randomisiert und erhielten einmal pro Woche eine subkutane Injektion mit Cagrilintid (0,3 mg, 0,6 mg, 1,2 mg, 2,4 mg oder 4,5 mg) bzw. Liraglutid (3 mg) oder Placebo. Die Behandlungsdauer betrug 26 Wochen einschließlich einer Dosisescalationsphase von 6 Wochen und einer Nachbeobachtungszeit ohne aktive Therapie von 6 Wochen. Die Patienten und Studienärzte waren im Hinblick auf Studienmedikation oder Placebo verblindet, nicht aber im Hinblick auf die aktive Therapie. Primärer Endpunkt war die prozentuale Abnahme des BMI zwischen Studieneinschluss und Woche 26, die Auswertung erfolgte entweder unter Berücksichtigung aller Patienten mit vermuteter Therapieadhärenz bzw. aller Patienten. Zwischen März und

August 2019 wurden 706 Patienten für eine Therapie mit Cagrilintid in einer Dosis zwischen 0,3 und 4,5 mg randomisiert (100–102 pro Dosisgruppe), 99 Patienten erhielten 3 mg Liraglutid und 101 Placebo. Über alle Therapiearme hinweg wurde die Behandlung von 73 Patienten (10%) abgebrochen. Dies erfolgte bei 30 Patienten (4%) aufgrund von Nebenwirkungen und 29 Patienten (4%) beendeten ihre Teilnahme. Bei den Patienten mit mutmaßlicher Therapieadhärenz war die prozentuale Abnahme des BMI unter allen Cagrilintid-Dosierungen größer als unter Placebo (0,3–4,5 mg: 6,0–10,8%; 6,4–11,5 kg vs. 3,0%; 3,3 kg; Therapieeffekt 3,0–7,8%; $p < 0,001$). Die Gewichtsabnahme war unter einer Therapie mit 4,5 mg Cagrilintid ebenfalls größer als unter 3 mg Liraglutid (10,8%; 11,5 kg vs. 9,0%; 9,6 kg; Differenz von 1,8%; $p = 0,03$). Ähnliche Ergebnisse wurden unter Berücksichtigung aller eingeschlossenen Patienten beobachtet. Die häufigsten Nebenwirkungen waren gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Obstipation oder Durchfall und lokale Reaktionen an der Injektionsstelle. Es litten unter einer Behandlung mit 0,3–4,5 mg Cagrilintide mehr Patienten an gastrointestinalen Nebenwirkungen als unter Placebo (41–63% vs. 32%), am häufigsten trat Übelkeit auf (20–47% vs. 18%).

In dieser Phase-II-Studie führte eine Therapie mit dem Amylin-Analogen Cagrilintid – einem Pankreashormon, das Sättigungsgefühl auslöst – bei Patienten mit Übergewicht oder Adipositas zu einer signifikanten Gewichtsabnahme und wurde gut vertragen. Diese Ergebnisse unterstützen die weiterführende klinische Prüfung neuer hormoneller Präparate zum Gewichtsmanagement.

Prof. Dr. D.C.W. Lau, Julia McFarlane Diabetes Research Center and Libin Cardiovascular Institute of Alberta, University of Calgary Cumming School of Medicine, Calgary, AB T2N 4N1, Kanada, E-Mail: dcwlau@ucalgary.ca

Funktionelle Dyspepsie

Aliment Pharmacol Ther. 2021;54(11-12):1416–31

Prevalence, symptoms and risk factor profile of rumination syndrome and functional dyspepsia: A population-based study

Zand Irani M, Jones MP, Halland M, Herrick L, Choung RS, Saito Loftus YA, Walker MM, Murray JA, Talley NJ

Prävalenz, Symptome und Risikoprofil von Ruminationssyndrom und funktioneller Dyspepsie: eine bevölkerungsbasierte Studie

Das Ruminationssyndrom ist eine funktionelle gastro-duodenale Störung, die durch spontanes Aufstoßen und unwillkürliches Wiederkauen nach Nahrungsaufnahme gekennzeichnet ist. Neuere Erkenntnisse berichten über eine Subgruppe der Erkrankung mit eosinophiler Entzündung des Zwölffingerdarms, was auf eine gemeinsame Pathophysiologie mit der funktionellen Dyspepsie (FD) hindeutet. Ziel dieser populationsbasierten Studie war es, klinische Merkmale von Ruminationssyndrom und

FD zu erheben. Hierzu wurde in den Jahren 2017–2018 ein Fragebogen bezüglich gastrointestinaler Symptome, Ernährungsgewohnheiten und psychischer Symptome an 9835 Einwohner von Olmsted County (MN, USA) verschickt. Vordiagnosen wurden aus lokalen medizinischen Datenbanken übernommen. Die beiden Störungen wurden sowohl getrennt voneinander als auch in Form einer separaten Überlappungsgruppe analysiert; alle wurden mit einer Kontrollgruppe verglichen, die keine Diagnosekriterien der beiden Erkrankungen erfüllte. Die Prävalenz von Assoziationen sowie unabhängige Prädiktoren wurden durch logistische Regression bewertet. Die Prävalenz von Ruminationssyndrom und FD betrug 5,8% bzw. 7,1%; die Überlappung war 3,83-mal wahrscheinlicher als statistisch erwartet. Unabhängige Prädiktoren für das Ruminationssyndrom waren weibliches Geschlecht (Odds-Ratio [OR] = 1,79, 95% Konfidenzintervall [CI]: 1,21–2,63), Rauchen (OR = 1,89, 95% CI: 1,28–2,78), glutenfreie Diät (OR = 1,58, 95% CI: 1,14–2,19), allergische Rhinitis (OR = 1,45, 95% CI: 1,01–2,08) und Depression (OR = 1,10, 95% CI: 1,05–1,16). Weibliches Geschlecht, Depression, Weizenunverträglichkeit ohne Zöliakie, Migräne, Reizdarmsyndrom und somatische Symptome hingegen waren unabhängige Prädiktoren für das Vorliegen einer FD. Die therapeutische Wirksamkeit von fettarmer oder milchfreier Ernährung wurde bei beiden Erkrankungen in ähnlicher Weise berichtet ($\geq 54\%$; $p = 0,53$ bzw. $p = 1,00$). Bei vorbekannter rheumatoider Arthritis (OR = 3,93, 95% CI: 1,28–12,06) und Asthma (OR = 3,02, 95% CI: 1,44–6,34) bestand die stärkste unabhängige Assoziation mit überlappendem FD und Ruminationssyndrom.

Die Autoren schlussfolgern, dass sich das Ruminationssyndrom in Bezug auf das Risikofaktorprofil teilweise mit der funktionellen Dyspepsie überschneidet, was auf eine gemeinsame Pathophysiologie hindeuten könnte.

Prof. Dr. Dr. N.J. Talley, Faculty of Health and Medicine, University of Newcastle, New Lambton Heights, NSW 2305, Australien, E-Mail: nicholas.talley@newcastle.edu.au

Aliment Pharmacol Ther. 2021;54(8):1026–32

Randomized clinical trial: The effects of pregabalin versus placebo on functional dyspepsia

Kotikula I, Thinrunroj N, Pinyopornpanish K, Kijdamrongthum P, Leerapun A, Chitapanarux T, Thongsawat S, Praisontarangkul OA

Eine randomisierte klinische Studie: die Effekte von Pregabalin versus Placebo bei der funktionellen Dyspepsie

Zentrale Neuromodulatoren gehören derzeit zu den Therapieoptionen zur Behandlung der funktionellen Dyspepsie (FD). Pregabalin, ein Gabapentinoid, ist ein Neuromodulator, der die viszerale Überempfindlichkeit bei FD-Patienten möglicherweise verbessern könnte. Ziel der vorliegenden Studie war die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pregabalin zur Behandlung der FD. Die Autoren führten eine randomisierte, placebokontrollierte Studie mit FD-Patienten durch, die nicht auf Protonenpumpeninhibitoren (PPI) ansprachen. Die Patienten wurden randomisiert und erhielten 8 Wo-

chen lang entweder Pregabalin (75 mg täglich) oder Placebo. Der primäre Endpunkt war die Ansprechrate im Sinne einer angemessenen Linderung der Symptome. Die sekundären Endpunkte waren eine Verbesserung der Lebensqualität, Schmerzwerte in unterteilten Kategorien und das Sicherheitsprofil. Von 72 in die Studie eingeschlossenen Patienten erhielten 34 Pregabalin und 38 Placebo. Die selbst berichteten Linderungsraten in der Pregabalin- bzw. Placebogruppe betragen 70,6% bzw. 42,1% zu Woche 4 ($p = 0,02$) und 70,6% bzw. 44,7% zu Woche 8 ($p = 0,03$). Die Reduktion der globalen Symptome in der Pregabalin- bzw. Placebogruppe betrug $11,7 \pm 10,6$ bzw. $3,7 \pm 8,9$ Punkte zu Woche 4 ($p < 0,01$) und $15,1 \pm 12,2$ bzw. $8,0 \pm 10,2$ Punkte zu Woche 8 ($p = 0,01$). Pregabalin verbesserte die allgemeine Lebensqualität ($p = 0,03$). Die häufigste Nebenwirkung von Pregabalin war Schwindel, welcher bei 51,6% der Patienten auftrat.

Pregabalin führte zu einer signifikanten Linderung der dyspeptischen Symptome, insbesondere bei Patienten mit vorherrschenden epigastrischen Schmerzen.

Dr. N. Thinrungrroj, Department of Internal Medicine, Division of Gastroenterology, Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Chiang Mai 50200, Thailand, E-Mail: nithi.th@cmu.ac.th

Zöliakie und Glutenunverträglichkeit

Aliment Pharmacol Ther. 2021;54(10):1278–89

Clinical classification and long-term outcomes of seronegative celiac disease: A 20-year multicenter follow-up study

Schiepatti A, Rej A, Maimaris S, Cross SS, Porta P, Aziz I, Key T, Goodwin J, Therrien A, Yoosuf S, Leffler DA, Silvester JA, Klersy C, Biagi F, Sanders DS

Klinische Klassifikation und langfristige Verläufe von Patienten mit seronegativer Zöliakie: eine multizentrische Kohortenstudie über 20 Jahre

Die Diagnose und klinischen Verläufe von Patienten mit seronegativer Zöliakie sind nicht gut definiert. Über einen Zeitraum von 20 Jahren wurden daher in einer multizentrischen Kohortenstudie die klinischen Phänotypen und langfristigen Verläufe von Patienten mit seronegativer Zöliakie untersucht. Die Diagnose einer seronegativen Zöliakie wurde gestellt, wenn HLA-DQ2/DQ8-positive Patienten mit Zottenatrophie, negativen Anti-Endomysium-Antikörpern (EmA), Transglutaminase-Antikörpern (tTG) und deamidierten Gliadin-Antikörpern (DGP) eine klinische und histologische Besserung auf eine glutenfreie Diät (GFD) zeigten, ohne dass eine alternative Erklärung für die Zottenatrophie vorlag. Bei Patienten mit Immunglobulin (Ig)A-Mangel wurde eine seronegative Zöliakie diagnostiziert bei Vorliegen einer Zottenatrophie, positiven IgG-EmA, tTG und DGP sowie klinischem bzw. histologischem Ansprechen auf eine GFD. Von 227 Patienten mit ursprünglich diagnostizierter seronegativer Zöliakie wurde die Diagnose einer

echten seronegativen Zöliakie bei 84 Patienten bzw. 48 Patienten mit seronegativer Zöliakie und gleichzeitigem IgA-Mangel bestätigt und bei 55 Patienten ausgeschlossen. Aufgrund des Fehlens einer Duodenalbiopsie im Verlauf konnte die Diagnose bei 40 Patienten nicht gestellt werden. 2084 Patienten mit seropositiver Zöliakie dienten als Kontrollen. Patienten mit echter seronegativer Zöliakie hatten schwerere Symptome bei Diagnosestellung und ein höheres Risiko für Komplikationen im Vergleich zu Patienten mit seropositiver Zöliakie (Hazard-Ratio [HR] = 10,87; 95% Konfidenzintervall [CI]: 6,11–19,33; $p < 0,001$) sowie eine erhöhte Mortalität (HR = 2,18; 95% CI: 1,12–4,26; $p < 0,01$). Es wurden keine Unterschiede zwischen seronegativen Zöliakiepatienten mit bzw. ohne IgA-Mangel beobachtet. In einer multivariaten Auswertung waren das Alter bei Diagnosestellung, ein fehlendes Ansprechen auf eine GFD, das Vorliegen einer echten seronegativen Zöliakie, ein gleichzeitiger IgA-Mangel und das Vorliegen eines klassischen Krankheitsbildes mit dem Auftreten von Komplikationen assoziiert. Das Alter bei Diagnosestellung, Auftreten von Komplikationen und ein fehlendes Ansprechen auf eine GFD waren zudem Prädiktoren für die Mortalität.

Die Auswertung einer multizentrischen Kohortenstudie von Patienten mit seronegativer Zöliakie über einen Zeitraum von 20 Jahren belegt, dass diese Erkrankung im Vergleich zur „klassischen“ seropositiven Zöliakie mit einem aggressiveren Krankheitsverlauf und einer erhöhten Mortalität assoziiert ist. Dies sollte besonders berücksichtigt werden, wenn die Diagnosestellung der Zöliakie auf serologische Parameter reduziert wird.

Dr. A. Schiepatti, Istituti Clinici Scientifici Maugeri, IRCCS, Gastroenterology Unit of Pavia Institute, Via Salvatore Maugeri, 10, 27100 Pavia, Italien, E-Mail: annalisa.schiepatti01@universitadipavia.it

Lymphozytäre Gastritis

Aliment Pharmacol Ther. 2021;54(9):1170–8

Lymphocytic gastritis and its relationships with other gastrointestinal disorders

Genta RM, Singhal A, Turner KO, Sonnenberg A

Lymphozytäre Gastritis und ihre Assoziationen mit anderen gastrointestinalen Erkrankungen

Die lymphozytäre Gastritis (LyG) ist ein histopathologischer Befund von unbekannter klinischer Relevanz. Ziel dieser Studie war die Erforschung der klinischen Epidemiologie der LyG und ihrer Assoziationen mit einer Helicobacter-pylori-Infektion, einer Zöliakie und einer mikroskopischen Kolitis. In einer Querschnittsstudie wurden die demografischen, klinischen und histopathologischen Daten von Patienten mit und ohne LyG verglichen. Zwischen 2008 und 2020 wurden 1,5 Millionen Patienten mit endoskopischen Biopsien aus der gastroduodenalen Schleimhaut aus einer Datenbank extrahiert. LyG-Diagnosen wurden überprüft, um detaillierte Informationen über ihre topografische Verteilung im Magen zu sammeln. In einer großen Untergruppe von

400.000 Patienten lagen auch Gewebeproben aus dem Dickdarm vor. Von 1.481.336 Patienten hatten 341 eine LyG mit *H. pylori* und 2697 eine *H. pylori*-negative LyG (mit einer Gesamtprävalenz von 0,21%). Bei Patienten mit *H. pylori*-negativer LyG hatten 450 (17%) eine Korpus-prädominante LyG, 1068 eine Antrum-prädominante LyG (40%) und 1179 eine pangastrische LyG (44%). Eine LyG trat häufiger bei Männern und bei Personen im Alter von 50-70 Jahren auf. Es gab keine signifikanten ethnischen Unterschiede. Anämie, Durchfall und Gewichtsverlust traten bei Patienten mit LyG häufiger auf als bei Patienten ohne LyG. Bei 35% der Patienten war eine LyG mit einer Zöliakie und bei 19% der Patienten mit einer mikroskopischen Kolitis assoziiert. Bei allen 72 Patienten mit *H. pylori*-positiver LyG und bei 280 von 310 Patienten mit *H. pylori*-negativer LyG mit Folgebiopsien heilte die LyG innerhalb eines Jahres aus.

Die meisten Fälle einer lymphozytären Gastritis (LyG) stellen wohl eine selbstlimitierende Krankheitsentität dar, die häufig mit anderen gastrointestinalen Erkrankungen wie *Helicobacter-pylori*-Infektion, Zöliakie und mikroskopischer Kolitis assoziiert ist. Bei den meisten Patienten wird die LyG wahrscheinlich innerhalb eines Jahres nach Erstdiagnose ausheilen.

R.M. Genta, M.D., Inform Diagnostics, 6655 North MacArthur Blvd., Irving, TX 75039-2433, USA, E-Mail: rmgenta@gastropath.com

Achalasie und Motilitätsstörungen

Gut. 2022;71(1):25-33

Gastric peroral endoscopic myotomy (G-POEM) for refractory gastroparesis: Results from an international prospective trial

Vosoughi K, Ichkhanian Y, Benias P, Miller L, Aadam AA, Triggs JR, Law R, Hasler W, Bowers N, Chaves D, Ponte-Neto AM, Draganov P, Yang D, El Halabi M, Sanaei O, Brewer Gutierrez OI, Bulat RS, Pandolfino J, Khashab M

Perorale endoskopische Myotomie im Magen (G-POEM) zur Behandlung der refraktären Gastroparese: Ergebnisse einer internationalen prospektiven Studie

Obwohl die perorale endoskopische Myotomie des Magens (G-POEM) durch Spaltung des Pylorus eine Erfolg versprechende Therapieoption für Patienten mit refraktärer Gastroparese darstellt, ist die Evidenz für die Wirksamkeit dieses Therapieverfahrens immer noch begrenzt. Im Rahmen dieser Arbeit wurden die Wirksamkeit und Sicherheit einer G-POEM an unselektionierten Patienten mit refraktärer Gastroparese prospektiv erfasst. Hierfür wurden an 5 tertiären Zentren Patienten mit symptomatischer Gastroparese eingeschlossen, bei denen kein Ansprechen auf eine medikamentöse Therapie vorlag und bei denen eine verzögerte Magenentleerung bestätigt worden war. Primärer Endpunkt war der klinische Erfolg, der als Abnahme des Gastroparese-Symptomscores GCSI (Gastroparesis Cardinal Symptom Index)

in 2 Teilscores um $\geq 25\%$ nach 12 Monaten definiert war. Der GCSI-Score einschließlich der Unterscores, Nebenwirkungen und der SF-36-Fragebogen zur Lebensqualität wurden bei und vor der Therapie sowie nach 1, 3, 6 und 12 Monaten erhoben. Eine Untersuchung der Magenentleerung wurde vor der G-POEM sowie nach 3 Monaten durchgeführt. Von 80 eingeschlossenen Patienten komplettierten 75 Patienten (94%) die Nachbeobachtungsdauer von 12 Monaten. Der klinische Erfolg nach 12 Monaten betrug 56% (95% Konfidenzintervall [CI]: 44,8-66,7). Der GCSI-Score verbesserte sich durch die G-POEM nur leicht ($p < 0,05$). In einem Regressionsmodell waren ein GCSI-Score $> 2,6$ (Odds-Ratio [OR] = 3,23; $p = 0,04$) und eine Retention von mehr als 20% Mageninhalt nach 4 Stunden (OR = 3,65; $p = 0,03$) unabhängige Prädiktoren für ein klinisches Ansprechen auf die G-POEM nach 12 Monaten. Auch ein frühes Ansprechen auf die G-POEM nach 1 Monat korrelierte mit einem langfristig guten Ansprechen (OR = 8,75; $p < 0,001$). Es wurden nur bei 5 Patienten (6%) milde therapieassoziierte Nebenwirkungen des Eingriffs beobachtet.

In dieser prospektiven Studie war die perorale endoskopische Myotomie des Magens zur Behandlung einer refraktären Gastroparese zwar relativ sicher, hatte aber nur einen mäßigen Therapieerfolg. Daher sollte in weiterführenden Studien untersucht werden, welche Patientensubgruppen besonders von diesem Eingriff profitieren, und die Autoren warnen vor einer zu breiten Indikationsstellung.

M.A. Khashab, M.D., Professor of Medicine, Division of Gastroenterology and Hepatology, Johns Hopkins Hospital, Sheikh Zayed Bldg., 1800 Orleans Street, Suite 7125G, Baltimore, MD 21287, USA, E-Mail: mkhasha1@jhmi.edu

Endoscopy. 2021;53(10):1003-10

Management of patients after failed peroral endoscopic myotomy: A multicenter study

Ichkhanian Y, Assis D, Familiari P, Ujiki M, Su B, Khan SR, Pioche M, Draganov PV, Cho JY, Eleftheriadis N, Barret M, Haji A, Velanovich V, Tantau M, Marks JM, Bapaye A, Sedarat A, Albeniz E, Bechara R, Kumta NA, Costamagna G, Perbtani YB, Patel M, Sippey M, Korrapati SK, Jain R, Estremera F, El Zein MH, Brewer Gutierrez OI, Khashab MA

Behandlung von Patienten nach fehlgeschlagener peroraler endoskopischer Myotomie: eine multizentrische Studie

Die perorale endoskopische Myotomie (POEM) zur Behandlung der Achalasie hat sich für die meisten Patienten als Standard etabliert, allerdings gibt es keine dezidierte Empfehlung zur Behandlung von Therapieversagern. In dieser retrospektiven, internationalen multizentrischen Studie wurden verschiedene Behandlungsstrategien miteinander verglichen. Eingeschlossen wurden alle Patienten, die sich im Zeitraum von Januar 2012 bis November 2019 an einem der 16 tertiären Zentren einer POEM unterzogen hatten und bei denen anhaltende oder rezidivierende Symptome (Eckardt-Score > 3) aufgetreten

waren. Primärer Endpunkt war der Vergleich der klinischen Erfolgsraten (Eckardt-Score ≤ 3) zwischen verschiedenen Managementstrategien. Bei 99 Patienten (50 Männer [50,5%], mittleres Alter $51,4 \pm 16,2$ Jahre) trat während des Studienzeitraums ein klinisches Versagen auf, der mittlere Eckardt-Score betrug $5,4 \pm 0,3$. Insgesamt wurden 29 Patienten (32,2%) konservativ behandelt, wohingegen 70 (71%) eine erneute Behandlung erhielten (Re-POEM 33 [33%], pneumatische Dilatation 30 [30%] und laparoskopische Heller-Myotomie [LHM] 7 [7,1%]). Während einer medianen Nachbeobachtungszeit von 10 Monaten (Interquartilenabstand, 3–20 Monate) war der klinische Erfolg bei Patienten mit Re-POEM am höchsten (25/33 [76%]; mittlerer Eckardt-Score $2,1 \pm 2,1$), gefolgt von pneumatischer Dilatation (18/30 [60%]; Eckardt-Score $2,8 \pm 2,3$) und LHM (2/7 [29%]; Eckardt-Score $4 \pm 1,8$; $p = 0,12$). Bei 11 Patienten in der konservativen Gruppe (37,9%; mittlerer Eckardt-Score $4 \pm 1,8$) kam es ebenfalls zum klinischen Erfolg.

Diese retrospektive, multizentrische Studie bewertete verschiedene Behandlungsstrategien bei Therapieversagern nach peroraler endoskopischer Myotomie (POEM) und konnte zeigen, dass erneute POEM und pneumatische Dilatation einen akzeptablen klinischen Erfolg erzielen, bei gleichzeitig günstigem Sicherheitsprofil.

M.A. Khashab, M.D., Professor of Medicine, Division of Gastroenterology and Hepatology, Johns Hopkins Hospital, Sheikh Zayed Bldg., 1800 Orleans Street, Suite 7125G, Baltimore, MD 21287, USA, E-Mail: mkhasha1@jhmi.edu

Eosinophile Ösophagitis

Clin Gastroenterol Hepatol. 2021;19(12):2514–23.e2

Effectiveness and safety of high- vs. low-dose swallowed topical steroids for maintenance treatment of eosinophilic esophagitis: A multicenter observational study

Greuter T, Godat A, Ringel A, Almonte HS, Schupack D, Mendoza G, McCright-Gill T, Dellon ES, Hirano I, Alexander J, Chegade M, Safroneeva E, Busmann C, Biedermann L, Schreiner P, Schoepfer AM, Straumann A, Katzka DA

Wirksamkeit und Sicherheit von hoch bzw. niedrig dosierten topischen Steroiden zur Erhaltungstherapie bei eosinophiler Ösophagitis: eine multizentrische Beobachtungsstudie

Es gibt nur wenige Daten über die Wirksamkeit unterschiedlicher Dosierungen geschluckter topischer Kortikosteroide zur langfristigen Remissionserhaltung bei eosinophiler Ösophagitis (EoE). Im Rahmen dieser multizentrischen retrospektiven Kohortenstudie wurden die langfristige Wirksamkeit und Therapiesicherheit unterschiedlicher Kortikosteroid-Dosierungen bei Erwachsenen mit EoE nach Erreichen einer histologischen Remission untersucht. Die Studie wurde an 5 EoE-Schwerpunktzentren in den USA und der Schweiz durchgeführt. Die Daten von 82 EoE-Patienten in histo-

Ankündigung

KOLLOQUIEN ANLÄSSLICH DES 128. KONGRESSES DER DEUTSCHEN GESELLSCHAFT FÜR INNERE MEDIZIN E.V. (DGIM)



29. April – 1. Mai 2022, Wiesbaden

**33. Interdisziplinäres Kolloquium
Chronisch entzündliche Darmerkrankungen**
29. April 2022 (8:45–17:00 Uhr)

**16. Kolloquium
Koloproktologie für den Internisten**
29. April 2022 (17:15–20:00 Uhr)

**28. Kolloquium
Aktuelle Hepatologie 2022**
30. April 2022 (8:15–12:45 Uhr)

**11. Kolloquium
Endoskopie des Internisten**
30. April 2022 (13:30–18:00 Uhr)
1. Mai 2022 (9:00–13:00 Uhr)



Registrierung:
www.falkfoundation.org/de/veranstaltungen

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

logischer Remission und fortgesetzter Therapie mit topischen Kortikosteroiden sowie einer Therapieadhärenz von $\geq 75\%$ wurden ausgewertet (58 Männer; mittleres Alter bei Diagnose $37,2 \pm 14,4$ Jahre). Die Patienten wurden im Median über 2,2 Jahre (Interquartilenabstand [IQR], 1,0–3,8 Jahre) nachbeobachtet und die Ergebnisse von 217 endoskopischen Verlaufskontrollen ausgewertet. Primärer Endpunkt war die Zeit bis zu einem histologischen Rezidiv. Solch ein Rezidiv trat bei 67% der Patienten auf. Die Rezidivraten waren bei Patienten unter niedriger Dosierung ($\leq 0,5$ mg/Tag, $n = 58$) bzw. hoher Dosierung ($> 0,5$ mg/Tag, $n = 24$) vergleichbar und be-

trugen 72% bzw. 54%. Ein histologisches Rezidiv trat jedoch unter niedrig dosierter topischer Steroidtherapie signifikant früher auf (nach 1,0 vs. 1,8 Jahren, $p = 0,030$). Es gab unter beiden Dosierungen keine Unterschiede in Bezug auf die Häufigkeit und die Zeit bis zur Bildung von Strikturen. Eine Candidiasis des Ösophagus wurde bei 6% der Patienten beobachtet (5% unter niedriger bzw. 8% unter hoher Dosierung). Es wurden keine Fälle einer Dysplasie oder Schleimhautatrophie festgestellt.

Unter einer niedrig bzw. hoch dosierten Therapie mit oralen topischen Kortikosteroiden kam es in dieser retrospektiven Kohortenstudie an Patienten mit eosinophiler Ösophagitis in einer vergleichbaren Häufigkeit zu histologischen Rezidiven. Rezidive traten unter hoch dosierter Therapie aber später auf, ohne dass dadurch die Nebenwirkungen zunahmten. Daher könnten auch Dosierungen von mehr als 0,5 mg am Tag zur Erhaltungstherapie in Betracht gezogen werden, die Vorteile im Vergleich zu einer niedrig dosierten Therapie dürften aber gering sein.

Dr. T. Greuter, Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsspital Zürich, Rämistr. 100, 8091 Zürich, Schweiz, E-Mail: thomas.greuter@usz.ch

Barrett-Ösophagus, Ösophagus- und Magenkarzinom

Gut. 2021;70(11):2066-75

Association between proton-pump inhibitor use and gastric cancer: A population-based cohort study using 2 different types of nationwide databases in Korea

Seo SI, Park CH, You SC, Kim JY, Lee KJ, Kim J, Kim Y, Yoo JJ, Seo WW, Lee HS, Shin WG

Assoziation zwischen der Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren und Magenkarzinomen: eine populationsbasierte Kohortenstudie aus Korea

Bisher wurde eine mögliche Assoziation zwischen der Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren (PPI) und der Entstehung von Magenkarzinomen auch nach einer Eradikationstherapie von *Helicobacter pylori* nicht in Hochrisikogegenden für Magenkarzinome untersucht. In dieser Studie sollte daher die Assoziation zwischen einer PPI-Therapie und der Magenkarzinomentstehung in Korea erfasst werden. Hierfür wurden 2 populationsbasierte Versicherungsdatenbanken mit Patientendaten von 2002 bis 2013 ausgewertet und die Inzidenzraten für Magenkarzinome unter PPI-Therapie für ein Jahr bzw. neu begonnener PPI-Therapie bzw. anderen Medikamenten verglichen. Zudem wurde die Inzidenz von Magenkarzinomen nach stattgehabter *H. pylori*-Eradikation ausgewertet. Nach einem Propensity Score Matching wurden 11.741 Patienten mit bzw. ohne PPI-Therapie berücksichtigt. Während einer medianen Nachbeobachtungszeit von 4,3 Jahren war eine PPI-Therapie mit einem 2,37-fach erhöhten Risiko für die Entstehung von Magenkarzinomen assoziiert (PPI-Einnahme ≥ 30 Tage vs. ohne PPI-Einnahme: 118/51.813 Personenjahre vs.

40/49.729 Personenjahre; Hazard-Ratio [HR] = 2,37; 95% Konfidenzintervall [CI]: 1,56–3,68; $p = 0,001$). Die Inzidenzraten für Magenkarzinome zeigten zudem einen positiven Trend im Zusammenhang mit der Länge der PPI-Einnahme. Auch bei Patienten mit erfolgter *H. pylori*-Eradikation war eine fortgesetzte PPI-Einnahme über einen Zeitraum von mehr als 180 Tagen mit einem erhöhten Risiko für Magenkarzinome assoziiert (PPI-Einnahme ≥ 180 Tage vs. ohne PPI-Einnahme: 30/12.470 Personenjahre vs. 9/7814 Personenjahre; HR = 2,22; 95% CI: 1,05–4,67; $p = 0,036$).

In dieser landesweiten populationsbasierten Kohortenstudie aus Korea war eine Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren (PPI) mit einem 2,37-fach erhöhten Risiko für die Entstehung von Magenkarzinomen assoziiert. Dieses Risiko war unabhängig von einer ggf. durchgeführten Eradikationstherapie von *Helicobacter pylori*. Die Autoren folgern, dass in Ländern mit hoher Inzidenz die Indikation für eine langfristige PPI-Therapie besonders zurückhaltend gestellt werden sollte.

Prof. Dr. W.G. Shin, Department of Internal Medicine, Kangdong Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Seoul, Südkorea, E-Mail: sgun9139@gmail.com

Gut. 2022;71(1):16-24

Proton-pump inhibitors and risk of gastric cancer: Population-based cohort study

Abrahami D, Gibson McDonald E, Schnitzer ME, Barkun AN, Suissa S, Azoulay L

Protonenpumpenhemmer und Magenkrebsrisiko: eine bevölkerungsbasierte Kohortenstudie

Die Studie sollte klären, ob Neuanwender von Protonenpumpenhemmern (PPI) im Vergleich zu Neuanwendern von Histamin-2-Rezeptorantagonisten (H2RA) ein erhöhtes Risiko für Magenkrebs haben. Unter Verwendung des UK Clinical Practice Research Datalink führten die Autoren eine bevölkerungsbasierte Kohortenstudie mit einem aktiven Vergleichsdesign für neue Anwender von PPI durch. Vom 1. Januar 1990 bis 30. April 2018 wurden 973.281 neue Anwender von PPI und 193.306 neue Anwender von H2RA identifiziert. Cox proportionale Hazard-Modelle wurden verwendet, um Hazard-Ratios (HRs) und 95%-Konfidenzintervalle (CIs) für das Auftreten von Magenkrebs zu ermitteln und die Number Needed to Harm wurde mit der Kaplan-Meier-Methode bestimmt. Die Modelle wurden mit standardisierten Mortalitätsverhältnissen unter Verwendung von Jahreszeitspezifischen Neigungswerten gewichtet. Sekundäranalysen bewerteten Dauer und Dosis-Wirkungsbeziehungen. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 5,0 Jahren war die Anwendung von PPI mit einem um 45% erhöhten Magenkrebsrisiko im Vergleich zur Anwendung von H2RA verbunden (HR = 1,45, 95% CI: 1,06–1,98). Die Number Needed to Harm betrug 2121 bzw. 1191 für 5 bzw. 10 Jahre nach Behandlungsbeginn. Die HR nahmen mit der kumulativen Dauer, den kumulativen Omeprazol-Äquivalenten und der Zeit seit Behand-

lungsbeginn zu. Die Ergebnisse waren über mehrere Sensitivitätsanalysen hinweg konsistent.

Die Ergebnisse dieser großen bevölkerungsbasierten Kohortenstudie weisen darauf hin, dass die Anwendung von Protonenpumpenhemmern im Vergleich zur Anwendung von Histamin-2-Rezeptorantagonisten mit einem erhöhten Magenkrebsrisiko verbunden ist, obwohl das absolute Risiko gering bleibt.

Prof. Dr. L. Azoulay, Center for Clinical Epidemiology, Lady Davis Institute for Medical Research, Montreal, QC H3T 1E2, Kanada, E-Mail: laurent.azoulay@mcgill.ca

Gastroenterology. 2021;161(6):1878-86.e2

Parallel-group controlled trial of surgery versus chemoradiotherapy in patients with stage I esophageal squamous cell carcinoma

Kato K, Ito Y, Nozaki I, Daiko H, Kojima T, Yano M, Ueno M, Nakagawa S, Takagi M, Tsunoda S, Abe T, Nakamura T, Okada M, Toh Y, Shibuya Y, Yamamoto S, Katayama H, Nakamura K, Kitagawa Y; Japan Esophageal Oncology Group of the Japan Clinical Oncology Group

Operation oder Radiochemotherapie bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus im Stadium I

Die Operation ist eine Standardtherapie für Plattenepithelkarzinome des Ösophagus im Stadium T1bN0M0, alternativ kann aber auch eine Radiochemotherapie (RCT) erwogen werden. Im Rahmen dieser Studie sollte die Nichtunterlegenheit einer RCT im Vergleich zu einer Operation untersucht werden. Hierfür wurde eine nicht-randomisierte kontrollierte und prospektive Studie durchgeführt, in der Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus im Stadium T1bN0M0 entsprechend behandelt wurden. Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben. Die Operation bestand aus einer Ösophagektomie mit einer Lymphknotendissektion, während die RCT aus 2 Zyklen einer Therapie mit 5-Fluorouracil (700 mg/m²) an den Tagen 1-4 und Cisplatin (70 mg/m²) an Tag 1 alle 4 Wochen mit gleichzeitiger Bestrahlung (60 Gy) bestand. Zwischen Dezember 2006 und Februar 2013 wurden 368 Patienten eingeschlossen. Die Patientencharakteristika in den Gruppen mit Operation bzw. RCT waren wie folgt: medianes Alter 62 bzw. 65 Jahre; Männeranteil 82,8% bzw. 88,1%; und Anteil von Patienten mit einem Leistungsstatus von 0: 99,5% bzw. 98,1%. Das 5-Jahres-Überleben betrug nach Operation 86,5% und nach RCT 85,5% (angepasste Hazard-Ratio [HR] = 1,05; 95% Konfidenzintervall [CI]: 0,67-1,64). Das vollständige Therapieansprechen unter RCT betrug 87,3% (95% CI: 81,1-92,1). Das progressionsfreie Überleben nach 5 Jahren betrug nach Operation 81,7% bzw. nach RCT 71,6%. Unter der Therapie verstarben 2 Patienten nach Operation und kein Patient nach RCT.

In dieser vergleichenden Studie an 368 Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus im Stadium T1bN0M0 war eine Radiochemotherapie einer Operation in Bezug auf das Gesamtüberleben nicht unterlegen und kann daher als Behandlungsalternative in Betracht gezogen werden.

Dr. Dr. K. Kato, Department of Head and Neck Medical Oncology, National Cancer Center Hospital, 5-1-1, Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo, 104-0045, Japan, E-Mail: kenkato@ncc.go.jp

COVID-19

Gut. 2021;70(11):2096-104

Diet quality and risk and severity of COVID-19: A prospective cohort study

Merino J, Joshi AD, Nguyen LH, Leeming ER, Mazidi M, Drew DA, Gibson R, Graham MS, Lo CH, Capdevila J, Murray B, Hu C, Selvachandran S, Hammers A, Bhupathiraju SN, Sharma SV, Sudre C, Astley CM, Chavarro JE, Kwon S, Ma W, Menni C, Willett WC, Ourselin S, Steves CJ, Wolf J, Franks PW, Spector TD, Berry S, Chan AT

Einfluss der Ernährungsqualität auf das Risiko und den Schweregrad einer COVID-19-Erkrankung: eine prospektive Kohortenstudie

Stoffwechselerkrankungen und ungesunde Lebensstilfaktoren wurden mit einem erhöhten Risiko für COVID-19-Erkrankungen und schwere Krankheitsverläufe in Verbindung gebracht. Es fehlen aber Daten über den Einfluss der Ernährung. Im Rahmen dieser Studie sollten daher Zusammenhänge zwischen der Ernährungsqualität und dem Risiko für eine COVID-19-Erkrankung sowie den Schweregrad des Krankheitsverlaufs und die resultierenden Wechselwirkungen mit sozioökonomischer Deprivation untersucht werden. Es wurden Daten von 592.571 Teilnehmern einer Smartphone-basierten COVID-19-Studie ausgewertet, die Krankheitssymptome erfasste. Informationen über die Ernährung wurden für den Zeitraum vor der Pandemie mit einem kurzen Fragebogen zur Häufigkeit der Nahrungsaufnahme gesammelt und die Qualität der Ernährung mittels eines Scores für eine gesunde pflanzliche Diät mit Obst und Gemüse erfasst. Durch multivariable Regressionsanalysen wurde das Risiko an COVID-19 zu erkranken mit einem validierten Algorithmus für Krankheitssymptome und die Schwere der Erkrankung anhand der Dauer eines Krankenhausaufenthalts mit Sauerstoffgabe bestimmt. Während einer Nachbeobachtungszeit von 3.886.274 Personenmonaten wurden 31.815 COVID-19-Erkrankungen dokumentiert. Im Vergleich zu Personen im untersten Quartil des Scores für gesunde Ernährung war eine hohe Ernährungsqualität mit einem geringeren Risiko assoziiert an COVID-19 (Hazard-Ratio [HR] = 0,91; 95% Konfidenzintervall [CI]: 0,88-0,94) bzw. an einem schweren Krankheitsverlauf zu erkranken (HR = 0,59; 95% CI: 0,47-0,74). Die kombinierte Assoziation zwischen einer geringen Ernährungsqualität und sozialer Deprivation mit dem COVID-19-Risiko war höher als die Summe der Risiken dieser beiden Faktoren für sich betrachtet ($p_{\text{Interaktion}} = 0,005$). Die auf die Ernährung zurückgeführte Rate zusätzlicher Patienten mit COVID-19-Erkrankung betrug pro 10.000 Personen/Monat für das niedrigste vs. höchste Quartil des Ernährungsscores 22,5 (95% CI: 18,8-26,3) bei Personen, die in Gebieten mit geringer sozioökonomischer Deprivation leben, bzw. 40,8 (95% CI: 31,7-49,8) bei Personen, die in Gebieten mit hoher Deprivation leben.

Die Ergebnisse dieser Studie belegen, dass eine gesunde pflanzliche Ernährung mit einem geringeren Risiko für COVID-19-Erkrankungen sowie komplizierte Krankheitsverläufe assoziiert ist. Diese Assoziationen waren besonders in Gegenden mit hoher sozioökonomischer Deprivation nachweisbar.

A.T. Chan, M.D., Division of Gastroenterology, Department of Medicine, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, 55 Fruit Street, Boston, MA 02114, USA, E-Mail: achan@mgh.harvard.edu

Obere gastrointestinale Blutung

Clin Gastroenterol Hepatol. 2021;19(11):2315–23.e2

Randomized controlled trial of over-the-scope clip as initial treatment of severe non-variceal upper gastrointestinal bleeding

Jensen DM, Kovacs T, Ghassemi KA, Kaneshiro M, Gornbein J

Over-The-Scope-Clips als Erstlinientherapie bei Patienten mit schwerer nicht-variköser oberer gastrointestinaler Blutung: eine randomisierte kontrollierte Studie

In dieser Studie sollte die Wirksamkeit großer Over-The-Scope-Clips (OTSC) im Vergleich zu einer herkömmlichen endoskopischen Blutstillung im Rahmen der Erstlinientherapie bei schwerer nicht-variköser oberer gastrointestinaler Blutung untersucht werden. Hierfür wurden Patienten mit aktiv blutenden Ulzera oder Dieulafoy-Läsionen und deutlichen Stigmata einer Blutung (aktiv spritzende Blutung, sichtbarer Gefäßstumpf oder Blutgerinnsel) oder geringeren Blutungszeichen (Sickerblutung oder flache Veränderungen mit Nachweis eines arteriellen Blutflusses mithilfe einer Dopplersonde) an 2 amerikanischen Zentren randomisiert und erhielten entweder einen OTSC oder eine herkömmliche endoskopische Blutstillung mit Hämoclips oder multipolarer Elektrokoagulation. Die Patienten und weiterbehandelnden Ärzte/Pflegende waren verblindet und trafen alle weiteren Behandlungsentscheidungen nach der Randomisierung. Patienten mit Ulkus erhielten für 3 Tage intravenös hoch dosierte Protonenpumpeninhibitoren (PPIs) und dann für 27 Tage orale PPI. Die Krankheitsverläufe wurden prospektiv über einen Zeitraum von 30 Tagen erfasst. Es wurden 53 Patienten randomisiert, von denen 25 einen OTSC und 28 eine herkömmliche Blutstillung erhielten. Die klinischen Risikofaktoren waren in beiden Gruppen vergleichbar. Es zeigten sich jedoch signifikante Unterschiede in Bezug auf die Nachblutungsrate bei Patienten mit OTSC bzw. herkömmlicher Blutstillung (4% vs. 28,6%; $p = 0,017$; relatives Risiko = 0,10, 95% Konfidenzintervall [CI]: 0,01–0,91, Number Needed to Treat = 4). Es traten nach OTSC-Behandlung auch weniger schwere Komplikationen auf (0% vs. 14,3%), zudem mussten nach Randomisierung in den OTSC-Arm weniger Erythrozytenkonzentrate transfundiert werden (0,04 vs. 0,68). Alle Rezidivblutungen traten bei Patienten mit schweren Blutungsstigmata in der Indexendoskopie auf.

Eine Primärtherapie mit Over-The-Scope-Clips (OTSC) führte bei Patienten mit schwerer nicht-variköser oberer gastrointestinaler Blutung im Vergleich zu einer herkömmlichen Blutstillung zu signifikant weniger Nachblutungen und Komplikationen sowie einem geringeren Transfusionsbedarf. Von der OTSC-Therapie profitierten besonders Patienten mit Stigmata einer schweren Blutung in der Indexendoskopie.

D.M. Jensen, M.D., CURE: Digestive Diseases Research Core Center, Building 115, Room 318, VA Greater Los Angeles Healthcare System, 11301 Wilshire Boulevard, Los Angeles, CA 90073-1003, USA, E-Mail: djensen@mednet.ucla.edu

United European Gastroenterol J. 2021;9(9):1048–56

Over-the-scope clip versus transcatheter arterial embolization for refractory peptic ulcer bleeding – A propensity score-matched analysis

Kueller A, Mangold T, Bettinger D, Maruschke L, Wannhoff A, Caca K, Wedi E, Hosseini ASA, Kleemann T, Schulz T, Jung C, Thimme R, Schmidt A

Over-The-Scope-Clip im Vergleich zu arterieller Katheterembolisation bei refraktärer peptischer Ulkusblutung – eine Propensity-Score-Analyse

Die radiologisch gesteuerte arterielle Katheterembolisation (transcatheter arterial embolization, TAE) oder Operation gelten als Standardbehandlung von peptischen Ulkusblutungen (PUB), die endoskopisch nicht zu stillen sind. Over-The-Scope-Clips (OTSC) haben sich gegenüber der standardmäßigen endoskopischen Behandlung als überlegen erwiesen. Ziel dieser retrospektiven, multizentrischen Studie war der Vergleich der OTSC-Behandlung mit der TAE bei refraktärer PUB. Hierfür wurden 128 Patienten analysiert, die zwischen 2009 und 2019 in 4 akademischen Zentren mit OTSC ($n = 66$) oder TAE ($n = 62$) wegen einer refraktären PUB behandelt wurden. Primärer Endpunkt war der klinische Erfolg (Hämostase + keine Nachblutung innerhalb von 7 Tagen). Sekundäre Endpunkte waren unerwünschte Ereignisse, Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation und Mortalität. Das Propensity-Score-Matching wurde durchgeführt, um Unterschiede in den Ausgangscharakteristika auszugleichen. Die Patientencharakteristika waren in beiden Gruppen ähnlich, jedoch waren die Ulzera in der TAE-Gruppe größer und häufiger im Bulbus duodeni lokalisiert (85,5% vs. 65,2%; $p = 0,014$). Auch war der Anteil der Forrest-Ia-Blutungen höher (38,7% vs. 19,7%; $p = 0,018$). Der klinische Erfolg war in beiden Gruppen vergleichbar (74,2% vs. 59,7%; $p = 0,092$). Der Aufenthalt auf der Intensivstation war in der TAE-Gruppe signifikant länger (Mittelwert 8,0 vs. 4,7 Tage; $p = 0,002$). Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach erneuter Therapie (12,9% vs. 1,5%; $p = 0,042$) und die Krankenhausmortalität waren in der TAE-Gruppe signifikant höher (9,1% vs. 22,6%; Odds-Ratio = 2,92, 95% Konfidenzintervall: 1,04–8,16; $p = 0,05$). Auch nach dem Propensity-Score-Matching mit Angleichung der Basischarakteristika waren die gefundenen Unterschiede bezüglich des Aufenthalts auf der Intensivstation und der Krankenhausmortalität weiterhin signifikant.

In diesem erstmalig durchgeführten Vergleich zwischen der Over-The-Scope-Clip- und der Embolisationsbehandlung bei refraktärer peptischer Ulkusblutung zeigte sich bei vergleichbarer Erfolgsrate ein verlängerter Aufenthalt auf der Intensivstation und eine höhere Krankenhausmortalität bei arterieller Katheterembolisation.

Prof. Dr. A. Schmidt, Klinik für Innere Medizin II, Gastroenterologie, Hepatologie, Endokrinologie und Infektiologie, Universitätsklinikum Freiburg, Hugstetter Str. 55, 79106 Freiburg, E-Mail: arthur.schmidt@uniklinik-freiburg.de

Reflux

Clin Gastroenterol Hepatol. 2021;19(11):2284–92.e2

Incomplete response of gastroesophageal reflux symptoms poorly predicts erosive esophagitis or Barrett's esophagus

Rubenstein JH, Jiang L, Kurlander JE, Chen J, Metko V, Khodadost M, Nofz K, Raghunathan T

Ein unvollständiges Therapieansprechen von gastroösophagealen Refluxsymptomen ist ein schlechter Prädiktor für eine erosive Ösophagitis oder einen Barrett-Ösophagus

Viele Patienten mit Symptomen einer gastroösophagealen Refluxerkrankung (GERD), die nicht auf einen Protonenpumpeninhibitor (PPI) ansprechen, werden einer oberen Endoskopie unterzogen. Die Autoren dieser Studie stellten die Hypothese auf, dass ein unvollständiges Ansprechen auf eine PPI-Therapie nicht mit den aus der Endoskopie erhobenen pathologischen Befunden des Ösophagus assoziiert ist, dass aber andererseits eine psychische Belastung invers mit dem pathologischen Ergebnis assoziiert ist. Konsekutive Personen im Alter von 40–79 Jahren mit vorangegangenen Sodbrennen oder Aufstoßen wurden in die Studie eingeschlossen. Die logistische Regression wurde verwendet, um die Effekte eines unvollständigen Ansprechens von GERD-Symptomen und psychischer Belastung auf die Wahrscheinlichkeit abzuschätzen, eine erosive Ösophagitis oder einen Barrett-Ösophagus zu detektieren. Insgesamt 625 Patienten beendeten die Studie. Insgesamt 254 (66,8% der Patienten, die PPI einnahmen) hatten GERD-Symptome, die unvollständig auf einen PPI ansprechen, und 352 (56,3%) hatten eine schwere Somatisierungsstörung. Ein unvollständiges Ansprechen auf einen PPI war mit psychischer Belastung assoziiert ($p < 0,001$). Eine erosive Ösophagitis wurde bei 148 (23,7%) und ein Barrett-Ösophagus bei 58 (9,3%) Studienteilnehmern entdeckt. Es wurde konstatiert, dass ein unvollständiges Ansprechen auf einen PPI nicht mit diesen Pathologien in Zusammenhang steht (Odds-Ratio [OR] = 1,17; 95% Konfidenzintervall [CI]: 0,720–1,91). Im Gegensatz dazu war eine höhere psychische Belastung invers mit einer erosiven Ösophagitis oder einem Barrett-Ösophagus assoziiert (insbesondere höchste vs. niedrigste Terzile der Somatisierung: OR = 0,590; 95% CI: 0,365–0,952).

Patienten, die sich einer oberen Endoskopie unterziehen, haben häufig Symptome einer gastroösophagealen Refluxerkrankung (GERD), die unvollständig auf einen Protonenpumpeninhibitor ansprechen, und eine hohe Belastung durch eine Somatisierung. Ein unvollständiges Ansprechen der GERD-Symptome ist jedoch ein schlechter Prädiktor für eine endoskopische Pathologie und sollte nicht bei der Auswahl von Patienten für das Screening auf einen Barrett-Ösophagus herangezogen werden. Patienten mit hoher psychischer Belastung haben seltener eine Pathologie der Speiseröhre.

J.H. Rubenstein, M.D., Professor of Medicine, Veterans Affairs Medical Center 111-D, 2215 Fuller Road, Ann Arbor, MI 48105, USA, E-Mail: jhr@umich.edu

Falk Literatur aktuell

Neue und aktualisierte Broschüren

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

Poster

Eosinophile Ösophagitis (EoE)

A22 (DIN-A1-Format)

Therapie-Algorithmen

Morbus Crohn und Colitis ulcerosa

Nach den Leitlinien der DGVS und der ECCO

S7 (4 Seiten)

Therapie-Algorithmus

Autoimmunhepatitis

BU18 (4 Seiten)

Diagnostikbroschüre

Entzündliche Darmerkrankungen

Labordiagnostik

S43 (114 Seiten)

Diagnostikbroschüre

Leberwerte und Leberscores

Bedeutung, Interpretation, Algorithmen und Krankheitsspezifika

U46 (52 Seiten)



DARM

CED

Clin Gastroenterol Hepatol. 2021;19(11):2333-42

Diagnostic accuracy of fecal calprotectin concentration in evaluating therapeutic outcomes of patients with ulcerative colitis

Stevens TW, Gecse K, Turner JR, de Hertogh G, Rubin DT, D'Haens GR

Diagnostische Genauigkeit der fäkalen Calprotectin-Konzentration zur Beurteilung der Therapieergebnisse bei Patienten mit Colitis ulcerosa

Histologische Merkmale einer Entzündung („histologische Entzündung“) sind bei Patienten mit Colitis ulcerosa mit einem klinischen Rezidiv assoziiert. Die Konzentration von fäkalem Calprotectin (FC) kann verwendet werden, um Patienten mit Schleimhautentzündungen zu identifizieren. Das Ziel dieser Studie war es, die Genauigkeit von FC-Messungen bei der Identifizierung von Patienten mit histologischer Entzündung zu beurteilen und ein Modell zur Vorhersage der Therapieergebnisse zu entwickeln. Es erfolgte eine Post-hoc-Analyse von Daten aus einer Phase-IV-Studie zur Wirksamkeit von Multimatrix-Mesalazin bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Colitis ulcerosa (der MOMENTUM-Studie). Die Autoren erhielten klinische, endoskopische und histologische Daten aus Woche 8 (n = 639) und Woche 52 (n = 373) der Studie. Sie nutzten die sogenannte Fläche unter der ROC (receiver-operating characteristic)-Kurve (kurz AUROC), um die Genauigkeit und die optimalen Cut-off-Werte des FC bei der Identifizierung von Patienten mit unterschiedlichen therapeutischen Ergebnissen (klinische Remission, endoskopische Heilung, tiefe Remission oder histologische Remission) zu Woche 8 und Woche 52 zu bestimmen. Sie führten multivariable logistische Regressionsanalysen durch, um Faktoren zu identifizieren, die mit diesen Ergebnissen assoziiert waren. Die medianen FC-Konzentrationen waren bei Patienten, die die Ergebnisse einer klinischen Remission, endoskopischen Heilung, tiefen Remission oder histologischen Remission erreichten, niedriger als bei Patienten, die diese nicht erreichten. FC-Konzentrationen identifizierten Patienten mit endoskopischer Heilung und histologischer Remission mit AUROC-Werten von 0,77 und 0,76 in Woche 8 bzw. 0,79 und 0,80 in Woche 52. Die optimalen FC-Cut-off-Konzentrationen zur Identifizierung von Patienten mit histologischer Remission betrugen 75 µg/g in Woche 8 und 99 µg/g in Woche 52. In der Subpopulation mit einem Endoskopie-Score von

0 waren die medianen FC-Konzentrationen bei Patienten mit histologischer Remission in Woche 8 (30 vs. 140 µg/g; AUROC 0,72) und Woche 52 (21,5 vs. 134,5 µg/g; AUROC 0,71) niedriger als bei Patienten mit mikroskopischer Entzündung. Zu beiden Zeitpunkten betrug die optimale FC-Cut-off-Konzentration etwa 75 µg/g. Das endgültige Vorhersagemodell für eine histologische Remission in Woche 52 umfasste den endoskopischen Score in Woche 8, die FC-Konzentration in Woche 8 und die histologische Aktivität zu Studienbeginn und in Woche 8.

Eine Post-hoc-Analyse von Daten aus einer Phase-IV-Studie ergab, dass selbst bei Patienten mit vollständiger endoskopischer Heilung der Colitis ulcerosa die Konzentration von fäkalem Calprotectin (FC) verwendet werden kann, um Patienten mit anhaltender mikroskopischer Entzündung von Patienten mit histologischer Remission zu unterscheiden. Die optimale Cut-off-Konzentration von FC liegt zwischen 75 und 100 µg/g.

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

Gastroenterology. 2021;161(4):1156-67.e3

Histologic outcomes with vedolizumab versus adalimumab in ulcerative colitis: Results from an efficacy and safety study of vedolizumab intravenous compared to adalimumab subcutaneous in participants with ulcerative colitis (VARSITY)

Peyrin-Biroulet L, Loftus EV Jr, Colombel JF, Danese S, Rogers R, Bornstein JD, Chen J, Schreiber S, Sands BE, Lirio RA

Histologische Endpunkte bei Colitis ulcerosa unter Therapie mit Vedolizumab vs. Adalimumab: Ergebnisse der VARSITY-Studie

In der VARSITY (An Efficacy and Safety Study of Vedolizumab Intravenous [IV] Compared to Adalimumab Subcutaneous [SC] in Participants With Ulcerative Colitis)-Studie konnte gezeigt werden, dass es bei Patienten mit Colitis ulcerosa unter einer intravenösen Therapie mit Vedolizumab signifikant häufiger als unter subkutaner Adalimumab-Therapie zu einer klinischen Remission und endoskopischem Ansprechen kommt. Neben klinischen und endoskopischen Endpunkten wird zunehmend auch das histologische Ansprechen bzw. die histologische Remission als Prognosefaktor und Endpunkt klinischer Studien an Colitis-ulcerosa-Patienten untersucht. In dieser Studie wurden die histologischen Endpunkte der VARSITY-Studie ausgewertet. In dieser Studie erhielten die Patienten nach der herkömmlichen Induktionstherapie entweder eine Therapie mit 300 mg Vedolizumab intravenös alle 8 Wochen oder 40 mg Adalimumab subcutan alle 2 Wochen. In den Wochen 14 und 52 wurde die histologische Colitis-Aktivität mittels Geboes-Index und Robarts-Histopathologie-Index (RHI) gemessen. Eine histologische Remission war durch einen Geboes-Index < 2 oder RHI ≤ 2 definiert, eine minimale Krankheitsaktivität lag bei einem Geboes-Index ≤ 3,1 oder RHI ≤ 4 vor. Insgesamt wurden 769 Patienten ausgewertet,

von denen 383 Vedolizumab und 386 Adalimumab erhalten hatten. Die mittlere klinische und histologische Krankheitsaktivität war bei Studienbeginn vergleichbar. Unter Vedolizumab wurde zu Woche 14 signifikant häufiger eine histologische Remission erreicht als unter Adalimumab (Geboes-Index: 16,7% vs. 7,3%, Differenz 9,4%; 95% Konfidenzintervall [CI]: 4,9–13,9%; $p < 0,0001$; RHI: 25,6% vs. 16,1%, Differenz 9,5%; 95% CI: 3,8–15,2%; $p = 0,0011$). Auch zu Woche 52 wurde unter Vedolizumab häufiger eine histologische Remission erreicht als unter Adalimumab (Geboes-Index: 29,2% vs. 8,3%, Differenz 20,9%; 95% CI: 15,6–26,2%; $p < 0,0001$; RHI: 37,6% vs. 19,9%; Differenz 17,6%; 95% CI: 11,3–23,8%; $p < 0,0001$). Für eine minimale histologische Krankheitsaktivität wurden ähnliche Ergebnisse beobachtet. Die histologischen Ergebnisse waren im Allgemeinen besser bei Anti-TNF-naiven Patienten im Vergleich zu Patienten mit Anti-TNF-Versagen. Zu Woche 52 waren die Raten einer Mukosaheilung (zusammengesetzter Endpunkt aus histologischer plus endoskopischer Besserung) ebenfalls unter Vedolizumab besser als unter Adalimumab (Geboes-Index: 25,6% vs. 6,7%; RHI: 30,5% vs. 14,5%).

Histologische Endpunkte werden bei Colitis ulcerosa zunehmend als wichtige klinische und prognostische Endpunkte verwendet. Eine Auswertung der histologischen Endpunkte der VARSITY-Studie belegt, dass unter Vedolizumab signifikant häufiger eine histologische Remission, eine minimale histologische Krankheitsaktivität bzw. ein kombiniertes endoskopisch-histologisches Ansprechen erreicht werden konnte, als unter einer Adalimumab-Therapie.

Prof. Dr. L. Peyrin-Biroulet, Service Hépatogastro-Entérologie, CHRU Nancy Brabois, 5, allée du Morvan, 54500 Vandoeuvre-lès-Nancy, Frankreich, E-Mail: peyrinbiroulet@gmail.com

Clin Gastroenterol Hepatol. 2021;19(10):2112–20.e1

Tofacitinib for biologic-experienced hospitalized patients with acute severe ulcerative colitis: A retrospective case-control study

Berinstein JA, Sheehan JL, Dias M, Berinstein EM, Steiner CA, Johnson LA, Regal RE, Allen JI, Cushing KC, Stidham RW, Bishu S, Kinnucan JAR, Cohen-Mekelburg SA, Waljee AK, Higgins PDR

Tofacitinib für Biologika-behandelte hospitalisierte Patienten mit akuter schwerer Colitis ulcerosa: eine retrospektive Fallkontrollstudie

Trotz Rescue-Therapie benötigen mehr als 30% der Patienten mit akuter schwerer Colitis ulcerosa (ASCU) eine Kolektomie. Tofacitinib ist ein schnell wirksamer Janus-Kinase-Hemmer mit nachgewiesener Wirksamkeit bei Colitis ulcerosa. Tofacitinib kann bei Patienten mit ASCU zusätzliche Möglichkeiten zur Verhinderung einer Kolektomie bieten. Die retrospektive Fallkontrollstudie wurde durchgeführt, um die Wirksamkeit der Tofacitinib-Induktion bei Biologika-behandelten Patienten zu untersuchen, die mit ASCU aufgenommen wurden und intravenöse Kortikosteroide benötigten. Tofacitinib-Patienten wurden nach Geschlecht und Aufnahmezeitpunkt im Ver-

hältnis 1:3 den Kontrollen zugeordnet. Unter Verwendung der Cox-Regression, angepasst an den Schweregrad der Erkrankung, ermittelten die Autoren das 90-Tage-Risiko einer Kolektomie. Als sekundäre Endpunkte wurden Komplikationsraten und Steroidabhängigkeit untersucht. 40 Patienten, die Tofacitinib erhielten, wurden im Verhältnis 1:3 mit den Kontrollen verglichen ($n = 113$). Hier zeigte sich für Tofacitinib ein protektiver Effekt bezüglich einer Kolektomie (Hazard-Ratio [HR] = 0,28, 95% Konfidenzintervall [CI]: 0,10–0,81; $p = 0,018$). Bei Stratifizierung nach Behandlungsdosis waren 3-mal täglich 10 mg (HR = 0,11; 95% CI: 0,02–0,56; $p = 0,008$) protektiv, während 10 mg 2-mal täglich keinen signifikanten Schutz boten (HR = 0,66; 95% CI: 0,21–2,09; $p = 0,5$). Die Komplikationsrate und die Steroidabhängigkeit waren bei Tofacitinib und den Kontrollen ähnlich.

Tofacitinib mit gleichzeitiger intravenöser Gabe von Kortikosteroiden kann somit eine wirksame Induktionsstrategie bei Biologika-behandelten Patienten sein, die mit akuter schwerer Colitis ulcerosa ins Krankenhaus eingeliefert werden. Allerdings sind prospektive Studien erforderlich, um die Sicherheit, optimale Dosis, Einnahmehäufigkeit und Dauer von Tofacitinib bei akuter schwerer Colitis ulcerosa zu ermitteln.

J.A. Berinstein, M.D., Department of Internal Medicine, Division of Gastroenterology and Hepatology, Michigan Medicine, 1500 East Medical Center Drive, Ann Arbor, MI 48109, USA, E-Mail: jberinst@med.umich.edu

Gut. 2021;70(11):2076–84

The influence of proton-pump inhibitor therapy on the outcome of infliximab therapy in inflammatory bowel disease: A patient-level meta-analysis of randomized controlled studies

Lu TX, Dapas M, Lin E, Peters T, Sakuraba A

Einfluss einer Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren auf das Ansprechen auf eine Infliximab-Therapie bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen: eine Metaanalyse von Patientendaten aus randomisierten kontrollierten Studien

Bei der Behandlung von Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) ist der Einfluss von Begleitmedikationen auf das Ansprechen auf eine Infliximab-Therapie weitgehend unbekannt. Im Rahmen dieser Studie sollte daher untersucht werden, ob Protonenpumpeninhibitoren (PPI) bei CED-Patienten das Ansprechen auf eine Infliximab-Therapie beeinflussen. Hierfür wurden Daten von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer CED und Infliximab-Therapie auf individueller Patientenebene ausgewertet. Diese Daten wurden dem Yale Open Data Access Framework entnommen und es wurde eine multivariable bzw. Propensity-Score-Matching-Analyse durchgeführt. Als Endpunkte wurden die klinischen Remissionsraten zu Woche 30 bzw. Woche 54 und die Hospitalisierungsraten bei Patienten unter Infliximab-Therapie erfasst und getrennt nach einer etwaigen PPI-Therapie ausgewertet. In den

5 randomisierten kontrollierten Studien erhielten 147 bzw. 889 Patienten Infliximab mit bzw. ohne gleichzeitige PPI-Einnahme. Patienten mit einer PPI-Therapie waren älter, eher kaukasisch und erhielten seltener eine Therapie mit Immunmodulatoren. Patienten mit einer PPI-Therapie hatten aber in der multivariablen Auswertung eine signifikant geringere Wahrscheinlichkeit eine Remission in Woche 30 zu erreichen (Odds-Ratio = 0,45, $p < 0,001$). Unter Berücksichtigung des Propensity-Score-Matching und unterschiedlicher Patienteneigenschaften bei Studienbeginn betrugen die Remissionsraten 30% bzw. 49% in Woche 30 bei Patienten mit bzw. ohne PPI-Einnahme ($p < 0,001$). Bei einer getrennten Auswertung je nach Grunderkrankung blieben die Ergebnisse für Morbus Crohn statistisch signifikant, erreichten bei Patienten mit Colitis ulcerosa jedoch keine Signifikanz. Ähnliche Ergebnisse wurden für die Remissionsraten zu Woche 54 beobachtet. Patienten mit PPI-Therapie wurden zudem häufiger im Krankenhaus aufgenommen (15% vs. 8%, $p = 0,007$). Die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse wie Gastroenteritiden unterschied sich nicht zwischen den beiden Gruppen.

In dieser Metaanalyse und Auswertung von randomisierten kontrollierten Studien an Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) unter Infliximab-Therapie war die gleichzeitige Gabe von Protonenpumpeninhibitoren (PPI) kurz- und langfristig mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit assoziiert eine klinische Remission zu erreichen. Wechselwirkungen zwischen einer PPI-Therapie und dem Ansprechen auf Biologika sollten daher bei CED-Patienten künftig genauer untersucht werden.

A. Sakuraba, M.D., Ph.D., Associate Professor of Medicine, Inflammatory Bowel Disease Center, University of Chicago Medicine, 5841 S. Maryland Avenue, Chicago, IL 60637, USA,
E-Mail: asakurab@medicine.bsd.uchicago.edu

N Engl J Med. 2021;385(14):1280-91

Ozanimod as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis

Sandborn WJ, Feagan BG, D'Haens G, Wolf DC, Jovanovic I, Hanauer SB, Ghosh S, Petersen A, Hua SY, Lee JH, Charles L, Chitkara D, Usiskin K, Colombel JF, Laine L, Danese S; True North Study Group

Ozanimod zur Induktions- und Erhaltungstherapie bei Colitis ulcerosa

Ozanimod ist ein Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-modulator, der derzeit als Behandlungsoption für Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen untersucht wird. Im Rahmen dieser randomisierten doppelblinden und placebokontrollierten Phase-III-Studie wurde die Wirksamkeit von Ozanimod zur Remissionsinduktion und -erhaltung bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa untersucht. In einer ersten Studienkohorte erhielten die Patienten entweder Ozanimod in einer Dosierung von 1 mg/Tag oder Placebo, in einer zweiten Studienkohorte hingegen unverblindet Ozanimod. Patienten mit klinischem Ansprechen auf Ozanimod wurden nach 10 Wochen erneut

randomisiert und erhielten danach doppelblind Ozanimod oder Placebo bis Woche 52. Primärer Endpunkt beider Studien war der Anteil von Patienten mit klinischer Remission, die durch einen angepassten Mayo Score erfasst wurde. Die sekundären klinischen, endoskopischen und histologischen Endpunkte wurden mittels hierarchischer Analyse ausgewertet. Zur Remissionsinduktion wurden 645 Patienten in Kohorte 1 und 367 Patienten in Kohorte 2 eingeschlossen, von denen 457 Patienten auch in die Erhaltungsstudie übergingen. Eine klinische Remission wurde in beiden Induktionsstudien signifikant häufiger unter einer Ozanimod-Therapie als unter Placebo beobachtet (18,4% vs. 6,0%; $p < 0,001$). Auch bei den Patienten mit Ansprechen auf die Induktionstherapie waren die Remissionsraten unter einer Erhaltungstherapie mit Ozanimod signifikant höher als unter Placebo (37% vs. 18,5%; $p < 0,001$). Auch die Häufigkeit eines klinischen Ansprechens in der Induktionstherapie (47,8% vs. 25,9%; $p < 0,001$) bzw. Erhaltungstherapie war mit Ozanimod signifikant besser (60% vs. 41%; $p < 0,001$). Auch alle sekundären Endpunkte schnitten unter Ozanimod-Therapie besser ab als unter Placebo. Die Häufigkeit von Infekten war in der Induktionsphase vergleichbar, in der Erhaltungstherapie traten aber unter Ozanimod signifikant mehr Infekte auf. Die Rate schwerer Infektionen lag in beiden Studienarmen aber jeweils unter 2%. Unter Ozanimod wurden zudem häufiger erhöhte Serumtransaminasen beobachtet.

In dieser Phase-III-Studie an Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa war eine Therapie mit dem Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-modulator Ozanimod signifikant wirksamer als Placebo zur Remissionsinduktion und -erhaltung.

W.J. Sandborn, M.D., Professor of Medicine, Division of Gastroenterology, University of California San Diego, 9500 Gilman Drive, La Jolla, CA 92093-0956, USA,
E-Mail: wsandborn@ucsd.edu

Gastroenterology. 2021;161(6):1842-52.e10

Regular use of proton-pump inhibitors and the risk of inflammatory bowel disease: Pooled analysis of 3 prospective cohorts

Xia B, Yang M, Nguyen LH, He Q, Zhen J, Yu Y, Di M, Qin X, Lu K, Kuo ZC, He Y, Zhang C, Meng W, Yuan J

Regelmäßige Anwendung von Protonenpumpeninhibitoren und das Risiko einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung: gepoolte Analyse von 3 prospektiven Kohorten

Protonenpumpeninhibitoren (PPIs) haben einen großen Einfluss auf das Darmmikrobiom und die Immunfunktion, was theoretisch das Risiko einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung (CED) erhöhen kann. Ziel dieser Studie war es, die Assoziation zwischen der Verwendung von PPIs und der Entwicklung einer CED zu untersuchen. Hierzu wurden gepoolte Daten aus 3 Kohorten, der Nurses' Health Study (NHS, $n = 82.869$), der NHS II ($n = 95.141$) und der UK-Biobank ($n = 469.397$) verwendet. Eingeschlossen wurden Personen, die regelmäßig PPIs einnehmen und zu Studienbeginn weder an einer

CED noch an Krebs erkrankt waren. Mittels Cox-Regressionsanalyse wurden Hazard-Ratios (HRs) und 95%-Konfidenzintervalle (CIs) unter Anpassung an Lebensstilfaktoren, PPI-Indikationen, Komorbiditäten und andere Medikamente berechnet. In beiden NHS-Kohorten traten zusammen 271 Fälle einer CED (medianes Follow-up, 12 Jahre) und in der UK-Biobank 1419 Fälle (medianes Follow-up, 8,1 Jahre) auf. Sowohl für die gepoolten NHS-Kohorten als auch für die UK-Biobank zeigte die regelmäßige Anwendung von PPIs durchweg einen statistisch signifikanten Zusammenhang mit CED insgesamt, sowie jeweils für Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. Die kombinierte Analyse von allen 3 Kohorten zeigte, dass regelmäßige PPI-Anwender im Vergleich zu Nichtanwendern ein erhöhtes Risiko für CED hatten (HR = 1,42; 95% CI: 1,22–1,65; Number Needed to Harm, 3770; 95% CI: 3668–4369). Der direkte Vergleich mit H2-Rezeptor-Antagonisten zeigte auch hier ein höheres CED-Risiko bei PPI-Einnahme (HR = 1,38; 95% CI: 1,16–1,65).

In dieser Analyse an einer sehr großen Probandenzahl bestand bei regelmäßiger Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren (PPIs) ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung. Allerdings muss angemerkt werden, dass die absolute Risikoerhöhung gering war und die Mehrzahl der Patienten eine die PPI-Einnahme rechtfertigende Erkrankung hatte, deren Beeinflussung in dieser Studie keine Berücksichtigung fand.

Prof. Dr. C. Zhang, Center for Digestive Disease, The Seventh Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Shenzhen, Guangdong, 518107, China, E-Mail: zhchangh@mail.sysu.edu.cn

oder

Prof. Dr. W. Meng, Department of General Surgery, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu, 730000, China, E-Mail: mengwb@lzu.edu.cn

oder

Dr. J. Yuan, Clinical Research Center, The Seventh Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Shenzhen, Guangdong, 518107 China, E-Mail: yuanjq5@mail.sysu.edu.cn



Gastroenterology. 2021;161(6):1853–64.e10

PTG-100, an oral $\alpha 4\beta 7$ antagonist peptide: Preclinical development and phase 1 and 2a studies in ulcerative colitis

Sandborn WJ, Mattheakis LC, Modi NB, Pugatch D, Bressler B, Lee S, Bhandari R, Kanwar B, Shames R, D'Haens G, Schreiber S, Danese S, Feagan B, Pai RK, Liu DY, Gupta S

PTG-100, ein orales $\alpha 4\beta 7$ -Antagonist-Peptid: präklinische Entwicklung und Phase-I- und -IIa-Studien bei der Colitis ulcerosa

Orale Therapien, die auf das Integrin- $\alpha 4\beta 7$ fokussieren, können einzigartige Vorteile für die Behandlung von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen bieten. Die Autoren untersuchten das orale $\alpha 4\beta 7$ -Antagonist-

Peptid PTG-100 in präklinischen Modellen und generierten Daten zu Sicherheit, pharmakokinetischen/pharmakodynamischen Assoziationen und Wirksamkeit in einer Phase-IIa-Studie bei Patienten mit Colitis ulcerosa. In-vitro-Studien haben die Bindungseigenschaften von PTG-100 gemessen. In Studien mit Mäusen wurden Biomarker und Wirkstoffkonzentrationen in Blut und Gewebe gemessen. An der Phase-I-Studie nahmen gesunde Freiwillige teil. In der Phase-IIa-Studie wurden Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa randomisiert und erhielten entweder 12 Wochen lang einmal täglich PTG-100 (150, 300 oder 900 mg) oder Placebo. PTG-100 blockiert wirksam und selektiv $\alpha 4\beta 7$. Die orale Gabe von PTG-100 bei Mäusen zeigte ein hohes Maß an gezielter Bindung und Exposition in Darm-assoziierten lymphatischen Geweben. Bei gesunden Freiwilligen zeigte PTG-100 einen dosisabhängigen Anstieg im Blutplasma sowie der gezielten Bindung im Blut. Obwohl diese Phase-IIa-Studie den primären Endpunkt anfänglich nicht erreichte, zeigte eine verbundene nochmalige Nachprüfung von Endoskopievideos eine klinische Wirksamkeit in Verbindung mit einer histologischen Remission bei Arzneimitteldosen, die mit einer Rezeptorbelegung im peripheren Blut von weniger als 100% korrelierten.

PTG-100 zeigte bei Mäusen eine gezielte lokale Bindung an gastrointestinales Gewebe und eine Hemmung des Austauschs von Gedächtnis-T-Zellen. Die Substanz war in Phase-I- und -II-Studien sicher und gut verträglich. Phase-IIa-Daten stimmen mit dem biologischen und klinischen Ansprechen überein und zeigten eine Dosis-Wirkung, die ähnliche Aktivitäten in präklinischen Modellen und gesunden Personen widerspiegelt. Diese Daten legen nahe, dass die lokale Aktivität eines oralen $\alpha 4\beta 7$ -Integrin-Antagonisten im Darm – unabhängig von der vollständigen gezielten Bindung im Blut – für die Wirksamkeit und die Behandlung der Colitis ulcerosa wichtig ist.

S. Gupta, Ph.D., Protagonist Therapeutics, Inc., 7707 Gateway Boulevard, Suite 140, Newark, CA 94560-1160, USA, E-Mail: s.gupta@ptgx-inc.com



J Clin Gastroenterol. 2022;56(1):e20–6

High rates of mortality in geriatric patients admitted for inflammatory bowel disease management

Schwartz J, Stein DJ, Lipcsey M, Li B, Feuerstein JD

Hohe Sterblichkeitsraten bei geriatrischen Patienten, die zur Behandlung von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen stationär aufgenommen wurden

Die Herausforderungen bei der Versorgung älterer Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung (CED) werden mit der Altersstruktur der westlichen Welt zunehmen. Angesichts der Komplikationen eines Krankenhausaufenthalts wurde in der aktuellen Studie das Mortalitätsrisiko geriatrischer Patienten mit CED bei der Notwendigkeit einer stationären Aufnahme untersucht. Anhand eines US-amerikanischen Registers (National Inpatient Sample, NIS) wurden alle Patienten mit Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn eingeschlossen,

die zwischen 2016 und 2017 aufgrund der CED direkt oder wegen einer CED-bedingten Erkrankung stationär aufgenommen worden waren. Die Ergebnisse für Patienten über 65 Jahre wurden mit denen für Patienten unter 65 Jahren unter Verwendung einer multivariablen Regression verglichen. M. Crohn und Colitis ulcerosa wurden getrennt analysiert. Im Untersuchungszeitraum erfolgten schätzungsweise 162.800 Aufnahmen wegen eines M. Crohn und der damit verbundenen Komplikationen im Vergleich zu 96.450 Aufnahmen wegen einer Colitis ulcerosa. Geriatrische Patienten machten 30% der Colitis-ulcerosa- und 20% der M. Crohn-Aufnahmen aus. Nach Anpassung für Komorbiditäten, Aufnahmetyp, Krankenhausstyp, stationäre Operation und CED-Subtyp war der geriatrische Status mit einer höheren Mortalitäts-wahrscheinlichkeit für M. Crohn (Odds-Ratio [OR] = 3,47, 95% Konfidenzintervall [CI]: 2,72–4,44) und Colitis ulcerosa (OR = 2,75, 95% CI: 2,16–3,49) assoziiert. Die Todesursache war in allen Gruppen sowohl beim M. Crohn als auch bei der Colitis ulcerosa zu ungefähr 80% infektiöser Natur.

In dieser großen Registerstudie war ein Lebensalter von über 65 Jahren bei Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung sowohl bei Colitis ulcerosa als auch bei Morbus Crohn mit einer deutlich höheren Sterbewahrscheinlichkeit verbunden – auch nach Bereinigung um potenzielle Störfaktoren. Weitere Forschung ist erforderlich, um die Versorgung dieser wachsenden Patientenpopulation zu optimieren.

J.D. Feuerstein, M.D., Associate Professor, Department of Internal Medicine, Division of Gastroenterology, Beth Israel Deaconess Medical Center and Harvard Medical School, 110 Francis Street 8E, Boston, MA 02215, USA, E-Mail: jfeuerst@bidmc.harvard.edu

Gut. 2022;71(1):34–42

First-line treatment with infliximab versus conventional treatment in children with newly diagnosed moderate-to-severe Crohn's disease: An open-label multicenter randomized controlled trial

Jongsma MME, Aardoom MA, Cozijnsen MA, van Pieterse M, de Meij T, Groeneweg M, Norbruis OF, Wolters VM, van Wering HM, Hojsak I, Kolho KL, Hummel T, Stapelbroek J, van der Feen C, van Rheenen PF, van Wijk MP, Teklenburg-Roord STA, Schreurs MWJ, Rizopoulos D, Doukas M, Escher JC, Samsom JN, de Ridder L

Erstlinientherapie mit Infliximab oder konventionelle Therapie bei Kindern mit neu diagnostiziertem mittel- bis hochgradig aktivem Morbus Crohn: eine offene, randomisierte multizentrische Studie

Kinder mit neu diagnostiziertem mittel- bis hochgradig aktivem Morbus Crohn erhalten eine Therapie mit Infliximab bei unzureichender Wirkung einer Behandlung mit exklusiver enteraler Ernährung (EEN), Kortikosteroiden oder Immunmodulatoren. Im Rahmen dieser Studie sollte untersucht werden, ob eine Erstlinientherapie mit Infliximab zur Induktion bzw. Erhaltung einer Remission wirksamer ist als die oben genannte konventionelle The-

rapie. Hierfür wurde eine multizentrische unverblindete randomisierte und kontrollierte Studie an Kindern mit neu diagnostiziertem M. Crohn im Alter von 3–17 Jahren durchgeführt (gewichteter Aktivitätsindex wPCDAI > 40 Punkte). Die Patienten wurden in 2 Gruppen eingeteilt, die entweder 5 Infusionen Infliximab (jeweils 5 mg/kg Körpergewicht) nach 0, 2, 6, 14 und 22 Wochen oder aber eine konventionelle Therapie mit EEN oder oralem Prednisolon (1 mg/kg Körpergewicht, maximal 40 mg) erhielten. Primärer Endpunkt war die Häufigkeit einer klinischen Remission (wPCDAI < 12,5 Punkte) unter fortgesetzter Azathioprin-Therapie nach 52 Wochen ohne Notwendigkeit einer weiteren Therapieeskalation. Es wurden 100 Patienten in die Studie eingeschlossen, von denen 50 Infliximab und 50 eine konventionelle Therapie erhielten. Vier Patienten erhielten nicht die protokollgemäße Behandlung. Nach Woche 10 war der Anteil von Patienten mit klinischer bzw. endoskopischer Remission unter Infliximab signifikant höher als unter konventioneller Therapie (59% vs. 34%; $p = 0,021$ bzw. 59% vs. 17%; $p = 0,001$). Nach 52 Wochen war der Anteil der Patienten mit klinischer Remission zwischen beiden Gruppen nicht verschieden ($p = 0,421$). Allerdings waren 19 von 46 Patienten (41%) der Infliximab-Gruppe in klinischer Remission unter einer Azathioprin-Monotherapie ohne weitere Therapieeskalation im Vergleich zu 7 von 48 Patienten (15%) unter konventioneller Therapie ($p = 0,004$).

In dieser Studie an Kindern mit neu diagnostiziertem Morbus Crohn und mittel- bis hochgradiger Aktivität führte eine Erstlinientherapie mit Infliximab signifikant häufiger zu einer kurzfristigen klinischen und endoskopischen Remission als eine konventionelle Therapie. Zudem bestand bei Patienten mit Infliximab-Therapie eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine langfristige Remission nach 1 Jahr Monotherapie mit Azathioprin.

Dr. L. de Ridder, Pediatric Gastroenterology Department, Erasmus MC Sophia Children Hospital, 3000 CA Rotterdam, Niederlande, E-Mail: l.deridder@erasmusmc.nl

J Crohns Colitis. 2021;15(11):1799–806

Oral CBD-rich cannabis induces clinical but not endoscopic response in patients with Crohn's disease, a randomized controlled trial

Naftali T, Bar-Lev Schleider L, Almog S, Meiri D, Konikoff FM

Eine Therapie mit oral verabreichtem CBD-reichem Cannabis führt bei Patienten mit Morbus Crohn zu einem klinischen, nicht aber endoskopischen Ansprechen: eine randomisierte kontrollierte Studie

Obwohl es mehrere Berichte darüber gibt, dass medizinisches Cannabis die Beschwerden eines Morbus Crohn lindern kann, existieren bisher keine kontrollierten Studien zur Wirkung von Cannabis bei dieser Erkrankung. Im Rahmen dieser Studie sollte die Wirksamkeit einer Therapie mit Cannabidiol (CBD)-reichem Cannabisöl zur Remissionsinduktion von M. Crohn untersucht werden. Hierfür wurde eine monozentrische randomisierte und

placebokontrollierte Studie durchgeführt, in der die Patienten entweder Cannabisöl mit 160/40 mg/ml CBD/Tetrahydrocannabinol (THC) oder Placebo über 8 Wochen erhielten. Als Endpunkte wurden Parameter für die Krankheitsaktivität wie der CDAI (Crohn's Disease Activity Index) oder der endoskopische Aktivitätsscore SES-CD (Simple Endoscopic Score for CD) vor bzw. nach der Behandlung bestimmt. In einer Untergruppe von Patienten wurden zudem Blutproben gesammelt und die CBD- und THC-Plasmakonzentrationen bestimmt. Es wurden 56 Patienten (30 Männer; 54%) in die Studie eingeschlossen, das Alter betrug $34,5 \pm 11$ Jahre, 30 erhielten Cannabis und 26 erhielten Placebo. Der CDAI vor Studieneinschluss bzw. nach 8 Wochen einer Therapie mit Cannabis betrug 282 (Interquartilenabstand [IQR], 243–342) bzw. 166 (IQR, 82–226) und mit Placebo 264 (IQR, 234–320) bzw. 237 (IQR, 121–271; $p < 0,05$). Der mediane Score für die Lebensqualität veränderte sich von 74 in beiden Gruppen auf 91 (IQR, 85–102) unter Cannabis bzw. auf 75 (IQR, 69–88; $p = 0,004$) unter Placebo. Der SES-CD betrug bei Studieneinschluss unter Cannabis bzw. Placebo 10 (IQR, 7–14) bzw. 11 (IQR, 7–14) und veränderte sich unter der 8-wöchigen Therapie auf 7 (IQR, 4–14) bzw. 8 (IQR, 4–12; $p = 0,75$). Auch Labormarker für Entzündung wie die Serumkonzentrationen des C-reaktiven Proteins oder des Calprotectins im Stuhl veränderten sich nicht signifikant unter der Cannabis-Therapie. Das Cannabisöl wurde gut resorbiert.

Eine 8-wöchige Therapie mit Cannabidiol-reichem Cannabis führte bei Patienten mit Morbus Crohn zu einer signifikanten Besserung der subjektiv empfundenen Beschwerden und der Lebensqualität, nicht aber der endoskopischen oder laborchemischen Entzündungsaktivität.

Dr. T. Naftali, Department of Gastroenterology and Hepatology, Meir Hospital, 59 Tchernichovsky Street, Kfar Saba, 4428164, Israel,
E-Mail: timna.naftali@cclalit.org.il

J Crohns Colitis. 2021;15(11):1824–36

Association between inflammatory bowel disease and psychiatric morbidity and suicide: A Swedish nationwide population-based cohort study with sibling comparisons

Ludvigsson JF, Olén O, Larsson H, Halfvarson J, Almqvist C, Lichtenstein P, Butwicka A

Zusammenhang zwischen chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, psychiatrischer Morbidität und Selbstmord: eine schwedische landesweite bevölkerungsbasierte Kohortenstudie mit Geschwistervergleichen

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) sind mit psychiatrischer Morbidität verbunden, aber nur wenige Studien haben Vergleichsgruppen in der Allgemeinbevölkerung untersucht. Ziel der Studie war es, das Risiko von psychiatrischer Morbidität und Suizid bei CED-Patienten im Erwachsenenalter zu untersuchen. Die Autoren verwendeten eine landesweite bevölkerungsbasierte Kohortenstudie in Schweden (1973–2013) und

untersuchten das Risiko für psychiatrische Störungen und Suizid bei 69.865 CED-Patienten im Erwachsenenalter (Colitis ulcerosa: $n = 43.557$; Morbus Crohn: $n = 21.245$; und nicht klassifizierte CED: $n = 5063$) im Vergleich zu 3.472.913 Referenzen in der allgemeinen Bevölkerung und 66.292 Geschwistern. Während einer medianen Beobachtungszeit von 11 Jahren kam es bei 7465 (10,7%) der Patienten mit CED zur Erstmanifestation einer psychiatrischen Erkrankung (Inzidenzrate [IR]/1000 Personenjahre = 8,4) verglichen mit 306.911 Fällen (9,9%) in der Allgemeinbevölkerung (IR = 6,6), was zu einer zusätzlichen psychiatrischen Morbidität von 1,8 pro 100 Patienten, die über 10 Jahre nachbeobachtet wurden und einer Hazard-Ratio (HR) von 1,3 (95% Konfidenzintervall [CI]: 1,2–1,3) führte. Das höchste Risiko einer psychiatrischen Gesamtmorbidität wurde im ersten Jahr nach der CED-Diagnose (HR = 1,4, 95% CI: 1,2–1,6) und bei Patienten mit extraintestinalen Manifestationen (HR = 1,6, 95% CI: 1,5–1,7) beobachtet. Eine psychiatrische Krankheit war bei allen CED-Subtypen häufiger (HR = 1,3–1,5). Ein erhöhtes Risiko für Suizidversuche wurde bei allen CED-Subtypen beobachtet (HR = 1,2–1,4), während vollendeter Suizid explizit mit Morbus Crohn (HR = 1,5) sowie einer Erstdiagnose der CED im Alter von über 60 Jahren assoziiert war (HR = 1,7).

Die Studie konnte zeigen, dass eine chronisch entzündliche Darmerkrankung (CED) im Erwachsenenalter mit einem erhöhten Risiko für psychiatrische Störungen und Suizidversuche verbunden ist. Bei Patienten mit CED sollte daher aus Sicht der Autoren eine psychologische Vorstellung erfolgen, insbesondere bei Patienten mit extraintestinalen Manifestationen und älteren Patienten. Diese sollte innerhalb des ersten Jahres nach der CED-Diagnose erfolgen.

Dr. A. Butwicka, Assistant Professor, Department of Medical Epidemiology and Biostatistics, Karolinska Institutet, 171 77 Stockholm, Schweden,
E-Mail: agnieszka.butwicka@ki.se

J Crohns Colitis. 2021;15(11):1885–97

Histopathological features in colonic biopsies at diagnosis predict long-term disease course in patients with Crohn's disease

Rezazadeh Ardabili A, Goudkade D, Wintjens D, Romberg-Camps M, Winkens B, Pierik M, Grabsch HI, Jonkers D

Histopathologische Merkmale von Kolonbiopsien zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sagen den langfristigen Krankheitsverlauf bei Patienten mit Morbus Crohn voraus

Ein Morbus Crohn zeichnet sich durch einen heterogenen Krankheitsverlauf aus. Klinische, serologische oder genetische Marker zum Zeitpunkt der Diagnosestellung können den weiteren Krankheitsverlauf nicht so suffizient vorhersagen, als dass wesentliche Therapieentscheidungen beeinflusst würden. Ziel der aktuellen Studie war es, den zusätzlichen prädiktiven Wert histopathologischer Merkmale zu untersuchen, um zwischen einem langfristig leichten und schweren Krankheitsver-

lauf zu unterscheiden. Hierzu wurden Biopsien von therapienaiven Morbus-Crohn-Patienten mit leichten oder schweren Krankheitsverläufen in den ersten 10 Jahren nach Diagnosestellung anhand eines spezifischen Protokolls mit 15 histopathologischen Merkmalen überprüft. Multivariable logistische Regressionsmodelle wurden erstellt, um Vorhersagemerkmale zu identifizieren und Receiver-Operating Characteristic (ROC)-Kurven zu berechnen. Die Modelle wurden intern mit Optimismus-korrigiertem Bootstrapping validiert. Insgesamt wurden 817 Biopsien von 137 Patienten (64 leichte, 73 schwere Fälle) in die Studie eingeschlossen. Anhand der klinischen Basischarakteristika konnte der Krankheitsverlauf nur mäßig vorhergesagt werden (Area Under the Receiver-Operating Characteristic Curve [AUROC], 0,738 [Optimismus 0,018], 95% Konfidenzintervall [CI]: 0,65–0,83, Sensitivität 83,6%, Spezifität 53,1%). Die Zunahme histopathologischer Merkmale (in Kolonbiopsien wurde eine Kombination aus 1) basaler Plasmazytose, 2) schwerer Lymphozyteninfiltration in der Lamina propria, 3) Panethzell-Metaplasie und 4) Abwesenheit von Ulzera identifiziert) führte zu einer signifikant besseren Vorhersage eines schweren Verlaufs (AUROC, 0,883 [Optimismus 0,033], 95% CI: 0,82–0,94, Sensitivität 80,4%, Spezifität 84,2%).

Diese Studie zeigt erstmals den additiven prädiktiven Wert histopathologischer Merkmale in Biopsien bei der Diagnosestellung einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung. Die Tatsache, dass bestimmte Merkmale einer chronischen Entzündung zur Vorhersage eines schweren Krankheitsverlaufs beitragen, könnte die Patientenstratifizierung und demnach die therapeutische Entscheidungsfindung beeinflussen.

Dr. A. Rezazadeh Ardabili, Department of Internal Medicine, Division of Gastroenterology and Hepatology, NUTRIM, School for Nutrition and Translational Research in Metabolism, Maastricht University Medical Center, P.O. Box 5800, 6202 AZ Maastricht, Niederlande, E-Mail: a.rezazadehardabili@maastrichtuniversity.nl

Lancet Gastroenterol Hepatol. 2022;7(1):17–27

Etolizumab versus adalimumab or placebo as induction therapy for moderately to severely active ulcerative colitis (HIBISCUS): Two phase 3 randomized, controlled trials

Rubin DT, Dotan I, DuVall A, Bouhnik Y, Radford-Smith G, Higgins PDR, Mishkin DS, Arrisi P, Scalori A, Oh YS, Tole S, Chai A, Chamberlain-James K, Lacey S, McBride J, Panés J; HIBISCUS Study Group

Etolizumab versus Adalimumab oder Placebo als Induktionstherapie für die mittelschwere bis schwere aktive Colitis ulcerosa (HIBISCUS): zwei randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studien

Etolizumab ist ein auf den Darm fokussierter monoklonaler Antikörper gegen β 7-Integrin. In einer vorangegangenen Phase-II-Induktionsstudie verbesserte Etolizumab versus Placebo signifikant die klinische Remission bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa. Die HIBISCUS-Studien unter-

suchten die Wirksamkeit und Sicherheit von Etolizumab im Vergleich zu Adalimumab und Placebo zur Remissionsinduktion bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa. HIBISCUS I und HIBISCUS II waren identisch angelegte, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte und aktiv kontrollierte Phase-III-Studien mit Etolizumab, Adalimumab und Placebo bei erwachsenen Patienten (18–80 Jahre alt) mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (Mayo-Clinic-Gesamtscore [MCS] von 6–12 mit einem endoskopischen Subscore von ≥ 2 , einem rektalen Blutungssubscore von ≥ 1 und einem Stuhlfrequenzsubscore von ≥ 1), die gegenüber einer Behandlung mit Tumor-Nekrose-Faktor-Inhibitoren naiv waren. Alle Patienten hatten eine seit mindestens 3 Monaten gesicherte Diagnose einer Colitis ulcerosa. Die Diagnose war sowohl durch klinische als auch durch endoskopische Befunde bestätigt worden und es sollte der Nachweis vorliegen, dass sich die Erkrankung mindestens 20 cm ab ano entfernt erstreckte. In beiden Studien wurden die Patienten randomisiert (2:2:1) und erhielten entweder subkutanen Etolizumab 105 mg einmal alle 4 Wochen, subkutanen Adalimumab 160 mg an Tag 1, 80 mg in Woche 2 und 40 mg in den Wochen 4, 6 und 8, oder Placebo. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach einer begleitenden Kortikosteroidbehandlung zu Studienbeginn, einer begleitenden Behandlung mit Immunsuppressiva und der Krankheitsaktivität zu Studienbeginn. Alle Teilnehmer und das Personal der Studienzentren wurden bei der Behandlungszuweisung verblindet. Der primäre Endpunkt war die Remissionsinduktion zu Woche 10 (definiert als MCS ≤ 2 , mit einzelnen Subscores ≤ 1 und rektalem Blutungssubscore von 0) unter Etolizumab im Vergleich zu Placebo. Gepoolte Analysen beider Studien zum Vergleich von Etolizumab und Adalimumab wurden auf mehrere klinische und endoskopische Endpunkte untersucht. Die Wirksamkeit wurde anhand einer modifizierten Intention-to-Treat-Population analysiert. Diese Population wurde definiert als alle zufällig randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten hatten. Zwischen dem 4. November 2014 und dem 25. Mai 2020 wurden in den Studien 652 Patienten (HIBISCUS I) und 613 Patienten (HIBISCUS II) gescreent. In jede Studie wurden 358 Patienten eingeschlossen und nach dem Zufallsprinzip randomisiert (HIBISCUS I: Etolizumab n = 144, Adalimumab n = 142, Placebo n = 72; HIBISCUS II: Etolizumab n = 143, Adalimumab n = 143, Placebo n = 72). In HIBISCUS I befanden sich 28 (19,4%) von 144 Patienten in der Etolizumab-Gruppe und 5 (6,9%) von 72 Patienten in der Placebogruppe zu Woche 10 in Remission. Die adjustierte Behandlungsdifferenz lag bei 12,3% (95% Konfidenzintervall [CI]: 1,6–20,6; p = 0,017) zugunsten von Etolizumab. In HIBISCUS II befanden sich 26 (18,2%) von 143 Patienten in der Etolizumab-Gruppe und 8 (11,1%) von 72 Patienten in der Placebogruppe in Woche 10 in Remission. Die adjustierte Behandlungsdifferenz lag bei 7,2% (95% CI: -3,8–16,1; p = 0,17). In der gepoolten Analyse war Etolizumab Adalimumab in Bezug auf Remissionsinduktion, endoskopische Verbesserung, klinisches Ansprechen, histologische Remission oder endoskopische Remission nicht überlegen; in beiden Gruppen wurden ähnliche Ergebnisse beobachtet. In HIBISCUS I berichteten 50 (35%) von 144 Patienten in der Etolizumab-Gruppe über Nebenwirkungen, verglichen mit 61 (43%) von 142 Patienten in der Adalimumab-Gruppe und 26 (36%) von 72 Patienten in der Placebogruppe. In HIBISCUS II berichteten 63 (44%) von 143 Patienten in der Etolizumab-Gruppe über Nebenwirkungen.

gen, ebenso 62 (43%) von 143 Patienten in der Adalimumab-Gruppe und 33 (46%) von 72 Patienten in der Placebogruppe. Die häufigste Nebenwirkung in allen Gruppen war ein Schub der Colitis ulcerosa. Die Inzidenz schwerwiegender Nebenwirkungen in der gepoolten Patientenpopulation war für Etrolizumab (15 [5%] von 287) und Placebo (7 [5%] von 144) vergleichbar und für Adalimumab niedriger (6 [2%] von 285). Zwei Patienten der Etrolizumab-Gruppe starben; keiner der Todesfälle wurde als behandlungsbedingt angesehen.

Etrolizumab war Placebo hinsichtlich der Remissionsinduktion in HIBISCUS I überlegen, jedoch nicht in HIBISCUS II. Etrolizumab wurde in beiden Studien gut vertragen.

Prof. Dr. J. Panés, Department of Gastroenterology, Hospital Clinic of Barcelona, Villarroel 170, 08036 Barcelona, Spanien, E-Mail: jpanes@clinic.cat

Lancet Gastroenterol Hepatol. 2022;7(1):49-59

The Crohn's disease exclusion diet for induction and maintenance of remission in adults with mild-to-moderate Crohn's disease (CDED-AD): An open-label, pilot, randomized trial

Yanai H, Levine A, Hirsch A, Boneh RS, Kopylov U, Eran HB, Cohen NA, Ron Y, Goren I, Leibovitz H, Wardi J, Zittan E, Ziv-Baran T, Abramson L, Fliss-Isakov N, Raykhel B, Gik TP, Dotan I, Maharshak N

Die Morbus-Crohn-Exklusionsdiät zur Induktion und Erhaltung einer Remission bei erwachsenen Patienten mit gering- bis mittelgradig aktivem Morbus Crohn: eine unverblindete randomisierte Studie

Die Ernährung mit einer Morbus-Crohn-Exklusionsdiät ist bei Kindern mit gering- bis mittelgradig aktivem M. Crohn wirksam, um eine Remission zu induzieren. In dieser Studie sollte daher die Wirksamkeit einer solchen Ernährungsbehandlung an Erwachsenen untersucht werden. Hierfür wurde an 3 Zentren in Israel eine unverblindete Pilotstudie durchgeführt. Es wurden Biologika-naive Patienten im Alter zwischen 18 und 55 Jahren mit gering- bis mittelgradig aktivem M. Crohn (definiert durch einen Harvey-Bradshaw-Index [HBI] von 5-14 Punkten) und einer Krankheitsdauer von maximal 5 Jahren, aktiver Erkrankung in der Koloskopie oder Bildgebung mit gleichzeitig erhöhtem C-reaktivem Protein (CRP) > 5 mg/l oder einem Calprotectin im Stuhl > 200 µg/g eingeschlossen. Die Patienten wurden 1:1 für eine M. Crohn-Exklusionsdiät oder eine Exklusionsdiät mit zusätzlicher enteraler Flüssigkost für 24 Wochen randomisiert. Aufgrund der unterschiedlichen Interventionen waren die Patienten und Behandler nicht verblindet. Primärer Endpunkt war eine klinische Remission, die durch einen HBI-Score < 5 Punkte nach 6 Wochen definiert war. Der primäre Endpunkt wurde mittels einer Intention-to-Treat-Population ausgewertet, in die alle Patienten eingingen, die für mindestens 48 Stunden behandelt worden waren. Zwischen Januar 2017 und Mai 2020 wurden 91 Patienten gescreent und 44 randomisiert. Von diesen erhielten 20 eine Exklusionsdiät mit einer partiellen enteralen Ernährung und 24 eine allei-

nige Exklusionsdiät. In der jeweiligen Gruppe konnten 19 bzw. 21 Patienten in die Auswertung eingeschlossen werden. Nach 6 Wochen hatten 13 von 19 Patienten (68%) mit Exklusionsdiät plus partieller enteraler Ernährung bzw. 12 von 21 Patienten (57%) mit alleiniger Exklusionsdiät eine klinische Remission ($p = 0,4618$). Von den 25 Patienten, die zu Woche 6 eine Remission erreichten, hatten 20 (80%) auch nach 24 Wochen eine anhaltende Remission (12 unter Exklusionsdiät plus partieller enteraler Ernährung bzw. 8 unter alleiniger Exklusionsdiät). 14 von 40 Patienten (35%) erreichten nach 24 Wochen eine endoskopische Remission (8 bzw. 6 Patienten in der jeweiligen Gruppe). Es wurden in beiden Gruppen keine schweren Nebenwirkungen der therapieassoziierten Komplikationen beobachtet.

Eine enterale Exklusionsdiät mit oder ohne zusätzliche enterale Trinknahrung war in dieser Pilotstudie bei erwachsenen Biologika-naiven Patienten mit gering- bis mittelgradig aktivem Morbus Crohn wirksam zur Induktion und Erhaltung einer klinischen Remission und vermag eine endoskopische Remission zu induzieren. Die Exklusionsdiät stellt daher auch bei Erwachsenen eine interessante Therapieoption dar, die in größeren Studien weiter evaluiert werden sollte.

Dr. H. Yanai, Division of Gastroenterology, Rabin Medical Center, 39 Jabotinski Street, Petah Tikva, 49100, Israel, E-Mail: henityanai@gmail.com

Lancet Gastroenterol Hepatol. 2022;7(1):28-37

Etrolizumab for maintenance therapy in patients with moderately to severely active ulcerative colitis (LAUREL): A randomized, placebo-controlled, double-blind, phase 3 study

Vermeire S, Lakatos PL, Ritter T, Hanauer S, Bressler B, Khanna R, Isaacs K, Shah S, Kadva A, Tyrrell H, Oh YS, Tole S, Chai A, Pulley J, Eden C, Zhang W, Feagan BG; LAUREL Study Group

Etrolizumab in der Erhaltungstherapie bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (LAUREL): eine randomisierte, placebokontrollierte doppelblinde Phase-III-Studie

Etrolizumab ist ein auf den Darm fokussierter monoklonaler Antikörper gegen $\beta 7$ -Integrin. In einer vorangegangenen Phase-II-Induktionsstudie verbesserte Etrolizumab gegenüber Placebo signifikant die klinische Remission bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa. Die vorliegende Studie untersuchte nun die Wirksamkeit und Sicherheit von Etrolizumab zur Remissionserhaltung bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa. Es erfolgte eine weltweite randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie (LAUREL) an 111 Behandlungszentren. Erwachsene im Alter von 18-80 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (Mayo-Clinic-Gesamtscore [MCS] von 6-12 mit einem endoskopischen Subscore von ≥ 2 , einem rektalen Blutungssubscore von ≥ 1 und einem Stuhlfrequenzsubscore von ≥ 1), die gegenüber einer Behandlung mit Tumor-Nekrose-Faktor-Inhibitoren naiv waren, wurden

in die Studie eingeschlossen. Die Diagnose einer Colitis ulcerosa musste bei den Patienten für mindestens 3 Monate gesichert sein. Diese war sowohl durch klinische als auch durch endoskopische Befunde bestätigt worden und es sollte der Nachweis vorliegen, dass sich die Erkrankung mindestens 20 cm ab ano entfernt erstreckte. Während der offenen Induktion erhielten die Teilnehmer subkutan 105 mg Etrolizumab einmal alle 4 Wochen. Teilnehmer, die zu Woche 10 ein klinisches Ansprechen zeigten (MCS mit einer Abnahme von ≥ 3 Punkten und $\geq 30\%$ iger Reduktion gegenüber dem Ausgangswert, plus ≥ 1 Punkt Abnahme des rektalen Blutungssubscores oder einem absoluten rektalen Blutungsscore von 0 oder 1), gingen in die Doppelblindstudie mit Erhaltungsphase über und erhielten nach dem Zufallsprinzip (1:1) subkutan 105 mg Etrolizumab einmal alle 4 Wochen oder Placebo bis zu Woche 62. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach einer begleitenden Kortikosteroidbehandlung zu Studienbeginn, einer Behandlung mit Immunsuppressiva, der Krankheitsaktivität zu Studienbeginn und der Remission zu Woche 10. Alle Teilnehmer und das Personal der Studienzentren wurden bei der Behandlungszuweisung verblindet. Der primäre Endpunkt bei Patienten mit einem klinischen Ansprechen zu Woche 10 war eine Remission zu Woche 62 (MCS ≤ 2 , mit einzelnen Subscores ≤ 1 und rektalem Blutungssubscore von 0), gemessen in der modifizierten Intention-to-Treat-Population (= alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben). Zwischen dem 12. August 2014 und dem 4. Juni 2020 wurden 658 Patienten gescreent und 359 in die Induktionsphase aufgenommen. 214 (60%) Patienten zeigten ein klinisches Ansprechen zu Woche 10 und erhielten in der Erhaltungsphase nach dem Zufallsprinzip Etrolizumab (n = 108) oder Placebo (n = 106). 80 (74%) Patienten in der Etrolizumab-Gruppe und 42 (40%) Patienten in der Placebogruppe führten die Studie bis Woche 62 durch. Vier Patienten in der Placebogruppe erhielten keine Studienmedikation und wurden von den Analysen ausgeschlossen. Zu Woche 62 befanden sich 32 (29,6%) von 108 Patienten aus der Etrolizumab-Gruppe und 21 (20,6%) von 102 Patienten aus der Placebogruppe in Remission (adjustierter Behandlungsunterschied 7,7%; 95% Konfidenzintervall [CI]: -4,2-19,2; p = 0,19). Ein größerer Anteil von Patienten aus der Placebogruppe (82 [80%] von 102) berichtete über mindestens eine Nebenwirkung im Vergleich zu Patienten aus der Etrolizumab-Gruppe (70 [65%] von 108); die häufigste Nebenwirkung in beiden Gruppen war eine Colitis-ulcerosa-Aktivität (16 [15%] Patienten in der Etrolizumab-Gruppe und 37 [36%] Patienten in der Placebogruppe). Zehn (9%) Patienten in der Etrolizumab-Gruppe und 8 (8%) Patienten in der Placebogruppe berichteten mindestens eine schwerwiegende Nebenwirkung. Todesfälle traten in keiner der Behandlungsgruppen auf.

Bei Patienten mit einem klinischen Ansprechen zu Therapiewoche 10 wurden bei einer Erhaltungstherapie mit Etrolizumab versus Placebo beim primären Endpunkt – der Remission zu Woche 62 – keine signifikanten Unterschiede beobachtet. Etrolizumab wurde in dieser Population gut vertragen und es wurden keine neuen Sicherheitssignale identifiziert.

Prof. Dr. B.G. Feagan, Alimentiv, University of Western Ontario, London, ON N6A 5B6, Kanada, E-Mail: brian.feagan@robartsinc.com



Kolonkarzinom

J Clin Oncol. 2021;39(35):3897-907

Radioembolization with chemotherapy for colorectal liver metastases: A randomized, open-label, international, multicenter, phase 3 trial

Mulcahy MF, Mahvash A, Pracht M, Montazeri AH, Bandula S, Martin RCG, 2nd, Herrmann K, Brown E, Zuckerman D, Wilson G, Kim TY, Weaver A, Ross P, Harris WP, Graham J, Mills J, Yubero Esteban A, Johnson MS, Sofocleous CT, Padia SA, Lewandowski RJ, Garin E, Sinclair P, Salem R; EPOCH Investigators

Radioembolisation mit Chemotherapie bei kolorektalen Lebermetastasen: eine randomisierte, offene, internationale, multizentrische Phase-III-Studie

Die Studie untersuchte die Wirkung einer transarteriellen Yttrium-90-Radioembolisation (TARE) in Kombination mit einer systemischen Zweitlinien-Chemotherapie bei kolorektalen Lebermetastasen (CLM). In der internationalen, multizentrischen, offenen Phase-III-Studie wurden Patienten mit CLM, die unter einer Oxaliplatin- oder Irinotecan-basierten Erstlinientherapie progredient waren, im Verhältnis 1:1 zwischen einer Zweitlinien-Chemotherapie mit oder ohne TARE randomisiert. Die beiden primären Endpunkte waren das progressionsfreie Überleben (progression-free survival, PFS) und das hepatische PFS (hPFS), bewertet durch eine verblindete, unabhängige zentrale Überprüfung. Die randomisierte Zuweisung erfolgte mit einem web- oder sprachbasierten System, stratifiziert nach unilobärem oder bilobärem Leberbefall, Oxaliplatin- oder Irinotecan-basierter Erstlinien-Chemotherapie und KRAS-Mutationsstatus. 428 Patienten aus 95 Zentren in Nordamerika, Europa und Asien wurden randomisiert einer Chemotherapie mit oder ohne TARE zugeteilt. Diese Intention-to-Treat-Population umfasste 215 Patienten in der TARE-plus-Chemotherapie-Gruppe und 213 Patienten in der Chemotherapie-Gruppe. Die Hazard-Ratio (HR) für PFS betrug 0,69 (95% Konfidenzintervall [CI]: 0,54–0,88; 1-seitiges p = 0,0013) mit einem medianen PFS von 8,0 (95% CI: 7,2–9,2) bzw. 7,2 (95% CI: 5,7–7,6) Monaten. Die HR für hPFS betrug 0,59 (95% CI: 0,46–0,77; einseitiges p < 0,0001), mit einem medianen hPFS von 9,1 (95% CI: 7,8–9,7) bzw. 7,2 (95% CI: 5,7–7,6) Monaten. Die objektiven Ansprechraten betragen 34,0% (95% CI: 28,0–40,5) bzw. 21,1% (95% CI: 16,2–27,1; einseitiges p = 0,0019) für die TARE- bzw. Chemotherapie-Gruppe. Das mediane Gesamtüberleben betrug 14,0 (95% CI: 11,8–15,5) und 14,4 Monate (95% CI: 12,8–16,4; einseitiges p = 0,7229) mit einer HR von 1,07 (95% CI: 0,86–1,32) für TARE und Chemotherapie-Gruppen. Nebenwirkungen vom Grad 3 wurden unter TARE häufiger berichtet (68,4% vs. 49,3%). Beide Gruppen erhielten die volle Chemotherapie-Dosisintensität.

Die Daten dieser Studie zeigen, dass die Hinzunahme einer transarteriellen Yttrium-90-Radioembolisation zur systemischen Therapie in der Zweitlinientherapie von kolorektalen Lebermetastasen zu einem längeren progressionsfreien Überleben (progression-free survival, PFS) und hepatischen PFS führt. Es sind jedoch

weitere Subgruppenanalysen erforderlich, um die ideale Patientenpopulation, die von einer transarteriellen Yttrium-90-Radioembolisation profitieren würden, besser zu definieren.

R. Salem, M.D., Professor of Radiology, Division of Interventional Radiology, Department of Radiology, Northwestern Feinberg School of Medicine, 676 North St. Clair Street, Suite 800, Chicago, IL 60611, USA, E-Mail: r-salem@northwestern.edu

Darmkrebsvorsorge/Endoskopie

Gut. 2021;70(11):2115–22

Multicenter, prospective, randomized study comparing the diagnostic yield of colon capsule endoscopy versus CT colonography in a screening population (the TOPAZ study)

Cash BD, Fleisher MR, Fern S, Rajan E, Haithcock R, Kastenber DM, Pound D, Papageorgiou NP, Fernández-Urién I, Schmelkin IJ, Rex DK

Diagnostische Ausbeute einer Kolonkapselendoskopie im Vergleich zur virtuellen Koloskopie mittels Computertomografie zur Darmkrebsvorsorge: die multizentrische prospektive randomisierte TOPAZ-Studie

Die Kolonkapselendoskopie konnte im Vergleich zu konventionellen Vorsorgekoloskopie einen gewissen Stellenwert zum Nachweis kolorektaler Neoplasien nachweisen, wurde jedoch nicht mit anderen Screening-Tests bei Patienten mit durchschnittlichem Tumorrisiko im Rahmen der Darmkrebsvorsorge verglichen. In diese Studie wurden Patienten im Alter von 50–75 Jahren (bzw. Afroamerikaner im Alter von 45–75 Jahren) eingeschlossen und für eine Kolonkapselendoskopie (KKE) oder CT-Kolonografie (CTC) randomisiert. Im Anschluss erfolgte jeweils eine konventionelle Koloskopie, wobei die Untersucher zur Voruntersuchung verblindet waren. Primärer Endpunkt war die diagnostische Ausbeute von Polypen mit einer Größe ≥ 6 mm in der KKE bzw. CTC. Die sekundären Endpunkte umfassten die Nachweisgenauigkeit für die Größe und Histologie der Läsionen, die Vollständigkeit der Untersuchung, die Anzahl bzw. Anteil von Studienteilnehmern mit Polypen und Adenomen mit einer Größe zwischen ≥ 6 mm und ≥ 10 mm sowie die Probandenzufriedenheit und Sicherheit. Von den 320 teilnehmenden Probanden konnten die Daten von 286 (89,4%) ausgewertet werden. Der Anteil der Patienten mit einem durch Koloskopie bestätigten Polypen mit einer Größe ≥ 6 mm betrug 31,6% für die KKE und 8,6% für die CTC. Die diagnostische Ausbeute von Polypen mit einer Größe von ≥ 10 mm betrug 13,5% mit der KKE gegenüber 6,3% mit der CTC. Die Sensitivität und Spezifität der KKE zur Detektion von Polypen einer Größe von ≥ 6 mm betrug 79,2% bzw. 96,3% und für die CTC 26,8% bzw. 98,9%. Die Sensitivität und Spezifität der KKE zur Detektion von Polypen mit einer Größe von ≥ 10 mm betrug 85,7% bzw. 98,2% im Vergleich zu 50% und 99,1% für die CTC. Beide Untersuchungsverfahren wurden von den Patienten gut toleriert und waren sicher.

Die Kolonkapselendoskopie war der virtuellen Koloskopie mittels Computertomografie bei der Detektion von Polypen mit einer Größe von ≥ 6 mm überlegen und bei der Detektion von Polypen einer Größe von ≥ 10 mm nicht unterlegen. Allerdings ist keine der beiden Untersuchungsverfahren so gut wie die herkömmliche Koloskopie.

B.D. Cash, M.D., Professor of Medicine, Division of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, Department of Internal Medicine, McGovern Medical School at The University of Texas Health Science Center at Houston, 6431 Fannin Street, Houston, TX 77030, USA, E-Mail: brooks.d.cash@uth.tmc.edu

Gastroenterology. 2021;161(4):1168–78

Endoscopic submucosal dissection in Europe: Results of 1000 neoplastic lesions from the German endoscopic submucosal dissection registry

Fleischmann C, Probst A, Ebigbo A, Faiss S, Schumacher B, Allgaier HP, Dumoulin FL, Steinbrueck I, Anzinger M, Marienhagen J, Muzalyova A, Messmann H

Endoskopische Submukosadisektion in Deutschland: Ergebnisse von 1000 neoplastischen Läsionen

Die endoskopische Submukosadisektion (ESD) ermöglicht eine kurative Resektion von malignen Frühläsionen und ist mit einem geringen Rezidivrisiko assoziiert. Aufgrund unzureichender Daten über die ESD in westlichen Ländern wurde in Deutschland ein ESD-Register etabliert, um den klinischen Stellenwert der ESD in Europa zu erfassen. Es handelte sich hierbei um eine prospektive unkontrollierte multizentrische Registerstudie. Über einen Zeitraum von 35 Monaten wurden an 20 Zentren 1000 ESDs an neoplastischen Läsionen dokumentiert. Die Ergebnisse wurden im Hinblick auf eine En-Bloc-Resektion, einen R0-Resektionsstatus, die kurative Resektionsrate und Rezidivraten nach 3 bzw. 12 Monaten ausgewertet. Zudem wurden die teilnehmenden Kliniken in Zentren mit geringer (≤ 20 ESDs/Jahr), mittlerer (20–50 ESDs/Jahr) oder hoher Fallzahl (> 50 ESDs/Jahr) eingeteilt. Es wurde eine multivariate Analyse zur Untersuchung von Risikofaktoren für eine nicht-kurative Resektion durchgeführt. In der Gesamtkohorte konnten Raten für eine En-bloc-Resektion, R0-Resektion bzw. kurative Resektion von jeweils 92,4% (95% Konfidenzintervall [CI]: 0,90–0,94), 78,8% (95% CI: 0,76–0,81) bzw. 72,3% (95% CI: 0,69–0,75) erreicht werden. Die Komplikationsrate betrug in der gesamten Kohorte 8,3% (95% CI: 0,067–0,102), während die Rezidivrate nach 12 Monaten 2,1% betrug. Zentren mit hohen Fallzahlen hatten signifikant höhere En-bloc-, R0- bzw. kurative Resektionsraten sowie geringere Rezidiv- und Komplikationsraten als Zentren mit mittleren oder niedrigen Fallzahlen. Risikofaktoren für eine nicht-kurative ESD waren die Größe der Läsion, die Durchführung einer Hybrid-ESD, das Patientenalter, ein Tumorstadium T1b sowie die Behandlung außerhalb von Zentren mit hohen Fallzahlen.

Durch die endoskopische Submukosadisektion (ESD) können auch in Deutschland hervorragende En-bloc-

Resektionsraten erzielt werden. Die kurativen Resektionsraten in dieser Kohortenstudie mit 1000 Eingriffen war aber mit 72,3% bescheiden. Zudem waren die Ergebnisse der ESD und Komplikationsraten wesentlich durch die Anzahl der am Zentrum durchgeführten Eingriffe beeinflusst.

Prof. Dr. H. Messmann, III. Medizinische Klinik, Universitätsklinikum Augsburg, Stenglinstr. 2, 86156 Augsburg, E-Mail: helmut.messmann@uk-augsburg.de

Gastroenterology. 2021;161(5):1460-74.e1

Underwater vs. conventional endoscopic mucosal resection of large sessile or flat colorectal polyps: A prospective randomized controlled trial

Nagl S, Ebigbo A, Goelder SK, Roemmele C, Neuhaus L, Weber T, Braun G, Probst A, Schnoy E, Kafel AJ, Muzalyova A, Messmann H

Unterwasser oder konventionelle endoskopische Mukosaresektion von großen sessilen oder flachen kolorektalen Polypen: eine prospektive randomisierte und kontrollierte Studie

Die konventionelle endoskopische Mukosaresektion (EMR) mit submukosaler Injektion ist der aktuelle Standard für die Resektion großer nicht-maligner kolorektaler Polypen. In dieser Studie wurde untersucht, ob eine EMR nach Wasserfüllung des Kolons (Unterwasser-EMR) einer konventionellen EMR zur Therapie sessiler oder flacher kolorektaler Polypen mit einer Größe von 20–40 mm überlegen ist. Hierfür wurden Patienten mit entsprechenden Polypen in eine monozentrische prospektive randomisierte und kontrollierte Studie eingeschlossen und für eine Unterwasser-EMR oder konventionelle EMR randomisiert. Der primäre Endpunkt war die Rezidivrate nach 6 Monaten. Die sekundären Endpunkte umfassten die En-Bloc- und RO-Resektionsraten, die Anzahl der resezierten Schleimhautfragmente, die Interventionsdauer und Komplikationsraten. Es wurden 266 Patienten eingeschlossen, bei 147 Patienten wurden 158 Polypen reseziert. Die En-bloc-Resektionsrate betrug 33,3% bei Unterwasser-EMR bzw. 18,4% bei konventioneller EMR ($p = 0,045$); die RO-Resektionsrate betrug 32,1% für die Unterwasser-EMR bzw. 15,8% für die konventionelle EMR ($p = 0,025$). Bei der Unterwasser-EMR wurden die Läsionen in signifikant weniger Fragmenten abgetragen, als mit der konventionellen EMR (2 Fragmente: 45,5% vs. 17,7%; $p = 0,001$). Die Gesamtrezidivrate unterschied sich zwischen den beiden Gruppen nicht ($p = 0,253$); die Subgruppenanalyse zeigte jedoch einen signifikanten Unterschied zugunsten der Unterwasser-EMR für Läsionen mit einer Größe von > 30 mm bis ≤ 40 mm ($p = 0,031$). Die Interventionsdauer war bei Durchführung der Unterwasser-EMR signifikant kürzer (8 vs. 14 Minuten; $p < 0,001$). Komplikationen traten in beiden Gruppen in gleich häufig auf ($p = 0,611$).

In dieser monozentrischen Studie war bei großen kolorektalen sessilen bzw. flachen Polypen die endoskopische Mukosaresektion (EMR) nach Wasserfüllung des Kolons (Unterwasser-EMR) einer konventionellen

EMR im Hinblick auf die En-bloc bzw. RO-Resektion und die Interventionszeit signifikant überlegen und führte in der Subgruppe mit Läsionen zwischen 30 mm und 40 mm Größe zu einer geringeren Rezidivrate. Nach weiterer Bestätigung in größeren multizentrischen Studien sollte die Unterwasser-EMR daher zur Therapie solcher Läsionen in Betracht gezogen werden.

Dr. S. Nagl, III. Medizinische Klinik, Gastroenterologie, Universitätsklinikum Augsburg, Stenglinstr. 2, 86156 Augsburg, E-Mail: sandra.nagl@uk-augsburg.de

Gut. 2022;71(1):100-10

Risks of post-colonoscopy polypectomy bleeding and thromboembolism with warfarin and direct oral anticoagulants: A population-based analysis

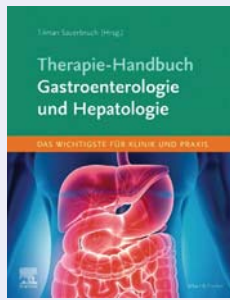
Lau LHS, Guo CLT, Yip TCF, Mak JWY, Wong SH, Lam KLY, Wong GLH, Ng SC, Chan FKL

Risiken von Blutungen nach koloskopischer Polypektomie und Thromboembolien bei Einnahme von Warfarin und direkten oralen Antikoagulanzen: eine populationsbasierte Analyse

Ziel dieser Studie war es, das Risiko von Blutungen nach Polypektomie (post-polypectomy bleeding, PPB) und thromboembolischen Ereignissen bei Einnahme von direkten oralen Antikoagulanzen (DOAC) und Warfarin in einer bevölkerungsbasierten Kohorte zu bewerten. Anhand von Registerdaten aus Hongkong wurde eine gebietsweite retrospektive Kohortenstudie durchgeführt. Im Zeitraum von 2012 bis 2020 wurden Patienten identifiziert, die ein orales Antikoagulans erhielten und sich einer Koloskopie mit Polypektomie unterzogen hatten. Für den Warfarin-DOAC- und den DOAC-Zwischenvergleich wurden Propensity-Score-Modelle (mit inverse probability weighting) erstellt. Der primäre Endpunkt war eine klinisch signifikant verzögerte PPB, definiert als wiederholte Koloskopie mit der Notwendigkeit einer Blutstillung innerhalb von 30 Tagen. Die sekundären Endpunkte waren ein Transfusionsbedarf und thromboembolische Ereignisse innerhalb von 30 Tagen. Das DOAC Apixaban war mit einem geringeren PPB-Risiko verbunden als Warfarin (angepasste Hazard-Ratio [aHR] = 0,39, 95% Konfidenzintervall [CI]: 0,24–0,63; $p < 0,001$). Dabigatran (aHR = 2,23, 95% CI: 1,04–4,77; adjustierter p-Wert [ap] = 0,035) und Rivaroxaban (aHR = 2,72, 95% CI: 1,35–5,48; ap = 0,002) waren mit einem höheren PPB-Risiko verbunden als Apixaban. In der Subgruppenanalyse war Apixaban mit einem niedrigeren PPB-Risiko bei Patienten im Alter von mindestens 70 Jahren und Patienten mit rechtsseitigen Dickdarmpolypen verbunden. Auch bei thromboembolischen Ereignissen war Apixaban mit einem niedrigeren Risiko als Warfarin verbunden (aHR = 0,22, 95% CI: 0,11–0,45; $p < 0,001$). Dabigatran (aHR = 2,60, 95% CI: 1,06–6,41; ap = 0,033) und Rivaroxaban (aHR = 2,96, 95% CI: 1,19–7,37; ap = 0,013) waren mit einem höheren thromboembolischen Risiko verbunden als Apixaban.

Diese populationsbasierte retrospektive Kohortenstudie zeigt, dass Apixaban mit einem signifikant geringeren Risiko für Blutungen nach Polypektomie und Thrombo-

Buchtipp



Tilman Sauerbruch (Hrsg.)

Therapie-Handbuch Gastroenterologie und Hepatologie

1. Auflage 2021
520 Seiten. Kartoniert, € 49,00
Urban & Fischer Verlag/
Elsevier GmbH, München
ISBN 978-3-437-23847-5

Auch als eBook erhältlich.

Das Therapie-Handbuch Gastroenterologie und Hepatologie informiert umfassend und anschaulich über die wichtigsten Erkrankungsbilder und Symptome des Fachbereichs, Prävention der Erkrankungen und Besonderheiten, wie zum Beispiel Blutstillung und die Therapie gastroenterologischer und hepato-logischer Erkrankungen bei COVID-19-Infektion – unverzichtbar für die allgemeinmedizinische und internistische Hausarztpraxis. Es bietet praktische, prägnante Handlungsanweisungen, evidenzbasierte Empfehlungsgrade, Algorithmen und Tabellen sowie eine Auflistung der Kernaussagen, um einen raschen Überblick zu erhalten und die effektivste Therapie auszuwählen. „Essentials“ für die Hausarztpraxis runden das Buch ab.

(Urban & Fischer Verlag/Elsevier)

embolien verbunden ist als Warfarin, Dabigatran und Rivaroxaban. Dieser Effekt traf insbesondere für älteren Patienten mit rechtsseitigen Dickdampolypen zu.

Prof. Dr. F.K.L. Chan, Department of Medicine and Therapeutics, The Chinese University of Hong Kong, Central Avenue, Hong Kong 999077, Hong Kong, E-Mail: fklchan@cuhk.edu.hk

Gastroenterology. 2021;161(4):1208–17.e9

Total vitamin D intake and risks of early-onset colorectal cancer and precursors

Kim H, Lipsyc-Sharf M, Zong X, Wang X, Hur J, Song M, Wang M, Smith-Warner SA, Fuchs C, Ogino S, Wu K, Chan AT, Cao Y, Ng K, Giovannucci EL

Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Aufnahme und dem Risiko von früh einsetzendem Dickdarmkrebs und dessen Vorstufen

Vitamin D wurde mit der Pathogenese von Dickdarmkrebs (colorectal cancer, CRC) in Verbindung gebracht, aber es ist unklar, ob die Gesamtaufnahme von Vitamin D mit früh einsetzendem CRC und dessen Vorstufen, die vor dem 50. Lebensjahr diagnostiziert wurden, in Verbindung steht. Die Autoren untersuchten prospektiv den Zusammenhang zwischen der Gesamt-Vitamin-D-Zufuhr und dem Risiko für früh einsetzenden CRC und dessen Vorstufen bei Frauen, die an der Nurses' Health Study II teilnahmen. Multivariabel angepasste Hazard-

Ratios (HRs) und 95%-Konfidenzintervalle (CIs) für früh einsetzenden CRC wurden mit dem Cox proportionalen Hazard-Modell ermittelt. Multivariabel angepasste Odds-Ratios (ORs) und 95% CIs für früh einsetzende konventionelle Adenome und serratierte Polypen wurden mit einem logistischen Regressionsmodell berechnet. Während der Nachbeobachtung von 1.250.560 Personennjahren (1991–2015) traten 111 Fälle von früh einsetzendem CRC auf. Eine höhere Gesamt-Vitamin-D-Zufuhr war signifikant mit einem verringerten Risiko für früh einsetzenden CRC verbunden (HR für ≥ 450 IE/Tag vs. < 300 IE/Tag, 0,49; 95% CI: 0,260–0,93; p für Trend = 0,01). Die HR jeder Erhöhung um 400 IE/Tag betrug 0,46 (95% CI: 0,26–0,83). Die inverse Assoziation war signifikant und schien bei Vitamin D aus Nahrungsquellen (HR pro 400 IE/Tag-Zunahme, 0,34; 95% CI: 0,15–0,79) offensichtlicher als bei ergänzendem Vitamin D (HR pro 400 IE/Tag-Zunahme, 0,77; 95% CI: 0,37–1,62). Für CRC-Vorstufen betrug die OR pro 400 IE/Tag-Zunahme 0,76 (95% CI: 0,65–0,88) für konventionelle Adenome (n = 1439) und 0,85 (95% CI: 0,75–0,97) für serratierte Polypen (n = 1878).

In einer Kohorte jüngerer Frauen konnten die Autoren somit zeigen, dass eine höhere Gesamt-Vitamin-D-Zufuhr mit einem geringeren Risiko für früh einsetzenden Dickdarmkrebs und dessen Vorstufen verbunden ist.

E.L. Giovannucci, M.D., Sc.D., Professor of Nutrition, Department of Nutrition, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Building 2, 3rd Floor, 655 Huntington Avenue, Boston, MA 02115, USA, E-Mail: egiovann@hsph.harvard.edu

Mikroskopische Kolitis

Aliment Pharmacol Ther. 2021;54(11-12):1454–62

Autoimmune diseases in microscopic colitis: A Danish nationwide case-control study

Wildt S, Munck LK, Winther-Jensen M, Jess T, Nyboe Andersen N

Autoimmunerkrankungen bei mikroskopischer Kolitis: eine landesweite dänische Fall-kontrollstudie

Der Zusammenhang zwischen Autoimmunerkrankungen und mikroskopischer Kolitis bleibt ungewiss. Das Ziel der Studie war es, den Zusammenhang zwischen Autoimmunerkrankungen und mikroskopischer Kolitis durch ein angepasstes Fallkontrolldesign, basierend auf landesweiten Registerdaten, zu beschreiben. Von 2001 bis 2018 wurden alle erwachsenen dänischen Patienten mit der Diagnose einer mikroskopischen Kolitis aus landesweiten Registern identifiziert. Die Wahrscheinlichkeit von Autoimmunerkrankungen wurde zwischen Patienten mit mikroskopischer Kolitis und geschlechts- und altersangepassten Kontrollen aus der Hintergrundpopulation in einem Verhältnis von 1:10 verglichen und durch logistische Regression unter Berechnung von Odds-Ratios (ORs) mit 95%-Konfidenzintervallen (CIs) für Komorbidität adjustiert. Die Analysen wurden nach Geschlecht,

Alter und den Subtypen lymphozytäre und kollagene Kolitis stratifiziert. Es wurden 15.597 Fälle mit mikroskopischer Kolitis identifiziert und mit 155.910 Kontrollen gematcht. Insgesamt hatten 3491 (22%) der Patienten mit mikroskopischer Kolitis eine begleitende Autoimmunerkrankung im Vergleich zu 16.521 (11%) der Kontrollen (OR = 2,46; 95% CI: 2,36–2,56). Die Anpassung an Komorbiditäten reduzierte die OR auf 2,09 (95% CI: 2,01–2,19). Analysen zeigten erhöhte ORs bei 16 verschiedenen Autoimmunerkrankungen, insbesondere gastrointestinalen und endokrinen Ursprungs, sowie Bindegewebskrankungen. Die höchsten ORs bestanden für Zöliakie (OR = 10,15; 95% CI: 8,20–12,6), Morbus Crohn (OR = 2,47; 95% CI: 2,10–2,91) und Colitis ulcerosa (OR = 6,73; 95% CI: 6,20–7,30). In stratifizierten Analysen waren ein jüngeres Alter bei Diagnosestellung und die kollagene Kolitis mit einem höheren Risiko assoziiert.

Anhand landesweiter Registerdaten wurde die mikroskopische Kolitis mit einer Vielzahl von Autoimmunerkrankungen, insbesondere gastrointestinalen Ursprungs, in Verbindung gebracht. Die Ergebnisse deuten auf eine autoimmune Prädisposition für mikroskopische Kolitis hin.

Dr. Dr. S. Wildt, Section of Gastroenterology, Medical Department, Zealand University Hospital, Køge, Lykkebækvej 1, 4600 Køge, Dänemark, E-Mail: siwi@regionsjaelland.dk

Reizdarmsyndrom

Am J Gastroenterol. 2021;116(11):2279–85

Peppermint oil treatment for irritable bowel syndrome: A randomized placebo-controlled trial

Nee J, Ballou S, Kelley JM, Kaptchuk TJ, Hirsch W, Katon J, Cheng V, Rangan V, Lembo A, Iturrino J

Pfefferminzölbehandlung bei Reizdarmsyndrom: eine randomisierte, placebo-kontrollierte Studie

Pfefferminzöl wird häufig zur Behandlung des Reizdarmsyndroms (RDS) verwendet; jedoch ist die Gesamtqualität bisheriger Studien gering und die Ergebnisse sind heterogen. Diese Studie zielte darauf ab, die Wirkung von Pfefferminzöl gegenüber Placebo bei der Linderung von Reizdarmsymptomen zu vergleichen.

In einer 6-wöchigen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie an einem akademischen Zentrum in den Vereinigten Staaten wurden Personen mit Reizdarmsyndrom (Rom-IV-Kriterien) mit mittelschweren bis schweren Symptomen basierend auf dem RDS-Schweregrad-Scoring-System (RDS-SSS-Score ≥ 175) eingeschlossen und erhielten entweder 3-mal täglich 180 mg magensaftresistentes Pfefferminzöl oder Placebo. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:2. Der primäre Endpunkt war die mittlere Veränderung des RDS-SSS-Scores vom Ausgangswert bis zum 6-Wochen-Endpunkt. Die modifizierte Intention-to-Treat-Analyse ergab sowohl für Pfefferminzöl (90,8; Standardabweichung 75,3) als auch für Placebo (100,3;

Standardabweichung 99,6) eine deutliche Verbesserung des RDS-SSS-Scores vom Ausgangswert bis zum 6-Wochen-Endpunkt. Obwohl die Pfefferminzölgruppe eine zahlenmäßig geringere Verbesserung als die Placebogruppe berichtete, war die Effektstärke gering ($d = -0,11$), und der Unterschied zwischen den Gruppen war nicht statistisch signifikant ($p = 0,97$). In ähnlicher Weise berichteten beide Gruppen über erhebliche Verbesserungen bei den sekundären Endpunkten; aber auch hier gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Sensitivitätsanalysen mit multipler Imputation, um fehlende Daten zu ersetzen, lieferten ähnliche Ergebnisse und zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen Pfefferminzöl und Placebo.

Zusammengefasst zeigte sich sowohl mit Pfefferminzöl als auch mit Placebo eine klinisch bedeutsame Verbesserung der Reizdarmbeschwerden. Es gab jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Aus Sicht der Autoren braucht es somit weitere große, methodisch strenge Studien, um die Rolle von Pfefferminzöl bei der Behandlung des Reizdarmsyndroms zu bewerten.

J. Nee, M.D., Division of Gastroenterology, Department of Medicine, Beth Israel Deaconess Medical Center, 330 Brookline Avenue, Boston, MA 02215, USA, E-Mail: jnee@bidmc.harvard.edu

Allgemeine Viszeralmedizin

Lancet Gastroenterol Hepatol. 2021;6(11):922–32

Effectiveness and predictors of response to somatostatin analogs in patients with gastrointestinal angiodysplasias: A systematic review and individual patient data meta-analysis

Goltstein LCMJ, Grooteman KV, Rocco A, Holleran G, Frago S, Salgueiro PS, Aparicio T, Scaglione G, Chetcuti Zammit S, Prados-Manzano R, Benamouzig R, Nardone G, McNamara D, Benallaoua M, Michopoulos S, Sidhu R, Kievit W, Drenth JPH, van Geenen EJM

Wirksamkeit und Prädiktoren des Ansprechens auf Somatostatinanaloga bei Patienten mit gastrointestinalen Angiodysplasien: eine systematische Übersicht und individuelle Patientendaten-Metaanalyse

Gastrointestinale Angiodysplasien sind Gefäßfehlbildungen, die häufig eine transfusionsabhängige Anämie verursachen. Mehrere Studien legen nahe, dass Somatostatinanaloga die Nachblutungsrate verringern könnten, aber das wahre Ausmaß der Wirksamkeit ist unbekannt. Ziel der Studie war es daher, die Wirksamkeit von Somatostatinanaloga auf den Transfusionsbedarf bei Patienten mit gastrointestinalen Angiodysplasien zu untersuchen und Untergruppen zu identifizieren, die am meisten von einer Therapie mit Somatostatinanaloga profitieren könnten. Die Autoren haben einen systematischen Review und eine individuelle Patientendaten-Metaanalyse durchgeführt und durchsuchten MEDLINE, Embase und

Cochrane am 15. Januar 2016 mit einer aktualisierten Suche am 25. April 2021. Alle veröffentlichten randomisierten kontrollierten Studien und Kohortenstudien, die über eine Therapie mit Somatostatinanaloga bei Patienten mit gastrointestinalen Angiodysplasien berichteten, kamen für ein Screening in Frage. Ausgeschlossen wurden Studien ohne originale Patientendaten, Einzelfallberichte, kleine Fallserien (< 10 Teilnehmer), Studien, in denen Patienten eine spezifische Ätiologie gastrointestinaler Angiodysplasien aufwiesen, und Studien, in denen eine Somatostatinanaloga-Therapie gleichzeitig mit anderen Behandlungsmodalitäten begonnen wurde. Die Autoren geeigneter Studien wurden aufgefordert, individuelle Patientendaten zu teilen. Wenn keine individuellen Patientendaten bereitgestellt wurden, wurden aggregierte Daten verwendet. Der primäre Endpunkt war die mittlere Verringerung der Anzahl der Erythrozytentransfusionen während der Behandlung mit einem Somatostatinanalogon im Vergleich zum Ausgangswert, ausgedrückt als Inzidenzratenverhältnis (incidence rate ratio, IRR) und absoluter mittlerer Rückgang der Transfusionshäufigkeit. Die Autoren definierten Patienten entweder als gute Responder ($\geq 50\%$ Reduktion der Anzahl der Erythrozytentransfusionen) oder als schlechte Responder (< 50% Reduktion). Eine negative binomiale Regression mit gemischten Effekten wurde verwendet, um die Clusterung der Patienten und die Schiefe der Daten zu berücksichtigen. Die Studie wurde im International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) mit der Nummer CRD42020213985 registriert. Die Autoren identifizierten 11 geeignete Studien (eine randomisierte kontrollierte Studie und 10 Kohortenstudien) von mittlerer bis hoher Qualität und erhielten individuelle Patientendaten von 9 Studien (82%). Die verbleibenden 2 Studien (18%) lieferten im veröffentlichten Manuskript ausreichende Informationen, um individuelle Patientendaten zu extrahieren. Insgesamt wurde Daten von 212 Patienten analysiert. Somatostatinanaloga reduzierten die Anzahl der Transfusionen mit einer IRR von 0,18 (95% Konfidenzintervall [CI]: 0,14–0,24; $p < 0,0001$) während einer medianen Behandlungsdauer von 12 Monaten (Interquartilenabstand [IQR], 6,0–12,0) und einem Nachbeobachtungszeitraum von 12 Monaten (IQR, 12,0–12,0). Dies korreliert mit einer durchschnittlichen absoluten Abnahme der Zahl der Erythrozytentransfusionen von 12,8 (95% CI: 10,4–15,8) zu Studienbeginn auf 2,3 (95% CI: 1,9–2,9) während der Nachbeobachtung, d.h. eine Verringerung von 10,5 Transfusionen ($p < 0,0001$). 177 von 212 Patienten (83%) hatten ein gutes Ansprechen auf die Therapie mit einem Somatostatinanalogon (definiert als eine mindestens 50%ige Reduktion der Anzahl der Transfusionen). Die Heterogenität zwischen den Studien war moderat ($I^2 = 53\%$; $p = 0,02$). Die Lokalisation von gastrointestinalen Angiodysplasien im Magen im Vergleich zu Angiodysplasien im Dün- und Dickdarm (IRR-Interaktion 1,92 [95% CI: 1,13–3,26]; $p = 0,02$) war mit einem schlechteren Ansprechen auf die Behandlung verbunden. Octreotid war mit einem besseren Ansprechen auf die Behandlung verbunden als die Lanreotid-Therapie (IRR-Interaktion 2,13 [95% CI: 1,12–4,04]; $p = 0,02$). Die Evidenzsicherheit war für die randomisierte kontrollierte Studie hoch und für die 10 Kohortenstudien gering. Unerwünschte Ereignisse traten bei 38 von 212 Patienten (18%) auf, die eine Therapie mit einem Somatostatinanalogon erhielten, wobei 10 (5%) die Therapie wegen unerwünschter Ereignisse abbrachen. Die häufigsten Nebenwirkungen waren weicher Stuhlgang (7 von 212 [3%]), Cholelithiasis (5 [2%]), Blähungen (4 [2%]) und Reaktionen am Verabreichungsort (Erythem, 5 [2%]).

Die Somatostatinanaloga-Therapie ist bei den meisten Patienten mit Erythrozytentransfusions-abhängigen Blutungen aufgrund gastrointestinaler Angiodysplasien sicher und wirksam. Die Somatostatinanaloga-Therapie ist bei Patienten mit Angiodysplasien im Dün- und Dickdarm wirksamer, und die Octreotid-Therapie scheint wirksamer zu sein als die Lanreotid-Therapie.

Dr. L.C.M.J. Goltstein, Department of Gastroenterology and Hepatology, Radboud University Medical Center, 6500 HB Nijmegen, Niederlande,
E-Mail: lia.goltstein@radboudumc.nl





PANKREAS

Akute und chronische Pankreatitis

Clin Gastroenterol Hepatol. 2021;19(10):2192-8

Predicting the need for step-up therapy after EUS-guided drainage of pancreatic fluid collections with lumen-apposing metal stents

Chandrasekhara V, Elhanafi S, Storm AC, Takahashi N, Lee NJ, Levy MJ, Kaura K, Wang L, Majumder S, Vege SS, Law RJ, Abu Dayyeh BK

Vorhersage der Notwendigkeit einer Step-up-Therapie nach Ultraschall-gesteuerter Drainage von Pankreasflüssigkeitsansammlungen mit Lumen-Apposing Metallstents

Häufig benötigen Personen mit (peri-)pankreatischen Flüssigkeitsansammlungen (pancreatic fluid collections, PFCs) nach endoskopischer Drainage mit Lumen-Apposing Metallstents (LAMS) eine Step-up-Therapie. Ziel dieser retrospektiven Kohortenstudie war die Identifizierung von Faktoren, die diese erweiterte Therapie erforderlich machen. Analysiert wurden Patienten, die sich im Erhebungszeitraum von April 2014 bis Oktober 2019 an der Mayo Clinic (Rochester, MN, USA) einer Ultraschall-gesteuerten endoskopischen Drainage von PFCs mit LAMS unterzogen. Die Step-up-Therapie umfasste die direkte endoskopische Nekrosektomie, eine zusätzliche Drainagestelle (endoskopisch oder perkutan) oder einen chirurgischen Eingriff nach der initialen Drainage. Mittels multivariabler logistischer Regression wurden prädiktive Faktoren für die Notwendigkeit einer Step-up-Therapie identifiziert. Insgesamt 136 Patienten wurden in die Studienkohorte eingeschlossen, von denen 69 (50,7%) eine Step-up-Therapie benötigten. Unabhängige Prädiktoren für die Step-up-Therapie waren: PFCs ≥ 10 cm (Odds-Ratio [OR] = 8,91; 95% Konfidenzintervall [CI]: 3,36-23,61), Ausdehnung entlang der parakolischen Rinne (OR = 4,04; 95% CI: 1,60-10,23) und mindestens 30% festes Nekrosematerial (OR = 4,24; 95% CI: 1,48-12,16). In einer Sensitivitätsanalyse von 81 Patienten mit Walled-off-Nekrose benötigten 51 (63,0%) eine Step-up-Therapie. Prädiktive Faktoren dieser Subgruppe waren analog zur Gesamtkohorte: PFCs ≥ 10 cm (OR = 6,94; 95% CI: 1,76-27,45), parakolische Ausdehnung (OR = 3,79; 95% CI: 1,18-12,14) und mindestens 30% solides Nekrosematerial (OR = 7,10; 95% CI: 1,16-43,48).

Die Hälfte aller Patienten mit pankreatischen Flüssigkeitsansammlungen (PFCs), die mit Lumen-Apposing Metallstents drainiert wurden, benötigten eine Step-up-

Therapie, am häufigsten eine direkte endoskopische Nekrosektomie. Personen mit PFCs ≥ 10 cm, parakolischer Ausdehnung oder mindestens 30% solidem Nekroseanteil benötigen eher eine Step-up-Therapie und sollten für eine frühzeitige endoskopische Reintervention in Betracht gezogen werden.

V. Chandrasekhara, M.D., Division of Gastroenterology and Hepatology, Mayo Clinic, 200 First Street SW, Rochester, MN 55905, USA,
E-Mail: chandrasekhara.vinay@mayo.edu

N Engl J Med. 2021;385(15):1372-81

Immediate versus postponed intervention for infected necrotizing pancreatitis

Boxhoorn L, van Dijk SM, van Grinsven J, Verdonk RC, Boermeester MA, Bollen TL, Bouwense SAW, Bruno MJ, Cappendijk VC, Dejong CHC, van Duijvendijk P, van Eijck CHJ, Fockens P, Francken MFG, van Goor H, Hadithi M, Hallensleben NDL, Haveman JW, Jacobs MAJM, Jansen JM, Kop MPM, van Lienden KP, Manusama ER, Mieog JSD, Molenaar IQ, Nieuwenhuijs VB, Poen AC, Poley JW, van de Poll M, Quispel R, Römken TEH, Schwartz MP, Seerden TC, Stommel MWJ, Straathof JWA, Timmerhuis HC, Venneman NG, Voermans RP, van de Vrie W, Witteman BJ, Dijkgraaf MGW, van Santvoort HC, Besselink MG; Dutch Pancreatitis Study Group

Frühe oder verzögerte Intervention bei superinfizierter nekrotisierender Pankreatitis

Die superinfizierte nekrotisierende Pankreatitis stellt eine potenziell tödliche Erkrankung dar, die bisher stadienabhängig interventionell behandelt wird. Allerdings wird die Einlage von Drainagen oft hinausgezögert, bis sich die infizierten Nekrosen abgekapselt haben. Es ist aber unbekannt, ob die klinischen Verläufe durch eine frühere Drainageeinlage verbessert werden könnten. Daher wurde in den Niederlanden eine multizentrische, randomisierte Überlegenheitsstudie an Patienten mit superinfizierter nekrotisierender Pankreatitis durchgeführt. Die Patienten erhielten entweder eine sofortige Drainage innerhalb von 24 Stunden nach Randomisierung und Diagnose einer infizierten Nekrose oder eine verzögerte Drainage nach Abkapselung der Walled-off-Nekrose. Primärer Endpunkt war der Score für Komplikationen (Comprehensive Complication Index), der alle Komplikationen über eine Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten berücksichtigte. Insgesamt wurden 104 Patienten randomisiert und erhielten entweder eine sofortige Drainage (n = 55) oder eine verzögerte Drainage (n = 49). Der durchschnittliche Komplikationsscore (Ergebnisbereich 0-100 Punkte, wobei höhere Werte auf schwerwiegendere Komplikationen hinweisen) betrug nach sofortiger Drainageeinlage 57 und nach verzögerter Drainage 58 Punkte (mittlere Differenz, -1; 95% Konfidenzintervall [CI]: -12-10; p = 0,90). Die Mortalität betrug in der Gruppe mit früher Drainage 13% und in der Gruppe mit verzögerter Drainage 10% (relatives Risiko = 1,25; 95% CI: 0,42-3,68). Die durchschnittliche Anzahl erforderlicher Interventionen (Drainageeinlagen und Nekrosektomien) betrug nach sofortiger Drainage 4,4 bzw. nach verzögerter Drainage 2,6 (mittlere Diffe-

renz, 1,8; 95% CI: 0,6–3,0). In der Gruppe mit verzögerter Drainage wurden 19 Patienten (39%) konservativ mit Antibiotika behandelt und benötigten keine Drainage; 17 dieser Patienten überlebten. Die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse war in beiden Gruppen ähnlich.

In dieser randomisierten Studie an Patienten mit superinfizierter nekrotisierender Pankreatitis war eine frühzeitige Drainageeinlage innerhalb von 24 Stunden nicht besser im Hinblick auf Mortalität und Komplikationen als eine verzögerte Drainage nach Ausbildung einer Walled-off-Nekrose. Vielmehr benötigten Patienten bei verzögerter Drainageeinlage weniger invasive Eingriffe.

Prof. Dr. M.G. Besselink, Department of Surgery, Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Amsterdam Gastroenterology Endocrinology Metabolism, De Boelelaan 1117, 1081 HV Amsterdam, Niederlande, E-Mail: m.g.besselink@amsterdamumc.nl

Am J Gastroenterol. 2021;116(12):2446–54

Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulator use is associated with reduced pancreatitis hospitalizations in patients with cystic fibrosis

Ramsey ML, Gokun Y, Sobotka LA, Wellner MR, Porter K, Kirkby SE, Li SS, Papachristou GI, Krishna SG, Stanich PP, Hart PA, Conwell DL, Lara LF

Der Einsatz von CFTR-Modulatoren bei Patienten mit zystischer Fibrose ist mit einer geringeren Rate von Krankenhausaufnahmen wegen Pankreatitiden assoziiert

Akute Pankreatitiden werden bei Patienten mit zystischer Fibrose (CF) häufiger beobachtet, wenn keine begleitende exokrine Pankreasinsuffizienz vorliegt. Die Inzidenz akuter Pankreatitiden könnte hierbei durch die Verwendung von Modulatoren des Mukoviszidose-Transmembran-Leitfähigkeitsregulators (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR) beeinflusst werden. In dieser Arbeit sollte die Hypothese untersucht werden, ob der Einsatz von CFTR-Modulatoren die Häufigkeit von Krankenhausaufnahmen wegen akuter Pankreatitiden senkt, wobei bei Patienten ohne exokrine Pankreasinsuffizienz der größte Nutzen erwartet wurde. Hierfür wurde die kommerzielle Datenbank MarketScan von 2012 bis 2018 nach Krankenhausaufnahmen wegen akuter Pankreatitiden und der Verschreibung von CFTR-Modulatoren bei CF-Patienten ausgewertet. Multivariable Poisson-Modelle, die ein Crossover zwischen den CFTR-Modulator-Behandlungsgruppen ermöglichten, wurden verwendet, um die Rate der Krankenhausaufnahmen aufgrund von akuten Pankreatitiden während und außerhalb der Therapie zu analysieren. Eine Pankreasinsuffizienz wurde durch die Einnahme von Pankreasenzymen definiert. Insgesamt wurden 10.417 CF-Patienten identifiziert, von denen 1795 einen CFTR-Modulator einnahmen. Akute Pankreatitiden traten häufiger bei CF-Patienten ohne exokrine Pankreasinsuffizienz als bei solchen mit exokriner Pankreasinsuffizienz auf (2,9% vs. 0,9%, $p = 0,007$). Insgesamt betrug das relative Risiko für eine akute Pankreatitis unter Einnahme von CFTR-Modulatoren mit gleichzeitiger Pankreas-

insuffizienz 0,33 (95% Konfidenzintervall [CI]: 0,10–1,11, $p = 0,07$) bzw. ohne Pankreasinsuffizienz 0,38 (95% CI: 0,16–0,89, $p = 0,03$), was eine relative Reduktion der Krankenhausaufnahmen aufgrund von akuten Pankreatitiden um 67% bzw. 62% bedeutet. In einer Subgruppenanalyse der 1795 Patienten, die CFTR-Modulatoren eingenommen hatten, betrug das Risiko für das Auftreten einer akuten Pankreatitis während der Therapie mit CFTR-Modulatoren bei Patienten ohne Pankreasinsuffizienz 0,36 (95% CI: 0,13–1,01, $p = 0,05$) bzw. mit Pankreasinsuffizienz 0,53 (95% CI: 0,18–1,58, $p = 0,26$).

Die Einnahme von CFTR-Modulatoren war bei Patienten mit zystischer Fibrose (CF) mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit für Krankenhausaufnahmen aufgrund einer akuten Pankreatitis assoziiert. Die Ergebnisse dieser Beobachtungsstudie rechtfertigen weiterführende prospektive Untersuchungen über protektive Effekte von CFTR-Modulatoren auf das Pankreatitisrisiko.

L.F. Lara, M.D., Division of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, Ohio State University Wexner Medical Center, 410 W. 10th Avenue, Columbus, OH 43210, USA, E-Mail: luis.lara@osumc.edu

Pankreastumoren

J Clin Oncol. 2021;39(29):3242–50

Randomized phase 2 trial evaluating 2 sequential treatments in first line of metastatic pancreatic cancer: Results of the PANOPTIMOX-PRODIGE 35 trial

Dahan L, Williet N, Le Malicot K, Phelip JM, Desrame J, Bouché O, Petorin C, Malka D, Rebischung C, Aparicio T, Lécaille C, Rinaldi Y, Turpin A, Bignon AL, Bachet JB, Seitz JF, Lepage C, François E; PRODIGE 35 Investigators/Collaborators

Randomisierte Phase-II-Studie zum Vergleich von 2 sequenziellen Behandlungen in der Erstlinie beim metastasierten Pankreaskarzinom: Ergebnisse der PANOPTIMOX-PRODIGE-35-Studie

Das metastasierte Pankreaskarzinom hat immer noch eine sehr schlechte Prognose. Die Vorgängerstudie (PRODIGE-4-ACCORD-11) zeigte die Überlegenheit einer 6-monatigen Chemotherapie mit Fluorouracil, Leucovorin, Irinotecan und Oxaliplatin (FOLFIRINOX) gegenüber Gemcitabin für das Gesamtüberleben. Die stark limitierende Oxaliplatin-bedingte Neurotoxizität bildete die Rationale zum Vergleich einer Oxaliplatin-Stop-and-Go-Strategie mit einer sequenziellen Strategie bei metastasiertem Pankreaskarzinom. In dieser Phase-II-Studie erhielten die Patienten nach dem Zufallsprinzip entweder 6 Monate FOLFIRINOX (Arm A), 4 Monate FOLFIRINOX gefolgt von Leucovorin-plus-Fluorouracil-Erhaltungstherapie für onkologisch stabile Patienten (Arm B) oder eine sequenzielle Behandlung abwechselnd mit Gemcitabin und Fluorouracil, Leucovorin und Irinotecan alle 2 Monate (Arm C). Der primäre Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (pro-

gression-free survival, PFS) nach 6 Monaten. Zwischen Januar 2015 und November 2016 wurden 276 Patienten (mittleres Alter 63 Jahre; Bereich, 40–76 Jahre) in die Studie eingeschlossen (Arm A: 91, Arm B: 92 und Arm C: 90). Neurotoxizität vom Grad 3 oder 4 trat bei 10,2% der Patienten in Arm A und 19,8% der Patienten in Arm B auf. Das mediane Verhältnis von erhaltener Dosis und Zieldosis von Oxaliplatin betrug 83% in Arm A und 92% in Arm B. Das 6-Monats-PFS betrug 47,1% in Arm A, 42,9% in Arm B und 34,1% in Arm C. Das mediane Gesamtüberleben betrug 10,1 Monate in Arm A, 11,2 Monate in Arm B und 7,3 Monate in Arm C. Das mediane Überleben ohne Verschlechterung der Lebensqualitätsscores war in Arm B (11,4 Monate) höher als in den Armen A und C (7,2 bzw. 7,5 Monate).

Eine Erhaltungstherapie mit Leucovorin plus Fluorouracil scheint somit bei Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom, die nach 4 Monaten Induktionschemotherapie mit FOLFIRINOX einen onkologisch stabilen Verlauf zeigen, machbar und wirksam zu sein. Schwere Neurotoxizität trat im Erhaltungstherapiearm allerdings häufiger auf, wahrscheinlich aufgrund der höheren kumulativen Oxaliplatin-Dosis.

Prof. Dr. L. Dahan, Service d'Oncologie Digestive, Pôle Oncologie-Spécialités, CHU Timone, 264, rue Saint Pierre, 13385 Marseille Cedex 5, Frankreich, E-Mail: laetitia.dahan@ap-hm.fr



Buchtipp



Mathias Plauth (Hrsg.)
**Ernährungsmedizin
in der Gastroenterologie**

1. Auflage 2021
357 Seiten. Gebunden, € 69,95
De Gruyter Verlag, Berlin
ISBN 978-3-110-63051-0

Auch als eBook erhältlich:
ISBN 978-3-110-63269-9

Wohl kaum einem anderen Fach steht die Ernährungsmedizin näher als der Gastroenterologie, die sich seit jeher mit den Verdauungs- und Stoffwechsellkrankheiten befasst. Die moderne Ernährungsmedizin hat sich von der heute angestaubt anmutenden Diätetik zum wissenschaftlich begründeten „metabolic management“ entwickelt. In diesem Sinne ist sie integraler Bestandteil im Verständnis und in der Behandlung vieler gastroenterologischer Erkrankungen. Das Buch bietet anschaulich praxisorientierte und aktuelle wissenschaftliche Erkenntnisse zur Anwendung moderner ernährungsmedizinischer Konzepte in der Behandlung gastroenterologischer Erkrankungen mit zahlreichen Fotos und Grafiken.

(De Gruyter Verlag)



LEBER GALLENWEGE

HCV

J Hepatol. 2021;75(6):1312-22

Protease inhibitor-based direct-acting antivirals are associated with increased risk of aminotransferase elevations but not hepatic dysfunction or decompensation

Torgersen J, Newcomb CW, Carbonari DM, Rentsch CT, Park LS, Mezochow A, Mehta RL, Buchwalder L, Tate JP, Bräu N, Bhattacharya D, Lim JK, Taddei TH, Justice AC, Lo Re V

Proteaseinhibitor-basierte direkt antiviral wirksame Substanzen sind mit einem erhöhten Risiko für Transaminasenerhöhungen verbunden, jedoch nicht mit Leberfunktionsstörungen oder Leberdekomensation

Fälle einer akuten Leberschädigung wurden bei chronisch Hepatitis-C-Virus (HCV)-infizierten Patienten berichtet, die Proteaseinhibitor (PI)-basierte, direkt antiviral wirksame (direct-acting antiviral, DAA) Therapien erhielten. Das Risiko einer akuten Leberschädigung bei Patienten unter PI- versus nicht-PI-basierter DAA-Therapie wurde bisher jedoch noch nicht analysiert. Daher wurde in dieser Studie das Risiko von 3 unterschiedlichen Aspekten einer akuten Leberschädigung zwischen Patienten verglichen, die PI-basierte oder nicht-PI-basierte DAAs erhielten, wobei die Patienten je nach Fibrose-4 (FIB-4)-Score zu Beginn in Gruppen eingeteilt wurden. Die Kohortenstudie umfasste 18.498 Patienten, die eine PI-basierte DAA-Therapie (Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir±Dasabuvir, Elbasvir/Grazoprevir, Glecaprevir/Pibrentasvir) erhielten; ihnen wurden Vergleichspatienten im Verhältnis 1:1 mittels Neigungsscore angepasst, die nicht-PI-basierte DAAs erhielten (Sofosbuvir/Ledipasvir, Sofosbuvir/Velpatasvir). Die Teilnehmer waren Veteranen der Geburtskohorte 1945-1965, die zwischen 2014 und 2019 eine DAA-Therapie erhielten. Während der DAA-Therapie wurden folgende 3 Aspekte einer akuten Leberschädigung berücksichtigt: (1) Alaninaminotransferase (ALT) > 200 U/l, (2) schwere Leberfunktionsstörung (Koagulopathie mit Hyperbilirubinämie) und (3) Leberdekomensation. Cox-Regression wurde verwendet, um Hazard-Ratios (HRs) mit 95%-Konfidenzintervallen (CIs) für jeden Aspekt der akuten Leberschädigung innerhalb der Gruppen zu bestimmen, die durch den FIB-4-Score zu Beginn ($\leq 3,25$ vs. $> 3,25$) definiert wurden. Unter den Patienten mit einem FIB-4-Ausgangswert $\leq 3,25$ hatten diejenigen, die PIs erhielten, ein höheres Risiko für einen ALT-Anstieg > 200 U/l (HR = 3,98; 95% CI: 2,37-6,68),

jedoch nicht für eine schwere Leberfunktionsstörung (HR = 0,67; 95% CI: 0,19-2,39) oder Leberdekomensation (HR = 1,01; 95% CI: 0,29-3,49) als diejenigen, die nicht-PI-basierte Therapien erhielten. Bei Patienten mit einem FIB-4-Ausgangswert $> 3,25$ hatten diejenigen, die PIs erhielten, ein höheres Risiko für einen ALT-Anstieg > 200 U/l (HR = 2,15; 95% CI: 1,09-4,26), aber nicht für eine schwere Leberfunktionsstörung (HR = 1,23; 95% CI: 0,64-2,38) oder eine Leberdekomensation (HR = 0,87; 95% CI: 0,41-1,87) als diejenigen, die nicht-PI-basierte Therapien erhielten.

Unabhängig vom Fibrose-4-Score zu Beginn unterschied sich das Risiko einer schweren Leberfunktionsstörung und Leberdekomensation nicht zwischen Patienten, die eine Proteaseinhibitor- oder eine nicht-Proteaseinhibitor-basierte direkt antiviral wirksame Therapie erhielten.

J. Torgersen, M.D., Division of Infectious Diseases, Perelman School of Medicine, Penn Presbyterian Medical Center, University of Pennsylvania, 51 N. 39th Street, Medical Arts Building, Suite 103B, Philadelphia, PA 19104, USA, E-Mail: jessie.torgersen@pennmedicine.upenn.edu

NASH

N Engl J Med. 2021;385(17):1559-69

Prospective study of outcomes in adults with non-alcoholic fatty liver disease

Sanyal AJ, Van Natta ML, Clark J, Neuschwander-Tetri BA, Diehl AM, Dasarathy S, Loomba R, Chalasani N, Kowdley K, Hameed B, Wilson LA, Yates KP, Belt P, Lazo M, Kleiner DE, Behling C, Tonascia J; NASH Clinical Research Network (CRN)

Prospektive Studie zum Krankheitsverlauf bei Erwachsenen mit nicht-alkoholischer Fettlebererkrankung

Die Prognosen bezüglich Mortalität sowie hepatischer und nicht-hepatischer Ereignisse über das histologische Spektrum der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD) sind nicht eindeutig definiert. Diese Studie verfolgte eine multizentrische Patientenpopulation prospektiv, die das gesamte histologische Spektrum der NAFLD umfasste. Die Inzidenzen von Todesfällen und anderen Ereignissen wurden anhand der histologischen Ausgangswerte verglichen. Insgesamt wurden 1773 Erwachsene mit NAFLD über einen medianen Zeitraum von 4 Jahren beobachtet. Die Gesamtmortalität stieg mit zunehmenden Fibrosestadien (0,32 Todesfälle pro 100 Personenjahre [PJ] für die Stadien FO-2 [keine, leichte oder mittelschwere Fibrose], 0,89 Todesfälle pro 100 PJ für das Stadium F3 [Brückenfibrose] und 1,76 Todesfälle pro 100 PJ für das Stadium F4 [Zirrhose]). Die Inzidenz leberbedingter Komplikationen pro 100 PJ stieg mit dem Fibrosestadium (FO-2 vs. F3 vs. F4) wie folgt an: Varizenblutung (0,00 vs. 0,06 vs. 0,70), Aszites (0,04 vs. 0,52 vs. 1,20), Enzephalopathie (0,02 vs. 0,75 vs. 2,39) und hepatozelluläres Karzinom (0,04 vs. 0,34 vs. 0,14). Im Vergleich zu Patienten mit Fibrose im

Stadium F0-2 hatten Patienten mit Fibrose im Stadium F4 auch eine höhere Inzidenz von Typ-2-Diabetes (7,53 vs. 4,45 Ereignisse pro 100 PJ) und eine Verringerung der geschätzten glomerulären Filtrationsrate um mehr als 40% (2,98 vs. 0,97 Ereignisse pro 100 PJ). Die Inzidenz von kardialen Ereignissen und nicht-hepatischen Karzinomen war in allen Fibrosestadien ähnlich. Nach Anpassung an Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, Diabetesstatus und histologische Ausgangsschwere war die Inzidenz jeglicher Leberdekompensationsereignisse (Varizenblutung, Aszites oder Enzephalopathie) mit einer erhöhten Gesamtmortalität verbunden (adjustierte Hazard-Ratio = 6,8; 95% Konfidenzintervall: 2,2-21,3).

In dieser prospektiven Studie an Patienten mit nicht-alkoholischer Fettlebererkrankung waren die Fibrosestadien F3 und F4 mit einem erhöhten Risiko für leberbedingte Komplikationen und Tod verbunden.

A.J. Sanyal, M.D., Professor of Medicine, Division of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Department of Internal Medicine, Virginia Commonwealth University School of Medicine, 1220 E. Broad Street, Richmond, VA 23298-0565, USA, E-Mail: arun.sanyal@vcuhealth.org

N Engl J Med. 2021;385(17):1547-58

A randomized, controlled trial of the pan-PPAR agonist lanifibranor in NASH

Francque SM, Bedossa P, Ratziu V, Anstee QM, Bugianesi E, Sanyal AJ, Loomba R, Harrison SA, Balabanska R, Mateva L, Lanthier N, Alkhoury N, Moreno C, Schattenberg JM, Stefanova-Petrova D, Vonghia L, Rouzier R, Guillaume M, Hodge A, Romero-Gómez M, Huot-Marchand P, Baudin M, Richard MP, Abitbol JL, Broqua P, Junien JL, Abdelmalek MF; NATIVE Study Group

Eine randomisierte, kontrollierte Studie mit dem pan-PPAR-Agonisten Lanifibranor bei nicht-alkoholischer Steatohepatitis

Für die Behandlung der nicht-alkoholischen Steatohepatitis (NASH) stehen keine zufriedenstellenden Optionen zur Verfügung. Lanifibranor ist ein pan-Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor (pan-PPAR)-Agonist, der wichtige metabolische, entzündliche und fibrogene Signalwege in der Pathogenese von NASH moduliert. In dieser doppelblinden, randomisierten, placebo-kontrollierten Phase-IIb-Studie wurden Patienten mit nicht-zirrhotoser, hochaktiver NASH im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten einmal täglich 1200 mg oder 800 mg Lanifibranor oder Placebo für 24 Wochen. Der primäre Endpunkt war eine Abnahme um mindestens 2 Punkte im SAF-A-Score (ein aktivitätszentrierter histologischer Score, der neben Steatose, entzündlicher Aktivität und Fibrose auch Ballonierung und lobuläre Entzündung bewertet) ohne Verschlechterung der Fibrose; die SAF-A-Werte reichen von 0 bis 4, wobei höhere Werte eine schwerere Krankheitsaktivität anzeigen. Sekundäre Endpunkte waren die Ausheilung der NASH und die Fibroseregession. Insgesamt wurden 247 Patienten randomisiert, davon 103 (42%) mit Typ-2-Diabetes mellitus und 188 (76%) mit signifikanter

(mittelschwerer) oder fortgeschrittener Fibrose. Der Anteil der Patienten, die eine Abnahme des SAF-A-Scores um mindestens 2 Punkte ohne Verschlechterung der Fibrose aufwiesen, war bei den Patienten, die die 1200-mg-Dosis von Lanifibranor erhielten, signifikant höher, jedoch nicht bei den Patienten, die die 800-mg-Dosis von Lanifibranor erhielten, verglichen mit denen, die Placebo erhielten (1200-mg-Dosis vs. Placebo, 55% vs. 33%, $p = 0,007$; 800-mg-Dosis vs. Placebo, 48% vs. 33%, $p = 0,07$). Die Ergebnisse begünstigten sowohl die 1200-mg- als auch die 800-mg-Dosierung von Lanifibranor gegenüber Placebo bezüglich Ausheilung der NASH ohne Verschlechterung der Fibrose (49% bzw. 39% vs. 22%), Verbesserung des Fibrosestadiums von mindestens 1 ohne Verschlechterung der NASH (48% bzw. 34% vs. 29%) und Ausheilung der NASH plus Verbesserung des Fibrosestadiums von mindestens 1 (35% bzw. 25% vs. 9%). Die Leberenzyme nahmen ab und die Werte der meisten Lipid-, Entzündungs- und Fibrose-Biomarker verbesserten sich in den Lanifibranor-Gruppen. Die Abbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse betrug weniger als 5% und war in allen Studiengruppen vergleichbar. Durchfall, Übelkeit, periphere Ödeme, Anämie und Gewichtszunahme traten unter Lanifibranor häufiger auf als unter Placebo.

In dieser Phase-IIb-Studie mit Patienten mit aktiver nicht-alkoholischer Steatohepatitis war der Anteil der Patienten, die eine Abnahme des histologischen Aktivitätsscores (SAF-A-Score) um mindestens 2 Punkte ohne Verschlechterung der Fibrose aufwiesen, mit der 1200-mg-Dosis Lanifibranor signifikant höher als mit Placebo. Diese Ergebnisse unterstützen die weitere Bewertung von Lanifibranor in Phase-III-Studien.

Prof. Dr. S.M. Francque, Gastroenterologie en Hepatologie, Universitair Ziekenhuis Antwerpen, Drie Eikenstraat 655, 2650 Edegem, Belgien, E-Mail: sven.francque@uza.be

J Hepatol. 2021;75(5):1042-8

Maternal obesity increases the risk and severity of NAFLD in offspring

Hagström H, Simon TG, Roelstraete B, Stephansson O, Söderling J, Ludvigsson JF

Mütterliche Adipositas erhöht das Risiko und den Schweregrad einer nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung bei den Nachkommen

Mütterliche Adipositas wurde mit der Entwicklung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Diabetes bei den Nachkommen in Verbindung gebracht, ihr Zusammenhang mit nicht-alkoholischer Fettlebererkrankung (non- alcoholic fatty liver disease, NAFLD) ist jedoch unklar. Durch die landesweite ESPRESSO-Kohortenstudie wurden alle Personen ≤ 25 Jahre in Schweden mit histologisch gesicherter NAFLD, die zwischen 1992 und 2016 diagnostiziert worden war ($n = 165$), identifiziert. Diese wurden nach Alter, Geschlecht und Kalenderjahr mit bis zu 5 Kontrollen ($n = 717$) abgeglichen. Durch die Verknüpfung mit dem landesweiten schwedischen medizinischen Geburtsregister konnten die Daten zum mütterlichen Fröhschwangerschafts-Body-Mass-Index

(BMI) und zu möglichen Störfaktoren abgerufen werden, um angepasste Odds-Ratios (aORs) für NAFLD bei Nachkommen zu berechnen. Der mütterliche BMI war bei den Nachkommen mit NAFLD assoziiert: Untergewicht (aOR = 0,84; 95% Konfidenzintervall [CI]: 0,14–5,15), Normalgewicht (Referenz, aOR = 1), Übergewicht (aOR = 1,51; 95% CI: 0,95–2,40) und Adipositas (aOR = 3,26; 95% CI: 1,72–6,19). Eine schwere NAFLD (histologisch gesicherte Fibrose oder Zirrhose) trat auch häufiger bei Nachkommen übergewichtiger (aOR = 1,94; 95% CI: 0,96–3,90) und adipöser (aOR = 3,67; 95% CI: 1,61–8,38) Mütter auf. Die Assoziationen waren ähnlich, nachdem sie um mütterliche Präeklampsie und Schwangerschaftsdiabetes bereinigt wurden. Sozioökonomische Parameter (Rauchen, außerhalb der nordischen Länder geborene Mutter und weniger als 10 Jahre Grundbildung) waren ebenfalls mit einer NAFLD bei den Nachkommen assoziiert, veränderten jedoch die Effektstärke des mütterlichen BMI in einem multivariablen Modell nicht wesentlich.

In dieser landesweiten Studie wurde ein starker Zusammenhang zwischen Übergewicht/Adipositas der Mutter und zukünftiger nicht-alkoholischer Fettlebererkrankung (NAFLD) bei den Nachkommen beschrieben. Die Anpassung an sozioökonomische und metabolische Parameter bei der Mutter hatte keinen Einfluss auf dieses Ergebnis, was darauf hindeutet, dass mütterliche Adipositas ein unabhängiger Risikofaktor für NAFLD bei Nachkommen ist.

Prof. Dr. H. Hagström, Division of Hepatology, Department of Upper GI, Karolinska University Hospital, C177, 141 86 Stockholm, Schweden, E-Mail: hannes.hagstrom@ki.se

Gastroenterology. 2021;161(5):1475–86

TVB-2640 (FASN inhibitor) for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: FASCINATE-1, a randomized, placebo-controlled phase 2a trial

Loomba R, Mohseni R, Lucas KJ, Gutierrez JA, Perry RG, Trotter JF, Rahimi RS, Harrison SA, Ajmera V, Wayne JD, O'Farrell M, McCulloch W, Grimmer K, Rinella M, Wai-Sun Wong V, Ratziu V, Gores GJ, Neuschwander-Tetri BA, Kemble G

TVB-2640 (Fettsäure-Synthase-Inhibitor) zur Behandlung der nicht-alkoholischen Steatohepatitis: FASCINATE-1, eine randomisierte, placebokontrollierte Phase-IIa-Studie

Eine erhöhte De-novo-Lipogenese erzeugt überschüssiges intrahepatisches Fett und Lipotoxine und propagiert Leberschäden bei nicht-alkoholischer Steatohepatitis (NASH). TVB-2640, ein Fettsäure-Synthase-Inhibitor, wurde entwickelt, um überschüssiges Leberfett zu reduzieren und entzündliche und fibrogene Stoffwechselwege direkt zu hemmen. In dieser Studie wurden die Sicherheit und Wirksamkeit von TVB-2640 bei Patienten mit NASH in den Vereinigten Staaten untersucht. FASCINATE-1 war eine randomisierte, placebokontrollierte, einfachblinde Studie an 10 US-amerikanischen Standorten. Erwachsene mit $\geq 8\%$ Leberfett, diagnostiziert durch magnetresonanztomogra-

fische Protonendichte-Fettfraktion und Nachweis einer Leberfibrose durch Magnetresonanz-Elastografie $\geq 2,5$ kPa oder Leberbiopsie konnten eingeschlossen werden. 99 Patienten wurden randomisiert und erhielten ein Placebo oder 25 mg oder 50 mg TVB-2640 (oral, einmal täglich für 12 Wochen). Die primären Endpunkte dieser Studie waren die Sicherheit und die relative Veränderung des Leberfetts nach der Behandlung. Das Leberfett erhöhte sich in der Placebokohorte um 4,5% im Vergleich zum Ausgangswert; im Gegensatz dazu reduzierte TVB-2640 das Leberfett um 9,6% in der 25-mg-Kohorte (n = 30; Mittelwert der kleinsten Quadrate: -15,5%; 95% Konfidenzintervall [CI]: -31,3 bis -0,23; p = 0,053) und um 28,1% in der 50-mg-Kohorte (n = 28; Mittelwert der kleinsten Quadrate: -28,0%; 95% CI: -44,5 bis -11,6; p = 0,001). 11% der Patienten in der Placebogruppe erreichten eine relative Reduzierung des Leberfetts um $\geq 30\%$ im Vergleich zu 23% in der 25-mg-Gruppe und 61% in der 50-mg-Gruppe (p < 0,001). Sekundäranalysen zeigten Verbesserungen der metabolischen, proinflammatorischen und fibrotischen Marker. TVB-2640 wurde gut vertragen. Nebenwirkungen waren meist mild und vergleichbar zwischen den Gruppen.

TVB-2640 reduzierte bei Patienten mit nicht-alkoholischer Steatohepatitis nach 12 Wochen in dosisabhängiger Weise signifikant das Leberfett und verbesserte biochemische, entzündliche und fibrotische Biomarker.

R. Loomba, M.D., Professor of Medicine, Nonalcoholic Fatty Liver Disease Research Center, Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine, University of California at San Diego, ACTRI Building, 1W202, 9452 Medical Center Drive, La Jolla, CA 92037, USA, E-Mail: roloomba@ucsd.edu

J Hepatol. 2021;75(5):1034–41

Non-alcoholic fatty liver disease in children and young adults is associated with increased long-term mortality

Simon TG, Roelstraete B, Hartjes K, Shah U, Khalili H, Arnell H, Ludvigsson JF

Die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung bei Kindern und jungen Erwachsenen ist mit einer erhöhten Langzeitmortalität verbunden

Longitudinale Daten zum natürlichen Verlauf und zum langfristigen Mortalitätsrisiko bei Kindern und jungen Erwachsenen mit histologisch gesicherter nicht-alkoholischer Fettlebererkrankung (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) sind rar. Diese landesweite, gepaarte Kohortenstudie umfasste alle schwedischen Kinder und jungen Erwachsenen (≤ 25 Jahre) mit histologisch gesicherter NAFLD (1966–2017; n = 718). NAFLD wurde histologisch aus allen Leberbiopsien bestätigt, die an einer der 28 schwedischen Pathologieabteilungen untersucht wurden, und weiter als einfache Steatose oder nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH) kategorisiert. Patienten mit NAFLD wurden nach Alter, Geschlecht, Kalenderjahr und Landkreis (n = 3457) mit ≤ 5 Kontrollen der Allgemeinbevölkerung verglichen. Um gemeinsame genetische Faktoren und Faktoren des frühen Lebens zu berücksichtigen, wurden auch Patienten mit

NAFLD mit Geschwister-Komparatoren verglichen. Mittels Cox-Regression wurden die multivariabel angepassten Hazard-Ratios (aHRs) und 95%-Konfidenzintervalle (CIs) geschätzt. Über einen Median von 15,8 Jahren starben 59 Patienten mit NAFLD (5,5/1000 Personenjahre [PJ]) im Vergleich zu 36 Kontrollpersonen (0,7/1000 PJ; Differenz 4,8/1000 PJ; multivariable aHR = 5,88; 95% CI: 3,77–9,17), was einem zusätzlichen Todesfall pro 15 Patienten mit NAFLD über einen Beobachtungszeitraum von 20 Jahren entspricht. Das absolute Risiko der Gesamtmortalität nach 20 Jahren betrug 7,7% bei Patienten mit NAFLD und 1,1% bei den Kontrollen (Differenz 6,6%; 95% CI: 4,0–9,2). Diese Ergebnisse blieben auch nach Verwendung von Geschwister-Komparatoren (aHR = 11,72; 95% CI: 3,18–43,23) und Ausschluss derjenigen bestehen, die innerhalb der ersten 6 Monate starben (aHR = 4,65; 95% CI: 2,92–7,42). Eine einfache Steatose war mit einer 5,26-fach höheren angepassten Mortalitätsrate im Vergleich zu den Kontrollen (95% CI: 3,05–9,07) verbunden und wurde durch Vorliegen einer NASH verstärkt (aHR = 11,51; 95% CI: 4,77–27,79). Der größte Teil der erhöhten Mortalität war auf Malignome (1,67 vs. 0,07/1000 PJ; aHR = 15,60; 95% CI: 4,97–48,93), Lebererkrankungen (0,93 vs. 0,04/1000 PJ; aHR = 16,46; 95% CI: 2,75–98,43) und kardiometabolische Erkrankungen (1,12 vs. 0,14/1000 PJ; aHR = 4,32; 95% CI: 1,73–10,79) zurückzuführen.

Schwedische Kinder und junge Erwachsene mit histologisch gesicherter nicht-alkoholischer Fettlebererkrankung haben im Vergleich zu vergleichbaren Kontrollen aus der Allgemeinbevölkerung signifikant höhere Raten an Gesamtmortalität, malignom- und leberbedingter sowie kardiometabolischer Mortalität.

T.G. Simon, M.D., Assistant Professor of Medicine, Division of Gastroenterology, Clinical and Translational Epidemiology Unit (CTEU), Massachusetts General Hospital, 55 Fruit Street, Wang 5, Boston, MA, USA, E-Mail: tgsimon@mgh.harvard.edu

J Hepatol. 2021;75(4):786–94

Long-term outcomes and predictive ability of non-invasive scoring systems in patients with non-alcoholic fatty liver disease

Younes R, Caviglia GP, Govaere O, Rosso C, Armandi A, Sanavia T, Pennisi G, Liguori A, Francione P, Gallego-Durán R, Ampuero J, Garcia Blanco MJ, Aller R, Tiniakos D, Burt A, David E, Vecchio FM, Maggioni M, Cabibi D, Pareja MJ, Zaki MYW, Grieco A, Fracanzani AL, Valenti L, Miele L, Fariselli P, Petta S, Romero-Gomez M, Anstee QM, Bugianesi E

Langzeitverlauf und prädiktiver Nutzen von nicht-invasiven Scoring-Systemen bei Patienten mit nicht-alkoholischer Fettlebererkrankung

Nicht-invasive Scoring-Systeme (NSS) werden verwendet, um Patienten mit nicht-alkoholischer Fettlebererkrankung (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) zu identifizieren, bei denen das Risiko einer fortgeschrittenen Fibrose besteht. Die Zuverlässigkeit der NSS bei der Vorhersage des Langzeitverlaufs bezüglich hepatischer/extrahepatischer Komplikationen oder Tod und ihre Konkordanz in der Querschnitt- und Längsschnitt-Risikostratifizierung bleiben ungewiss. Die häufigsten NSS (NAFLD-Fibrose-Score [NFS], Fibrose-4-Index [FIB-4], BMI-Aspartataminotransferase/Alaninaminotransferase-Ratio-Diabetes-Score [BARD], Aspartataminotransferase/Thrombozyten-Ratio-Index [APRI]) und der Hepamet-Fibrose-Score (HFS) wurden bei 1173 europäischen NAFLD-Patienten aus tertiären Zentren untersucht. Die Aussagekraft bei der Fibrose-Risikostratifizierung und bei der Vorhersage von langfristigen hepatischen/extrahepatischen Ereignissen, hepatozellulärem Karzinom (HCC) und Gesamtmortalität wurden bewertet (Fläche unter der Kurve [area under the curve, AUC] und Harrell-c-Index). Für Längsschnittdaten wurden NSS-basierte Cox-proportionale Hazard-Modelle an der gesamten Kohorte mit wiederholter 5-facher Kreuzvalidierung trainiert, wobei Stichproben für Tests von den 607 Patienten entnommen wurden, für die alle NSS verfügbar waren. Die Querschnittsanalyse identifizierte den HFS als den besten Score für die Identifizierung von signifikanter (FO-1 vs. F2-4, AUC = 0,758) und fortgeschrittener (FO-2 vs. F3-4, AUC = 0,805) Fibrose, während NFS und FIB-4 die beste Aussagekraft beim Nachweis einer histologischen Zirrhose zeigten (AUC = 0,85–0,88). Betrachtet man Längsschnittdaten (Follow-up zwischen 62 und 110 Monaten), schnitten NFS und FIB-4 am besten bei der Vorhersage von leberbezogenen Ereignissen ab (c-Indizes > 0,7), NFS bei der Vorhersage eines HCCs (c-Index = 0,9 im Durchschnitt) und FIB-4 und HFS bei der Vorhersage der Gesamtmortalität (c-Indizes > 0,8). Alle NSS zeigten eine eingeschränkte Leistung (c-Indizes < 0,7) bei extrahepatischen Ereignissen.

Insgesamt übertrafen der NAFLD-Fibrose-Score (NFS), der Hepamet-Fibrose-Score (HFS) und der Fibrose-4-Index (FIB-4) sowohl bei der Querschnittsidentifikation von Fibrose als auch bei der Vorhersage von Langzeitverläufen den Aspartataminotransferase/Thrombozyten-Ratio-Index (APRI) sowie den BMI-Aspartataminotransferase/Alaninaminotransferase-Ratio-Diabetes-Score (BARD). NFS, HFS und FIB-4 sind somit nützliche Instrumente für das klinische Management von Patienten mit nicht-alkoholischer Fettlebererkrankung und erhöhtem Risiko für Fibrose, leberbedingte Komplikationen oder Tod.

Insgesamt übertrafen der NAFLD-Fibrose-Score (NFS), der Hepamet-Fibrose-Score (HFS) und der Fibrose-4-Index (FIB-4) sowohl bei der Querschnittsidentifikation von Fibrose als auch bei der Vorhersage von Langzeitverläufen den Aspartataminotransferase/Thrombozyten-Ratio-Index (APRI) sowie den BMI-Aspartataminotransferase/Alaninaminotransferase-Ratio-Diabetes-Score (BARD). NFS, HFS und FIB-4 sind somit nützliche Instrumente für das klinische Management von Patienten mit nicht-alkoholischer Fettlebererkrankung und erhöhtem Risiko für Fibrose, leberbedingte Komplikationen oder Tod.

Prof. Dr. E. Bugianesi, Department of Medical Sciences, Division of Gastroenterology and Hepatology, A.O. Città della Salute e della Scienza di Torino, University of Turin, Corso Dogliotti 14, 10126 Turin, Italien, E-Mail: elisabetta.bugianesi@unito.it

oder

Prof. Dr. Q.M. Anstee, Translational & Clinical Research Institute, The Medical School, Newcastle University, 4th Floor, William Leech Building, Framlington Place, Newcastle upon Tyne, NE2 4HH, Großbritannien, E-Mail: quentin.anstee@ncl.ac.uk

Identification of optimal therapeutic window for steroid use in severe alcohol-associated hepatitis: A worldwide study

Arab JP, Díaz LA, Baeza N, Idalsoaga F, Fuentes-López E, Arnold J, Ramírez CA, Morales-Arreaez D, Ventura-Cots M, Alvarado-Tapias E, Zhang W, Clark V, Simonetto D, Ahn JC, Buryska S, Mehta TI, Stefanescu H, Horhat A, Bumbu A, Dunn W, Attar B, Agrawal R, Haque ZS, Majeed M, Cabezas J, García-Carrera I, Parker R, Cuyàs B, Poca M, Soriano G, Sarin SK, Maiwall R, Jalal PK, Abdulsada S, Higuera-de la Tijera MF, Kulkarni AV, Rao PN, Guerra Salazar P, Skladaný L, Bystrianska N, Prado V, Clemente-Sanchez A, Rincón D, Haider T, Chacko KR, Cairo F, de Sousa Coelho M, Romero GA, Pollarsky FD, Restrepo JC, Castro-Sanchez S, Toro LG, Yaquich P, Mendizabal M, Garrido ML, Narvaez A, Bessone F, Marcelo JS, Piombino D, Dirchwolf M, Arancibia JP, Altamirano J, Kim W, Araujo RC, Duarte Rojo A, Vargas V, Rautou PE, Issoufaly T, Zamarripa F, Torre A, Lucey MR, Mathurin P, Louvet A, García-Tsao G, González JA, Verna E, Brown RS, Roblero JP, Abrales JG, Arrese M, Shah VH, Kamath PS, Singal AK, Bataller R

Identifizierung des optimalen therapeutischen Fensters für die Anwendung von Steroiden bei schwerer alkoholassoziierter Hepatitis: eine weltweite Studie

Kortikosteroide sind die einzige wirksame Therapie bei schwerer alkoholassoziierter Hepatitis (AH), definiert durch einen MELD-Score (Model for End-stage Liver Disease) > 20. Es gibt jedoch Patienten, die möglicherweise zu krank sind, um von einer Therapie zu profitieren. In dieser Studie sollte der Bereich des MELD-Scores identifiziert werden, in dem Steroide bei AH wirksam sind. Hierzu wurde eine retrospektive, internationale multizentrische Kohortenstudie über 4 Kontinente mit 3380 Erwachsenen mit klinischer und/oder histologischer AH-Diagnose durchgeführt. Der wichtigste Endpunkt war die 30-Tage-Mortalität. Es wurde ein zeitdiskretes Überlebensanalysemodell verwendet und die MELD-Cut-offs wurden mit der Transform-the-End-points-Methode festgelegt. In der Kohorte lag das mediane Alter bei 49 (Bereich, 40–56) Jahren, 76,5% waren männlich und 79% hatten eine zugrunde liegende Zirrhose. Der mediane MELD-Score bei Aufnahme betrug 24 (19–29). Das Überleben betrug 88% (95% Konfidenzintervall [CI]: 87–89) nach 30 Tagen, 77% (95% CI: 76–78) nach 90 Tagen und 72% (95% CI: 72–74) nach 180 Tagen. Insgesamt 1225 Patienten erhielten Kortikosteroide. In einem angepassten Überlebensmodell verringerte die Anwendung von Kortikosteroiden die 30-Tage-Mortalität um 41% (Hazard-Ratio [HR] = 0,59; 95% CI: 0,47–0,74; $p < 0,001$). Steroide verbesserten das Überleben nur bei Patienten mit MELD-Scores zwischen 21 (HR = 0,61; 95% CI: 0,39–0,95; $p = 0,027$) und 51 (HR = 0,72; 95% CI: 0,52–0,99; $p = 0,041$). Der maximale Effekt der Kortikosteroidbehandlung (21–30% Überlebensvorteil) wurde bei MELD-Scores zwischen 25 (HR = 0,58; 95% CI: 0,42–0,77; $p < 0,001$) und 39 (HR = 0,57; 95% CI: 0,41–0,79; $p < 0,001$) beobachtet.

Bei Patienten mit MELD-Score > 51 wurde kein Nutzen von Kortikosteroiden gesehen. Die Art der verwendeten Kortikosteroide (Prednison, Prednisolon oder Methylprednisolon) war nicht mit einem Überlebensvorteil verbunden ($p = 0,247$).

Kortikosteroide verbessern das 30-Tage-Überleben nur bei Patienten mit schwerer alkoholassoziierter Hepatitis, insbesondere mit MELD-Scores zwischen 25 und 39.

Prof. Dr. J.P. Arab, Departamento de Gastroenterología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Marcoleta 367, 8330024 Santiago, Chile, E-Mail: jparab@uc.cl



Prognostic performance of 7 biomarkers compared to liver biopsy in early alcohol-related liver disease

Rasmussen DN, Thiele M, Johansen S, Kjærgaard M, Lindvig KP, Israelsen M, Antonsen S, Detlefsen S, Krag A; GALAXY and MicroLiver consortia

Prognostische Bedeutung von 7 Biomarkern im Vergleich zur Leberbiopsie bei der frühen alkoholbedingten Lebererkrankung

Alkohol ist die häufigste Ursache für leberbedingte Mortalität und Morbidität. Ziel dieser Studie war es daher, die prognostische Bedeutung der Elastografie und von Serummarkern zu bewerten und zu vergleichen, um die Zeit bis zum ersten leberbedingten Ereignis, einer schweren Infektion und der Gesamtmortalität bei Patienten mit übermäßigem Alkoholkonsum in der Anamnese vorherzusagen. Dazu wurde eine prospektive Kohortenstudie bei Patienten mit einer frühen kompensierten alkoholbedingten Lebererkrankung durchgeführt. Zu Studienbeginn wurden eine Leberbiopsie, eine transiente Elastografie (TE) und eine 2-dimensionale Scherwellen-Elastografie (2D-SWE) durchgeführt sowie verbesserter Leberfibrosetest (ELF), FibroTest, Fibrose-4-Index (FIB-4), NAFLD-Fibrose-Score (NFS) und Forns-Index erhoben. C-Statistiken und zeitabhängige Fläche unter der Kurve (area under the curve, AUC)-Analysen wurden zur Prognoseerhebung durchgeführt. Dazu wurden validierte Cut-off-Punkte verwendet, um für jeden Test 3 Risikogruppen zu erstellen: niedriges, mittleres und hohes Risiko. Insgesamt wurden 462 Patienten über einen Median von 49 Monaten (Interquartilenabstand [IQR], 31–70 Monate) beobachtet. Das mediane Alter betrug 57 Jahre, 76% waren männlich, 20% hatten eine fortgeschrittene Fibrose. 84 Patienten (18%) entwickelten nach einem medianen Zeitraum von 18 Monaten (IQR, 7–34 Monate) ein leberbedingtes Ereignis. Die TE hatte die höchste prognostische Genauigkeit mit einer C-Statistik von 0,876 und eine zeitabhängige AUC nach 5 Jahren von 0,889, vergleichbar mit der 2D-SWE und ELF. TE, ELF und 2D-SWE übertrafen FibroTest, FIB-4, NFS, Forns-Index und ein histologisch ermitteltes Fibroteststadium. Im Vergleich zu Patienten mit TE < 10 kPa betrug die Hazard-Ratios für leberbedingte Ereignisse 8,1 (95% Konfidenzintervall [CI]: 3,2–20,4) für TE 10–15 kPa und 27,9 (95% CI: 13,8–56,8) für TE > 15 kPa. Perioden übermäßigen Alkoholkonsums während der Nachbeobachtung erhöhten

das Risiko für leberbedingte Ereignisse, außer bei Patienten in den Niedrigrisikogruppen.

Transiente Elastografie, verbesserter Leberfibrosetest (ELF) und 2-dimensionale Scherwellen-Elastografie sind hochpräzise prognostische Marker bei Patienten mit alkoholbedingter Lebererkrankung. Einfach zu verwendende Cut-offs können zwischen wesentlich unterschiedlichen Risikoprofilen unterscheiden.

Dr. M. Thiele, Center for Liver Research, Department of Gastroenterology and Hepatology, Odense University Hospital, Kloeventuaenget 10, entrance 112, 11. floor, Odense, Dänemark, E-Mail: maja.thiele@rsyd.dk

Hepatology. 2021;74(5):2714-24

Clinical course and risk factors for infection in severe forms of alcohol-associated liver disease

Otero Sanchez L, Karakike E, Njimi H, Putignano A, Degré D, Hites M, Jacobs F, Moreno C, Trepo E, Gustot T

Klinischer Verlauf und Risikofaktoren für eine Infektion bei schweren Formen der alkoholassozierten Lebererkrankung

Infektionen sind eine der Hauptursachen für die Sterblichkeit bei Patienten mit fortgeschrittener alkoholassoziierter Lebererkrankung (ALD). Die Epidemiologie und der klinische Verlauf von infizierten Patienten mit lebensbedrohlichen Formen der ALD, einschließlich schwerer alkoholassoziierter Hepatitis (sAH) und dekompensierter alkoholassoziierter Zirrhose (DAC) sowie spezifische Risikofaktoren für eine Infektion sind weitgehend unbekannt. In dieser Beobachtungsstudie wurden alle infektiösen Episoden untersucht, die innerhalb eines Zeitraums von 90 Tagen nach Diagnose bei allen konsekutiven Patienten mit histologisch bestätigter sAH (modifizierte Maddrey-Diskriminanzfunktion ≥ 32 , MELD-Score [Model for End-stage Liver Disease] ≥ 18) oder DAC (MELD ≥ 18) ohne AH in einem spezialisierten Zentrum zwischen 2003 und 2016 auftraten. Es wurden insgesamt 207 Patienten eingeschlossen: 139 mit sAH und 68 mit DAC. 117 Patienten (84%) mit sAH und 41 Patienten (60%) mit DAC erlitten innerhalb von 90 Tagen mindestens 1 Infektionsepisode ($p < 0,001$). In der multivariablen Analyse waren Faktoren, die mit der Entwicklung einer Infektion assoziiert waren, das Vorhandensein von sAH und der initiale MELD-Score. Bakterielle Infektionen stellten die häufigste Infektion in den beiden Gruppen dar und nur der MELD-Score war unabhängig mit dem Auftreten einer bakteriellen Infektion assoziiert. In beiden Gruppen war eine Pneumonie die häufigste bakterielle Infektion und gramnegative Bakterien waren die Haupterreger. Invasive Pilzinfektionen traten bei 20 Patienten (14,5%) mit sAH und 3 Patienten (4,5%) mit DAC ($p < 0,05$) auf. Die multivariable Regression zeigte, dass ein jüngeres Alter, ein höherer MELD-Score und eine Kortikosteroidtherapie unabhängig mit invasiven Pilzinfektionen assoziiert waren. Die kumulative 90-Tage-Todesrate bei infizierten Patienten mit sAH und DAC betrug 46% bzw. 41,5% ($p = 0,43$).

Patienten mit schwerer alkoholassoziierter Hepatitis (sAH) sind anfälliger für eine Infektion als Patienten

mit dekompensierter alkoholassoziierter Zirrhose, wobei die Sterblichkeitsraten bei lebensbedrohlichen Formen der beiden Erkrankungen ähnlich sind. Eine Kortikosteroidbehandlung, nicht die sAH, scheint der Hauptrisikofaktor für eine invasive Pilzinfektion zu sein.

Dr. Dr. T. Gustot, Liver Transplant Unit oder Dr. L. Otero Sanchez, Department of Gastroenterology, Hepato-pancreatology and Digestive Oncology, C.U.B. Erasme Hospital, Route de Lennik, 808, 1070 Brüssel, Belgien, E-Mail: thierry.gustot@erasme.ulb.ac.be oder E-Mail: lukas.otero.sanchez@ulb.be

Autoimmune Lebererkrankungen

Hepatology. 2021;74(3):1496-508

Accuracy of transient elastography in assessing fibrosis at diagnosis in naive patients with primary biliary cholangitis: A dual cut-off approach

Cristoferi L, Calvaruso V, Overi D, Viganò M, Rigamonti C, Degasperi E, Cardinale V, Labanca S, Zucchini N, Fichera A, Di Marco V, Leutner M, Venere R, Picciotto A, Lucà M, Mulinacci G, Palermo A, Gerussi A, D'Amato D, O'Donnell SE, Cerini F, De Benedittis C, Malinverno F, Ronca V, Mancuso C, Cazzagon N, Ciaccio A, Barisani D, Marzoni M, Floreani A, Alvaro D, Gaudio E, Invernizzi P, Carpino G, Nardi A, Carbone M; Italian PBC Registry

Genauigkeit der transienten Elastografie bei der Fibrosebeurteilung bei therapie-naiven Patienten bei Erstdiagnose einer primär biliären Cholangitis: ein dualer Grenzwertansatz

Eine Leberfibrose hat eine relevante prognostische Bedeutung bei der primär biliären Cholangitis (PBC). Die nicht-invasive Fibrosebewertung mit vibrationskontrollierter transienter Elastografie (VCTE) wird routinemäßig durchgeführt. Die Evidenz für ihre Genauigkeit bei Erstdiagnose einer PBC ist jedoch begrenzt. Ziel dieser Studie war es, die diagnostische Genauigkeit der VCTE bei der Beurteilung einer fortgeschrittenen Fibrose bei Erstdiagnose einer PBC abzuschätzen. Es wurden Daten von 167 konsekutiven therapie-naiven PBC-Patienten gesammelt, die sich bei Erstdiagnose an 6 italienischen Zentren einer Leberbiopsie unterzogen. VCTE-Untersuchungen wurden innerhalb von 12 Wochen nach Leberbiopsie durchgeführt. Die Biopsien wurden von 2 verblindeten, erfahrenen Pathologen nach dem Ludwig-System bewertet. Die diagnostische Genauigkeit wurde anhand der Flächen unter der Grenzwertoptimierungskurve (area under the receiver-operating characteristic curve, AUROC) für fortgeschrittene Fibrose (Ludwig-Stadium \geq III) abgeschätzt. Die Auswirkungen biochemischer und klinischer Parameter auf die Lebersteifigkeitsmessung (LSM) wurden bewertet. Die Ableitungskohorte bestand aus 126 Patienten mit gültiger LSM und Leberbiopsie. Die VCTE identifizierte Patienten mit fortgeschrittener Fibrose mit einer AUROC von 0,89. LSM-Grenzwerte von $\leq 6,5$ und $> 11,0$ kPa ermöglichten, eine fortgeschrittene Fibrose auszuschließen bzw. zu bestätigen (negativer Vorhersagewert [negative predictive value, NPV] = 0,94; positiver

Vorhersagewert [positive predictive value, PPV] = 0,89; Fehlerrate = 5,6%). Diese Werte wurden extern in einer unabhängigen Kohorte von 91 PBC-Patienten validiert (NPV = 0,93; PPV = 0,89; Fehlerrate = 8,6%). Die multivariable Analyse ergab, dass der einzige Parameter, der die LSM beeinflusste, das Fibrosestadium war. Es wurde kein Zusammenhang mit Body-Mass-Index und Leberbiochemie gefunden.

In einer multizentrischen Studie mit therapienaiven Patienten mit primär biliärer Cholangitis (PBC) wurden 2 Grenzwerte für die transiente Elastografie identifiziert, die bei Erstdiagnose der PBC eine fortgeschrittene Fibrose ausschließen (Lebersteifigkeitsmessung [LSM] $\leq 6,5$ kPa) bzw. bestätigen können ($> 11,0$ kPa). Bei Patienten mit einer LSM zwischen diesen beiden Grenzwerten ist die transiente Elastografie nicht zuverlässig, sodass gegebenenfalls eine Leberbiopsie für ein genaues Krankheitsstaging erforderlich ist. Body-Mass-Index und Leberbiochemie hatten keinen Einfluss auf die LSM.

Dr. Dr. M. Carbone, Division of Gastroenterology, Center for Autoimmune Liver Diseases, Department of Medicine and Surgery, University of Milano-Bicocca, Via Cadore, 48, 20900 Monza, Italien, E-Mail: marco.carbone@unimib.it

Clin Gastroenterol Hepatol. 2021;19(12):2636–47.e13

Increased mortality risk in autoimmune hepatitis: A nationwide population-based cohort study with histopathology

Sharma R, Verna EC, Söderling J, Roelstraete B, Hagström H, Ludvigsson JF

Erhöhtes Mortalitätsrisiko bei Autoimmunhepatitis: eine landesweite populationsbasierte Kohortenstudie mit Histopathologie

Die Autoimmunhepatitis (AIH) ist eine chronisch entzündliche Lebererkrankung, die zu Zirrhose und Leberversagen führen kann, aber die Daten zur Gesamtmortalität bei AIH sind widersprüchlich. Diese landesweite populationsbasierte Kohortenstudie in Schweden schloss von 1969–2017 6016 Erwachsene mit AIH und 28.146 passende Referenzpersonen aus der Allgemeinbevölkerung ein. Eine AIH wurde durch eine Kombination aus einer medizinischen Diagnose der AIH und einer Leberbiopsie aus einer der 28 Pathologieabteilungen Schwedens definiert. Mittels Cox-Regression wurden die Hazard-Ratios (HRs) für den Tod insgesamt sowie ursachenspezifisch geschätzt. Eine Lebertransplantation wurde in der Endpunktanalyse wie ein Todesfall gewertet. Während des Beobachtungszeitraums starben 3185 Personen mit AIH (41,4/1000 Personenjahre) im Vergleich zu 10.477 Referenzpersonen (21,9/1000 Personenjahre). Die kumulative Todesrate über 10 Jahre betrug 32,3% (95% Konfidenzintervall [CI]: 31,1–33,6) bei AIH-Personen und 14,1% (95% CI: 13,7–14,5) bei Referenzpersonen. Dies entsprach einer adjustierten HR von 2,29 (95% CI: 2,17–2,41), die nach ≥ 20 Jahren Nachbeobachtung erhöht blieb. AIH-Personen mit Zirrhose bei der Biopsie hatten ein hohes Sterberisiko (HR = 4,55; 95% CI: 3,95–5,25), während die Mortalität

bei Patienten mit Fibrose, Entzündung ohne Fibrose oder Nekrose nicht unterschiedlich war. Eine portale Hypertonie sowie ein Overlapsyndrom mit cholestatischen Lebererkrankungen waren ebenfalls mit dem Tod assoziiert. Eine AIH war mit einem erhöhten Sterberisiko aufgrund von Herz-Kreislauf-Erkrankungen (HR = 1,27; 95% CI: 1,15–1,40), Lebererkrankungen (HR = 66,24; 95% CI: 48,19–91,03) und extrahepatischen Malignomen (HR = 1,69; 95% CI: 1,51–1,89) vergesellschaftet. In einem Geschwistervergleich hatten AIH-Personen ein erhöhtes Sterberisiko.

Eine Autoimmunhepatitis ist mit einem 2-fach erhöhten Sterberisiko verbunden. Das Risiko war bei Personen mit Zirrhose, portaler Hypertonie und Overlapsyndrom mit cholestatischen Lebererkrankungen besonders hoch.

Prof. Dr. J.F. Ludvigsson, Department of Medical Epidemiology and Biostatistics, Karolinska Institutet, 171 77 Stockholm, Schweden, E-Mail: jonasludvigsson@yahoo.com

Dig Liver Dis. 2021;53(10):1308–14

Clinical characteristics of IgG4-related sclerosing cholangitis: Comparison of cases with and without autoimmune pancreatitis in a large cohort

Naitoh I, Kamisawa T, Tanaka A, Nakazawa T, Kubota K, Takikawa H, Unno M, Masamune A, Kawa S, Nakamura S, Okazaki K; Collaborators

Klinische Charakteristika der IgG4-assoziierten sklerosierenden Cholangitis: Vergleich von Fällen mit und ohne autoimmune Pankreatitis in einer großen Kohorte

Die klinischen Charakteristika der Immunglobulin (Ig)G4-assoziierten sklerosierenden Cholangitis (IgG4-SC), insbesondere ohne autoimmune Pankreatitis (AIP), wurden in einer großen Kohorte bislang nicht untersucht. In dieser Studie sollten daher die klinischen Charakteristika von IgG4-SC mit und IgG4-SC ohne AIP charakterisiert werden. Hierzu wurden retrospektiv Bildgebung, Serologie, Beteiligung anderer Organe und Histologie von 872 Patienten mit IgG4-SC, die an einer landesweiten Umfrage in Japan im Jahr 2019 teilnahmen, überprüft und diese Parameter zwischen IgG4-SC mit und ohne AIP verglichen. Eine AIP war in 83,7% (730/872) der Patienten mit IgG4-SC vorhanden. Bei IgG4-SC wurde eine Verdickung der Gallengangwand im Ultraschall (528/650; 81,2%), in der Computertomografie (375/525; 71,4%) und in der Magnetresonanztomografie oder Cholangiopankreatikografie (290/440; 65,9%) beobachtet. Bei 88,0% (322/366) wurde ein erhöhter Serum-IgG4-Spiegel (≥ 135 mg/dl) gefunden. Eine andere IgG4-assoziierte Organmanifestation als AIP wurde bei 25,2% (211/836) beobachtet. Der Frauenanteil war bei IgG4-SC ohne AIP signifikant höher (28,9% vs. 20,1%; $p = 0,025$). Eine Hilusstriktur war der häufigste cholangiografische Befund bei IgG4-SC ohne AIP (39/107; 36,4%). Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen IgG4-SC mit und ohne AIP in der Häufigkeit von Gallengangwandverdickungen, erhöhten Serum-IgG4-Spiegeln oder anderen IgG4-assoziierten Organmanifestationen.

Die klinischen Charakteristika einer Immunglobulin (Ig)G4-assoziierten sklerosierenden Cholangitis (IgG4-SC) waren bei IgG4-SC mit und ohne autoimmune Pankreatitis in einer großen Kohorte vergleichbar.

Prof. Dr. I. Naitoh, Department of Gastroenterology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, 1 Kawasumi, Mizuho-cho, Mizuho-ku, Nagoya 467-8601, Japan, E-Mail: inaito@med.nagoya-cu.ac.jp

Hereditäre Lebererkrankungen

Lancet. 2021;398(10311):1581-92

Efficacy and safety of maralixibat treatment in patients with Alagille syndrome and cholestatic pruritus (ICONIC): A randomized phase 2 study

Gonzales E, Hardikar W, Stormon M, Baker A, Hierro L, Gliwicz D, Lacaille F, Lachaux A, Sturm E, Setchell KDR, Kennedy C, Dorenbaum A, Steinmetz J, Desai NK, Wardle AJ, Garner W, Vig P, Jaecklin T, Sokal EM, Jacquemin E

Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Maralixibat bei Patienten mit Alagille-Syndrom und cholestatischem Pruritus (ICONIC): eine randomisierte Phase-II-Studie

Das Alagille-Syndrom ist eine seltene genetische Erkrankung, die häufig mit schwerer Cholestase und Pruritus auftritt. Es gibt keine zur Behandlung zugelassenen Medikamente. Maralixibat, ein apikaler, natrium-abhängiger Gallensäuretransporthemmer, verhindert die enterohepatische Gallensäurerezyklulation. In dieser Studie wurden die Sicherheit und Wirksamkeit von Maralixibat bei Kindern mit Cholestase beim Alagille-Syndrom untersucht. ICONIC war eine placebokontrollierte Phase-IIb-Studie mit randomisierter Therapiepause (randomized withdrawal period, RWD) und offener Verlängerung bei Kindern (im Alter von 1-18 Jahren) mit Alagille-Syndrom. Die Studienteilnehmer hatten mehr als das Dreifache der normalen Serumgallensäure (serum bile acid, sBA)-Spiegel und hartnäckigen Juckreiz. Nach 18 Wochen mit Maralixibat 380 µg/kg einmal täglich wurden die Teilnehmer randomisiert (1:1) und erhielten für 4 Wochen entweder weiterhin Maralixibat oder Placebo. Anschließend erhielten alle Teilnehmer bis Woche 48 unverblindet Maralixibat. Während der Langzeitverlängerung (204 Wochen) wurden die Dosen auf bis zu 380 µg/kg zweimal täglich erhöht. Der primäre Endpunkt war die durchschnittliche sBA-Änderung während der RWD bei Teilnehmern mit einer sBA-Reduktion von mindestens 50% bis Woche 18. Der cholestatische Pruritus wurde anhand von Beobachter-, Patienten- und Kliniker-bewerteten 0-4-Skalen registriert. Die Sicherheitspopulation wurde als alle Teilnehmer definiert, die mindestens 1 Dosis Maralixibat erhalten hatten. Zwischen dem 28.10.2014 und dem 14.08.2015 wurden 31 Teilnehmer (Durchschnittsalter 5,4 ± 4,25 Jahre) in die Studie aufgenommen und 28 in Woche 48 analysiert. Von den 29 Teilnehmern, die in die RWD eintraten, waren 10 (34%) weiblich und 19 (66%) männlich. In der RWD hatten Teilnehmer, die auf Placebo umgestellt wurden, einen signifikanten Anstieg von sBA

(94 µmol/l, 95% Konfidenzintervall [CI]: 23-164) und Pruritus (1,7 Punkte, 95% CI: 1,2-2,2), während der Therapieeffekt bei Teilnehmern, die die Behandlung mit Maralixibat fortsetzten, aufrechterhalten wurde. Der primäre Endpunkt dieser Studie wurde erreicht (kleinste quadratische Mittelwertdifferenz -117 µmol/l, 95% CI: -232 bis -2). Von Studienbeginn bis Woche 48 verbesserten sich sBA (-96 µmol/l, 95% CI: -162 bis -31) und Pruritus (-1,6 Punkte, 95% CI: -2,1 bis -1,1). Bei Teilnehmern, die bis Woche 204 (n = 15) weitermachten, wurden alle Verbesserungen beibehalten. Maralixibat war im Allgemeinen sicher und gut verträglich. Die häufigsten Nebenwirkungen waren gastrointestinale Beschwerden. Die meisten Nebenwirkungen waren selbstlimitierend und hatten einen leichten bis mittleren Schweregrad.

Bei Kindern mit Alagille-Syndrom ist Maralixibat der erste Wirkstoff, der dauerhafte und klinisch bedeutende Verbesserungen der Cholestase zeigt. Maralixibat könnte eine neue Behandlungsoption für die chronische Cholestase beim Alagille-Syndrom darstellen.

Prof. Dr. E. Gonzales, Hépatologie et Transplantation Hépatique Pédiatriques, Centre de Référence de l'Atrésie des Voies Biliaires et des Cholestases Génétiques, FSMR FILFOIE, ERN RARE LIVER, Hôpital Bicêtre, AP-HP, Université Paris-Saclay, Hépatinov, Inserm U 1193, Le Kremlin-Bicêtre, Frankreich, E-Mail: emmanuel.gonzales@aphp.fr

Eur J Gastroenterol Hepatol. 2021;33(10):1327-31

Proton-pump inhibitors reduce phlebotomy burden in patients with HFE-related hemochromatosis: A systematic review and meta-analysis

Dirweesh A, Anugwom CM, Li Y, Vaughn BP, Lake J

Protonenpumpeninhibitoren reduzieren die Aderlass-Belastung bei Patienten mit HFE-bedingter Hämochromatose: eine systematische Übersicht und Metaanalyse

Protonenpumpeninhibitoren (PPIs) können die Eisenaufnahme und den Serum-Ferritinspiegel bei Patienten mit HFE-assoziiierter Hämochromatose verringern, wodurch die Notwendigkeit häufiger Aderlässe (Phlebotomien) verringert wird. In dieser ersten Metaanalyse bestehender Beobachtungsstudien und randomisierter kontrollierter Studien wurde die Gesamtwirkung der PPI-Anwendung bei Patienten mit HFE-assoziiierter Hämochromatose ermittelt. Studien an Erwachsenen, die die Ergebnisse der PPI-Anwendung bei Patienten mit hereditärer Hämochromatose aus den Datenbanken Medline, Embase, Scopus und Google Scholar von Beginn bis Dezember 2019 berichteten, wurden systematisch durchsucht. Die Studienendpunkte waren die Serum-Ferritinspiegel und der jährliche Bedarf an Aderlässen. Gepoolte mittlere Differenz und 95%-Konfidenzintervalle (CIs) wurden mittels Random-Effects-Modell ermittelt. Forrest-Plots wurden erstellt, um die zusammenfassende gepoolte Schätzung zu zeigen. Die Heterogenität wurde unter Verwendung des I²-Inkonsistenzmaßes bewertet. Nach einer ersten Recherche in 202 Manuskripten wurden insgesamt 3 Studien mit 68 Patienten mit Hämochromatose (34 in der PPI-Gruppe

und 34 in der Placebo- bzw. Nicht-PPI-Gruppe) eingeschlossen. Die Mindestdauer der PPI-Anwendung betrug 1 Jahr. Patienten, die eine PPI-Therapie erhielten, hatten keine statistisch signifikant niedrigeren Serum-Ferritinspiegel (mittlere Differenz, -18,86; 95% CI: -60,44-22,72; $p = 0,37$; $I^2 = 88\%$), benötigten aber jährlich signifikant weniger Aderlässe (mittlere Differenz, -3,10; 95% CI: -4,46 bis -3,08; $p < 0,00001$; $I^2 = 93\%$). Mittels Egger- ($p = 0,94$) oder Begg-Tests ($p = 0,98$) wurde kein Publikationsbias gefunden.

Protonenpumpeninhibitoren können als adjuvante Therapie zur Reduzierung der Aderlass-Belastung bei Patienten mit HFE-assoziiertes Hämochromatose eingesetzt werden.

J. Lake, M.D., Professor of Medicine, Division of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, University of Minnesota, 420 Delaware Street SE, MMC36, Minneapolis, MN 55455, USA, E-Mail: lakex009@umn.edu

Zirrhose

J Hepatol. 2021;75(6):1367-76

Predicting portal thrombosis in cirrhosis: A prospective study of clinical, ultrasonographic and hemostatic factors

Turon F, Driever EG, Baiges A, Cerda E, García-Criado Á, Gilabert R, Bru C, Berzigotti A, Nuñez I, Orts L, Reverter JC, Magaz M, Camprecios G, Olivás P, Betancourt-Sanchez F, Perez-Campuzano V, Blasi A, Seijo S, Reverter E, Bosch J, Borràs R, Hernandez-Gea V, Lisman T, Garcia-Pagan JC

Vorhersage einer Pfortaderthrombose bei Leberzirrhose: eine prospektive Studie zu klinischen, sonografischen und hämodynamischen Faktoren

Die Pfortaderthrombose (portal vein thrombosis, PVT) ist ein relativ häufiges Ereignis bei Patienten mit Leberzirrhose. Obwohl verschiedene Risikofaktoren für eine PVT wie eine verringerte portale Blutflussgeschwindigkeit (portal blood flow velocity, PBFV) und Parameter im Zusammenhang mit dem Schweregrad der portalen Hypertonie bekannt sind, basieren diese auf retrospektiven Studien, die nur eine geringe Anzahl von Parametern bewerteten. Das Ziel der aktuellen Studie war es, Inzidenz und Risikofaktoren für die Entwicklung einer nicht-malignen PVT in einer großen prospektiven Kohorte von Patienten mit Zirrhose zu bewerten. Bei 369 Patienten mit Zirrhose ohne PVT, die prospektiv nachbeobachtet wurden, wurde eine umfassende Evaluation der klinischen, biochemischen, entzündlichen und erworbenen/hereditären Hämostaseprofile durchgeführt. Ein Doppler-Ultraschall erfolgte zu Studienbeginn und alle 6 Monate oder wann immer klinisch indiziert. Die PVT-Entwicklung wurde immer computertomografisch bestätigt. 29 Patienten entwickelten eine nicht-maligne PVT mit einer Inzidenz von 1,6%, 6% bzw. 8,4% nach 1, 3 bzw. 5 Jahren. Niedrige Thrombozytenzahl, PBFV < 15 cm/s und Varizenblutung in der Anamnese waren Faktoren, die unabhängig mit einem hohen PVT-Risiko

assoziiert waren. Es wurde kein Zusammenhang zwischen der PVT-Entwicklung und anderen klinischen/biochemischen, entzündlichen und erworbenen oder hereditären hämostatischen Parametern gefunden.

Bei Patienten mit Leberzirrhose waren die prädiktiven Faktoren für die Entwicklung einer Pfortaderthrombose hauptsächlich diejenigen, die mit der Schwere der portalen Hypertonie in Zusammenhang standen. Basierend auf diesen Ergebnissen scheinen hämodynamische Veränderungen (erbt oder erworben) oder die Spiegel von Entzündungsmarkern bei der Vorhersage einer Pfortaderthrombose bei Patienten mit Zirrhose keine Rolle zu spielen.

Prof. Dr. J.C. Garcia-Pagan, Barcelona Hepatic Hemodynamic Laboratory, Liver Unit, Hospital Clinic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), University of Barcelona, Villarroel 170, 08036 Barcelona, Spanien, E-Mail: jcgarcia@clinic.cat

HCC

Hepatology. 2021;74(5):2342-52

Yttrium-90 radioembolization for the treatment of solitary, unresectable HCC: The LEGACY study

Salem R, Johnson GE, Kim E, Riaz A, Bishay V, Boucher E, Fowers K, Lewandowski R, Padia SA

Yttrium-90-Radioembolisation zur Behandlung des solitären, inoperablen hepatozellulären Karzinoms: die LEGACY-Studie

Lokoregionäre Therapien, einschließlich der Yttrium-90-Radioembolisation, spielen eine wichtige Rolle bei der Behandlung des inoperablen hepatozellulären Karzinoms (hepatocellular carcinoma, HCC). Das Ziel der Studie LEGACY (Local radioEmbolization using Glass Microspheres for the Assessment of Tumor Control with Y-90) war die Bewertung der objektiven Ansprechrate (objective response rate, ORR) und Ansprechdauer (duration of response, DoR) bei Patienten mit solitärem, inoperablem HCC, die mit Yttrium-90-Glas-Mikrosphären behandelt wurden. LEGACY ist eine multizentrische, einarmige, retrospektive Studie, die an 3 Standorten durchgeführt wurde und alle infrage kommenden konsekutiven Patienten mit HCC umfasste, die zwischen 2014 und 2017 mit Radioembolisation behandelt wurden. Zu den Auswahlkriterien gehörten solitäres HCC ≤ 8 cm, Child-Pugh-A-Zirrhose und Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Leistungsstatus 0-1. Primäre Endpunkte waren ORR und DoR, basierend auf modifizierten Bewertungskriterien des Ansprechens bei soliden Tumoren (modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, mRECIST) im behandelten Bereich (lokalisiert), welche verblindet, unabhängig und zentral ausgewertet wurden. Die Radioembolisation wurde, wenn möglich, mit der Absicht einer ablativen Dosis auf selektive Weise durchgeführt. Das Gesamtüberleben wurde unter Verwendung von Kaplan-Meier- und multivariaten Cox-proportionalen Hazard-Analysen bewertet. Von den 162 eingeschlossenen Patienten gehörten 60,5% der ECOG-Gruppe 0 an und die mediane Tumorgröße betrug

2,7 cm (Bereich, 1–8 cm). Die Radioembolisation diente bei 21,0% (34/162) bzw. 6,8% (11/162) der Patienten als neoadjuvante Therapie zur Transplantation oder Resektion, bei allen anderen als Primärtherapie. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 29,9 Monate nach Kaplan-Meier. Die ORR (bestes Ansprechen) betrug 88,3% (95% Konfidenzintervall [CI]: 82,4–92,4), wobei 62,2% (95% CI: 54,1–69,8) eine DoR von ≥ 6 Monaten aufwiesen. Das 3-Jahres-Gesamtüberleben betrug 86,6% für alle Patienten und 92,8% für die in neoadjuvante Absicht therapierten Patienten mit HCC-Resektion oder Lebertransplantation.

In dieser multizentrischen Studie zur Radioembolisation wurden klinisch bedeutsame Ansprechraten und verlängerte Ansprechdauern bei der Behandlung des inoperablen, solitären hepatozellulären Karzinoms ≤ 8 cm beobachtet.

R. Salem, M.D., Professor of Radiology, Division of Interventional Radiology, Department of Radiology, Northwestern Feinberg School of Medicine, 676 North St. Clair Street, Suite 800, Chicago, IL 60611, USA, E-Mail: r-salem@northwestern.edu

HCC/LTX

J Hepatol. 2021;75(5):1154–63

Limited tumor progression beyond Milan criteria while on the waiting list does not result in unacceptable impairment of survival

Ferrer-Fàbrega J, Sampson-Dávila J, Forner A, Sapena V, Díaz A, Vilana R, Navasa M, Fondevila C, Miquel R, Ayuso C, García-Valdecasas JC, Bruix J, Reig M, Fuster J

Eine begrenzte Tumorprogression über die Milan-Kriterien hinaus führt bei Patienten auf der Warteliste zur Lebertransplantation nicht zu einer inakzeptablen Beeinträchtigung des Überlebens

Das optimale Management von Patienten, die aufgrund eines hepatozellulären Karzinoms (hepatocellular carcinoma, HCC) auf der Warteliste zur Lebertransplantation eine Tumorprogression über die Milan-Kriterien hinaus erleiden, wird kontrovers diskutiert. Ziel dieser Arbeit war es festzustellen, ob die Vorgehensweise, eine begrenzte Progression über die Milan-Kriterien hinaus zuzulassen, akzeptable Ergebnisse nach der Transplantation in Bezug auf Überleben und Rezidiv ermöglicht. Hierzu wurden Patienten mit HCC analysiert, die zwischen Januar 1989 und Dezember 2016 auf der Warteliste für eine orthotope Lebertransplantation (OLT) standen. Die Tumormerkmale wurden bei Aufnahme auf die Warteliste, vor der OLT und bei der Explantationspathologie beurteilt. Die Patienten wurden trotz Überschreitung der Aufnahmekriterien auf der Warteliste belassen, wenn sie sich nicht mit makrovaskulärer Invasion, extrahepatischer Ausbreitung oder krebisbedingten Symptomen vorstellten. Insgesamt 495 Patienten bildeten die Zielpopulation. Der Vergleich zwischen der Milan-in- ($n = 434$) und der Milan-out-Gruppe ($n = 61$) zeigte statistisch signifikante Unterschiede in Bezug auf:

maximale Tumorgröße; Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)-Stadium; Anteil von Patienten, deren HCC vor der OLT behandelt wurde; α -Fetoprotein und Zeit auf der Warteliste. Milan-out-Patienten zeigten eine signifikant höhere Anzahl von schlecht differenzierten Herden, Satellitose und mikroskopischer Gefäßinvasion. Die 1-, 3-, 5- und 10-Jahres-Überlebensraten betragen 89,6%, 82,5%, 75% und 55,5% gegenüber 83,6%, 70,5%, 65,5% und 53,9% für Milan-in- bzw. Milan-out-Patienten. Die Rezidivraten nach 1, 3, 5 und 10 Jahren betragen 1,2%, 3,3%, 5,5% und 10,8% gegenüber 7,1%, 14,5%, 23% und 23% für Milan-in- bzw. Milan-out-Patienten ($p < 0,01$).

Diese Studie zeigt, dass, obwohl eine begrenzte Tumorprogression ohne ungünstige Prädiktoren (vaskuläre Invasion, extrahepatische Ausbreitung, Krebs Symptome) einen erwarteten Einfluss auf die Rezidivrate hat, das Gesamtüberleben über dem angestrebten Mindestwert von 65% nach 5 Jahren liegt. Die klinisch relevante Zunahme von Tumorrezidiven muss bei der Analyse des Nutzens dieses Ansatzes angesichts der eingeschränkten Organverfügbarkeit berücksichtigt werden.

Dr. J. Ferrer-Fàbrega oder J. Fuster, BCLC (Hepatic Oncology), HepatoBilioPancreatic Surgery and Liver and Pancreatic Transplantation Unit, Institute Clínic of Digestive and Metabolic Diseases (ICMDiM), University of Barcelona/Hospital Clínic Barcelona, Villarroel 170, 08036 Barcelona, Spanien, E-Mail: 2008jfff@gmail.com oder E-Mail: joferrer@clinic.cat oder E-Mail: jfuster@clinic.cat

Hepatology. 2021;74(5):2580–94

Prospective study of stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma on waitlist for liver transplant

Wong TCL, Lee VHF, Law ALY, Pang HH, Lam KO, Lau V, Cui TY, Fong ASY, Lee SWM, Wong ECY, Dai JWC, Chan ACY, Cheung TT, Fung JYY, Yeung RMW, Luk MY, Leung TW, Lo CM

Prospektive Studie zur stereotaktischen Körper-Strahlentherapie bei Patienten mit hepatozellulärem Karzinom auf der Warteliste zur Lebertransplantation

Es liegen keine prospektiven Daten zur stereotaktischen Körper-Strahlentherapie (stereotactic body radiation therapy, SBRT) als Bridging zur Lebertransplantation beim hepatozellulären Karzinom (hepatocellular carcinoma, HCC) vor. Ziel der aktuellen Studie war es, die Wirksamkeit und Sicherheit der SBRT als Bridging-Therapie im Vergleich zur transarteriellen Chemoembolisation (TACE) und zum hochintensiven fokussierten Ultraschall (HIFU) zu bewerten. Patienten wurden ab Juli 2015 prospektiv für eine SBRT nach einem standardisierten Protokoll aufgenommen und mit einer retrospektiven Kohorte von Patienten verglichen, die seit 2010 eine TACE oder HIFU erhielten. Der primäre Endpunkt war die Tumorkontrollrate 1 Jahr nach Bridging-Therapie. Sekundäre Endpunkte waren die kumulative Inzidenz von Ausfällen auf der Warteliste, Toxizität und das Überleben nach Transplantation. Während des Studienzeitraums wurden 150 Patienten ausgewertet

(SBRT, n = 40; TACE, n = 59; HIFU, n = 51). Die Tumorkontrollrate nach 1 Jahr war nach SBRT im Vergleich zu TACE und HIFU signifikant höher (92,3%, 43,5% bzw. 33,3%; p = 0,02). Bei einer konkurrierenden Risikoanalyse war die kumulative Inzidenz von Studienabbrüchen 1 und 3 Jahre nach der Listung nach SBRT (15,1% und 23,3%) geringer als nach TACE (28,9% und 45,8%; p = 0,034) und HIFU (33,3% und 45,1%; p = 0,032). Auch die Progressionsrate war nach 1 und 3 Jahren bei SBRT überlegen (10,8% und 18,5% bei SBRT; 45% und 54,9% bei TACE; 47,6% und 62,8% bei HIFU; p < 0,001). Die periprozedurale Toxizität war ähnlich, ohne dass sich die perioperativen Komplikationen sowie die Patienten- und rezidivfreien Überlebensraten nach Transplantation unterschieden. Ein pathologisch komplettes Ansprechen war nach SBRT häufiger als nach TACE und HIFU (48,1% vs. 25% vs. 17,9%; p = 0,037). In der multivariablen Analyse reduzierten Tumorgröße < 3 cm, α -Fetoprotein bei Listung < 200 ng/ml, Child-A-Stadium und SBRT das Ausfallrisiko auf der Warteliste signifikant.

Die stereotaktische Körper-Strahlentherapie bei Patienten mit hepatozellulärem Karzinom auf der Warteliste zur Lebertransplantation war sicher, mit einer signifikant höheren Tumorkontrollrate assoziiert, reduzierte das Risiko eines Ausfalls auf der Warteliste und sollte als Alternative zu konventionellen Bridging-Therapien eingesetzt werden.

Prof. Dr. C.-M. Lo, Department of Surgery, Queen Mary Hospital, 102 Pokfulam Road, Hong Kong, E-Mail: chungmlo@hku.hk

Gastroenterology. 2021;161(5):1502-12

Downstaging outcomes for hepatocellular carcinoma: Results from the Multicenter Evaluation of Reduction in Tumor Size before Liver Transplantation (MERITS-LT) consortium

Mehta N, Frenette C, Tabrizian P, Hoteit M, Guy J, Parikh N, Ghaziani TT, Dhanasekaran R, Dodge JL, Natarajan B, Holzner ML, Frankul L, Chan W, Fobar A, Florman S, Yao FY

Downstaging-Ergebnisse für das hepatozelluläre Karzinom: Ergebnisse des Konsortiums Multicenter Evaluation of Reduction in Tumor Size before Liver Transplantation (MERITS-LT)

Das United Network of Organ Sharing (UNOS) hat einheitliche Kriterien für das Downstaging (UNOS-DS) des hepatozellulären Karzinoms (hepatocellular carcinoma, HCC) vor Lebertransplantation (LTX) etabliert (1 Läsion > 5 cm und \leq 8 cm; 2-3 Läsionen \leq 5 cm mit einem Gesamtdurchmesser \leq 8 cm; 4-5 Läsionen \leq 3 cm mit einem Gesamtdurchmesser \leq 8 cm; zudem keine Gefäßinvasion oder extrahepatische Metastasierung). Die Erfolgsrate und der Verlauf nach beabsichtigter Behandlung in unterschiedlichen geografischen Regionen sind jedoch unbekannt. In der aktuellen, ersten multiregionalen Studie (7 Zentren, 4 UNOS-Regionen) wurden von 2016 bis 2019 konsekutive Patienten mit HCC, die sich einem Downstaging nach UNOS-DS-Kriterien unterzogen, prospektiv evaluiert. Die Wahrscheinlichkeit

eines erfolgreichen Downstagings nach Milan-Kriterien und eines Ausfalls auf der Warteliste 2 Jahre nach dem anfänglichen Downstaging-Verfahren betrug 87,7% bzw. 37,3%. Ein Lectin-reaktives α -Fetoprotein \geq 10% vor Therapie war mit einem erhöhten Ausfallrisiko auf der Warteliste verbunden (Hazard-Ratio = 3,7; p = 0,02). Wenn Chemoembolisation (n = 132) und Yttrium-90-Radioembolisation (n = 62) als anfängliche Downstaging-Behandlung verglichen wurden, gab es keine Unterschiede in den modifizierten Bewertungskriterien des Ansprechens bei soliden Tumoren (modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, mRECIST), der Wahrscheinlichkeit von oder der Zeit bis zu einem erfolgreichen Downstaging, Ausfall auf der Warteliste oder LTX. Die Wahrscheinlichkeit einer LTX nach 3 Jahren betrug 46,6% nach einem Median von 17,2 Monaten. Im Explantat hatten 17,5% eine Gefäßinvasion und 42,8% übertrafen die Milan-Kriterien (Understaging). Der einzige Faktor, der mit einem Understaging verbunden war, war die Summe aus der Anzahl der Läsionen plus dem größten Tumordurchmesser bei der letzten Bildgebung vor der LTX; die Wahrscheinlichkeit eines Understagings stieg um 35% pro 1-Einheit-Zunahme dieser Summe. Das Überleben 2 Jahre nach LTX betrug 95%, und ein HCC-Rezidiv trat bei 7,9% auf.

In dieser ersten prospektiven, multiregionalen Studie basierend auf Downstaging-Kriterien des United Network of Organ Sharing (UNOS) zeigte sich eine erfolgreiche Downstaging-Rate von > 80% und eine ähnliche Wirksamkeit der Chemoembolisation und Yttrium-90-Radioembolisation als initiale Downstaging-Therapie. Trotz eines ausgezeichneten 2-Jahres-Überlebens nach Lebertransplantation von 95% wurde eine hohe Rate an Tumor-Understaging beobachtet. Eine zusätzliche lokoregionäre Therapie zur Reduktion der vitalen Tumorlast kann das Tumor-Understaging reduzieren.

N. Mehta, M.D., Associate Professor, Division of Gastroenterology, Department of Medicine, University of California, San Francisco, 513 Parnassus Avenue, Room S-357, San Francisco, CA 94143-0538, USA, E-Mail: neil.mehta@ucsf.edu

LTX

Gastroenterology. 2021;161(6):1896-906.e2

Results of early transplantation for alcohol-related cirrhosis: Integrated addiction treatment with low rate of relapse

Carrique L, Quance J, Tan A, Abbey S, Sales I, Lilly L, Bhat M, Galvin Z, Cattral M, Ghanekar A, McGilvray I, Reichman T, Sapisochin G, Sayed B, Selzner M, Lynch MJ, Selzner N

Ergebnisse einer frühen Transplantation bei alkoholbedingter Zirrhose: integrierte Suchtbehandlung mit niedriger Rückfallrate

Im Jahr 2018 wurde ein prospektives Pilotprogramm in Toronto (Ontario, Kanada) initiiert, um das Paradigma der „6-Monats-Regel“ der Abstinenz für Patienten mit alkoholbedingter Lebererkrankung (ALD), die eine Trans-

plantation benötigen, zu überprüfen. Das Pilotprojekt umfasste eine eingehende Untersuchung des Alkoholkonsums, der sozialen Unterstützung und der psychiatrischen Komorbidität der Patienten sowie die Bereitstellung einer Suchtbehandlung vor und nach Transplantation. Patienten mit ALD wurden von einem multidisziplinären Team für die Aufnahme in das Pilotprojekt bewertet. Eine Therapie zur Rückfallprävention wurde allen Patienten, die die Einschlusskriterien des Programms erfüllten, direkt angeboten. Zufällige Biomarker-Tests für Alkohol wurden vor und nach der Transplantation durchgeführt. Zwischen Mai 2018 und Oktober 2020 wurden 703 Patienten an das Projekt überwiesen. Nach Erfüllung der Programmkriterien wurden 101 Patienten (14%) für eine Transplantation gelistet und 44 (6,2%) erhielten ein Transplantat. Es gab keine signifikanten Unterschiede in den Überlebensraten zwischen denen, die im Rahmen des Pilotprogramms transplantiert wurden, verglichen mit einer Kontrollgruppe mit mehr als 6 Monaten Abstinenz ($p = 0,07$). Drei Patienten wurden während einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 339 Tagen nach der Transplantation bezüglich ihres Alkoholkonsums rückfällig. In einer multivariaten Analyse waren jüngeres Alter und niedrigere MELD-Scores (Model for End-stage Liver Disease) bei Aufnahme auf die Transplantationsliste mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit eines Alkoholrezidivs assoziiert ($p < 0,05$); die Dauer der Abstinenz war kein Prädiktor.

Dieses prospektive Programm ermöglichte eine direkte Überwachung und Rückfallprävention für Patienten mit alkoholbedingter Lebererkrankung und weniger als 6 Monaten Abstinenz und führte zu einer Verringerung des Alkoholrückfalls nach Transplantation. Diese Pilotstudie bietet einen Rahmen für die Zukunft einer gerechteren Transplantationsversorgung.

Prof. Dr. N. Selzner, Ajmera Transplant Center, Toronto General Hospital, 700 University Avenue, Toronto, ON M5M 2P3, Kanada, E-Mail: nazia.selzner@uhn.ca

J Hepatol. 2021;75(6):1409-19

Non-invasive alloimmune risk stratification of long-term liver transplant recipients

Vionnet J, Miquel R, Abrales JG, Wall J, Kodala E, Lozano JJ, Ruiz P, Navasa M, Marshall A, Nevens F, Gelson W, Leithead J, Masson S, Jaeckel E, Taubert R, Tachtatzis P, Eurich D, Simpson KJ, Bonaccorsi-Riani E, Feng S, Bucuvalas J, Ferguson J, Quaglia A, Sidorova J, Elstad M, Douiri A, Sánchez-Fueyo A

Nicht-invasive alloimmune Risikostratifizierung von Lebertransplantierten im Langzeitverlauf

Das Management einer langfristigen Immunsuppression nach Lebertransplantation bleibt empirisch. Überwachungsleberbiopsien in Kombination mit einem transkriptionellen Profiling könnten diese Herausforderung überwinden, indem sie Empfänger mit aktiver alloimmun-vermittelter Leberschädigung trotz normaler Leberwerte identifizierten, aber diesem Ansatz mangelt es an Anwendbarkeit. Ziel der aktuellen Studie war es, den Nutzen nicht-invasiver Methoden zur Stratifizierung

stabiler Langzeitüberlebender nach Lebertransplantation nach ihrem immunologischen Risiko und der Notwendigkeit einer Immunsuppression zu untersuchen. Hierzu erfolgte eine multizentrische Querschnittsstudie mit 190 erwachsenen Lebertransplantierten, um deren Eignung zur Teilnahme an einer Studie zum Entzug der Immunsuppression zu bestimmen. Die Patienten hatten eine stabile Leber-Allotransplantat-Funktion und waren mehr als 3 Jahre vor der Aufnahme wegen einer nicht-autoimmunen, nicht-replikativen viralen Lebererkrankung transplantiert worden. Es erfolgten histologische, immunogenetische und serologische Studien; die intrahepatischen Transkriptspiegel eines 11-Gen-Klassifikators wurden bestimmt, der hochspezifisch für die T-Zell-vermittelte Abstoßung ist. In dieser Kohorte wiesen 35,8% der Patienten klinisch stille fibro-entzündliche Leberläsionen auf (13,7% hatten leichte Schäden und 22,1% hatten mittelschwere bis schwere Schäden). Der Schweregrad der Leber-Allotransplantat-Schädigung war positiv mit Transkriptspiegeln einer T-Zell-vermittelten Abstoßung, spenderspezifischen Antikörpern (donor-specific antibodies, DSA) der Klasse II, Alaninaminotransferase (ALT), Aspartataminotransferase (AST) und gemessener Lebersteifigkeit assoziiert und korrelierte negativ mit Serum-Kreatinin- und Tacrolimus-Talspiegeln. Leberbiopsien wurden nach ihren Transkriptspiegeln einer T-Zell-vermittelten Abstoßung stratifiziert, wobei ein Cut-off verwendet wurde, der von Biopsien mit klinisch signifikanter T-Zell-vermittelter Abstoßung abgeleitet war. Zwei multivariable Vorhersagemodelle, die ALT+Lebersteifigkeit oder ALT+Klasse-II-DSA integrieren, hatten eine hohe Unterscheidungskraft zur Klassifizierung von Patienten mit oder ohne Alloimmunschädigung. Das letztgenannte Modell schnitt in einer unabhängigen Kohorte von 156 Leberbiopsien von pädiatrischen Lebertransplantierten mit ähnlichen Ein- und Ausschlusskriterien gut ab.

Alaninaminotransferase, spenderspezifische Antikörper der Klasse II und Lebersteifigkeit sind wertvolle Instrumente zur nicht-invasiven Identifizierung stabiler Lebertransplantierte ohne signifikante zugrunde liegende Alloimmunität, die von einer Minimierung der Immunsuppression profitieren könnten.

Prof. Dr. A. Sánchez-Fueyo, Institute of Liver Studies, King's College London University/Denmark Hill campus, James Black Center, 1st floor, London SE5 9NU, Großbritannien, E-Mail: sanchez_fueyo@kcl.ac.uk

J Hepatol. 2021;75(4):848-55

Prognosis of French COVID-19 patients with chronic liver disease: A national retrospective cohort study for 2020

Mallet V, Beeker N, Bouam S, Sogni P, Pol S; Demosthenes research group

Prognose bei französischen COVID-19-Patienten mit chronischer Lebererkrankung: eine nationale retrospektive Kohortenstudie für 2020

Die Auswirkungen einer chronischen Lebererkrankung (CLD) auf den klinischen Verlauf bei Patienten mit COVID-19 sind ungewiss. Dieser Zusammenhang wurde in der aktuellen Studie erforscht. Hierzu wurden die klinischen Verläufe aller erwachsenen stationären Patienten mit COVID-19 in Frankreich im Jahr 2020 untersucht. Die angepassten Odds Ratios (aORs) wurden berechnet, um die Assoziationen zwischen CLD, Alkoholmissbrauch, mechanischer Beatmung und 30-Tage-Mortalität zu messen. Die Stichprobe umfasste 259.110 Patienten (medianes Alter 70 [Interquartilenabstand, 54-83] Jahre; 52% Männer), davon 15.476 Patienten (6,0%) mit CLD bzw. 10.006 Patienten (3,9%) mit Alkoholmissbrauch. 38.203 Patienten (15%) starben, davon 7475 (28%) nach mechanischer Beatmung und 2941 (19%) mit CLD. Die aORs für mechanische Beatmung bzw. 30-Tage-Mortalität betragen 1,54 (95% Konfidenzintervall [CI]: 1,44-1,64; $p < 0,001$) bzw. 1,79 (95% CI: 1,71-1,87; $p < 0,001$) für CLD insgesamt; 0,55 (95% CI: 0,47-0,64; $p < 0,001$) bzw. 0,54 (95% CI: 0,48-0,61; $p < 0,001$) bei leichter Lebererkrankung; 0,64 (95% CI: 0,53-0,76; $p < 0,001$) bzw. 0,71 (95% CI: 0,63-0,80; $p < 0,001$) bei kompensierter Zirrhose; 0,65 (95% CI: 0,52-0,81; $p < 0,001$) bzw. 2,21 (95% CI: 1,94-2,51; $p < 0,001$) bei dekompensierter Zirrhose; 0,34 (95% CI: 0,24-0,50; $p < 0,001$) bzw. 1,38 (95% CI: 1,17-1,62; $p < 0,001$) bei primärem Leberkrebs und 0,82 (95% CI: 0,76-0,89; $p < 0,001$) bzw. 1,11 (95% CI: 1,05-1,17; $p < 0,001$) bei Alkoholmissbrauch. Eine chronische Virushepatitis, eine nicht-virale, nicht-alkoholische chronische Hepatitis, eine Organtransplantation (inkl. Lebertransplantation) sowie AIDS waren nicht mit einem COVID-19-bedingten Tod verbunden.

Chronische Lebererkrankungen erhöhten das Risiko eines COVID-19-bedingten Todes in Frankreich im Jahr 2020. Die Einschränkung der therapeutischen Bemühungen bei Patienten mit leberbedingten Komplikationen oder Alkoholmissbrauch könnte zum COVID-19-bedingten Tod bei diesen Patienten beigetragen haben.

Prof. Dr. V. Mallet, Université de Paris, AP-HP Centre, Groupe Hospitalier Cochin Port Royal, DMU Cancérologie et Spécialités Médico-Chirurgicales, Service d'Hépatologie, 27, rue du Faubourg Saint Jacques, 75014 Paris, Frankreich, E-Mail: vincent.mallet@aphp.fr

Outcomes of SARS-CoV-2 infection in patients with chronic liver disease and cirrhosis: A national COVID cohort collaborative study

Ge J, Pletcher MJ, Lai JC; N3C Consortium

Ergebnisse einer SARS-CoV-2-Infektion bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung und Zirrhose: eine nationale kollaborative COVID-Kohortenstudie

Bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung (CLD) mit oder ohne Zirrhose sind bestehende Studien zu den Verläufen einer SARS-CoV-2-Infektion nur begrenzt zu verallgemeinern. In der aktuellen Arbeit wurde die National COVID Cohort Collaborative (N3C), ein harmonisierter elektronischer Patientenakten-Datensatz von 6,4 Millionen Patienten verwendet, um die SARS-CoV-2-Verläufe bei Patienten mit CLD und Zirrhose zu beschreiben. Alle Patienten mit CLD mit oder ohne Zirrhose wurden identifiziert, bei denen bis zum 1. Juli 2021 SARS-CoV-2-Testungen im N3C-Datensatz erfasst worden waren. Mittels Überlebensanalysen wurden SARS-CoV-2-Infektion, Vorhandensein einer Zirrhose sowie klinische Faktoren mit der 30-Tage-Mortalität als primärem Endpunkt assoziiert. 220.727 Patienten mit CLD und SARS-CoV-2-Teststatus wurden identifiziert: 128.864 (58%) waren ohne Zirrhose und Virus-negativ, 29.446 (13%) waren ohne Zirrhose und Virus-positiv, 53.476 (24%) hatten eine Zirrhose und waren Virus-negativ und 8941 (4%) hatten eine Zirrhose und waren Virus-positiv. Die 30-Tage-Gesamt mortalitätsraten betragen 3,9% bei Virus-negativen Zirrhose-Patienten und 8,9% bei Virus-positiven Zirrhose-Patienten. Im Vergleich zu Virus-negativen Zirrhose-Patienten hatten Virus-positive Zirrhose-Patienten nach 30 Tagen ein 2,38-faches adjustiertes Mortalitätsrisiko. Im Vergleich zu Virus-positiven Patienten ohne Zirrhose hatten Virus-positive Zirrhose-Patienten ein 3,31-faches adjustiertes Mortalitätsrisiko nach 30 Tagen. In stratifizierten Analysen von Zirrhose-Patienten mit höherem Alter, Fettleibigkeit und Komorbiditäten (z. B. Diabetes, Herzinsuffizienz und Lungenerkrankung) war eine SARS-CoV-2-Infektion mit einem erhöhten adjustierten Mortalitätsrisiko verbunden.

Diese Studie mit etwa 221.000 national repräsentativen, heterogenen und geschlechtsausgewogenen Patienten mit chronischer Lebererkrankung (CLD) zeigte sich, dass eine SARS-CoV-2-Infektion bei Zirrhose-Patienten mit einem 2,38-fachen Mortalitätsrisiko verbunden war, und dass das Vorhandensein einer Zirrhose bei Patienten mit CLD, die mit SARS-CoV-2 infiziert waren, mit einem 3,31-fachen Mortalitätsrisiko assoziiert war. Diese Ergebnisse geben einen zusätzlichen Anstoß für eine verstärkte Impfung und weitere Forschungen zum immunologischen Impfansprechen bei Patienten mit schwerer Lebererkrankung.

J. Ge, M.D., Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine, University of California, San Francisco, 513 Parnassus Avenue, Room S-357, San Francisco, CA 94143-0538, USA, E-Mail: jin.ge@ucsf.edu

Kongresse 2022

6.–8. April 2022, Leipzig

139. Deutscher Chirurgenkongress (DGCH)
23. Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV)
59. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kinderchirurgie (DGKCH)
9. Frühjahrstagung der Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin (DGG)
7. Frühjahrstagung der Deutschen Gesellschaft für Thoraxchirurgie (DGT)
4. Frühjahrstagung der Deutschen Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen (DGPRÄC)
www.dgch.de
www.dck2022.de

23.–26. April 2022, Lissabon, Portugal
32nd European Congress of Clinical Microbiology & Infectious Diseases (ECCMID)
E-Mail: eccmid@escmid.org
www.escmid.org

28.–30. April 2022, Prag, Tschechien
ESGE Days 2022
E-Mail: info@esgedays.org
www.esgedays.org

29. April – 1. Mai 2022, Wiesbaden
Kolloquien anlässlich des 128. Kongresses der DGIM:
33. Interdisziplinäres Kolloquium Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
29. April 2022 (8:45–17:00 Uhr)
16. Kolloquium Koloproktologie für den Internisten
29. April 2022 (17:15–20:00 Uhr)
28. Kolloquium Aktuelle Hepatologie 2022
30. April 2022 (8:15–12:45 Uhr)
11. Kolloquium Endoskopie des Internisten
30. April 2022 (13:30–18:00 Uhr) und
1. Mai 2022 (9:00–13:00 Uhr)
E-Mail: veranstaltung@falkfoundation.org
www.falkfoundation.org

30. April – 2. Mai 2022, Wiesbaden
128. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM) – Hybrid
E-Mail: info@dgim.de
www.dgim.de

30. April – 4. Mai 2022, Tampa, FL, USA
American Society of Colon and Rectal Surgeons Annual Meeting (ASCRS)
E-Mail: ascrcs@fascrcs.org
www.fascrcs.org

6.–7. Mai 2022, Florenz, Italien
Biliary Fibrosis: Pathophysiology and Translational Opportunities
E-Mail: easloffice@easloffice.eu
www.easl.eu

11.–14. Mai 2022, Rostock
37. Jahrestagung der Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE) e.V.
www.gpge-kongress.de

12.–15. Mai 2022, Ottawa, ON, Kanada
Canadian Association for the Study of the Liver (CASL)
E-Mail: casl@hepatology.ca
www.hepatology.ca
www.canadianlivermeeting.ca

14. Mai 2022, Hamburg
CED kontrovers
E-Mail: veranstaltung@falkfoundation.org
www.falkfoundation.org

19.–21. Mai 2022, Potsdam
51. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Endoskopie und Bildgebende Verfahren e.V.
www.dge-bv.de

20.–21. Mai 2022, Frankfurt
22. Gesprächsforum Gastroenterologische Praxis
E-Mail: veranstaltung@falkfoundation.org
www.falkfoundation.org

21.–24. Mai 2022, San Diego, CA, USA
Digestive Disease Week (DDW 2022)
E-Mail: administration@ddw.org
www.ddw.org

31. Mai – 3. Juni 2022, Lissabon, Portugal
33rd ESGAR Annual Meeting and Postgraduate Course
E-Mail: office@esgar.org
www.esgar.org

10.–11. Juni 2022, Berlin
Endoskopie 2022 – Endoskopie-Live und Symposium
www.endoskopie-live-berlin.de

17.–18. Juni 2022, Padua, Italien
Clinical problems in management of cirrhosis and portal hypertension related complications
E-Mail: easloffice@easloffice.eu
www.easl.eu

20.–23. Juni 2022, Birmingham, Großbritannien
British Society of Gastroenterology (BSG) Annual Meeting 2022
E-Mail: conference@bsg.org.uk
https://live.bsg.org.uk/

22.–25. Juni 2022, Kopenhagen, Dänemark
54th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN)
E-Mail: office@espghan.org
www.espghan.org

22.–25. Juni 2022, Kiew, Ukraine
EPC2022
54th Annual Meeting of the European Pancreatic Club
E-Mail: info@epc2022.eu
www.epc2022.eu

22.-26. Juni 2022, London, Großbritannien

International Liver Congress™ 2022

E-Mail: easloffice@easloffice.eu

www.easl.eu

29. Juni – 2. Juli 2022, Barcelona, Spanien

World Congress on Gastrointestinal Cancer

E-Mail: esmo@esmo.org

www.worldgicancer.com

30. Juni – 2. Juli 2022, Freudenstadt

28. Jahrestagung der Gesellschaft für Rehabilitation bei Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e.V. (GRVS)

www.grvs.de

1.-2. Juli 2022, London, Großbritannien

The diagnosis and clinical management of immune-mediated liver diseases: recent advances and controversies

E-Mail: easloffice@easloffice.eu

www.easl.eu

1.-2. Juli 2022, Freiburg

Decompensated portal hypertension: TIPS from A to Z

E-Mail: easloffice@easloffice.eu

www.easl.eu

7.-8. Juli 2022, Amsterdam, Niederlande

**Symposium 228
Abdominal Imaging in Gastroenterology and Hepatology**

E-Mail: meeting@falkfoundation.org

www.falkfoundation.org

8. Juli 2022, Amsterdam, Niederlande

**Symposium 229
XXVI International Bile Acid Meeting**

E-Mail: meeting@falkfoundation.org

www.falkfoundation.org

11.-15. Juli 2022, Snowmass Village, CO, USA

**44th Annual Aspen Conference on Pediatric Gastrointestinal Disease
Pediatric Gastrointestinal Disease and Small Bowel Transplantation**

E-Mail: cme@cchmc.org

<https://cchmc.cloud-cme.com/>

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