

FALK GASTRO REVIEW JOURNAL



www.falkfoundation.org



**ÖSOPHAGUS
BIS DÜNNDARM**
Seite 3-16

**DICKDARM
BIS REKTUM**
Seite 17-25

PANKREAS
Seite 28-32

**LEBER UND
GALLENWEGE**
Seite 33-44

Zertifizierte Fortbildung
**COLITIS-ULCEROSA-THERAPIE -
STATE OF THE ART 2024**
Seite 45-67

02
2024

Inhalt

Editorial	2
<hr/>	
 ÖSOPHAGUS BIS DÜNNDARM	3-16
<hr/>	
 DICKDARM BIS REKTUM	17-25
<hr/>	
Falk Literatur aktuell	25
<hr/>	
Verleihung Herbert-Falk-Preis	27
<hr/>	
 PANKREAS	28-32
<hr/>	
 LEBER UND GALLENWEGE	33-44
<hr/>	
Falk Gastro-Kolleg Colitis-ulcerosa-Therapie - State of the Art 2024	45-67
<hr/>	
Kongresse 2024	68
<hr/>	

Editorial

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

neben den Ergebnissen großer Phase-III-Studien sind es oft auch die Ergebnisse kleinerer Studien, die für den klinischen Alltag von Relevanz sind. Bei der **Zöliakie** kann es selten zu schweren Komplikationen einschließlich einer refraktären Zöliakie oder Tumorerkrankungen kommen. Es gibt bisher aber keine verlässlichen Biomarker für komplizierte Verläufe. In einer großen Kohortenstudie konnte nun gezeigt werden, dass eine **persistierende Zottenatrophie** unter glutenfreier Diät mit dem Auftreten von langfristigen Komplikationen assoziiert ist und sich durch einen einfachen klinischen Score vorhersagen lässt (Schiepatti et al., Seite 3). Dieser Ansatz könnte zur besseren Identifizierung von Risikopatient*innen verwendet werden, die dann intensivere Kontrolluntersuchungen bekommen sollten. **Gastrointestinale Blutungen** aus **Angiodysplasien** im Dünndarm stellen eine große therapeutische Herausforderung dar, da die Blutungsquelle oft endoskopisch nur schwer nachweisbar ist. In einer kleinen randomisierten Studie konnte gezeigt werden, dass sich durch die Gabe von **Thalidomid** die Häufigkeit von Rezidivblutungen aus Angiodysplasien im Dünndarm im Vergleich zu Placebo signifikant senken lässt (Chen et al., Seite 12). Bei **Morbus Crohn** mit Ileozökalbefall und luminaler Entzündungsaktivität konnte vor einigen Jahren in der LIRIC-Studie gezeigt werden, dass eine **laparoskopische Ileozökalresektion** mittelfristig vergleichbare Ergebnisse liefert wie eine Behandlung mit **Infliximab**. Langfristig war der Krankheitsverlauf nach Operation sogar günstiger. Dies wird durch die Ergebnisse einer populationsbasierten Kohortenstudie aus Dänemark bestätigt, in der eine Ileozökalresektion bei Morbus Crohn im Vergleich zu einer TNF-Antikörpertherapie eine gute und möglicherweise langfristig sogar wirksamere Erstlinientherapie darstellte (Agrawal et al., Seite 16). Die frühzeitige OP-Evaluation sollte daher nicht nur komplizierten oder refraktären Verläufen vorbehalten bleiben.

Zur Behandlung des **Reizdarmsyndroms** wird **Amitriptylin** oft erst verzögert oder aus Furcht vor Nebenwirkungen gar nicht eingesetzt. In der bisher größten randomisierten Studie zum Einsatz von trizyklischen Antidepressiva bei Reizdarmsyndrom (ATLANTIS) war eine niedrig dosierte Amitriptylin-Therapie (10 mg/Tag) mit nachfolgender Aufdosierung auf 30 mg als Zweitlinientherapie zur Symptomverbesserung signifikant wirksamer als Placebo. Die Therapie war sicher und wurde relativ gut toleriert (Ford et al., Seite 21). Kleine **Polypen** mit einer Größe **< 10 mm** sollten mittels sogenannter „**Kaltschlinge**“ abgetragen werden. Es stellt sich hierbei gelegentlich die Frage, ob die Polypen durch vorheriges **Unterspritzen** besser gefasst und sicherer komplett abgetragen werden können. Laut einer pragmatischen Studie ist das nicht der Fall: Eine Unterspritzung kleiner Polypen vor Kaltschlingenabtragung hatte keinen Einfluss auf die RO-Resektionsraten oder Komplikationen, führte aber zu einer signifikant längeren Interventionszeit (Mou et al., Seite 23). Bei **mikroskopischer Kolitis** stellt Budesonid weiterhin die Standardtherapie dar, führt aber nicht immer zu Symptombefreiheit. In einer retrospektiven Auswertung einer großen Kohorte von Patient*innen mit mikroskopischer Kolitis der Mayo-Klinik zeigte sich nun, dass durch eine Behandlung mit **Gallensäurebindern**

fast zwei Drittel der Behandelten ein partielles oder komplettes Ansprechen der Durchfälle erreichten (Tome et al., Seite 25). Künftige Arbeiten müssen nun die pathogenetische Bedeutung von Gallensäurebindern bzw. der Gallensäuremalabsorption bei mikroskopischer Kolitis weiter untersuchen.

Eine **Volumentherapie** hat inzwischen einen festen Platz in der frühen Behandlung einer **akuten Pankreatitis**. Es ist aber nicht abschließend geklärt, wie sich die Zusammensetzung der Infusionstherapie auf den weiteren Pankreatitisverlauf auswirkt. In einer prospektiven multizentrischen Kohortenstudie mit 999 Patient*innen konnten Lee et al. zeigen, dass sich die Verwendung von **Ringer-Laktat-Lösung** innerhalb der ersten 24 Stunden im Vergleich zu Kochsalzlösung günstig auf den weiteren Pankreatitisverlauf auswirkt (Seite 28).

Eine **nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD)** ist mit einer Vielzahl an Komorbiditäten und Risiken assoziiert. Eine aktuelle Kohortenstudie zeigt, dass Patient*innen mit NAFLD auch ein signifikant höheres **Risiko für schwere Infektionen** haben. Das erhöhte Risiko war in allen Phasen der NAFLD erkennbar und nahm mit zunehmender Schwere der Erkrankung zu (Ebrahimi et al., Seite 35). **Lebererkrankungen** tragen wesentlich zur **Morbidität und Mortalität in der Allgemeinbevölkerung** bei, aber **Strategien zur entsprechenden Vorsorge** über das kürzlich etablierte Screening auf Hepatitis B und C hinaus fehlen. Der neu entwickelte LiverRisk-Score, basierend auf Alter, Geschlecht und sechs Standardlaborwerten, ermöglicht eine sehr genaue Vorhersage von zukünftigen leberbedingten Ereignissen in der Allgemeinbevölkerung und könnte somit zur Stratifizierung bei der Vorsorge dienen (Serra-Burriel et al., Seite 39). Auch bei **fortgeschrittener Zirrhose** wird eine **Therapie der Grunderkrankung** empfohlen, aber die Evidenz hierfür war bisher gering. Eine aktuelle Studie belegt, dass selbst bei der ersten hydropischen Dekompensation die Therapie der zugrunde liegenden Lebererkrankung die Prognose wesentlich verbessert. Somit kommt der Diagnose und Therapie der zugrunde liegenden Lebererkrankung auch bei einer fortgeschrittenen Zirrhose eine wichtige Rolle zu (Tonon et al., Seite 41).

Gemeinsam mit dem Team der Falk Foundation wünschen wir Ihnen viel Spaß mit dieser Ausgabe des Falk Gastro Review Journals und eine anregende Lektüre. Bleiben Sie gesund und optimistisch!

Ihre

Christoph Neumann-Haefelin P. Hasselblatt



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



ÖSOPHAGUS BIS DÜNNDARM

Zöliakie, Glutenunverträglichkeit und Nahrungsmittelallergie

Gut. 2023;72(11):2095-102

Persistent villous atrophy predicts development of complications and mortality in adult patients with celiac disease: A multicenter longitudinal cohort study and development of a score to identify high-risk patients

Schiepatti A, Maimaris S, Raju SA, Green OL, Mantica G, Therrien A, Flores-Marin D, Linden J, Fernández-Bañares F, Esteve M, Leffler D, Biagi F, Sanders DS

Eine persistierende Zottenatrophie ist bei Erwachsenen mit Zöliakie ein Prädiktor für Komplikationen und eine erhöhte Mortalität: eine multizentrische Kohortenstudie und Entwicklung eines Risiko-Scores zur Identifizierung von Hochrisikopatient*innen

Die klinische Relevanz einer persistierenden Zottenatrophie bei Zöliakie unter glutenfreier Diät (GFD) ist unklar. Im Rahmen dieser Arbeit sollten Zusammenhänge zwischen einer persistierenden Zottenatrophie und dem langfristigen Krankheitsverlauf untersucht und ein Score entwickelt werden, um Patient*innen mit einem Risiko für eine persistierende Zottenatrophie zu identifizieren. Hierfür wurde eine multizentrische retrospektive/prospektive Studie durchgeführt, die eine Studienkohorte (Kohorte 1) und eine externe Validierungskohorte (Kohorte 2) von Patient*innen mit histologisch gesicherter Zöliakie beinhaltete, die zwischen 2000 und 2021 diagnostiziert worden waren. In Kohorte 1 wurden die langfristigen Krankheitsverläufe von Patient*innen ohne bzw. mit persistierender Zottenatrophie (Marsh \geq 3a) in einer Nachfolgebiopsie verglichen und ein Risiko-Score für eine persistierende Zottenatrophie entwickelt, der in Kohorte 2 validiert wurde. Von 2211 Patient*innen erhielten 694 (31%) eine Folgebiopsie aus dem Duodenum und wurden in die Studienkohorte aufgenommen (491 Frauen, Alter 44 ± 16 Jahre). 157 von 694 Patient*innen (23%) hatten eine persistierende Zottenatrophie. Das Risiko für Komplikationen (inkl. refraktäre Zöliakie und Tumorerkrankungen) war bei Patient*innen mit persistierender Zottenatrophie ebenso erhöht (Hazard-Ratio [HR] = 9,53, 95% Konfidenzintervall [CI]: 4,77-19,04, $p < 0,001$) wie die Mortalität (HR = 2,93; 95% CI: 1,43-6,02, $p < 0,01$). Es wurde ein aus 5 Punkten bestehender Risiko-Score für eine persistierende Zottenatrophie entwickelt und in der externen Kohorte 2 validiert. Dieser Score hatte eine Fläche unter der Grenzwert-optimierungskurve (area under the receiver-operating

characteristic curve) von 0,78 (95% CI: 0,68-0,89), um Patient*innen nach niedrigem (5%; 0-1 Punkte) mittlerem (16%; 2 Punkte) und hohem Risiko (73%; 3-5 Punkte) zu stratifizieren. Die im Score verwendeten Prädiktoren waren ein Alter bei Erstdiagnose von ≥ 45 Jahren (Odds-Ratio [OR] = 2,01, 95% CI: 1,21-3,34, $p < 0,01$), ein klassisches Befallsmuster der Zöliakie (OR = 2,14, 95% CI: 1,28-3,58, $p < 0,01$), ein fehlendes klinisches Ansprechen auf eine GFD (OR = 2,40, 95% CI: 1,43-4,01, $p < 0,001$) und eine schlechte Compliance bei der Einhaltung der GFD (OR = 48,9, 95% CI: 26,1-91,8, $p < 0,001$).

Bei Zöliakie-Patient*innen mit persistierender Zottenatrophie war in dieser großen Kohortenstudie das Risiko für Krankheitskomplikationen und die Mortalität signifikant höher als bei denen mit normalisierter Zottenarchitektur. Mittels eines einfachen klinischen 5-Punkte-Scores ließ sich das Risiko für eine persistierende Zottenatrophie gut vorhersagen. Diese Patient*innen benötigen wegen des risikoreichen Verlaufs histologische Folgeuntersuchungen und eine strukturierte Verlaufsbeobachtung.

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

DOI: 10.1136/gutjnl-2023-329751 ■

Lancet Gastroenterol Hepatol. 2023;8(11):1005-14

Serum anti-tissue transglutaminase IgA and prediction of duodenal villous atrophy in adults with suspected celiac disease without IgA deficiency (Bi.A.CeD): A multicenter, prospective cohort study

Ciacci C, Bai JC, Holmes G, Al-Toma A, Biagi F, Carroccio A, Ciccocioppo R, Di Sabatino A, Gingold-Belfer R, Jinga M, Makharia G, Niveloni S, Norman GL, Rostami K, Sanders DS, Smecuol E, Villanacci V, Vivas S, Zingone F; Bi.A.CeD study group

Serum-Transglutaminase-Gewebeantikörper-IgA und Vorhersage einer duodenalen Zottenatrophie bei Erwachsenen mit Verdacht auf Zöliakie ohne IgA-Mangel (Bi.A.CeD): eine multizentrische prospektive Kohortenstudie

Ob eine Zöliakie bei Erwachsenen allein mit der Serologie diagnostiziert werden kann, bleibt umstritten. Ziel der Studie war es, die Genauigkeit von Serum-Transglutaminase-Gewebeantikörper-IgA (tTG-IgA) bei der Diagnose der Zöliakie zu bewerten. In dieser multizentrischen, prospektiven Kohortenstudie wurden vom 27.02.2018 bis 24.12.2020 von 14 tertiären Gesundheitszentren in Europa (10), Asien (2), Ozeanien (1) und Südamerika (1) erwachsene Teilnehmer*innen (Alter ≥ 18 Jahre) mit Verdacht auf Zöliakie eingeschlossen. Die Teilnehmer*innen durften keinen IgA-Mangel haben und keine glutenfreie Ernährung durchführen. Es wurde eine lokale tTG-IgA-Messung im Serum durchgeführt und die Teilnehmer*innen unterzogen sich einer lokalen endoskopischen Zwölffingerdarmbiopsie. Lokales Serum-tTG-IgA wurde mit 14 verschiedenen Testmarken gemessen und die Konzentration wurde als Vielfaches

der Obergrenze des Normalwerts (upper limit of normal, ULN) von jedem Test ausgedrückt. Positivität wurde definiert, wenn der Wert größer als das Einfache des ULN war. Das Hauptergebnis der Studie war die Zuverlässigkeit von Serumtests für die Diagnosestellung der Zöliakie, die durch die Zottenatrophie im Duodenum (Marsh Typ 3 oder Corazza-Villanacci Grad B) definiert wurde. Die Histologie wurde vom örtlichen Pathologen/von der örtlichen Pathologin beurteilt, wobei abweichende Fälle (positives tTG-IgA ohne Zottenatrophie im Duodenum oder negatives tTG-IgA mit Zottenatrophie im Duodenum) von einem zentralen Pathologen/einer zentralen Pathologin neu beurteilt wurden. Die Zuverlässigkeit von Serumtests zur Vorhersage einer Zottenatrophie des Duodenums wurde anhand von Sensitivität, Spezifität, positivem Vorhersagewert, negativem Vorhersagewert und der Fläche unter der Receiver-Operating Characteristic Curve (AUC) für kategoriale und kontinuierliche Daten bewertet. Es wurden 436 Teilnehmer*innen (296 Frauen [68%] und 140 Männer [32%]; Durchschnittsalter 40 Jahre [Standardabweichung 15]) mit vollständigen lokalen Daten zu Serum-tTG-IgA und Zwölffingerdarmhistologie aufgenommen. Ein positives Serum-tTG-IgA lag bei 363 Teilnehmer*innen (83%) und ein negatives Serum-tTG-IgA bei 73 Teilnehmer*innen (17%) vor. Von den 363 Teilnehmer*innen mit positivem Serum-tTG-IgA hatten nach lokaler Überprüfung 341 eine positive Histologie (echt-positiv) und 22 eine negative Histologie (falsch-positiv). Von den 73 Teilnehmer*innen mit negativem Serum-tTG-IgA hatten nach lokaler Überprüfung 7 eine positive Histologie (falsch-negativ) und 66 eine negative Histologie (echt-negativ). Der positive Vorhersagewert betrug 93,9% (95% Konfidenzintervall [CI]: 89,2–98,6), der negative Vorhersagewert betrug 90,4% (95% CI: 85,5–95,3), die Sensitivität betrug 98,0% (95% CI: 95,3–100,0) und die Spezifität betrug 75,0% (95% CI: 66,6–83,4). Nach zentraler Neubewertung der Zwölffingerdarmhistologie in 29 diskordanten Fällen gab es 348 echt-positive Fälle, 15 falsch-positive Fälle, 66 echt-negative Fälle und 7 falsch-negative Fälle, was zu einem positiven Vorhersagewert von 95,9% (95% CI: 92,0–99,8), einem negativen Vorhersagewert von 90,4% (95% CI: 85,5–95,3), einer Sensitivität von 98,0% (95% CI: 95,3–100,0) und einer Spezifität von 81,5% (95% CI: 73,9–89,1) führte. Unter Verwendung der lokalen oder zentralen Bewertung der Zwölffingerdarmhistologie erhöhte sich der positive Vorhersagewert des lokalen Serum-tTG-IgA, wenn der serologische Schwellenwert bei zunehmenden Vielfachen des ULN definiert wurde ($p < 0,0001$). Die AUC für Serum-tTG-IgA zur Vorhersage einer Zwölffingerdarmzottenatrophie betrug 0,87 (95% CI: 0,81–0,92), wenn die kategoriale Definition von Serum-tTG-IgA (positiv [$> 1 \times$ ULN] vs. negativ [$\leq 1 \times$ ULN]) angewendet wurde und 0,93 (95% CI: 0,89–0,96), wenn die numerische Definition von Serum-tTG-IgA (Vielfaches des ULN) angewendet wurde. Zu den weiteren endoskopischen Befunden gehörten peptische Gastritis (9 Patient*innen), autoimmune atrophische Gastritis (3), Refluxösophagitis (31), Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwür (3) und Barrett-Ösophagus (1). In der einjährigen Nachuntersuchung wurde bei einer Frau, die sich glutenfrei ernährte, ein Lymphom im Ileum diagnostiziert.

Die Studiendaten zeigten, dass eine Biopsie bei der Diagnose einer Zöliakie bei Erwachsenen mit verlässlichem Verdacht auf Zöliakie und hohem Serum-Transglutaminase-Gewebeantikörper-IgA sinnvoll vermieden werden könnte.

Prof. Dr. C. Ciacci, Department of Medicine, Surgery, and Dentistry, Scuola Medica Salernitana, University of Salerno, Salerno, Italien, E-Mail: cciacci@unisa.it

DOI: 10.1016/s2468-1253(23)00205-4 ■

Reflux

Gastroenterology. 2023;165(4):848-60

Psychological processes, not physiological parameters, are most important contributors to symptom severity in patients with refractory heartburn/regurgitation symptoms

Guadagnoli L, Geeraerts A, Geysen H, Pauwels A, Vanuytsel T, Tack J, Van Oudenhove L

Psychologische Prozesse und nicht physiologische Parameter tragen am meisten zur Symptomschwere bei Patient*innen mit refraktären Sodbrennen-/Regurgitations-symptomen bei

Es wurde gezeigt, dass physiologische und psychologische Faktoren die Wahrnehmung von Symptomen der Speiseröhre beeinflussen. Ziel dieser Studie war die Bewertung, welche dieser beiden Einflussgrößen die Schwere von 3 Refluxsymptomen (vollständiger Reflux, Sodbrennen und Schlafstörung) bestimmt. Dies wurde mit Hilfe eines traditionellen statistischen Ansatzes und eines Modells mit maschinellem Lernen untersucht. Hierzu wurden konsekutive erwachsene Patient*innen mit refraktären Sodbrennen-/Aufstoßsymptomen einer gewöhnlichen 24-Stunden-pH-Impedanzüberwachung unterzogen und Fragebögen zur Beurteilung der vergangenen und aktuellen gastrointestinalen und psychischen Gesundheit ausgefüllt. Im traditionellen statistischen Ansatz bewerteten hierarchische allgemeine lineare Modelle die Beziehungen zwischen psychologischen und physiologischen Variablen (z. B. Gesamtzahl der Reflux-Episoden) und Reflux-Schweregrad-Scores. Ein Mediationsmodell analysierte Wechselbeziehungen zwischen relevanten Variablen. Beim Ansatz des maschinellen Lernens wurden alle psychologischen und physiologischen Variablen in 11 verschiedene Modelle eingegeben und die jeweilige Modellleistung zwischen den verschiedenen Modellen verglichen, um das beste Modell auszuwählen. Insgesamt wurden 393 Teilnehmer*innen (medianes Alter, 48,5 Jahre [Standardabweichung, 14,1 Jahre]; 60% waren weiblich) eingeschlossen. Die allgemeine psychologische Funktion erwies sich als wichtige Variable im traditionellen statistischen Ansatz, da sie signifikant mit allen 3 Symptomergebnissen assoziiert war und den Zusammenhang zwischen Kindheits-traumata und sowohl dem totalen Reflux als auch dem Schweregrad des Sodbrennens vermittelte. In den maschinellen Lernanalysen waren allgemeine psychologische Variablen (z. B. depressive Symptome) für die Ergebnisse zu totalem Reflux und Schlafstörungen am wichtigsten, und symptom-spezifische Variablen wie viszerale Angst hatten einen größeren Einfluss auf den Schweregrad von Sodbrennen. Physiologische Variablen trugen in der Stichprobe über alle Refluxklassifizierungen und statistischen Methoden hinweg nicht wesentlich zum Schweregrad der Refluxsymptome bei.

Psychologische Prozesse, sowohl allgemeiner als auch symptomspezifischer Natur, sollten als weiterer wichtiger Faktor betrachtet werden, welcher sich auf die Wahrnehmung der Symptomschwere bei Reflux auswirkt.

Dr. L. Guadagnoli, Translational Research Center for Gastrointestinal Disorders, Katholieke Universiteit Leuven, Leuven, Belgien,
E-Mail: livia.guadagnoli@kuleuven.be

DOI: 10.1053/j.gastro.2023.06.019 ■

Gastritis und Helicobacter pylori

Gut. 2023;72(11):2031-7

Bismuth quadruple three-in-one single capsule 3 times a day increases effectiveness compared with the usual 4 times a day schedule: Results from the European Registry on Helicobacter pylori Management (Hp-EuReg)

Pérez-Aisa Á, Nyssen OP, Keco-Huerga A, Rodrigo L, Lucendo AJ, Gomez-Rodriguez BJ, Ortuño J, Perona M, Huguet JM, Núñez O, Fernandez-Salazar L, Barrio J, Lanas A, Iyo E, Romero PM, Fernández-Bermejo M, Gomez B, Garre A, Gomez-Camarero J, Lamuela LJ, Campillo A, de la Peña-Negro L, Dominguez Cajal M, Bujanda L, Burgos-Santamaría D, Bermejo F, González-Carrera V, Pajares R, Almela Notari P, Tejedor-Tejada J, Planella M, Jiménez I, Arguedas Lázaro Y, Cuadrado-Lavín A, Pérez-Martínez I, Amorena E, Gonzalez-Santiago JM, Angueira T, Flores V, Martínez-Domínguez SJ, Pabón-Carrasco M, Velayos B, Algaba A, Ramírez C, Alfaro Almajano E, Castro-Fernandez M, Alcaide N, Sanz Segura P, Cano-Català A, García-Morales N, Moreira L, Mégraud F, O'Morain C, Calvet X, Gisbert JP

Eine Bismut-haltige Quadrupeltherapie ist bei einer dreimal täglichen Einnahme wirksamer als bei einer herkömmlichen viermal täglichen Einnahme: Ergebnisse des europäischen Registers für die Behandlung einer Helicobacter-pylori-Infektion (Hp-EuReg)

Die empfohlene Einnahme für die Bismut-haltige Quadrupeltherapie (BQT) umfasst einen Protonenpumpen-inhibitor (PPI) zweimal täglich und je 3 Kapseln BQT viermal täglich. Eine viermal tägliche Medikamenteneinnahme ist unbequem und verringert möglicherweise die Therapieadhärenz. Im Gegensatz dazu bessert sich die Adhärenz bei einer dreimal täglichen Einnahme. In der klinischen Praxis verwenden viele Gastroenterolog*innen ein modifiziertes Einnahmeschema von dreimal täglich 4 Kapseln BQT. Allerdings ist die Wirksamkeit und Sicherheit dieses abgewandelten Therapieschemas ungewiss. Im Rahmen dieser Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit einer dreimal täglichen BQT-Einnahme bei Patient*innen ausgewertet, die im Europäischen Register für die Behandlung einer Helicobacter-pylori-Infektion (Hp-EuReg) dokumentiert waren. Hierfür wurden alle erwachsenen Patient*innen aus Spanien, die zwischen Juni 2013 und März 2021 in einer nationalen Datenbank registriert waren und eine 10-tägige Bismut-

haltige Eradikationstherapie erhielten, ausgewertet. Mittels modifizierter Intention-to-Treat-Auswertung wurde die Therapieadhärenz und Sicherheit einer dreimal täglich verabreichten BQT berechnet und mit dem viermal täglich verabreichten Schema verglichen. Mittels multivariater Analyse wurden mögliche Faktoren untersucht, die eine Heilung der Infektion vorhersagen. Von 3712 erfassten Fällen hatten 2516 (68%) eine viermal täglich verabreichte und 1196 (32%) eine dreimal täglich verabreichte Therapie erhalten. Das Durchschnittsalter betrug 51 Jahre, 63% waren Frauen und 15% hatten ein peptisches Ulkus. Die dreimal tägliche Medikamenteneinnahme zeigte insgesamt etwas höhere Heilungsraten als die viermal tägliche Einnahme (1047/1112, 94%; 95% Konfidenzintervall [CI]: 92,7-95,6 vs. 2207/2423, 91%; 95% CI: 89,9-92,2, jeweils p = 0,002). Die Therapieadhärenz und Sicherheitsdaten waren für beide Behandlungsgruppen ähnlich. In der multivariaten Analyse waren eine dreimal tägliche Medikamenteneinnahme, eine Erstlinientherapie, die Einnahme einer normal- oder hochdosierten PPI-Therapie und eine Therapieadhärenz > 90% signifikant mit einer erfolgreichen Heilung der H. pylori-Infektion assoziiert.

Eine dreimal tägliche Einnahme (3 x 4 Kapseln) einer Bismut-haltigen Quadrupeltherapie zur Eradikation von Helicobacter pylori war in dieser prospektiven Registerstudie wirksamer als die herkömmliche viermal tägliche Verabreichung (4 x 3 Kapseln). Es wurden keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf die Therapieadhärenz oder die Therapiesicherheit beobachtet.

Prof. Dr. X. Calvet, Servei d'Aparell Digestiu, Departament de Medicina, Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí, Sabadell, Spanien, E-Mail: xcalvet@tauli.cat

DOI: 10.1136/gutjnl-2022-329259 ■

Eosinophile Ösophagitis

Lancet Gastroenterol Hepatol. 2023;8(11):990-1004

Efficacy and safety of dupilumab up to 52 weeks in adults and adolescents with eosinophilic esophagitis (LIBERTY EoE TREET study): A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled phase 3 trial

Rothenberg ME, Dellon ES, Collins MH, Hirano I, Chehade M, Bredenoord AJ, Lucendo AJ, Spergel JM, Sun X, Hamilton JD, Mortensen E, Laws E, Maloney J, Mannent LP, McCann E, Liu X, Glotfelty L, Shabbir A

Wirksamkeit und Sicherheit einer Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen mit eosinophiler Ösophagitis mit Dupilumab für bis zu 52 Wochen (LIBERTY-EoE-TREET-Studie): eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte und placebokontrollierte Phase-III-Studie

Es gibt bisher keine ausreichenden langfristigen Behandlungsoptionen für eine gezielte Hemmung der Entzündung bei eosinophiler Ösophagitis (EoE). Dupilumab blockiert die gemeinsame Rezeptoruntereinheit der

Interleukine IL-4 und IL-13. In dieser Studie sollte die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit bei Erwachsenen und Jugendlichen mit EoE erfasst werden, die am Teil B der LIBERTY-EoE-TREET-Studie teilgenommen hatten und im Teil C weiterbehandelt wurden. Es handelte sich um eine 3-teilige, doppelblinde, randomisierte, placebo-kontrollierte Phase-III-Studie, die in 65 Zentren in 10 Ländern in Australien, Kanada, Europa und den USA durchgeführt wurde. Eingeschlossen wurden Erwachsene oder Jugendliche im Alter von ≥ 12 Jahren mit histologisch gesicherter Diagnose einer EoE trotz 8-wöchiger Behandlung mit Protonenpumpeninhibitoren und einem Dysphagia Symptom Questionnaire (DSQ)-Score von ≥ 10 zu Studienbeginn. Im Studienteil B wurden Patient*innen 1:1 randomisiert und erhielten wöchentlich oder 2-wöchentlich subkutane Injektionen mit 300 mg Dupilumab oder wöchentlich Placebo für 24 Wochen. Patient*innen, die in diesem Teil für Placebo randomisiert worden waren, wurden im Teil C 1:1 für eine wöchentliche oder 2-wöchentliche Behandlung mit Dupilumab randomisiert. Patient*innen, die in Teil B in einen der beiden Dupilumab-Arme randomisiert worden waren, erhielten in Teil C diese Therapie für weitere 28 Wochen. Der primäre Endpunkt dieser Studie wurde bereits publiziert. Im Rahmen dieser Arbeit werden die Ergebnisse der Woche 52 von in den Studienteilen B und C behandelten Patient*innen ausgewertet. Zwischen August 2019 und März 2021 wurden 240 Patient*innen im Studienteil B randomisiert, von denen 227 die Behandlung im Teil C fortführten (74 in der Placebogruppe, 74 in der wöchentlichen Dupilumab-Gruppe und 79 in der 2-wöchentlichen Dupilumab-Gruppe). 37 Patient*innen wurden von Placebo auf wöchentliches Dupilumab und 37 von Placebo auf 2-wöchentliches Dupilumab umgestellt; 74 Patient*innen erhielten weiterhin wöchentlich Dupilumab und 79 2-wöchentlich Dupilumab. Von den Patient*innen, die an Teil B-C teilnahmen, waren 75 Jugendliche (33%), 145 Männer (64%), 82 Frauen (36%) und 206 Weiße (91%). Nach 52 Wochen erreichten 55 (85%) der Patient*innen in der Gruppe mit durchgängig wöchentlich verabreichtem Dupilumab, 25 (68%) in der Gruppe mit Placebo gefolgt von wöchentlichem Dupilumab, 54 (74%) in der Gruppe mit durchgängig 2-wöchentlichem Dupilumab, und 23 (72%) in der Gruppe mit Placebo gefolgt von 2-wöchentlichem Dupilumab histologisch Eosinophilenzahlen von ≤ 6 pro Gesichtsfeld. Der mittlere prozentuale Rückgang der maximalen Eosinophilenzahlen im Vergleich zum Studienteil B betrug -95,9% in der Gruppe mit durchgängig wöchentlichem Dupilumab, -84,2% in der Gruppe mit Placebo/wöchentlichem Dupilumab, -84,8% in der Gruppe mit durchgängig 2-wöchentlichem Dupilumab und -91,2% in der Gruppe mit Placebo/2-wöchentlichem Dupilumab. In Woche 52 wurde zudem eine jeweils vergleichbare Reduktion des histologischen Scoring-Index (Histology Scoring System, HSS) gegenüber Teil B beobachtet. In den 4 Gruppen betrug die mittlere Reduktion des DSQ-Scores zu Woche 52 im Vergleich zum Studienteil B -30,3; -27,3; -20,9 bzw. -23,7 Punkte. Die mittlere Veränderung des endoskopischen Referenz-Scores betrug gegenüber Teil B -5,4; -6,1; -5,2 bzw. -4,3 Punkte. Sehr selten war eine Rescue-Therapie mit Dupilumab oder eine Dilatationsbehandlung des Ösophagus erforderlich. Die häufigsten therapieassoziierten Nebenwirkungen waren lokale Reaktionen an der Injektionsstelle.

Die langfristige Verlaufsbeobachtung von Patient*innen mit eosinophiler Ösophagitis der LIBERTY-EoE-TREET-Studie mit Dupilumab belegt, dass die bereits

nach 24 Wochen beobachteten Verbesserungen der histologischen, symptomatischen, endoskopischen und molekularen Endpunkte bis zu 1 Jahr anhalten oder sich noch weiter verbessern. Die Ergebnisse unterstreichen zudem ein besseres Ansprechen auf eine wöchentliche Dupilumab-Therapie.

M.E. Rothenberg, M.D., Ph.D., Professor of Medicine, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, OH, USA, E-Mail: marc.rothenberg@cchmc.org

DOI: 10.1016/s2468-1253(23)00204-2 ■

Gut. 2023;72(10):1828-37

Mepolizumab for treatment of adolescents and adults with eosinophilic esophagitis: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial

Dellon ES, Peterson KA, Mitlyng BL, Iuga A, Bookhout CE, Cortright LM, Walker KB, Gee TS, McGee SJ, Cameron BA, Galanko JA, Woosley JT, Eluri S, Moist SE, Hirano I

Mepolizumab zur Behandlung von Jugendlichen und Erwachsenen mit eosinophiler Ösophagitis: eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte und placebokontrollierte Studie

Im Rahmen dieser klinischen Studie sollte untersucht werden, ob eine Behandlung mit dem gegen Interleukin-5 (IL-5) gerichteten Antikörper Mepolizumab bei Patient*innen mit eosinophiler Ösophagitis (EoE) im Vergleich zu Placebo zu einer Besserung von Dysphagiebeschwerden und der Infiltration eosinophiler Granulozyten im Ösophagus führt. Hierfür wurde eine multizentrische, kontrollierte, randomisierte und placebokontrollierte Studie durchgeführt. Im ersten Studienteil wurden Patient*innen im Alter zwischen 16 und 75 Jahren mit EoE und Dysphagiebeschwerden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten monatlich 300 mg Mepolizumab oder Placebo. Primärer Endpunkt waren Veränderungen im Dysphagie-Score (EoE Symptom Activity Index, EEsAI) nach 3 Monaten im Vergleich zum Studienbeginn. Sekundäre Endpunkte umfassten histologische, endoskopische und sicherheitsrelevante Daten. Im zweiten Teil der Studie wurden die zu Studienbeginn für eine Behandlung mit Mepolizumab randomisierten Patient*innen für weitere 3 Monate mit Mepolizumab behandelt, wohingegen die für eine Placebobehandlung randomisierten Patient*innen monatlich 100 mg Mepolizumab für 3 Monate erhielten. Die Endpunkte dieses Studienteils wurden nach insgesamt 6 Monaten erhoben. Von 66 randomisierten Patient*innen konnten 64 für 3 Monate und 56 für 6 Monate behandelt und ausgewertet werden. Der EEsAI-Score nahm unter einer Behandlung mit Mepolizumab nach 3 Monaten um $15,4 \pm 18,1$ Punkte und unter Placebo um $8,3 \pm 18,0$ Punkte ab ($p = 0,14$). Die in den Biopsien nachgewiesene Infiltration eosinophiler Granulozyten nahm unter Mepolizumab signifikant ab (von 113 ± 77 auf 36 ± 43 Eosinophile pro High-Power-Feld [eos/hpf]), nicht aber unter Placebo (von 146 ± 94 auf 160 ± 133 ; $p < 0,001$). Unter Mepolizumab erreichten 42% bzw. 34% ein histologisches Ansprechen mit absoluten Eosinophilenzahlen < 15 bzw. ≤ 6 eos/hpf im Vergleich zu 3% bzw. 3% unter Placebo ($p < 0,001$ bzw. $p = 0,02$).

Die Veränderungen eines EoE-Referenzscores nach 3 Monaten waren ebenfalls unter Mepolizumab ausgeprägter. Nach 6 Monaten nahm der EEsAI-Score unter fortgesetzter Mepolizumab-Therapie um $18,3 \pm 18,1$ und unter Placebo/Mepolizumab um $18,6 \pm 19,2$ Punkte ab ($p = 0,85$). Die häufigste Nebenwirkung war eine lokale Reaktion an der Injektionsstelle.

Im Rahmen dieser Studie an 66 Patient*innen mit eosinophiler Ösophagitis wurde durch eine Behandlung mit dem IL-5 Antikörper Mepolizumab nicht signifikant häufiger als unter Placebo eine Besserung der Dysphagiebeschwerden erreicht. Hingegen kam es nach einer 3-monatigen Behandlung mit Mepolizumab zu einer signifikanten Besserung der histologischen Veränderungen, insbesondere einer Reduktion der Infiltration eosinophiler Granulozyten, die aber nach einer 6-monatigen Therapie nicht weiter zunahm.

E.S. Dellon, M.D., Professor of Medicine, Center for Esophageal Diseases and Swallowing, and Center for Gastrointestinal Biology and Disease, Division of Gastroenterology and Hepatology, The University of North Carolina at Chapel Hill School of Medicine, Chapel Hill, NC, USA, E-Mail: edellon@med.unc.edu

DOI: 10.1136/gutjnl-2023-330337 ■

Clin Gastroenterol Hepatol. 2023;21(12):3041-50.e3

Epidemiologic burden and projections for eosinophilic esophagitis-associated emergency department visits in the United States: 2009-2030

Lam AY, Lee JK, Coward S, Kaplan GG, Dellon ES, Bredenoord AJ, Jairath V, Crowley E, Gupta M, Jijon H, Nasser Y, Andrews CN, Chehade M, Gonsalves N, Hirano I, Ma C

Epidemiologische Bedeutung und Prognosen für Vorstellungen in der Notaufnahme aufgrund einer eosinophilen Ösophagitis in den Vereinigten Staaten: 2009-2030

Patient*innen mit unzureichend kontrollierter eosinophiler Ösophagitis (EoE) benötigen mitunter ungeplante Vorstellungen in der Notaufnahme zur Behandlung der Dysphagie oder von Bolusobstruktionen. Im Rahmen dieser Studie wurde die epidemiologische Bedeutung von durch EoE verursachten Vorstellungen in der Notaufnahme in den Vereinigten Staaten untersucht. Hierfür wurden Daten einer landesweiten Datenbank verwendet, um die jährlichen durch EoE verursachten Vorstellungen in der Notaufnahme von 2009 bis 2019 zu schätzen. Zudem wurden zeitliche Trends und angepasste Modelle verwendet, um die Anzahl von EoE-assoziierten Vorstellungen in der Notaufnahme bis zum Jahr 2030 zu prognostizieren. Zudem wurden die Inanspruchnahme der Endoskopie, stationäre Aufnahmen und die Gesundheitskosten von durch EoE verursachten Vorstellungen in der Notaufnahme ausgewertet. Insgesamt wurden 11.125 ungewichtete (49.507 gewichtete) Vorstellungen in der Notaufnahme aufgrund einer EoE ausgewertet (69,0% männliche Patienten, Durchschnittsalter 32,4 Jahre). Die jährliche Anzahl der Vorstellungen in der Notaufnahme stieg von 2934 (95% Konfidenzintervall [CI]: 2437-3431) im Jahr 2009 auf 8765 (95% CI: 7514-10.015)

im Jahr 2019 und wird bis 2030 voraussichtlich 15.445 erreichen (95% Vorhersageintervall: 14.672-16.218). Zwischen 2009 und 2019 nahm die Anzahl der Vorstellungen um durchschnittlich 11,5% pro Jahr zu (95% CI: 10,3-12,7%). Der Anteil von Patient*innen, die eine stationäre Aufnahme benötigten, sank von 25,6% in den Jahren 2009-2011 auf 14,0% in den Jahren 2017-2019. Die Hälfte der in der Notaufnahme vorstelligen EoE-Patient*innen benötigte eine Endoskopie und fast 40% benötigten eine endoskopische Bergung von Nahrungsboli. Die gesamten durchschnittlichen inflationsbereinigten Kosten für eine EoE-assoziierte Vorstellung in der Notaufnahme beliefen sich im Jahr 2019 auf 9025 USD.

Die Anzahl von Vorstellungen in der Notaufnahme aufgrund einer eosinophilen Ösophagitis (EoE) hat sich in den USA zwischen 2009 und 2019 verdreifacht und wird sich Prognosen zufolge bis 2030 weiter verdoppeln. Dies stellt eine erhebliche Belastung für die Ressourcen im Gesundheitswesen dar und belegt die Notwendigkeit, die ambulante Versorgung von EoE-Patient*innen zu optimieren.

Assoc. Prof. Dr. C. Ma, Division of Gastroenterology and Hepatology, Cumming School of Medicine, University of Calgary, Calgary, AB, Kanada, E-Mail: christopher.ma@ucalgary.ca

DOI: 10.1016/j.cgh.2023.04.028 ■

Gut. 2023;72(11):2019-30

Comparison of drugs for active eosinophilic esophagitis: Systematic review and network meta-analysis

Visaggi P, Barberio B, Del Corso G, de Bortoli N, Black CJ, Ford AC, Savarino E

Vergleich von Arzneimitteln bei aktiver eosinophiler Ösophagitis: systematisches Review und Netzwerk-Metaanalyse

Derzeit gibt es keine Empfehlung für die Therapie der Wahl bei aktiver eosinophiler Ösophagitis (EoE), da die relative Wirksamkeit der verfügbaren Medikamente unklar ist. In dieser Studie erfolgte eine aktuelle Netzwerk-Metaanalyse, um Protonenpumpeninhibitoren, Off-Label- und EoE-spezifische topische Steroide sowie Biologika bei EoE zu vergleichen. Hierzu wurden Medline, Embase, Embase Classic und das Cochrane Central Register of Controlled Trials von Beginn bis einschließlich Juni 2023 untersucht. Die Autor*innen schlossen randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) ein, in denen die Wirksamkeit aller Arzneimittel untereinander oder mit Placebo bei Erwachsenen und Jugendlichen mit aktiver EoE verglichen wurde. Die Ergebnisse wurden als gepoolte relative Risiken mit 95%-Konfidenzintervallen angegeben, um die Wirkung jedes getesteten Vergleichs zusammenzufassen, wobei die Medikamente nach dem p-Score gereiht wurden. 17 RCTs kamen für eine systematische Überprüfung infrage. Davon enthielten 15 Studien mit insgesamt 1813 EoE-Patient*innen extrahierbare Daten für die Netzwerk-Metaanalyse. Für eine histologische Remission definiert als ≤ 6 Eosinophile pro high-power field (eos/hpf) stand Lirontelimab 1 mg/kg monatlich an erster Stelle. Bei einer histologischen Remission definiert als ≤ 15 eos/hpf stand Budesonid 1 mg zweimal täglich per os als Schmelztablette (BOT) an

erster Stelle. Bei Nichterreichen einer Symptomverbesserung waren BOT 1 mg zweimal täglich und Budesonid 2 mg als orale Suspension (BOS) signifikant wirksamer als Placebo. Bei Nichterreichen einer endoskopischen Verbesserung auf der Grundlage des EoE-Endoscopic Reference Score waren BOT 1 mg zweimal täglich und BOS 1 mg zweimal täglich oder 2 mg zweimal täglich signifikant wirksamer als Placebo.

Wenngleich diese Netzwerk-Metaanalyse die Wirksamkeit der meisten verfügbaren Arzneimittel im Vergleich zu Placebo bei der Behandlung der eosinophilen Ösophagitis unterstützt, erschwert eine erhebliche Heterogenität bei den Einschlusskriterien und Ergebnisgrößen der verfügbaren Studien die Erstellung einer sinnvollen therapeutischen Hierarchie.

Prof. Dr. E. Savarino, Gastroenterology Unit, Department of Surgery, Oncology and Gastroenterology, University of Padova, Padua, Italien, E-Mail: esavarino@libero.it

DOI: 10.1136/gutjnl-2023-329873 ■

Barrett-Ösophagus, Ösophagus- und Magenkarzinom

BMJ. 2023;382:e076017

Non-erosive gastroesophageal reflux disease and incidence of esophageal adenocarcinoma in 3 Nordic countries: Population-based cohort study

Holmberg D, Santoni G, von Euler-Chelpin M, Färkkilä M, Kauppila JH, Maret-Ouda J, Ness-Jensen E, Lagergren J

Nicht-erosive gastroösophageale Refluxerkrankung und Inzidenz von Adenokarzinomen des Ösophagus in 3 nordischen Ländern: eine populationsbasierte Kohortenstudie

Im Rahmen dieser Studie sollte untersucht werden, ob die Inzidenzraten für Adenokarzinome des Ösophagus bei Patient*innen mit nicht-erosiver gastroösophagealer Refluxerkrankung (NERD) im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung erhöht sind. Hierfür wurde eine populationsbasierte Kohortenstudie durchgeführt, in die Patient*innen aus Krankenhäusern und spezialisierten Praxen in Dänemark, Finnland und Schweden zwischen 1987 und 2019 eingeschlossen wurden. Infrage kamen 486.556 Erwachsene im Alter ≥ 18 Jahre, die eine Endoskopie erhielten. Von diesen wurden 285.811 Patient*innen für die NERD-Kohorte und 200.745 Patient*innen für die Validierungskohorte mit erosiver Refluxerkrankung (GERD) berücksichtigt. NERD war definiert durch die Abwesenheit einer signifikanten Ösophagitis oder anderer Diagnosen des Ösophagus zum Zeitpunkt der Endoskopie. GERD war durch das Vorhandensein einer Ösophagitis zum Zeitpunkt der Endoskopie definiert. Die Inzidenzraten für Adenokarzinome des Ösophagus wurden während einer Nachbeobachtungszeit von 31 Jahren bestimmt. Hierfür wurden standardisierte Inzidenzraten mit 95%-Konfidenzintervall (CI) berechnet, indem die Fallzahlen mit Karzinomen in den jeweiligen Kohorten durch die erwarteten Inzidenzzahlen der Allge-

meinbevölkerung der beteiligten Länder unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht und kalendarischem Zeitraum geteilt wurden. Von 285.811 Patient*innen mit NERD entwickelten 228 ein Adenokarzinom des Ösophagus während einer Beobachtungszeit von 2.081.051 Personenjahren. Die entsprechende Inzidenzrate betrug 11,0/100.000 Personenjahre. Diese war vergleichbar mit der Inzidenzrate der Allgemeinbevölkerung (standardisierte Inzidenzrate 1,04; 95% CI: 0,91–1,18) und nahm auch mit längerer Nachbeobachtungszeit nicht zu (nach 15–31 Jahren Nachbeobachtungszeit: 1,07; 95% CI: 0,65–1,65). Zur Validierung wurden auch die Daten von Patient*innen mit GERD ausgewertet. Unter 200.745 Patient*innen mit einer Nachbeobachtungszeit von 1.750.249 Personenjahren entwickelten 542 ein Adenokarzinom des Ösophagus. Die Inzidenzrate betrug 31,0/100.000 Personenjahre. Patient*innen mit GERD hatten eine insgesamt erhöhte standardisierte Inzidenzrate für Adenokarzinome des Ösophagus (2,36; 95% CI: 2,17–2,57), die bei längerer Nachbeobachtungszeit deutlicher wurde.

In dieser großen populationsbasierten Kohortenstudie aus Skandinavien hatten Patient*innen mit nicht-erosiver gastroösophagealer Refluxerkrankung im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung kein höheres Risiko für die Entstehung von Adenokarzinomen des Ösophagus. Daher scheint bei dieser Patientengruppe eine endoskopische Verlaufskontrolle zur Tumurvorsorge nicht notwendig zu sein.

Prof. Dr. J. Lagergren, Department of Molecular Medicine and Surgery, Karolinska Institute, Karolinska University Hospital, Stockholm, Schweden, E-Mail: jesper.lagergren@ki.se

DOI: 10.1136/bmj-2023-076017 ■

Gastroenterology. 2023;165(4):909–19.e13

Magnitude and time-trends of post-endoscopy esophageal adenocarcinoma and post-endoscopy esophageal neoplasia in a population-based cohort study: The Nordic Barrett's Esophagus Study

Wani S, Holmberg D, Santoni G, Kauppila JH, Färkkilä M, von Euler-Chelpin M, Shaheen NJ, Lagergren J

Ausmaß und Zeittrends des Adenokarzinoms des Ösophagus nach der Endoskopie und der Neoplasie des Ösophagus nach der Endoskopie in einer bevölkerungsbasierten Kohortenstudie: die Nordic-Barrett-Ösophagus-Studie

Post-Endoskopie-Ösophagus-Adenokarzinom (post-endoscopy esophageal adenocarcinoma, PEEC) und Post-Endoskopie-Ösophagus-Neoplasie (post-endoscopy esophageal neoplasia, PEEN) untergraben die Früherkennung des Adenokarzinoms im Barrett-Ösophagus (BE). Ziel dieser Studie war es, das Ausmaß von PEEC und PEEN bei Patient*innen mit neu diagnostiziertem BE zu beurteilen und eine Zeittrendanalyse durchzuführen. Diese populationsbasierte Kohortenstudie wurde zwischen 2006 und 2020 in Dänemark, Finnland und Schweden durchgeführt und umfasste 20.588 Patient*innen mit neu diagnostiziertem BE. PEEC und PEEN

wurden als Ösophagus-Adenokarzinom (esophageal adenocarcinoma, EAC) bzw. hochgradige Dysplasie (HGD)/EAC definiert, sofern sie 30–365 Tage nach der BE-Diagnose diagnostiziert wurden (im Rahmen der Indexendoskopie). Zudem wurden HGD/EAC bewertet, die innerhalb von 0 und 29 Tagen diagnostiziert wurden (= Index-EAC), und HGD/EAC, die > 365 Tage nach der BE-Diagnose diagnostiziert wurden (= inzidentes HGD/EAC). Die Patient*innen wurden bis zum HGD/EAC, Tod oder Ende des Studienzeitraums nachbeobachtet. Die Inzidenzraten (IR) pro 100.000 Personenjahre mit einem Konfidenzintervall (CI) von 95% wurden mithilfe der Poisson-Regression berechnet. Von den 293 mit EAC diagnostizierten Patient*innen wurden 69 (23,5%) als PEEC, 43 (14,7%) als Index-EAC und 181 (61,8%) als inzidentes EAC kategorisiert. Die IR pro 100.000 Personenjahre für PEEC und inzidentes EAC betragen 392 (95% CI: 309–496) bzw. 208 (95% CI: 180–241). Von den 279 mit HGD/EAC diagnostizierten Patient*innen (nur Schweden) wurden 17,2% als PEEN, 14,6% als Index-HGD/EAC und 68,1% als inzidentes HGD/EAC eingestuft. Die IR pro 100.000 Personenjahre für PEEN und HGD/EAC-Vorfälle betragen 421 (95% CI: 317–558) bzw. 285 (95% CI: 247–328). Sensitivitätsanalysen, bei denen das Zeitintervall für das Auftreten von PEEC/PEEN variiert wurde, zeigten ähnliche Ergebnisse. Eine Zeit-trendanalyse für IR zeigte steigende Inzidenzraten von PEEC/PEEN.

Fast ein Viertel aller Ösophagus-Adenokarzinome werden innerhalb eines Jahres nach einer angeblich negativen oberen Endoskopie bei Patient*innen mit neu diagnostiziertem Barrett-Ösophagus (BE) entdeckt. Dies unterstreicht die Rolle eines stringenten Screenings innerhalb eines Jahres nach Erstdiagnose eines BE.

S. Wani, M.D., Division of Gastroenterology and Hepatology, University of Colorado Anschutz Medical Center, Aurora, CO, USA,
E-Mail: sachin.wani@cuanschutz.edu

DOI: 10.1053/j.gastro.2023.05.044 ■

Lancet Oncol. 2023;24(11):1181–95

Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for HER2-negative advanced gastric cancer (KEYNOTE-859): A multicenter, randomized, double-blind, phase 3 trial

Rha SY, Oh DY, Yañez P, Bai Y, Ryu MH, Lee J, Rivera F, Alves GV, Garrido M, Shiu KK, González Fernández M, Li J, Lowery MA, Çil T, Cruz FM, Qin S, Luo S, Pan H, Wainberg ZA, Yin L, Bordia S, Bhagia P, Wyrwicz LS; KEYNOTE-859 investigators

Pembrolizumab plus Chemotherapie versus Placebo plus Chemotherapie bei HER2-negativem fortgeschrittenem Magenkrebs (KEYNOTE-859): eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie

PD-1-Inhibitoren in Kombination mit Chemotherapie haben sich bei Magenkrebs oder Krebs im gastroösophagealen Übergang als wirksam erwiesen. In dieser Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab plus Chemotherapie mit Placebo plus Chemotherapie

bei Patient*innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs verglichen. KEYNOTE-859 ist eine multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte Phase-III-Studie, die in 207 medizinischen Zentren in 33 Ländern durchgeführt wurde. Teilnahmeberechtigt waren Patient*innen ab 18 Jahren mit zuvor unbehandeltem, histologisch oder zytologisch bestätigtem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs und einem Leistungsstatus der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) von 0 oder 1. Die Patient*innen wurden 1:1 randomisiert und erhielten entweder eine Therapie mit Pembrolizumab (200 mg) oder Placebo, jeweils intravenös alle 3 Wochen für bis zu 35 Zyklen. Alle Teilnehmer*innen erhielten Fluorouracil nach Wahl des Prüfarztes/der Prüfarztin (i.v., 800 mg/m² pro Tag), kontinuierlich verabreicht an den Tagen 1–5 jedes 3-wöchigen Zyklus, plus Cisplatin (i.v., 80 mg/m²), verabreicht an Tag 1 jedes 3-wöchigen Zyklus oder Capecitabin (oral, 1000 mg/m²), zweimal täglich an den Tagen 1–14 jedes 3-wöchigen Zyklus verabreicht, plus Oxaliplatin (i.v., 130 mg/m²), verabreicht an Tag 1 jedes 3-wöchigen Zyklus. Die Randomisierung erfolgte über ein zentrales interaktives Sprachantwortsystem und stratifizierte nach geografischer Region, PD-L1-Status und Chemotherapie in Blockgrößen von 4. Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben, bewertet in der Intention-to-Treat-Population (ITT) und den Populationen mit PD-L1 Combined Positive Score (CPS) von ≥ 1 und einem PD-L1-CPS von ≥ 10 . Die Sicherheit wurde in der behandelten Population bewertet, zu der alle randomisierten Teilnehmer*innen gehörten, die mindestens 1 Dosis der Studienintervention erhielten. Die hier berichteten Ergebnisse entsprechen der Zwischenanalyse. Zwischen dem 8. November 2018 und dem 11. Juni 2021 wurden 1579 der 2409 untersuchten Teilnehmer*innen (66%) nach dem Zufallsprinzip einer Behandlung mit Pembrolizumab plus Chemotherapie (Pembrolizumab-Gruppe; n = 790) oder Placebo plus Chemotherapie (Placebogruppe; n = 789) zugeteilt. Die meisten Teilnehmer*innen waren männlich (527/790 Teilnehmer*innen [67%] in der Pembrolizumab-plus-Chemotherapie-Gruppe; 544/789 Teilnehmer*innen [69%] in der Placebo-plus-Chemotherapie-Gruppe) und hatten weiße Hautfarbe (426 [54%]; 435 [55%]). Die mediane Nachbeobachtungszeit zum Stichtag betrug 31,0 Monate (Interquartilenabstand [IQR], 23,0–38,3). Das mediane Gesamtüberleben war in der Pembrolizumab-Gruppe länger als in der Placebogruppe in der ITT-Population (12,9 Monate [95% Konfidenzintervall {CI}: 11,9–14,0] vs. 11,5 Monate [95% CI: 10,6–12,1]; Hazard-Ratio [HR] = 0,78 [95% CI: 0,70–0,87]; p < 0,0001), ebenso in der Gruppe mit einem PD-L1-CPS von ≥ 1 (13,0 Monate [95% CI: 11,6–14,2] vs. 11,4 Monate [95% CI: 10,5–12,0]; HR = 0,74 [95% CI: 0,65–0,84]; p < 0,0001) sowie bei Teilnehmer*innen mit einem PD-L1-CPS ≥ 10 (15,7 Monate [95% CI: 13,8–19,3] vs. 11,8 Monate [95% CI: 10,3–12,7]; HR = 0,65 [95% CI: 0,53–0,79]; p < 0,0001). Die häufigsten unerwünschten Ereignisse von Grad 3–5 jeglicher Ursache waren Anämie (95/785 Teilnehmer*innen [12%] in der Pembrolizumab-Gruppe vs. 76/787 Teilnehmer*innen [10%] in der Placebo-Gruppe) und eine verringerte Neutrophilenzahl (77 [10%] vs. 64 [8%]). Schwerwiegende behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse traten bei 184 Teilnehmer*innen (23%) in der Pembrolizumab-Gruppe und 146 Teilnehmer*innen (19%) in der Placebogruppe auf. Behandlungsbedingte Todesfälle

traten bei 8 Teilnehmer*innen (1%) der Pembrolizumab-Gruppe und 16 Teilnehmer*innen (2%) der Placebo-Gruppe auf. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale identifiziert.

Die Teilnehmer*innen der Pembrolizumab-plus-Chemotherapie-Gruppe hatten im Vergleich zu den Teilnehmer*innen der Placebo-plus-Chemotherapie-Gruppe eine signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserung des Gesamtüberlebens bei beherrschbarer Toxizität. Daher könnte Pembrolizumab mit Chemotherapie eine Erstbehandlungsoption für Patient*innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs sein, auch bei geringem Combined Positive Score.

Prof. Dr. S.Y. Rha, Department of Internal Medicine, Yonsei Cancer Center, Seoul, Südkorea, E-Mail: rha7655@yuhs.ac

DOI: 10.1016/s1470-2045(23)00515-6 ■

Lancet. 2023;402(10418):2197-208

Pembrolizumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: Interim analyses from the phase 3 KEYNOTE-811 randomized placebo-controlled trial

Janjigian YY, Kawazoe A, Bai Y, Xu J, Lonardi S, Metges JP, Yanez P, Wyrwicz LS, Shen L, Ostapenko Y, Bilici M, Chung HC, Shitara K, Qin SK, Van Cutsem E, Tabernero J, Li K, Shih CS, Bhagia P, Rha SY; KEYNOTE-811 Investigators

Pembrolizumab plus Trastuzumab und Chemotherapie bei HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs: Zwischenanalysen aus der randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studie KEYNOTE-811

Belege für die Wirksamkeit einer kombinierten PD-1- und HER2-Blockade mit Chemotherapie auf das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben bei HER2-positivem Magen- und Speiseröhrenkrebs sind rar. Die erste Zwischenanalyse der randomisierten Phase-III-Studie KEYNOTE-811 zeigte ein besseres objektives Ansprechen mit Pembrolizumab im Vergleich zu Placebo, wenn es zusätzlich zu Trastuzumab plus Fluoropyrimidin und einer platinbasierten Chemotherapie verabreicht wurde. In dieser aktuellen Forschungsarbeit wird über die Ergebnisse aus protokollspezifischen nachfolgenden Zwischenanalysen von KEYNOTE-811 berichtet. An der randomisierten Phase-III-Studie KEYNOTE-811 waren 168 medizinische Zentren in 20 Ländern weltweit beteiligt. Patient*innen ab 18 Jahren mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-positivem Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs ohne vorherige systemische Behandlung wurden über ein integriertes interaktives Sprach- und Web-Response-System nach dem Zufallsprinzip (1:1) der intravenösen Behandlung mit Pembrolizumab (200 mg) oder Placebo zugeordnet, jeweils in Kombination mit einer Standard-Chemotherapie (Fluoropyrimidin und platinbasierte Therapie) plus Trastuzumab alle 3 Wochen. Die Behandlung

erfolgte für bis zu 35 Zyklen oder bis zum Fortschreiten der Krankheit, inakzeptablen toxischen Wirkungen oder bis zum von den Prüfer*innen oder Teilnehmenden veranlassten Abbruch. Die Randomisierung erfolgte in einer Blockgröße von 4 und wurde nach Region, PD-L1-Status und Chemotherapie stratifiziert. Die 2 primären Endpunkte waren progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben, analysiert nach Intention-to-Treat. Die Sicherheit wurde bei allen randomisierten Patient*innen bewertet, die entsprechend der erhaltenen Behandlung mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhielten. Zwischen dem 5. Oktober 2018 und dem 6. August 2021 wurden 698 Patient*innen Pembrolizumab (n = 350) oder Placebo (n = 348) zugewiesen. 564 (81%) waren männlich und 134 (19%) weiblich. Bei der dritten Zwischenanalyse hatten 286 von 350 Patient*innen (82%) in der Pembrolizumab-Gruppe und 304 von 346 (88%) in der Placebogruppe, die die Behandlung erhielten, die Behandlung abgebrochen, hauptsächlich aufgrund einer Krankheitsprogression. Bei der zweiten Zwischenanalyse (mediane Nachbeobachtungszeit 28,3 Monate [Interquartilenabstand {IQR}, 19,4–34,3] in der Pembrolizumab-Gruppe und 28,5 Monate [IQR, 20,1–34,3] in der Placebogruppe) betrug das mediane progressionsfreie Überleben 10,0 Monate (95% Konfidenzintervall [CI]: 8,6–11,7) in der Pembrolizumab-Gruppe gegenüber 8,1 Monaten (95% CI: 7,0–8,5) in der Placebogruppe (Hazard-Ratio [HR] = 0,72, 95% CI: 0,60–0,87; p = 0,0002). Die mediane Gesamtüberlebenszeit betrug 20,0 Monate (IQR, 17,8–23,2) gegenüber 16,9 Monaten (IQR, 15,0–19,8; HR = 0,87, 95% CI: 0,72–1,06; p = 0,084). Bei der dritten Zwischenanalyse (mediane Nachbeobachtungszeit 38,4 Monate [IQR, 29,5–44,4] in der Pembrolizumab-Gruppe und 38,6 Monate [IQR, 30,2–44,4] in der Placebogruppe) ergab sich ein medianes progressionsfreies Überleben von 10,0 Monaten (IQR, 8,6–12,2) gegenüber 8,1 Monaten (IQR, 7,1–8,6; HR = 0,73, 95% CI: 0,61–0,87), das mediane Gesamtüberleben betrug 20,0 Monate (IQR, 17,8–22,1) gegenüber 16,8 Monaten (IQR, 15,0–18,7; HR = 0,84, 95% CI: 0,70–1,01). Dies erfüllte nicht die vorgegebenen Kriterien für Signifikanz, sodass die Studie bis zur abschließenden Analyse fortgeführt wird. Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse vom Grad ≥ 3 traten bei 204 von 350 Patient*innen (58%) in der Pembrolizumab-Gruppe gegenüber 176 von 346 Patient*innen (51%) in der Placebogruppe auf. Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten, traten bei 4 Patient*innen (1%) in der Pembrolizumab-Gruppe und 3 (1%) in der Placebogruppe auf. Die häufigsten behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse aller Schweregrade waren Durchfall (165 [47%] in der Pembrolizumab-Gruppe vs. 145 [42%] in der Placebogruppe), Übelkeit (154 [44%] vs. 152 [44%]) und Anämie (109 [31%] vs. 113 [33%]).

Im Vergleich zu Placebo verbesserte Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab plus Chemotherapie in der Erstlinientherapie bei metastasiertem HER2-positivem Magen- und Speiseröhrenkrebs das progressionsfreie Überleben signifikant, insbesondere bei Patient*innen mit Tumoren mit einem PD-L1-kombinierten positiven Score von ≥ 1 . Die Nachbeobachtung des Gesamtüberlebens ist noch nicht abgeschlossen und wird bei der abschließenden Analyse berichtet.

Y.Y. Janjigian, M.D., Associate Professor of Medicine, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY, USA, E-Mail: janjigiy@mskcc.org

DOI: 10.1016/s0140-6736(23)02033-0 ■

Sintilimab plus chemotherapy for unresectable gastric or gastroesophageal junction cancer: The ORIENT-16 randomized clinical trial

Xu J, Jiang H, Pan Y, Gu K, Cang S, Han L, Shu Y, Li J, Zhao J, Pan H, Luo S, Qin Y, Guo Q, Bai Y, Ling Y, Yang J, Yan Z, Yang L, Tang Y, He Y, Zhang L, Liang X, Niu Z, Zhang J, Mao Y, Guo Y, Peng B, Li Z, Liu Y, Wang Y, Zhou H; ORIENT-16 Investigators

Sintilimab plus Chemotherapie bei inoperablem Magenkarzinom oder bei Karzinomen des gastroösophagealen Übergangs: die ORIENT-16 randomisierte klinische Studie

Krebserkrankungen des Magens und des gastroösophagealen Übergangs werden jedes Jahr weltweit bei mehr als 1 Million Menschen diagnostiziert und es stehen nur wenige wirksame Behandlungen zur Verfügung. Sintilimab, ein rekombinanter humaner monoklonaler IgG4-Antikörper, der an das programmed cell death 1 Protein (PD-1) bindet, hat in Kombination mit einer Chemotherapie eine vielversprechende Wirksamkeit gezeigt. In dieser Studie soll das Gesamtüberleben von Patient*innen mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Magenkarzinom oder Karzinomen des gastroösophagealen Übergangs, die mit Sintilimab und Chemotherapie behandelt wurden, gegenüber einer Therapie mit Placebo und Chemotherapie verglichen werden. Außerdem wurde eine Untergruppe von Patient*innen mit einem kombinierten positiven Score (CPS) für PD-Ligand 1 (PD-L1) ≥ 5 (Bereich 1-100) verglichen. Die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte klinische Phase-III-Studie wurde an 62 Krankenhäusern in China durchgeführt. Zwischen dem 3. Januar 2019 und dem 5. August 2020 wurden 650 Patient*innen mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs in die Studie eingeschlossen. Die letzte Nachuntersuchung erfolgte am 20. Juni 2021. Die Patient*innen wurden im Verhältnis 1:1 entweder für Sintilimab (n = 327) oder Placebo (n = 323), jeweils in Kombination mit Capecitabin und Oxaliplatin (XELOX-Protokoll), randomisiert. Die Therapie wurde alle 3 Wochen für maximal 6 Zyklen verabreicht. Die Erhaltungstherapie mit Sintilimab oder Placebo plus Capecitabin wurde bis zu 2 Jahre lang fortgesetzt. Der primäre Endpunkt war die Gesamtüberlebenszeit ab der Randomisierung. Von den 650 Patient*innen (Durchschnittsalter 59 Jahre; 483 Männer [74,3%]) wurden 327 randomisiert für Sintilimab plus Chemotherapie und 323 für Placebo plus Chemotherapie. Unter den randomisierten Patient*innen hatten 397 (61,1%) Tumoren mit einem PD-L1-CPS ≥ 5 ; 563 Patient*innen (86,6%) brachen die Studienbehandlung ab und 388 Patient*innen (59,7%) starben; 1 Patient*in (< 0,1%) konnte nicht nachuntersucht werden. Bei allen randomisierten Patient*innen verbesserte Sintilimab das Gesamtüberleben im Vergleich zu Placebo (Median 15,2 vs. 12,3 Monate; stratifizierte Hazard-Ratio [HR] = 0,77 [95% Konfidenzintervall {CI}: 0,63-0,94]; p = 0,009). Bei Patient*innen mit einem CPS ≥ 5 verbesserte Sintilimab das Gesamtüberleben im Vergleich zu Placebo (Median 18,4 vs. 12,9 Monate; HR = 0,66 [95% CI: 0,50-0,86]; p = 0,002). Die häufigsten behandlungsbedingten Nebenwirkungen 3. Grades oder höher waren eine verminderte Thrombozytenzahl (Sintilimab 24,7%

vs. Placebo 21,3%), eine verminderte Neutrophilenzahl (Sintilimab 20,1% vs. Placebo 18,8%) und eine Anämie (Sintilimab 12,5% vs. Placebo 8,8%).

Bei Patient*innen mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens und des gastroösophagealen Übergangs, die mit einer Erstlinien-Chemotherapie behandelt wurden, verbesserte Sintilimab das Gesamtüberleben für alle Patient*innen, für Patient*innen mit einem kombinierten positiven Score ≥ 5 im Vergleich zu Placebo sogar signifikant.

Dr. J. Xu, Department of Oncology, The Fifth Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Peking, China, E-Mail: jmxu2003@163.com

DOI: 10.1001/jama.2023.19918 ■

Ernährung und Adipositas

BMJ. 2023;382:e073939

Association between changes in carbohydrate intake and long-term weight changes: Prospective cohort study

Wan Y, Tobias DK, Dennis KK, Guasch-Ferré M, Sun Q, Rimm EB, Hu FB, Ludwig DS, Devinsky O, Willett WC

Assoziationen zwischen einer geänderten Kohlenhydrataufnahme und langfristigen Gewichtsveränderungen: Auswertung prospektiver Kohortenstudien

Im Rahmen dieser Arbeit sollten Veränderungen der Kohlenhydrataufnahme mit Gewichtsveränderung in 4-jährigen Intervallen im Rahmen großer prospektiver Kohortenstudien untersucht werden. Hierfür wurden Daten der Nurses' Health Study (1986-2010), Nurses' Health Study II (1991-2015) und der Health Professionals Follow-up Study (1986-2014) ausgewertet. Insgesamt wurden 136.432 Männer und Frauen im Alter ≤ 65 Jahre ohne Vorliegen eines Diabetes mellitus, einer Tumorerkrankung, kardiovaskulärer, respiratorischer, neurodegenerativer oder gastrointestinaler Erkrankungen sowie einer chronischen Niereninsuffizienz oder eines Lupus erythematodes eingeschlossen. Die Gewichtsveränderungen wurden in 4-jährigen Intervallen erfasst. Die finale Auswertung beinhaltete 46.722 Frauen aus der Nurses' Health Study, 67.186 Frauen aus der Nurses' Health Study II und 22.524 Männer aus der Health Professionals Follow-up Study. Im Durchschnitt nahmen die Teilnehmer*innen alle 4 Jahre 1,5 kg Gewicht zu (5. bis 95. Perzentile: -6,8-10,0), was zu einer mittleren Gewichtszunahme von 8,8 kg über 24 Jahre führte. Bei Männern und Frauen war eine Zunahme des glykämischen Index sowie der Kohlenhydrataufnahme mit einer Gewichtszunahme assoziiert. Beispielsweise war die Aufnahme von 100 g Stärke bzw. zugesetztem Zucker pro Tag mit einer Gewichtszunahme von 1,5 kg bzw. 0,9 kg über 4 Jahre assoziiert, wohingegen eine vermehrte Aufnahme von Ballaststoffen (10 g/Tag) mit einer verringerten Gewichtszunahme von 0,8 kg korrelierte. Eine vermehrte Kohlenhydrataufnahme von 100 g aus Vollkornprodukten pro Tag führte zu einer langfristig verringerten Gewichtszunahme von 0,4 kg. Die Aufnahme von 100 g Früchten

bzw. 100 g nicht-stärkehaltigem Gemüse führte langfristig zu einer geringeren Gewichtszunahme von 1,6 kg bzw. 3 kg. Demgegenüber war eine vermehrte Aufnahme von 100 g Weißmehlprodukten bzw. 100 g stärkehaltigem Gemüse (Erbsen, Mais und Kartoffeln) langfristig mit einer vermehrten Gewichtszunahme von 0,8 kg bzw. 2,6 kg assoziiert. Der Ersatz von Weißmehlprodukten, stärkehaltigen Gemüsen und zuckerhaltigen Getränken mit vergleichbaren Portionen von Vollkornprodukten, Obst und nicht-stärkehaltigen Gemüsen war ebenfalls mit einer geringeren Gewichtszunahme assoziiert. Das Ausmaß dieser Assoziationen war bei Patient*innen mit Übergewicht oder Adipositas im Vergleich zu solchen mit Normalgewicht ausgeprägter ($p < 0,001$). Die meisten der berichteten Assoziationen waren bei Frauen stärker ausgeprägt als bei Männern.

Die Auswertung großer prospektiver epidemiologischer Kohortenstudien mit insgesamt 136.432 Teilnehmer*innen belegt, dass das Ausmaß und die Zusammensetzung der Kohlenhydrataufnahme besonders bei Übergewichtigen erhebliche Auswirkungen auf den langfristigen Gewichtsverlauf haben. Eine Reduktion zugesetzter Zucker, Verzicht auf zuckerhaltige Getränke, Weißmehlprodukte und stärkehaltige Gemüse (Erbsen, Mais, Kartoffeln) bzw. deren Ersatz durch Vollkornprodukte, Obst und nicht-stärkehaltige Gemüse stellen daher wichtige Ansätze für eine langfristige Gewichtskontrolle dar.

W.C. Willett, M.D., Professor of Epidemiology and Nutrition, Department of Nutrition, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, MA, USA, E-Mail: wwillett@hsph.harvard.edu

DOI: 10.1136/bmj-2022-073939 ■

N Engl J Med. 2023;389(10):877-88

Daily oral GLP-1 receptor agonist orforglipron for adults with obesity

Wharton S, Blevins T, Connery L, Rosenstock J, Raha S, Liu R, Ma X, Mather KJ, Haupt A, Robins D, Pratt E, Kazda C, Konig M; GZGI Investigators

Täglicher oraler GLP-1-Rezeptoragonist Orforglipron für Erwachsene mit Adipositas

Fettleibigkeit ist weltweit ein Hauptrisikofaktor für viele der häufigsten Krankheits- und Todesursachen. Es werden Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit des nicht-peptidischen Glucagon-like Peptid-1 (GLP-1)-Rezeptoragonisten Orforglipron als einmal täglich einzunehmende orale Therapie zur Gewichtsreduktion bei Erwachsenen mit Adipositas benötigt. In dieser randomisierten doppelblinden Phase-II-Studie wurden Erwachsene mit Adipositas oder mit Übergewicht und mindestens einer gewichtsbedingten Begleiterkrankung und ohne Diabetes eingeschlossen. Die Teilnehmer*innen erhielten nach dem Zufallsprinzip 36 Wochen lang einmal täglich Orforglipron in 1 von 4 Dosen (12, 24, 36 oder 45 mg) oder Placebo. Die prozentuale Veränderung des Körpergewichts gegenüber dem Ausgangswert wurde in Woche 26 (primärer Endpunkt) und in Woche 36 (sekundärer Endpunkt) bewertet. Insgesamt 272 Teilnehmer*innen wurden randomisiert. Zu Studienbeginn betrug das mittlere Körpergewicht 108,7 kg und der mittlere Body-

Mass-Index (das Gewicht in Kilogramm geteilt durch das Quadrat der Körpergröße in Metern) betrug 37,9. Zu Woche 26 lag die mittlere Veränderung des Körpergewichts gegenüber dem Ausgangswert in den Kohorten mit einer Orforglipron-Dosis zwischen -8,6% und -12,6% und betrug in der Placebogruppe -2,0%. Zu Woche 36 lag die mittlere Veränderung zwischen -9,4% und -14,7% unter Orforglipron und bei -2,3% unter Placebo. Eine Gewichtsreduktion von mindestens 10% erreichten zu Woche 36 46-75% der Teilnehmer*innen, die Orforglipron erhielten, im Vergleich zu 9%, die Placebo erhielten. Die Verwendung von Orforglipron führte zu einer Verbesserung aller vorgegebenen gewichtsbezogenen und kardiometabolischen Parameter. Die am häufigsten unter Orforglipron berichteten unerwünschten Ereignisse waren gastrointestinale Ereignisse, die leicht bis mittelschwer waren, hauptsächlich während der Dosissteigerung auftraten und bei 10-17% der Teilnehmer*innen aller Dosiskohorten zum Absetzen von Orforglipron führten. Das Sicherheitsprofil von Orforglipron stimmte mit dem der Klasse der GLP-1-Rezeptoragonisten überein.

Die tägliche Einnahme von Orforglipron, einem nicht-peptidischen Glucagon-like Peptid-1 (GLP-1)-Rezeptoragonisten, war mit einer Gewichtsreduktion assoziiert. Die unter Orforglipron berichteten unerwünschten Ereignisse ähnelten denen unter injizierbaren GLP-1-Rezeptoragonisten.

M. Konig, M.D., Ph.D., Eli Lilly, Indianapolis, IN, USA, E-Mail: konig_manige@lilly.com

DOI: 10.1056/nejmoa2302392 ■

Obere und mittlere gastrointestinale Blutung

N Engl J Med. 2023;389(18):1649-59

Thalidomide for recurrent bleeding due to small intestinal angiodysplasia

Chen H, Wu S, Tang M, Zhao R, Zhang Q, Dai Z, Gao Y, Yang S, Li Z, Du Y, Yang A, Zhong L, Lu L, Xu L, Shen X, Liu S, Zhong J, Li X, Lu H, Xiong H, Shen Y, Chen H, Gong S, Xue H, Ge Z

Thalidomid zur Behandlung rezidivierender gastrointestinaler Blutungen aus Angiodysplasien

Gastrointestinale (GI) Blutungen aus Angiodysplasien im Dünndarm machen 5-10% der Fälle mit GI-Blutung aus und bleiben eine diagnostische und therapeutische Herausforderung. In Vorarbeiten wurde bereits der Einsatz von Thalidomid zur Behandlung von GI-Blutungen aus Angiodysplasien untersucht, die Evidenz dafür ist aber noch unzureichend. Daher wurde in China eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde und placebokontrollierte Studie durchgeführt, um die Wirksamkeit von Thalidomid zur Behandlung rezidivierender Blutungen aus Angiodysplasien zu bestimmen. Eingeschlossen wurden Patient*innen mit rezidivierenden Blutungen (mind. 4 Blutungsepisoden im Vorjahr). Diese wurden für eine orale Therapie mit 50 mg bzw. 100 mg

Thalidomid pro Tag oder Placebo für eine Zeitdauer von 4 Monaten randomisiert. Die Studienteilnehmer*innen wurden über diese Behandlungszeit hinaus für ein weiteres Jahr nachbeobachtet. Der primäre Endpunkt war ein wirksames Ansprechen, das als Reduktion der Blutungsepisoden um mind. 50% im Jahr nach Beendigung der Studienmedikation im Vergleich zum Jahr vor Studieneinschluss definiert war. Sekundäre Endpunkte umfassten Blutungsepisoden ohne erneute Rezidivblutungsereignisse, Bluttransfusionen, Hospitalisierungen wegen GI-Blutungen, die Dauer der Blutungsepisoden und die Hämoglobinwerte. Insgesamt wurden 150 Patient*innen randomisiert und erhielten 100 mg (n = 51) oder 50 mg Thalidomid (n = 49) bzw. Placebo (n = 50). Die Raten für ein wirksames Therapieansprechen betrugen in diesen Gruppen 68,6%, 51% bzw. 16% (p < 0,001 bei simultanem Vergleich der 3 Gruppen). Auch die Auswertung der sekundären Endpunkte bestätigte die positiven Ergebnisse des primären Endpunkts. Unter Thalidomid traten häufiger Nebenwirkungen wie Obstipation, Müdigkeit, Taubheitsgefühle, periphere Ödeme, Schwindel und erhöhte Leberwerte auf als unter Placebo.

Im Rahmen einer randomisierten placebokontrollierten Studie in China an 150 Patient*innen mit rezidivierenden gastrointestinalen Blutungen aus Angiodysplasien konnte durch eine Behandlung mit Thalidomid im Vergleich zu Placebo eine signifikante Reduktion der Blutungsereignisse erzielt werden.

Dr. Z. Ge [oder](#) Dr. H. Chen, Division of Gastroenterology and Hepatology, Shanghai Jiao-Tong University School of Medicine Renji Hospital, Shanghai Institute of Digestive Disease, Key Laboratory of Gastroenterology and Hepatology, Ministry of Health (Shanghai Jiao-Tong University), Shanghai, China,
E-Mail: gezhezhen@renji.com [oder](#)
E-Mail: chenhuimin@renji.com

DOI: 10.1056/nejmoa2303706 ■

Endoskopie des OGI-Trakts

Am J Gastroenterol. 2023;118(10):1787-96

Post-endoscopy care for patients presenting with esophageal food bolus impaction: A population-based multicenter cohort study

Guo H, Hamilton P, Enns E, Gupta M, Andrews CN, Nasser Y, Bredenoord AJ, Dellon ES, Ma C

Postendoskopische Versorgung von Patient*innen mit ösophagealer Bolus-Impaktation: eine bevölkerungsbasierte multizentrische Kohortenstudie

Speiseröhren-Bolus-Impaktationen sind ein häufiger gastrointestinaler Notfall. Ein angemessenes Management umfasst nicht nur eine Indexendoskopie zur Entfernung des Bolus, sondern auch eine medizinische Nachsorge und die Behandlung der zugrunde liegenden Pathologie der Speiseröhre. Hier wurde untersucht, ob für Patient*innen mit Bolus-Impaktation eine angemessene Nachsorge erfolgt, sowie patienten-, arzt- und systembezogene Faktoren bewertet, die zum Verlust der Nachsorge beitra-

gen können. Es erfolgte eine retrospektive, bevölkerungsbasierte, multizentrische Kohortenstudie aller erwachsenen Patient*innen, die sich von 2016 bis 2018 in der Calgary Health Zone, Kanada, einer Endoskopie bei Bolus-Impaktation unterzogen. Eine angemessene Nachsorge nach der Endoskopie wurde durch ein Kompositum aus einem klinischen oder endoskopischen Nachsorgetermin, geeigneten Untersuchungen (z. B. Manometrie) oder einer Therapie (z. B. Protonenpumpeninhibitoren oder endoskopische Dilatation) definiert. Die Prädiktoren für eine unangemessene Behandlung wurden mithilfe einer multivariablen logistischen Regression ermittelt. Bei insgesamt 519 Patient*innen wurde eine Endoskopie bei Bolus-Impaktation durchgeführt: Bei 25,2% (131/519) erfolgte nach der Endoskopie keine adäquate Nachsorge. Die Hälfte der Patient*innen (55,3%, 287/519) unterzog sich einer Nachsorgeendoskopie oder suchte eine Klinik auf, und bei 22,3% (64/287) dieser Gruppe änderte sich die ursprüngliche Diagnose nach Durchführung der Nachsorge, darunter 3 neue Fälle von Speiseröhrenkrebs. Bei Patient*innen, bei denen eine zugrunde liegende Pathologie der Speiseröhre bei der Indexendoskopie nicht erkannt wurde, war die Wahrscheinlichkeit, dass sie nach der Endoskopie keine angemessene Nachsorge und Behandlung erhielten, um das Siebenfache erhöht (angepasste Odds-Ratio = 7,28; 95% Konfidenzintervall: 4,49-11,78; p < 0,001), selbst nach Anpassung an Alter, Geschlecht, Wohnsitz auf dem Land, Zeitpunkt der Endoskopie, Vorstellung am Wochenende und endoskopische Eingriffe.

Ein Viertel der Patient*innen, die sich mit einer Bolus-Impaktation vorstellen, erhalten keine angemessene Nachbehandlung nach der Endoskopie. Dies steht in engem Zusammenhang damit, dass eine potenziell zugrunde liegende Pathologie bei der Indexvorstellung nicht erkannt wird.

Assoc. Prof. Dr. C. Ma, Division of Gastroenterology and Hepatology, Cumming School of Medicine, University of Calgary, Calgary, AB, Kanada,
E-Mail: christopher.ma@ucalgary.ca

DOI: 10.14309/ajg.0000000000002392 ■

Endoscopy. 2023;55(10):918-26

The carbon footprint of ambulatory gastrointestinal endoscopy

Lacroute J, Marcantoni J, Petitot S, Weber J, Levy P, Dirrenberger B, Tchoumak I, Baron M, Gibert S, Marguerite S, Huppertz J, Gronier O, Derlon A

Der CO₂-Fußabdruck der ambulanten gastrointestinalen Endoskopie

Die Endoskopie gilt als drittgrößter Abfallverursacher im Gesundheitswesen. Dies ist von gesundheitspolitischer Bedeutung, da in den USA jährlich etwa 18 Millionen und in Frankreich 2 Millionen endoskopische Eingriffe durchgeführt werden. Der CO₂-Fußabdruck der gastrointestinalen Endoskopie (GIE) wurde bisher nicht exakt gemessen. Diese retrospektive Studie für das Jahr 2021 wurde in einem ambulanten GIE-Zentrum in Frankreich durchgeführt. Insgesamt erfolgten 8524 Eingriffe an 6070 Patient*innen. Der jährliche CO₂-Fußabdruck wurde mit der „Bilan Carbone“-Methode der französischen Agentur

für Umwelt- und Energiemanagement berechnet. Diese Methode mit mehreren Kriterien berücksichtigt direkte und indirekte Treibhausgasemissionen aus dem Energieverbrauch (Gas und Strom), aus medizinisch verwendeten Gasen beim Eingriff, medizinischen und nicht-medizinischen Geräten, Verbrauchsmaterialien, Fracht, Transport und Abfall. Im Ergebnis wurden die Treibhausgasemissionen im Jahr 2021 auf 241,4 Tonnen CO₂-Äquivalent (CO₂ equivalent, CO₂e) geschätzt, was einen CO₂-Fußabdruck für eine endoskopische Untersuchung von 28,4 kg CO₂e ergibt. Der größte Teil der Treibhausgasemissionen, 45% der Gesamtemissionen, entstand durch die Fahrten der Patient*innen und des Arbeitspersonals zum und vom Zentrum. Weitere Emissionsquellen waren medizinische und nichtmedizinische Geräte (32%), Energieverbrauch (12%), Verbrauchsmaterialien (7%), Abfall (3%), Fracht/Logistik (0,4%) und medizinische Gase (0,005%).

In dieser ersten Multikriterienanalyse zur Bewertung des CO₂-Fußabdrucks einer ambulanten Endoskopieeinheit wird hervorgehoben, dass Reisen (Patient*innen und med. Personal), medizinische Geräte und Energie die Hauptauswirkungsquellen darstellen. Der oft diskutierte Abfall leistet überraschenderweise nur einen untergeordneten Beitrag.

Dr. J. Lacroute, Department of Gastroenterology, Centre d'Endoscopie et de Médecine Ambulatoire, Straßburg, Frankreich, E-Mail: joel.lacroute@yahoo.fr

DOI: 10.1055/a-2088-4062 ■

Am J Gastroenterol. 2023;118(10):1797–806

Endoscopic vacuum therapy for upper gastrointestinal leaks and perforations: Analysis from a multicenter Spanish registry

Momblan D, Gimeno Garcia AZ, Busquets D, Juzgado D, García Lledó J, Ferrero E, Tejedor-Tejada J, Junquera F, Díaz-Tasende J, Moris M, Rodriguez de Santiago E, Gornals J, Garrido C, Gonzalez-Vazquez S, Guarner-Argente C, Repiso A, Esteban JM, Loras C, Seoane A, Fernández-Simon A, Cordova Guevara H, Ibarzabal A, Morales X, Curell A, Cardenas A, Ríos J, de Lacy AM, Sendino O

Endoskopische Vakuumtherapie bei Leckagen und Perforationen im oberen Gastrointestinaltrakt: Analyse aus einem multizentrischen spanischen Register

Die endoskopische Vakuumtherapie (EVT) ist eine neuartige Technik zum Verschluss von Defekten im oberen Gastrointestinaltrakt. Die verfügbare Literatur umfasst überwiegend monozentrische retrospektive Kohortenstudien mit kleinen Stichprobengrößen. Darüber hinaus sind nur wenige Faktoren bekannt, die mit einem EVT-Versagen zusammenhängen. Ziel dieser prospektiven, multizentrischen Studie aus Spanien war es, die Wirksamkeit und Sicherheit der EVT zur Ausheilung von Defekten im oberen Gastrointestinaltrakt zu bewerten und Faktoren in Bezug auf ein Therapieversagen und Krankenhausmortalität zu untersuchen. Analysiert wurden Patient*innen, die zwischen November 2018 und März 2022 EVT-Eingriffe zur Behandlung von Defekten

im oberen Gastrointestinaltrakt erhalten hatten. Diese wurden aus 19 spanischen Krankenhäusern im nationalen Register prospektiv erfasst. Insgesamt wurden 102 Patient*innen eingeschlossen: 89 mit Anastomoseninsuffizienzen und 13 mit Perforationen. In 84 Fällen (82%) konnte der Defekt geschlossen werden. Bei insgesamt 6 Patient*innen (5,9%) traten unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der EVT auf. Die Krankenhausmortalität betrug 12,7%. Insgesamt starben 6 Patient*innen (5,9%) aufgrund eines EVT-Versagens und 1 Patient*in (0,9%) aufgrund einer anderweitigen Ursache. Die Zeit von der Diagnose des Defekts bis zum Beginn der EVT war der einzige unabhängige Prädiktor für das Versagen der EVT (Odds-Ratio [OR] = 1,03, 95% Konfidenzintervall [CI]: 1,01-1,05, p = 0,005). EVT-Versagen (OR = 24,5, 95% CI: 4,5-133, p = 0,001) und die Entwicklung einer Lungenentzündung nach EVT (OR = 246,97, 95% CI: 11,15-5472,58, p = 0,0001) waren unabhängige Prädiktoren für die Krankenhausmortalität.

Die endoskopische Vakuumtherapie (EVT) ist sicher und wirksam bei Anastomoseninsuffizienzen und Perforationen des oberen Verdauungstrakts. Der frühe Einsatz der EVT verbessert die Wirksamkeit dieser Technik.

Dr. Dr. O. Sendino, Endoscopy Unit, Department of Gastroenterology, IDIBAPS, CIBERehd, Hospital Clínic of Barcelona, Barcelona, Spanien, E-Mail: sendino@clinic.cat

DOI: 10.14309/ajg.0000000000002475 ■

Funktionelle Störungen des OGI-Trakts

Gastroenterology. 2023;165(5):1206–18

Efficacy of probiotics in irritable bowel syndrome: Systematic review and meta-analysis

Goodoory VC, Khasawneh M, Black CJ, Quigley EMM, Moayyedi P, Ford AC

Wirksamkeit von Probiotika beim Reizdarmsyndrom: systematische Rezension und Metaanalyse

Einige Probiotika können beim Reizdarmsyndrom (RDS) von Nutzen sein, aber Unterschiede bei den verwendeten Probiotikaarten und -stämmen sowie den gemeldeten Endpunkten haben Versuche behindert, spezifische Empfehlungen dazu abzugeben, welche Probiotika bevorzugt werden sollten. Die vorherige Metaanalyse zur Untersuchung dieses Problems wurde aktualisiert. Durchsucht wurden Medline, Embase und das Cochrane Controlled Trials Register (bis März 2023). Zugelassen waren randomisierte kontrollierte Studien (RCTs), in denen Erwachsene mit RDS rekrutiert und Probiotika mit Placebo verglichen wurden. Daten zu dichotomen Symptomen wurden gepoolt, um ein relatives Risiko für globale Symptome wie Bauchschmerzen oder Blähungen oder aufgetriebenes Abdomen, das trotz Therapie bestehen bleibt, zu ermitteln, mit einem Konfidenzintervall von 95%. Kontinuierliche Daten wurden unter Verwendung einer standardisierten Mittelwertdifferenz mit

einem 95%-Konfidenzintervall gepoolt. Auch Daten zu unerwünschten Ereignissen wurden gepoolt. Es wurden 82 geeignete Studien mit 10.332 Patient*innen identifiziert. Nur 24 RCTs wiesen in allen Bereichen ein geringes Risiko einer Verzerrung auf. Bei den globalen Symptomen gab es eine mäßige Sicherheit in der Evidenz für einen Nutzen von Escherichia-Stämmen, eine niedrige Sicherheit in der Evidenz für einen Nutzen für Lactobacillus-Stämme und Lactobacillus plantarum 299V und eine sehr niedrige Sicherheit in der Evidenz für einen Nutzen für Kombinationsprobiotika, LacClean Gold S, Duolac 7s und Bacillus-Stämme. Bei Bauchschmerzen war die Sicherheit der Evidenz für einen Nutzen der Stämme Saccharomyces cerevisiae I-3856 und Bifidobacterium gering und die Sicherheit der Evidenz für einen Nutzen für Kombinationsprobiotika, Lactobacillus, Saccharomyces und Bacillus-Stämme sehr gering. Bei Blähungen oder aufgetriebenem Abdomen gab es nur eine sehr geringe Gewissheit hinsichtlich der Evidenz für einen Nutzen einer Kombination aus Probiotika und Bacillus-Stämmen. Das relative Risiko unerwünschter Nebenwirkungen war in 55 Studien mit mehr als 7000 Patient*innen bei Probiotika nicht signifikant höher.

Einige Kombinationen von Probiotika oder Probiotikastämmen können bei Reizdarmsyndrom von Vorteil sein. Allerdings war die Sicherheit der Wirksamkeitsnachweise nach GRADE-Kriterien in fast allen vorliegenden Analysen gering bis sehr gering.

Prof. Dr. A.C. Ford, Leeds Gastroenterology Institute, St. James's University Hospital, Leeds, Großbritannien, E-Mail: a.c.ford@leeds.ac.uk

DOI: 10.1053/j.gastro.2023.07.018 ■

Morbus Crohn

Inflamm Bowel Dis. 2023;29(11):1741–50

Real-world comparative effectiveness of ustekinumab vs. anti-TNF in Crohn's disease with propensity score adjustment: Induction phase results from the prospective, observational RUN-CD study

Bokemeyer B, Plachta-Danielzik S, di Giuseppe R, Mohl W, Teich N, Hoffstadt M, Schweitzer A, von der Ohe M, Gauss A, Atreya R, Krause T, Blumenstein I, Hartmann P, Schreiber S; German Inflammatory Bowel Diseases Study Group (GISG)

Vergleich der Wirksamkeit von Ustekinumab vs. Anti-TNF bei Morbus Crohn im klinischen Alltag: Ergebnisse der Induktionsphase aus der prospektiven Beobachtungsstudie RUN-CD mit Anpassung mittels Propensity-Score

Zusätzlich zu randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) werden Daten aus dem klinischen Alltag („real world“) zur vergleichenden Beurteilung der Wirksamkeit von Ustekinumab zur Behandlung des Morbus Crohn benötigt, da in RCTs normalerweise sehr selektionierte Patient*innen eingeschlossen werden, was möglicherweise nicht die im klinischen Alltag behandelten Pati-

ent*innen widerspiegelt. Im Rahmen der prospektiven RUN-CD-Registerstudie wurden insgesamt ca. 900 Patient*innen mit M. Crohn aus 44 Zentren für chronisch entzündliche Darmerkrankungen aus Deutschland eingeschlossen, die neu auf eine Therapie mit Ustekinumab oder andere Biologika eingestellt wurden. Insgesamt wurden 618 Patient*innen mit M. Crohn ausgewertet, bei denen eine Induktionstherapie mit Ustekinumab oder Anti-TNF durchgeführt worden war. Um Verzerrungen zu vermeiden erfolgte die Auswertung der Patient*innen nach einem Propensity-Score-Matching. Die Ergebnisse wurden als Odds-Ratio (OR) mit 95%-Konfidenzintervall (CI) angegeben. Insgesamt wurden 339 Patient*innen mit Ustekinumab und 279 Patient*innen mit Anti-TNF ausgewertet. Die Wirksamkeit von Ustekinumab und Anti-TNF war im Hinblick auf die Induktion einer klinischen Remission (Ustekinumab: 65,4% vs. Anti-TNF: 63,0%; OR = 1,11; 95% CI: 0,71–1,74) und einer steroidfreien Remission vergleichbar (Ustekinumab: 51,0% vs. Anti-TNF: 53,8%; OR = 0,94; 95% CI: 0,60–1,47). Es wurden bei Biologika-naiven und Biologika-vorbehandelten Gruppen unter Ustekinumab oder Anti-TNF jeweils vergleichbare Ergebnisse beobachtet, wobei unter beiden Therapien die Remissionsraten in den Biologika-naiven Gruppen höher waren ($p < 0,05$).

In der großen deutschen prospektiven Beobachtungsstudie RUN-CD ergab der direkte Vergleich der Wirksamkeit von Ustekinumab und Anti-TNF zur Induktionstherapie bei Morbus Crohn im klinischen Alltag eine vergleichbare Wirksamkeit, die höher war als in vorangegangenen randomisierten klinischen Studien.

Prof. Dr. B. Bokemeyer, Interdisziplinäres Crohn Colitis Centrum Minden, und Klinik für Innere Medizin I, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH), Kiel, E-Mail: bernd.bokemeyer@t-online.de

DOI: 10.1093/ibd/izac271 ■

Clin Gastroenterol Hepatol. 2023;21(13):3365–78.e5

Adalimumab in biologic-naive patients with Crohn's disease after resolution of an intra-abdominal abscess: A prospective study from the GETAID

Bouhnik Y, Pineton de Chambrun G, Lambert J, Nachury M, Seksik P, Altwegg R, Vuitton L, Stefanescu C, Nancey S, Aubourg A, Serrero M, Filippi J, Desseaux K, Viennot S, Abitbol V, Boualit M, Bourreille A, Giletta C, Buisson A, Roblin X, Dib N, Malamut G, Amiot A, Fumery M, Louis E, Elgharabawy Y, Peyrin-Biroulet L; MICA-GETAID Study Group

Adalimumab bei Biologika-naiven Patient*innen mit Morbus Crohn nach Abheilen eines intraabdominalen Abszesses: eine prospektive Studie im Rahmen der GETAID-Studie

Die Behandlung von intraabdominalen Abszessen, die als Komplikation des Morbus Crohn auftreten, ist eine Herausforderung, und häufig wird eine Operation mit verzögerter Darmresektion empfohlen. Ziel dieser Studie war es, die Erfolgsrate der Behandlung mit Adalimumab (ADA) bei Patient*innen mit Morbus Crohn und einem intraabdominalen Abszess, der ohne Operation abklingt,

abzuschätzen und prädiktive Faktoren für den Erfolg zu ermitteln. Es erfolgte eine multizentrische, prospektive Studie an Biologika-naiven Morbus-Crohn-Patient*innen mit abgeheiltem intraabdominalem Abszess, die mit ADA behandelt wurden. Die Nachbeobachtungszeit betrug 2 Jahre. Primärer Endpunkt war das Versagen der ADA-Behandlung in Woche (W) 24, definiert als Steroidbedarf nach W12, Darmresektion, Wiederauftreten des Abszesses und klinischer Rückfall. Der sekundäre Post-hoc-Endpunkt war der langfristige Therapieerfolg, definiert als das Überleben ohne Abszessrezidiv oder Darmresektion bei W104. Die Faktoren, die mit dem Scheitern der ADA-Behandlung bei W24 und W104 in Verbindung standen, wurden mithilfe einer logistischen bzw. einer Cox-Regression ermittelt. Von April 2013 bis Dezember 2017 wurden 190 Patient*innen aus 27 GETAID-Zentren untersucht, von denen 117 in die Analyse eingeschlossen wurden. 58 Patienten (50%) waren männlich, und das mediane Alter bei Studienbeginn betrug 28 Jahre. Zu W24 erreichten 87 Patient*innen (74%; 95% Konfidenzintervall [CI]: 65,5–82,0%; n = 117) ein Ansprechen auf ADA. Von den 30 ADA-Versager*innen wurden 15 operiert. Bei W104 lag die Überlebensrate ohne Abszessrezidiv oder Operation bei 72,9% (95% CI: 62,1–79,8%; n = 109). Die Abszessdrainage war signifikant mit einem ADA-Versagen bei W24 verbunden (Odds-Ratio = 4,18; 95% CI: 1,06–16,5; p = 0,043). Krankheitsdauer (Hazard-Ratio [HR] = 1,32; 95% CI: 1,09–1,59; p = 0,008), Abszessdrainage (HR = 5,59; 95% CI: 2,21–14,15; p = 0,001) und entzündliche Veränderungen im mesenterialen Fettgewebe (HR = 0,4; 95% CI: 0,17–0,94; p = 0,046) waren signifikant mit ADA-Versagen bei W104 verbunden.

Vorausgesetzt, dass der Abszess vor Beginn der medikamentösen Therapie sorgfältig behandelt wurde, zeigte diese Studie die hohe kurz- und langfristige Wirksamkeit von Adalimumab bei Biologika-naiven Patient*innen mit Morbus Crohn, welcher durch einen intraabdominalen Abszess kompliziert wurde.

Prof. Dr. Y. Bouhnik, Groupe Hospitalier Privé Ambroise Paré Hartmann, Paris IBD Center, Neuilly sur Seine, Frankreich, E-Mail: yoram.bouhnik@institutdesmici.fr

DOI: 10.1016/j.cgh.2023.01.013 ■

Gastroenterology. 2023;165(4):976–85.e3

Early ileocecal resection for Crohn's disease is associated with improved long-term outcomes compared with anti-tumor necrosis factor therapy: A population-based cohort study

Agrawal M, Ebert AC, Poulsen G, Ungaro RC, Faye AS, Jess T, Colombel JF, Allin KH

Eine frühe Ileozökalresektion ist bei Morbus Crohn im Vergleich zu einer TNF-Antikörpertherapie mit einem günstigeren langfristigen Krankheitsverlauf assoziiert: eine populationsbasierte Kohortenstudie

Zur Behandlung mittelschwerer und schwerer Verläufe des Morbus Crohn mit Ileozökalbefall werden im Frühstadium häufig TNF-Antikörper eingesetzt, wohingegen eine Ileozökalresektion (ICR) oft erst bei Komplikationen oder Therapieversagen zum Einsatz kommt. Im Rahmen

dieser Studie wurden die Langzeitergebnisse einer primären ICR mit der einer TNF-Antikörpertherapie verglichen. Hierfür wurden mittels vernetzter landesweiter Register in Dänemark alle Patient*innen identifiziert, bei denen zwischen 2003 und 2018 ein M. Crohn mit Befall des Ileums oder Ileozökalbereichs diagnostiziert wurde und die innerhalb eines Jahres nach der Diagnosestellung mittels ICR oder TNF-Antikörpern behandelt wurden. Der primäre Endpunkt war eine Kombination aus mindestens einem der folgenden Faktoren: Krankenhausaufenthalt im Zusammenhang mit M. Crohn, Therapie mit systemischen Kortikosteroiden, ein chirurgischer Eingriff im Zusammenhang mit M. Crohn und ein perianaler Crohn-Befall. Mittels Cox-proportionaler Hazards-Reggressionsanalysen wurden kumulative Risiken für weitere Therapieumstellungen nach primärer ICR oder TNF-Antikörpertherapie bestimmt. Von 16.443 Patient*innen mit M. Crohn erfüllten 1279 Patient*innen die Einschlusskriterien. Von diesen erhielten 45,4% eine ICR und 54,6% eine TNF-Antikörpertherapie. Der zusammengesetzte Endpunkt wurde von 273 Patient*innen nach ICR (Inzidenzrate 110/1000 Personenjahre) bzw. 318 Patient*innen nach TNF-Antikörpertherapie erreicht (Inzidenzrate 202/1000 Personenjahre). Das Risiko für das Erreichen dieses Endpunkts war nach ICR 33% geringer als nach TNF-Antikörpertherapie (angepasste Hazard-Ratio [HR] = 0,67; 95% Konfidenzintervall [CI]: 0,54–0,83). Eine ICR war zudem mit einem geringeren Risiko für eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden und Folgeoperationen assoziiert, die anderen sekundären Endpunkte unterschieden sich jedoch nicht. Der Anteil von Patient*innen, die nach initialer Operation eine Behandlung mit Immunmodulatoren oder TNF-Antikörpern erhielten, sich einer Folgeresektion unterziehen mussten bzw. nach 5 Jahren keine Therapie benötigten betrug 46,3%, 16,8%, 1,8% bzw. 49,7%. In der Gruppe der zunächst mit Infliximab behandelten Patient*innen benötigten innerhalb von 5 Jahren 17,7% eine Operation, wohingegen 40,8% auf ein anderes Biologikum umgestellt wurden und 47,3% eine fortgesetzte Behandlung mit Infliximab erhielten.

Die Ergebnisse dieser populationsbasierten Kohortenstudie deuten darauf hin, dass eine Ileozökalresektion bei Morbus Crohn im Vergleich zu einer TNF-Antikörpertherapie eine gute und möglicherweise langfristig wirksamere Erstlinientherapie darstellt und nicht nur komplizierten oder refraktären Verläufen vorbehalten bleiben sollte.

M. Agrawal, M.D., Assistant Professor of Medicine, The Dr. Henry D. Janowitz Division of Gastroenterology, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA, E-Mail: manasi.agrawal@mountsinai.org

DOI: 10.1053/j.gastro.2023.05.051 ■



DICKDARM BIS REKTUM

Colitis ulcerosa, Crohn-Colitis

Gastroenterology. 2023;165(4):963-75.e5

Higher intra-abdominal visceral adipose tissue mass is associated with lower rates of clinical and endoscopic remission in patients with inflammatory bowel diseases initiating biologic therapy: Results of the constellation study

Yarur AJ, Bruss A, Moosreiner A, Beniwal-Patel P, Nunez L, Berens B, Colombel JF, Targan SR, Fox C, Melmed GY, Abreu MT, Deepak P

Die intraabdominale Masse des viszeralen Fettgewebes korreliert bei Patient*innen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen mit einem geringeren Ansprechen auf Biologika: Ergebnisse der Constellation-Studie

Im Rahmen dieser Studie sollten bei Patient*innen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) die Zusammenhänge zwischen dem intraabdominalen viszeralen Fettgewebe und dem Ansprechen auf 3 Klassen von Biologika beurteilt sowie der Wirkung auf die Expression inflammatorischer Zytokine, die Pharmakokinetik und die intestinale Mikrobiota untersucht werden. Hierfür wurden Patient*innen mit aktiver CED eingeschlossen, bei denen eine Behandlung mit Infliximab, Vedolizumab oder Ustekinumab begonnen wurde, und deren Ergebnisse mit gesunden Kontrollen verglichen. Die Körperzusammensetzung inklusive des intraabdominalen Fettgewebes wurde mittels GE-iDXA-Scan bestimmt und das Fettgewebe in Prozent der Körpermasse ausgedrückt. Primärer Endpunkt war eine steroidfreie tiefe Remission nach 14–16 Wochen, die durch einen Harvey-Bradshaw-Index < 5 Punkte bei Morbus Crohn und einen partiellen Mayo-Score < 2 Punkten bei Colitis ulcerosa sowie normwertiges C-reaktives Protein (CRP) im Serum und Calprotectin im Stuhl definiert war. Sekundäre Endpunkte nach 30–46 Wochen umfassten eine steroidfreie tiefe Remission sowie endoskopische Remission (definiert durch einen endoskopischen Mayo-Score \leq 1 Punkt bei Colitis ulcerosa bzw. SES-CD [Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease] \leq 2 Punkte bei M. Crohn). Es wurden 141 Patient*innen mit CED und 51 gesunde Kontrollen eingeschlossen. Zwischen diesen Gruppen bestanden bei Studienbeginn keine Unterschiede in Bezug auf die Körperzusammensetzung. Patient*innen mit höherem Anteil von intraabdominalem viszeralen Fettgewebe hatten aber eine geringere Wahrscheinlichkeit eine steroidfreie tiefe Remission ($p < 0,001$) oder endoskopische Remission zu erreichen ($p = 0,02$) als solche mit geringem Fettgewebe. Patient*innen ohne Therapieansprechen und mit einem hohen Anteil von viszeralem Fettgewebe hatten bei Studieneinschluss zudem signifikant

höhere Serumkonzentrationen von Interleukin-6 und Tumor-Nekrose-Faktor α im Vergleich zu Patient*innen mit hohem Fettgewebsanteil und Therapieansprechen oder Patient*innen mit niedrigem Fettgewebsanteil. Die Pharmakokinetik der verwendeten Biologika und die Zusammensetzung der intestinalen Mikrobiota unterschied sich hingegen zwischen den Gruppen nicht.

Vermehrtes intraabdominales viszerales Fettgewebe ist bei Patient*innen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen unabhängig mit einem schlechteren Ansprechen auf eine Biologikatherapie assoziiert. Diese Assoziation könnte teilweise durch eine vermehrte Expression proinflammatorischer Zytokine erklärt werden.

A.J. Yarur, M.D., Associate Professor of Medicine, Division of Gastroenterology and Hepatology, Inflammatory Bowel Disease Institute, Cedars Sinai Medical Center, Los Angeles, CA, USA, E-Mail: andres.yarur@cshs.org

DOI: 10.1053/j.gastro.2023.06.036 ■

Lancet Gastroenterol Hepatol. 2023;8(11):976-89

Efficacy and safety of upadacitinib maintenance therapy for moderately to severely active ulcerative colitis in patients responding to 8-week induction therapy (U-ACHIEVE Maintenance): Overall results from the randomized, placebo-controlled, double-blind, phase 3 maintenance study

Vermeire S, Danese S, Zhou W, Ilo D, Klaff J, Levy G, Yao X, Chen S, Sanchez Gonzalez Y, Hébuterne X, Lindsay JO, Higgins PDR, Cao Q, Nakase H, Colombel JF, Loftus EV, Jr., Panaccione R

Wirksamkeit und Sicherheit der Erhaltungstherapie mit Upadacitinib bei moderat bis schwer aktiver Colitis ulcerosa bei Patient*innen, die auf eine 8-wöchige Induktionstherapie angesprochen haben (U-ACHIEVE Maintenance): Gesamtergebnisse der randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden Phase-III-Erhaltungstudie

Upadacitinib ist ein oraler, selektiver und reversibler Januskinasen (JAK)-Inhibitor, dessen Wirksamkeit bei Patient*innen mit moderat bis schwer aktiver Colitis ulcerosa in einer Phase-IIb-Induktionsstudie, zwei Phase-III-Induktionsstudien (U-ACHIEVE Induction und U-ACCOMPLISH) sowie einer primären Analyse der ersten 451 Patient*innen, die an einer nachfolgenden Erhaltungstudie (U-ACHIEVE Maintenance) teilnahmen, nachgewiesen wurde. Hier werden die Ergebnisse der kompletten U-ACHIEVE-Erhaltungstherapie-Population vorgestellt. In dieser randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden Phase-III-Erhaltungstudie, die in 251 klinischen Zentren in 44 Ländern in Europa, Nord- und Südamerika, Australasien, Afrika und dem asiatisch-pazifischen Raum durchgeführt wurde, wurden Patient*innen im Alter von 16–75 Jahren mit moderat bis schwer aktiver Colitis ulcerosa seit 90 Tagen oder länger (angepasster Mayo-Score 5–9, zentral bewerteter endoskopischer Teilscore von 2 oder 3) nach dem Zufallsprinzip (2:1) einer doppelblinden Induktionstherapie mit

Upadacitinib 45 mg einmal täglich oder Placebo in der Phase-IIb-Induktionsstudie oder den beiden Phase-III-Induktionsstudien zugewiesen. Patient*innen, die nach 8 Wochen ein klinisches Ansprechen gemäß dem angepassten Mayo-Score zeigten, wurden nach dem Zufallsprinzip (1:1:1) mithilfe einer webbasierten interaktiven Response-Technologie einer 52-wöchigen doppelblinden Erhaltungstherapie mit Placebo, Upadacitinib 15 mg oder Upadacitinib 30 mg einmal täglich zugeteilt. Die Wirksamkeit wurde in Woche 52 in der Intention-to-Treat-Population analysiert, die alle Patient*innen umfasste, die nach dem Zufallsprinzip neu zugewiesen wurden und mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhielten. Der primäre Endpunkt war die klinische Remission gemäß dem angepassten Mayo-Score. Die Sicherheit bis Woche 52 wurde anhand der expositionsangepassten Ereignisraten (EAER; Ereignisse pro 100 Patientenjahre) bei Patient*innen bewertet, die in der Induktionsphase auf Upadacitinib 45 mg einmal täglich ansprachen und gemäß Protokoll für eine 44-wöchige oder 52-wöchige Erhaltungstherapie registriert waren (d.h. die Intention-to-Treat-Population plus Patient*innen, die im Rahmen früherer Protokolländerungen eine Erhaltungstherapie von bis zu 44 Wochen erhielten) und mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhielten. Zwischen dem 3. September 2016 und dem 14. Januar 2021 erhielten 987 Patient*innen in der Phase-IIb-Studie U-ACHIEVE Induktion oder U-ACCOMPLISH die Induktionstherapie mit Upadacitinib 45 mg einmal täglich. 681 Patient*innen mit einem klinischen Ansprechen auf die Induktionstherapie (319 aus der U-ACHIEVE-Induktionsstudie, 341 aus der U-ACCOMPLISH-Studie und 21 aus der Phase-IIb-Induktionsstudie) erhielten im Rahmen der U-ACHIEVE-Erhaltungstherapie Placebo (n = 223), Upadacitinib 15 mg einmal täglich (n = 225) oder Upadacitinib 30 mg einmal täglich (n = 233) und wurden in diese Analyse eingeschlossen. Ein größerer Anteil der Patient*innen erreichte den primären Endpunkt mit Upadacitinib 15 mg (40,4%) und 30 mg einmal täglich (53,6%) im Vergleich zu Placebo (10,8%; jeweils p < 0,0001 gegenüber Placebo). Hinsichtlich der Sicherheit wurden 746 Patient*innen analysiert, was einer Exposition von 552,9 Patientenjahren entspricht; die häufigsten therapiebedingten unerwünschten Ereignisse von Grad 3–4 waren eine Verschlechterung der Colitis ulcerosa bei 9 (4%) Patient*innen unter Placebo sowie eine COVID-19-Pneumonie und eine Kryptokokken-Pneumonie bei jeweils 2 (1%) Patient*innen unter Upadacitinib 30 mg einmal täglich. Folgende therapiebedingten Ereignisse von besonderem Interesse wurden unter Upadacitinib im Vergleich zu Placebo häufiger beobachtet: Herpes zoster (6,0 Ereignisse pro 100 Patientenjahre mit Upadacitinib 15 mg einmal täglich und 7,3 Ereignisse pro 100 Patientenjahre mit Upadacitinib 30 mg einmal täglich gegenüber keinem Ereignis pro 100 Patientenjahre mit Placebo [12 und 16 vs. kein Ereignis]), Leberfunktionsstörungen (17,0 und 9,2 vs. 5,9 Ereignisse pro 100 Patientenjahre [34 und 20 vs. 8 Ereignisse]), Erhöhung der Kreatinphosphokinase (8,0 und 10,1 vs. 3,7 Ereignisse pro 100 Patientenjahre [16 und 22 vs. 5,7 Ereignisse]) und Neutropenie (5,5 und 8,7 vs. 5,2 Ereignisse pro 100 Patientenjahre [11 und 19 vs. 7 Ereignisse]). Ein (< 1% der Patient*innen) schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis trat unter Placebo und eines (< 1% der Patient*innen) unter Upadacitinib 30 mg einmal täglich auf (EAERs 0,7 bzw. 0,5 Ereignisse pro 100 Patientenjahre). Zwei (1% der Patient*innen) venöse thromboembolische Ereignisse traten unter Upadacitinib 15 mg einmal täglich und zwei (1% der Patient*innen) unter Upadacitinib

30 mg einmal täglich auf (EAERs 1,0 bzw. 0,9 Ereignisse pro 100 Patientenjahre). Alle als schwerwiegend eingestuftes unerwünschten kardiovaskulären Ereignisse und venösen thromboembolischen Ereignisse unter Upadacitinib traten bei Patient*innen mit relevanten bekannten Risikofaktoren auf.

Übereinstimmend mit der primären Analyse, die an einer kleineren Population durchgeführt wurde, zeigten beide Upadacitinib-Erhaltungsdosen ein positives Nutzen-Risiko-Profil bei Patient*innen mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa. Upadacitinib stellt eine wirksame Therapieoption für diese Patientengruppe dar, für die nach wie vor ein großer ungedeckter Bedarf besteht.

Prof. Dr. S. Vermeire, Department of Gastroenterology and Hepatology, University Hospital Leuven, Leuven, Belgien, E-Mail: severine.vermeire@uzleuven.be

DOI: 10.1016/s2468-1253(23)00208-x ■

Clin Gastroenterol Hepatol. 2023;21(13):3387–96.e1

Delayed ustekinumab responders in ulcerative colitis have greater inflammatory burdens but similar outcomes as early responders

Wong ECL, Dulai PS, Marshall JK, Jairath V, Reinisch W, Narula N

Patient*innen mit verzögertem Ansprechen auf Ustekinumab bei Colitis ulcerosa haben eine erhöhte Entzündungslast, aber dennoch ähnliche Outcomes wie frühe Responder

Bei Colitis ulcerosa wurden Unterschiede in den Outcomes zwischen frühen und späten Respondern nach 1 Jahr Therapie mit Vedolizumab festgestellt. Es ist jedoch unklar, ob es ähnliche Unterschiede bei dem Einsatz von Ustekinumab gibt und welche Faktoren für ein verzögertes gegenüber einem fehlenden Ansprechen entscheidend sind. Bei dieser Studie erfolgte eine Post-hoc-Analyse von Patientendaten aus der UNIFI-Studie. Ein frühes klinisches Ansprechen auf Ustekinumab wurde definiert als eine Verringerung des Mayo-Gesamtscores um mindestens 30% und um mindestens 3 Punkte gegenüber dem Ausgangswert mit einer Verringerung des rektalen Blutungs-Subscores um mindestens 1 oder mit einem rektalen Blutungs-Subscore von ≤ 1 in Woche 8. Die Outcomes der frühen Responder wurden mit den verzögerten Respondern (Nicht-Ansprechen in Woche 8 mit anschließendem Ansprechen in Woche 16) verglichen. Der primäre Endpunkt war die klinische Remission nach einem Jahr, definiert als ein Mayo-Gesamtscore von ≤ 2 , wobei kein Sub-Score > 1 betrug. Es wurden 642 mit Ustekinumab behandelte Patient*innen eingeschlossen, darunter 321 (50%) Patient*innen mit frühem Ansprechen, 115 (17,9%) Patient*innen mit verzögertem Ansprechen und 205 (32,1%) Patient*innen ohne Ansprechen. Es wurden keine Unterschiede in Bezug auf die klinische Remission nach 1 Jahr zwischen frühen und verzögerten Respondern (132/321 [41,1%] vs. 40/115 [34,8%]; p = 0,233) festgestellt. Auch für andere Endpunkte, die ebenfalls unabhängig von der Induktionsdosis bewertet wurden, zeigten sich keine Unterschiede. Im Vergleich zu den Patient*innen mit frühem Anspre-

chen wiesen die Patient*innen mit verzögertem Ansprechen eine schwerere endoskopische Erkrankung bei Baseline (88/115 [76,5%] vs. 206/321 [64,2%]; $p = 0,015$) und ein erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) von > 3 mg/l auf (83/115 [72,2%] vs. 183/321 [57%]; $p = 0,004$). Im Vergleich zu den Non-Respondern zeigten die verzögerten Responder einen signifikanten Rückgang des CRP (F-Wert [Freiheitsgrade, quadratisches Mittel] [4, 844]; $p < 0,0001$) und des fäkalen Calprotectins (F[4, 818]; $p < 0,0001$) bis Woche 16.

Im Vergleich zu den frühen Ustekinumab-Respondern wiesen die verzögerten Responder bei Studienbeginn eine höhere Entzündungslast auf. Das Outcome nach 1 Jahr war bei frühen und verzögerten Respondern ähnlich. Responder mit verzögertem Ansprechen können von Non-Respondern anhand des Rückgangs der Entzündungsmarker unterschieden werden.

Assoc. Prof. Dr. N. Narula, McMaster University Medical Center, Hamilton, ON, Kanada,
E-Mail: neeraj.narula@medportal.ca

DOI: 10.1016/j.cgh.2023.06.011 ■

Gastroenterology. 2023;165(6):1443-57

Guselkumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: QUASAR phase 2b induction study

Peyrin-Biroulet L, Allegretti JR, Rubin DT, Bressler B, Germinaro M, Huang KH, Shipitofsky N, Zhang H, Wilson R, Han C, Feagan BG, Sandborn WJ, Panés J, Hisamatsu T, Lichtenstein GR, Sands BE, Dignass A; QUASAR Study Group

Guselkumab zur Induktionsbehandlung der mittel- bis hochgradig aktiven Colitis ulcerosa: die Phase-IIb-Studie QUASAR

Im Rahmen der Phase-IIb-Studie QUASAR wurde die Wirksamkeit und Sicherheit des gegen die p19 Unter-einheit von Interleukin-23 gerichteten Antikörpers Guselkumab zur Induktionstherapie bei Patient*innen mit mittel- bis hochgradig aktiver Colitis ulcerosa untersucht, die zuvor eine unzureichende Wirksamkeit und/oder Unverträglichkeit gegen Kortikosteroide, Immunmodulatoren und/oder fortgeschrittene Therapien erlitten hatten. In dieser doppelblinden, placebokontrollierten Induktionsstudie wurden Patient*innen im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten in den Wochen 0, 4 und 8 Guselkumab in einer Dosierung von 200 mg oder 400 mg oder Placebo. Der primäre Endpunkt war das klinische Ansprechen zu Woche 12 (definiert als Reduktion des modifizierten Mayo-Scores im Vergleich zum Ausgangswert um $\geq 30\%$ und ≥ 2 Punkte sowie Reduktion des Subscores für rektale Blutungen um ≥ 1 Punkt oder einen absoluten Subscore von 0 Punkten bzw. 1 Punkt). Im Rahmen einer erweiterten Induktion erhielten Patient*innen ohne Ansprechen auf Guselkumab bzw. Placebo 200 mg Guselkumab subkutan bzw. intravenös in den Wochen 12, 16 und 20 (unkontrollierter Studienzeitraum). Die Patientenpopulation hatte bei Einschluss einen modifizierten Mayo-Score von ≥ 5 und ≤ 9 Punkten. 101, 107 bzw. 105 Patient*innen erhielten 200 mg, 400 mg Guselkumab bzw. Placebo.

Die Rate der Patient*innen mit klinischem Ansprechen war unter Guselkumab höher als unter Placebo (61,4% bei 200 mg, 60,7% bei 400 mg bzw. 27,6% bei Placebo; p jeweils $< 0,001$). Auch erzielte ein größerer Anteil von Patient*innen unter Guselkumab im Vergleich zu Placebo die sekundären Endpunkte wie klinische Remission (25,7% bzw. 25,2% vs. 9,5%), symptomatische Remission (49,5% bzw. 47,7% vs. 20,0%), endoskopisches Ansprechen (30,7% bzw. 30,8% vs. 12,4%), histopathologisch-endoskopisches Ansprechen (20,8% bzw. 27,1% vs. 8,6%) und eine endoskopische Remission (17,8% bzw. 14,0% vs. 6,7%). 54,3% bzw. 50% der Patient*innen mit 200 mg bzw. 400 mg Guselkumab erreichten ein klinisches Ansprechen zu Woche 24. Die Sicherheit war jeweils in den mit Guselkumab bzw. Placebo behandelten Gruppen vergleichbar.

In der Phase-IIb-Studie QUASAR war die Behandlung mit dem Interleukin-23-Antikörper Guselkumab bei der Behandlung von Patient*innen mit mittel- bis hochgradig aktiver Colitis ulcerosa bei vergleichbarer Verträglichkeit signifikant wirksamer als Placebo im Hinblick auf das klinische und endoskopische Ansprechen und eine klinische Remission.

Prof. Dr. A. Dignass, Medizinische Klinik I, Agaplesion Markus Krankenhaus, Frankfurt am Main,
E-Mail: axel.dignass@agaplesion.de

DOI: 10.1053/j.gastro.2023.08.038 ■

J Crohns Colitis. 2023;17(10):1569-78

A Mediterranean Diet Pattern improves intestinal inflammation concomitant with reshaping of the bacteriome in ulcerative colitis: A randomized controlled trial

Haskey N, Estaki M, Ye J, Shim RK, Singh S, Dieleman LA, Jacobson K, Gibson DL

Eine mediterrane Diät verbessert die intestinale Entzündung und führt zu einer Anpassung des Bakterioms bei Colitis ulcerosa: eine randomisierte kontrollierte Studie

Ernährungsgewohnheiten haben bei der Behandlung der Colitis ulcerosa möglicherweise eine wichtige Bedeutung, da sie Einfluss auf die Symbiose zwischen dem Darmmikrobiom und dem Wirt nehmen und so die Entzündung beeinflussen können. Im Rahmen dieser Studie sollte untersucht werden, ob eine mediterrane Diät im Vergleich zu einer herkömmlichen kanadischen Ernährung die Krankheitsaktivität, Entzündung und das Darmmikrobiom bei Patient*innen mit Colitis ulcerosa in Remission beeinflusst. Hierfür wurde eine prospektive, randomisierte, kontrollierte Studie an erwachsenen Patient*innen mit Colitis ulcerosa in Remission zwischen 2017 und 2021 durchgeführt (65% weiblich; medianes Alter 47 Jahre). Die Teilnehmer*innen wurden randomisiert und erhielten für 12 Wochen eine mediterrane Diät ($n = 15$) oder kanadische Ernährung ($n = 13$). Die Krankheitsaktivität und die Konzentration des fäkalen Calprotectins (FC) wurden zu Studienbeginn und nach 12 Wochen bestimmt. Zudem wurden Stuhlproben mittels 16S-rRNA-Genamplikonsequenzierung analysiert. Die

Ernährung wurde von der Gruppe mit mediterraner Diät gut vertragen. Zu Woche 12 wiesen 75% der Teilnehmer*innen (9/12) mit kanadischer Ernährung ein FC von > 100 µg/g auf, während dies nur bei 20% der Teilnehmer*innen (3/15) mit mediterraner Diät der Fall war. Die Gruppe mit mediterraner Diät wies im Vergleich zur kanadischen Ernährung höhere Konzentrationen an kurzkettigen Fettsäuren im Stuhl (SCFAs; $p = 0,01$), besonders an Essigsäure ($p = 0,03$) und Buttersäure ($p = 0,03$), auf. Darüber hinaus induzierte die mediterrane Diät Veränderungen der mikrobiellen Spezies, die mit einer protektiven Funktion bei Colitis ulcerosa (u.a. *Alistipes finegoldii* und *Flavonifractor plautii*) sowie der Produktion von SCFAs assoziiert sind (*Ruminococcus bromii*).

Eine mediterrane Diät induzierte in dieser Pilotstudie an 28 Patient*innen mit Colitis ulcerosa in Remission Veränderungen des Darmmikrobioms, die mit der Aufrechterhaltung einer klinischen Remission und verringerten Konzentrationen des fäkalen Calprotectins verbunden waren. Die Ergebnisse belegen, dass eine mediterrane Diät als nachhaltige Methode zur Remissionserhaltung bei Patient*innen mit Colitis ulcerosa empfohlen werden könnte.

Prof. Dr. D.L. Gibson, Department of Biology, Irving K. Barber Faculty of Science, University of British Columbia-Okanagan, Kelowna, BC, Kanada, E-Mail: deanna.gibson@ubc.ca

DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjad073 ■

J Crohns Colitis. 2023;17(9):1395-409

Inflammatory bowel disease and risk of colorectal polyps: A nationwide population-based cohort study from Sweden

Axelrad JE, Olén O, Söderling J, Roelstraete B, Khalili H, Song M, Faye A, Eberhardson M, Halfvarson J, Ludvigsson JF

Chronisch entzündliche Darmerkrankung und das Risiko für kolorektale Polypen: eine nationale schwedische populationsbasierte Kohortenstudie

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) werden mit einem erhöhten Risiko für kolorektale Neoplasien in Verbindung gebracht. Allerdings ist unklar, welche Arten von Polypen bei CED auftreten und wie hoch für diese das Neoplasierisiko ist. Die Autor*innen identifizierten in einer schwedischen Population 41.880 Personen mit CED (Morbus Crohn [MC], $n = 12.850$; Colitis ulcerosa [CU], $n = 29.030$) und verglichen diese mit 41.880 Referenzpersonen. Mittels Cox-Regressionsanalysen ermittelten die Autor*innen angepasste Hazard-Ratios (aHRs) für neoplastische kolorektale Polypen (tubuläre, serratierte/sessile, fortgeschrittene und villöse Polypen), die durch histopathologische Daten definiert waren. Während der Nachbeobachtungszeit kam es bei 1648 CED-Patient*innen (3,9%) und 1143 Referenzpersonen (2,7%) zum Auftreten eines neoplastischen kolorektalen Polypen, was einer Inzidenzrate von 46,1 bzw. 34,2 pro 10.000 Personenjahre entspricht. Dies korrelierte mit einer aHR von 1,23 (95% Konfidenzintervall

[CI]: 1,12-1,35), wobei die höchsten HRs für sessil serratierte Polypen (8,50, 95% CI: 1,10-65,90) und traditionell serratierte Adenome (1,72, 95% CI: 1,02-2,91) beobachtet wurden. Die aHRs für kolorektale Polypen waren besonders erhöht bei Patient*innen, bei denen die CED in jungen Jahren diagnostiziert wurde und 10 Jahre nach der Diagnosestellung. Sowohl das absolute als auch das relative Risiko für kolorektale Polypen waren bei CU höher als bei MC (aHRs = 1,31 vs. 1,06), mit einem kumulativen Risikounterschied über 20 Jahre von 4,4% bei CU und 1,5% bei MC. Dies entspricht einem zusätzlichen Polypen bei 23 Patient*innen mit CU und einem von 67 Patient*innen mit MC in den ersten 20 Jahren nach der CED-Diagnose.

In dieser nationalen bevölkerungsbasierten Studie bestand ein erhöhtes Risiko für neoplastische kolorektale Polypen bei Patient*innen mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung (CED). Die koloskopische Überwachung bei CED erscheint wichtig zu sein, insbesondere bei Colitis ulcerosa, und ab 10 Jahren nach CED-Erkrankung.

J.E. Axelrad, M.D., Associate Professor of Medicine, NYU Grossman School of Medicine, Inflammatory Bowel Disease Center at NYU, Langone Health, New York, NY, USA, E-Mail: jordan.axelrad@nyulangone.org

DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjad056 ■

United European Gastroenterol J. 2023;11(8):775-83

Mesalazine granules promote disease clearance in patients with mild-to-moderate ulcerative colitis

Kruis W, Meszaros S, Wehrum S, Mueller R, Greinwald R, Nacak T

Mesalazin-Granulat fördert die Krankheitsbeseitigung bei Patient*innen mit leichter bis mittelschwerer Colitis ulcerosa

In den letzten 10 Jahren sind die Behandlungsziele für Colitis ulcerosa (CU) strenger geworden und umfassen mehrere Parameter. Kürzlich wurde das Konzept der „Krankheitsbeseitigung“ – definiert als kombinierte klinische, endoskopische und histologische Remission – als ultimativer Endpunkt für die Behandlung der CU vorgeschlagen. In dieser Post-hoc-Analyse wurden die Daten von 4 randomisierten, aktiv kontrollierten klinischen Phase-III-Studien bei Patient*innen mit leichter bis mittelschwerer CU gepoolt, die eine 8-wöchige Induktionstherapie mit Mesalazin-Granulat mit Dosen von 1,5 g, 3,0 g oder 4,5 g pro Tag erhielten. Die Raten der klinischen, endoskopischen und histologischen Remission wurden anhand strenger Kriterien bestimmt und sodann zur Berechnung der Raten der zusammengesetzten Endpunkte klinische plus endoskopische Remission, endoskopische plus histologische Remission und Krankheitsbeseitigung (klinische plus endoskopische plus histologische Remission) verwendet. Insgesamt wurden 860 Patient*innen in die Analyse einbezogen. Von der Gesamtpopulation erreichten 20,0% mit Mesalazin-Granulat eine Krankheitsausschaltung; 13,1% der Patient*innen, die 1,5 g Mesalazin-Granulat/Tag erhielten, 21,8% der Patient*innen, die 3,0 g/Tag erhielten und 18,9% der Patient*innen, die 4,5 g/Tag erhielten. Von den Patient*innen mit mittelschwerer CU erreichten

16,8% eine Krankheitsausschaltung: 7,1% mit 1,5 g/Tag, 18,8% mit 3,0 g/Tag und 16,2% mit 4,5 g/Tag.

Die Krankheitsbeseitigung, welche als Prädiktor für ein verbessertes Langzeit-Outcome gilt, kann bei einem klinisch bedeutsamen Anteil der mit Mesalazin-Granulat behandelten Patient*innen mit leichter bis mittelschwerer Colitis ulcerosa erreicht werden. Eine Tagesdosis von 3,0 g scheint optimal, um dieses Ziel zu erreichen.

Prof. Dr. W. Kruis, ehemaliger Chefarzt der Abteilung für Innere Medizin, Ev. Krankenhaus Kalk gGmbH, Pulheim-Freimersdorf,
E-Mail: wolfgang.kruis@googlemail.com

DOI: 10.1002/ueg2.12435 ■

Reizdarmsyndrom, funktionelle und motorische Störungen

Lancet. 2023;402(10414):1773–85

Amitriptyline at Low-Dose and Titrated for Irritable Bowel Syndrome as Second-Line Treatment in primary care (ATLANTIS): A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial

Ford AC, Wright-Hughes A, Alderson SL, Ow PL, Ridd MJ, Foy R, Bianco G, Bishop FL, Chaddock M, Cook H, Cooper D, Fernandez C, Guthrie EA, Hartley S, Herbert A, Howdon D, Muir DP, Nath T, Newman S, Smith T, Taylor CA, Teasdale EJ, Thornton R, Farrin AJ, Everitt HA; ATLANTIS trialists

Niedrig dosiertes Amitriptylin mit nachfolgender Dosisanpassung als Zweitlinientherapie des Reizdarmsyndroms in der hausärztlichen Versorgung (ATLANTIS): eine randomisierte doppelblinde placebo-kontrollierte Phase-III-Studie

Die meisten Patient*innen mit Reizdarmsyndrom (RDS) werden hausärztlich versorgt. Nach Versagen der Erstlinientherapie für RDS empfehlen britische Leitlinien eine Therapie mit niedrig dosierten trizyklischen Antidepressiva als Zweitlinientherapie. Die Wirksamkeit dieser Medikamente in der hausärztlichen Versorgung ist aber ungewiss und sie werden nur selten verschrieben. Im Rahmen der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie ATLANTIS, die in 55 all-gemeinmedizinischen Praxen in England durchgeführt wurde, wurden geeignete Patient*innen im Alter ≥ 18 Jahre mit Reizdarmsyndrom (RDS, definiert nach den Rom-IV-Kriterien) und anhaltenden Beschwerden (gemessen durch den IBS Symptom Severity Score [Irritable Bowel Syndrome-Severity Scoring System, IBS-SSS] ≥ 75 Punkte) trotz diätetischer Maßnahmen und erfolgloser Erstlinientherapie eingeschlossen. Patient*innen mussten ein unauffälliges Blutbild und C-reaktives Protein, eine negative Zöliakie-Serologie und keine Hinweise für Suizidalität aufweisen. Die Patient*innen wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten eine Therapie mit niedrig dosiertem Amitriptylin (10 mg/Tag, gefolgt von einer Dosisanpassung über

3 Wochen auf bis zu 30 mg in Abhängigkeit von Symptomen und Verträglichkeit) oder Placebo für 6 Monate. Primärer Endpunkt war der IBS-SSS nach 6 Monaten. Die Auswertung erfolgte nach der Intention-to-Treat-Methode, wohingegen die Auswertung von Nebenwirkungen bei allen Patient*innen erfolgte, die mindestens einmal die Studienmedikation eingenommen hatten. Zwischen Oktober 2019 und April 2022 wurden 463 Patient*innen (mittleres Alter $48,5 \pm 10,1$ Jahre; 68% Frauen) randomisiert und erhielten entweder niedrig dosiertes Amitriptylin ($n = 232$) oder Placebo ($n = 231$). In der Intention-to-Treat-Auswertung des primären Endpunkts zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten einer Amitriptylin-Therapie im Hinblick auf eine Veränderung des IBS-SSS nach 6 Monaten (Amitriptylin: $-27,0$; 95% Konfidenzintervall: $-46,9$ bis $-7,1$; $p = 0,0079$). 46 Patient*innen (20%) beendeten die niedrig dosierte Amitriptylin-Therapie (30 [13%] aufgrund von Nebenwirkungen) und 59 Patient*innen (26%) die Placebo-behandlung vorzeitig (davon 20 [9%] aufgrund von Nebenwirkungen). Es wurden 5 schwere Nebenwirkungen (2 in der Amitriptylin-Gruppe und 3 in der Placebo-Gruppe) in Zusammenhang mit der Studienmedikation sowie 5 schwere unabhängig aufgetretene Nebenwirkungen beobachtet.

In dieser bislang größten randomisierten Studie zum Einsatz trizyklischer Antidepressiva zur Therapie des Reizdarmsyndroms im Rahmen der Zweitlinientherapie in der hausärztlichen Versorgung war eine niedrig dosierte Amitriptylin-Therapie (10 mg/Tag) mit nachfolgender Aufdosierung auf 30 mg signifikant wirksamer als Placebo zur Symptomverbesserung. Die Therapie war sicher und wurde relativ gut toleriert.

Prof. Dr. A.C. Ford, Leeds Gastroenterology Institute, St. James's University Hospital, Leeds, Großbritannien,
E-Mail: a.c.ford@leeds.ac.uk

DOI: 10.1016/s0140-6736(23)01523-4 ■

Aliment Pharmacol Ther. 2023;58(11-12):1175–84

Antibiotic use as a risk factor for irritable bowel syndrome: Results from a nationwide, case-control study

Staller K, Olén O, Söderling J, Roelstraete B, Törnblom H, Kuo B, Nguyen LH, Ludvigsson JF

Antibiotikaeinsatz als Risikofaktor für das Reizdarmsyndrom: Ergebnisse einer landesweiten Fallkontrollstudie

Das Mikrobiom spielt eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie des Reizdarmsyndroms (RDS). Der Einsatz von Antibiotika kann die mikrobielle Ökologie des Darms grundlegend verändern. In dieser Arbeit wurde der Zusammenhang zwischen Antibiotikaeinsatz und RDS in einer großen bevölkerungsbezogenen Studie untersucht. Es handelt sich um eine Fallkontrollstudie mit prospektiv gesammelten Daten von 29.111 erwachsenen Patient*innen, bei denen zwischen 2007 und 2016 in Schweden ein RDS diagnostiziert wurde; diese wurden mit 135.172 Kontrollpersonen verglichen. Unter Verwendung umfassender histopathologischer Ergebnisse, des schwedischen Patientenregisters und des Registers für verschriebene Arzneimittel identifizierten die Autor*in-

nen fortlaufend alle RDS-Fälle, die in Zusammenhang mit einer kumulativen Antibiotikaeinnahme standen, die bis zu 1 Jahr vor einem RDS durchgeführt wurde (Ausschlusszeitraum). Auf der Grundlage von Alter, Geschlecht, Herkunft und Kalenderjahr wurden für jeden RDS-Fall zum Zeitpunkt der Zuordnung bis zu 5 allgemeine Bevölkerungskontrollen abgeglichen. Das RDS-Risiko wurde durch bedingte logistische Regression, multivariablenbereinigte Odds-Ratios (ORs) und 95%-Konfidenzintervalle (CIs) abgeschätzt. Bei Patient*innen mit RDS (n = 29.111) war die Wahrscheinlichkeit höher als bei Kontrollpersonen (n = 135.172), dass sie bis zu 1 Jahr vor der Diagnosestellung Antibiotika eingenommen hatten (74,9% vs. 57,8%). Nach multivariabler Anpassung führte dies zu einer um mehr als das 2-Fache erhöhten RDS-Wahrscheinlichkeit (OR = 2,21, 95% CI: 2,14–2,28), die sich nicht nach Alter, Geschlecht, Jahr der RDS-Diagnose oder RDS-Subtyp unterschied. Im Vergleich zu keiner Antibiotikaabgabe waren 1–2 (OR = 1,67, 95% CI: 1,61–1,73) und ≥ 3 Antibiotikaabgaben (OR = 3,36, 95% CI: 3,24–3,49) mit einem Anstieg der Wahrscheinlichkeit für ein RDS verbunden ($p_{Trend} < 0,001$), unabhängig von der Antibiotikaklasse.

Eine frühere Einnahme von Antibiotika war mit einem erhöhten Risiko für ein Reizdarmsyndrom verbunden, wobei das Risiko bei Personen mit mehrfacher Antibiotikaeinnahme am höchsten war.

K. Staller, M.D., Division of Gastroenterology, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA, E-Mail: kstaller@mgh.harvard.edu

DOI: 10.1111/apt.17736 ■

Kolonkarzinom

Gastroenterology. 2023;165(4):920–31

Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of colorectal cancer: An age-stratified analysis

Kim Y, Chang Y, Cho Y, Chang J, Kim K, Park DI, Park SK, Joh HK, Kim MK, Kim C, Wild SH, Byrne CD, Ryu S

Serum-25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel und das Risiko für ein kolorektales Karzinom: eine altersstratifizierte Analyse

Die Rolle von zirkulierendem 25-Hydroxyvitamin D (25(OH)D) bei der Prävention von früh auftretenden kolorektalen Karzinomen (KRK) bei jungen Erwachsenen unter 50 Jahren ist ungewiss. Die Autor*innen untersuchten nun die altersstratifizierten Zusammenhänge (< 50 vs. ≥ 50 Jahre) zwischen zirkulierenden 25(OH)D-Spiegeln und dem KRK-Risiko in einer großen Stichprobe koreanischer Erwachsener. Die Kohortenstudie umfasste 236.382 Teilnehmer*innen (Durchschnittsalter 38 Jahre [Standardabweichung 9]), die sich einer umfassenden Gesundheitsuntersuchung einschließlich der Messung der 25(OH)D-Spiegel im Serum unterzogen. Die 25(OH)D-Spiegel im Serum wurden nach < 10 , 10–20 und ≥ 20 ng/ml eingeteilt. Ein KRK wurde zusammen mit dem histologischen Subtyp, der Lokalisation und der Invasivität durch Verknüpfung mit dem nationalen Krebsregister festgehalten. Cox-proportionale Hazard-

Modelle wurden mit Anpassung für potenzielle Störfaktoren verwendet, um Hazard-Ratios (HRs) und 95%-Konfidenzintervalle (CIs) für das Auftreten von KRK unter Berücksichtigung des Serum-25(OH)D-Spiegels abzuschätzen. Während der 1.393.741 Personenjahre der Nachbeobachtung (Median 6,5 Jahre; Interquartilenabstand, 4,5–7,5 Jahre), entwickelten 341 Teilnehmer*innen ein KRK (Inzidenzrate 19,2 pro 10^5 Personenjahre). Bei jungen Personen im Alter von unter 50 Jahren waren die Serum-25(OH)D-Spiegel umgekehrt mit dem Risiko für ein KRK assoziiert, mit HRs von 0,61 (95% CI: 0,43–0,86) und 0,41 (95% CI: 0,27–0,63) für 25(OH)D-Spiegel von 10–19 ng/ml bzw. ≥ 20 ng/ml, bezogen auf einen Referenzwert (< 10 ng/ml) ($p_{Trend} < 0,001$, zeitabhängiges Modell). Signifikante Assoziationen waren für Adenokarzinom, Kolonkarzinom und invasives Karzinom erkennbar. Bei Personen im Alter von ≥ 50 Jahren waren die Zusammenhänge ähnlich, wenn auch im Vergleich zu jüngeren Personen etwas abgeschwächt.

Der Serum-25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel kann einen positiven Einfluss auf das Risiko für die Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms, sowohl für ein frühes als auch für ein spätes Auftreten haben.

Prof. Dr. S. Ryu oder Prof. Dr. Y. Chang, Total Healthcare Center, Kangbuk Samsung Hospital, Seoul, Südkorea, E-Mail: yoosoo.chang@gmail.com oder E-Mail: sh703.yoo@gmail.com

DOI: 10.1053/j.gastro.2023.06.029 ■

N Engl J Med. 2023;389(23):2125–39

Sotorasib plus panitumumab in refractory colorectal cancer with mutated KRAS G12C

Fakih MG, Salvatore L, Esaki T, Modest DP, Lopez-Bravo DP, Taieb J, Karamouzis MV, Ruiz-Garcia E, Kim TW, Kuboki Y, Meriggi F, Cunningham D, Yeh KH, Chan E, Chao J, Saportas Y, Tran Q, Cremolini C, Pietrantonio F

Sotorasib plus Panitumumab bei refraktärem Darmkrebs mit mutiertem KRAS-G12C

KRAS-G12C ist eine Mutation, die bei etwa 3–4% der Patient*innen mit metastasiertem Darmkrebs auftritt. Eine Monotherapie mit KRAS-G12C-Inhibitoren hat nur eine mäßige Wirksamkeit erbracht. Die Kombination des KRAS-G12C-Inhibitors Sotorasib mit Panitumumab, einem Inhibitor des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors (EGFR), könnte eine wirksame Strategie sein. In dieser multizentrischen, offenen, randomisierten Phase-III-Studie erfolgte eine Zuteilung von Patient*innen mit chemorefraktärem metastasiertem Darmkrebs mit mutiertem KRAS-G12C, die zuvor keine Behandlung mit einem KRAS-G12C-Inhibitor erhalten hatten, zu Sotorasib (Dosis 960 mg 1x tgl.) plus Panitumumab (53 Patient*innen), Sotorasib (Dosis 240 mg 1x tgl.) plus Panitumumab (53 Patient*innen) oder einer Standardtherapie nach Wahl des Prüfers/der Prüferin mit Trifluridin-Tipiracil oder Regorafenib (54 Patient*innen). Der primäre Endpunkt war das progressionsfreie Überleben, bewertet durch eine verblindete, unabhängige zentrale Überprüfung gemäß den Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, Version 1.1. Wichtige sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben und das objek-

tive Ansprechen. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 7,8 Monaten (Bereich 0,1-13,9 Monate) betrug das mediane progressionsfreie Überleben in der Gruppe mit 960 mg Sotorasib plus Panitumumab 5,6 Monate (95% Konfidenzintervall [CI]: 4,2-6,3) und in der Gruppe mit 240 mg Sotorasib plus Panitumumab 3,9 Monate (95% CI: 3,7-5,8), im Vergleich zu 2,2 Monaten (95% CI: 1,9-3,9) in der Gruppe mit Standardversorgung. Die Hazard-Ratio für Krankheitsprogression oder Tod betrug in der Gruppe mit 960 mg Sotorasib plus Panitumumab im Vergleich zur Standardbehandlungsgruppe 0,49 (95% CI: 0,30-0,80; $p = 0,006$) und in der Gruppe mit 240 mg Sotorasib plus Panitumumab 0,58 (95% CI: 0,36-0,93; $p = 0,03$). Die Gesamtüberlebensdaten liefen aus. Das objektive Ansprechen betrug in der Gruppe mit 960 mg Sotorasib plus Panitumumab 26,4% (95% CI: 15,3-40,3), in der Gruppe mit 240 mg Sotorasib plus Panitumumab 5,7% (95% CI: 1,2-15,7) und in der Standardbehandlungsgruppe 0% (95% CI: 0,0-6,6). Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse vom Grad 3 oder höher traten bei 35,8%, 30,2% bzw. 43,1% der Patient*innen auf. Hautbedingte toxische Wirkungen und Hypomagnesiämie waren die häufigsten unerwünschten Ereignisse, die bei Sotorasib plus Panitumumab beobachtet wurden.

In dieser Phase-III-Studie mit einem KRAS-G12C-Inhibitor plus einem EGFR-Inhibitor bei Patient*innen mit chemorefraktärem metastasiertem Darmkrebs führten beide Dosierungen von Sotorasib in Kombination mit Panitumumab zu einem längeren progressionsfreien Überleben als die Standardbehandlung. Die toxischen Nebenwirkungen waren wie erwartet für beide Wirkstoffe isoliert aufgetreten und führten zu wenigen Behandlungsabbrüchen.

M.G. Fakih, M.D., Professor of Oncology, Medical Oncology and Therapeutics Research, City of Hope Comprehensive Cancer Center, Duarte, CA, USA, E-Mail: mfakih@coh.org

DOI: 10.1056/nejmoa2308795 ■

Darmkrebsvorsorge/Endoskopie

Am J Gastroenterol. 2023;118(10):1848-54

Impact of submucosal saline injection during cold snare polypectomy for colorectal polyps sized 3-9 mm: A multicenter randomized controlled trial

Mou Y, Ye L, Qin X, Feng R, Zhang L, Hu Q, Cao T, Zhou X, Wen W, Zhang C, Chen Z, Liu Y, Yang Z, Huo T, Pan F, Li X, Hu B

Kein Nutzen einer submukosalen Kochsalzinjektion im Rahmen der Kaltschlingenabtragung kolorektaler Polypen mit einer Größe zwischen 3 und 9 mm: eine multizentrische randomisierte Studie

Der Nutzen einer submukosalen Injektion von Kochsalzlösung im Rahmen einer Kaltschlingenpolypektomie bleibt ungewiss. Dies wurde in einer multizentrischen, randomisierten und kontrollierten Studie untersucht, die

zwischen Juli und September 2020 an 6 chinesischen Zentren durchgeführt wurde. Im Rahmen der Studie wurden Patient*innen mit nicht-gestielten kolorektalen Polypen mit einer Größe zwischen 3 und 9 mm im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten eine Kaltschlingenpolypektomie mit bzw. ohne vorherige submukosale Injektion von Kochsalzlösung. Primärer Endpunkt war die Rate inkompletter Resektionen. Zu den sekundären Endpunkten gehörten die Eingriffszeit, intraprozedurale Blutungen, verzögerte Blutungen und Perforationen. Für die Auswertung konnten 150 Patient*innen mit 234 Polypen unter Kochsalzinjektion bzw. 150 Patient*innen mit 216 Polypen ohne Injektion herangezogen werden. Die Rate inkompletter Resektionen unterschied sich zwischen diesen beiden Gruppen nicht (1,7% vs. 1,4%, $p = 1,000$). Die mediane Eingriffszeit für die Polypektomie war in der mit Kochsalzinjektion behandelten Gruppe deutlich länger (108 Sekunden vs. 48 Sekunden, $p < 0,001$). Die Häufigkeit intraprozeduraler Blutungen und verzögerter Blutungen unterschied sich hingegen zwischen den beiden Gruppen nicht ($p = 0,531$ bzw. $p = 0,250$). In beiden Gruppen traten keine Perforationen auf.

Die Ergebnisse dieser randomisierten Studie belegen, dass eine submukosale Kochsalzinjektion im Rahmen der Kaltschlingenpolypektomie kleiner kolorektaler Polypen mit einer Größe zwischen 3 und 9 mm nicht zu besseren Abtragungsraten im Gesunden oder verringerten Komplikationen führt, sehr wohl aber mit einer signifikant längeren Eingriffszeit einhergeht.

Dr. B. Hu, Department of Gastroenterology and Hepatology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, China, E-Mail: hubingnj@163.com

DOI: 10.14309/ajg.0000000000002329 ■

Gastrointestinale Infektionen, Divertikelkrankheit, sonstige Entzündung

Lancet. 2023;402(10412):1552-61

Jalava K, Sallinen V, Lampela H, Malmi H, Steinholt I, Augustad KM, Leppäniemi A, Mentula P

Role of preoperative in-hospital delay on appendiceal perforation while awaiting appendectomy (PERFECT): A Nordic, pragmatic, open-label, multicenter, non-inferiority, randomized controlled trial

Rolle der präoperativen Verzögerung im Krankenhaus bei einer Blinddarmperforation während des Wartens auf eine Blinddarm-entfernung (PERFEKT): eine nordische, pragmatische, offene, multizentrische, nicht unterlegene, randomisierte kontrollierte Studie

Die Appendektomie bleibt die Standardbehandlung bei Appendizitis. Es besteht kein internationaler Konsens über die chirurgische Dringlichkeit einer akuten unkomplizierten Appendizitis, und die Empfehlungen variieren von einer Operation ohne Verzögerung bis zu einer Operation innerhalb von 24 Stunden. Es wurde

angenommen, dass eine längere Verzögerung im Krankenhaus das Risiko einer Perforation und weiterer Morbidität erhöht. Daher sollte hier die Rate der Blinddarmp perforationen bei Patient*innen verglichen werden, die sich einer Blinddarmentfernung unter 2 verschiedenen Dringlichkeiten (< 8 Stunden vs. < 24 Stunden) unterziehen. In dieser pragmatischen, offenen, multizentrischen, nicht unterlegenen, parallelen, randomisierten, kontrollierten Studie in 2 Krankenhäusern in Finnland und 1 in Norwegen wurden Patient*innen (Alter \geq 18 Jahre) mit vermuteter unkomplizierter akuter Appendizitis nach dem Zufallsprinzip (1:1) randomisiert, eine geplante Appendektomie innerhalb von 8 Stunden oder innerhalb von 24 Stunden zu erhalten, um festzustellen, ob eine längere Wartezeit im Krankenhaus (Zeit zwischen Randomisierung und chirurgischer Inzision) einer kürzeren Verzögerung nicht unterlegen ist. Ausschlusskriterien waren das Vorliegen einer Schwangerschaft, der Verdacht auf eine perforierte Appendizitis (C-reaktives Protein \geq 100 mg/l, Fieber $>$ 38,5 °C, Anzeichen einer komplizierten Blinddarmentzündung bei bildgebenden Untersuchungen oder klinisch generalisierte Peritonitis) oder wenn aus anderen Gründen eine sofortige Operation erforderlich war. Die Rekrutierenden waren diensthabende Chirurg*innen, die beschlossen, mit der Blinddarmentfernung fortzufahren. Die Randomisierungssequenz wurde mittels Block-Randomisierung mit zufällig variierenden Blockgrößen generiert und nach Krankenhausbezirken stratifiziert; weder die Ärztinnen und Ärzte noch die Patient*innen waren einer Gruppenzuordnung unterworfen. Der primäre Endpunkt war eine perforierte Blinddarmentzündung, die während der Operation diagnostiziert wurde und bei allen Patient*innen analysiert wurde, die aufgrund einer Behandlungsabsicht eine Blinddarmentfernung erhielten. Der absolute Unterschied in der Rate der perforierten Blinddarmentzündung wurde zwischen den Gruppen verglichen. Komplikationen und andere Sicherheitsergebnisse wurden bei allen Patient*innen analysiert, die eine Blinddarmentfernung erhielten. Zur Feststellung der Nichtunterlegenheit wurde eine Marge von 5 Prozentpunkten herangezogen. Zwischen dem 18. Mai 2020 und dem 31. Dezember 2022 wurden 2095 Patient*innen auf ihre Eignung untersucht, von denen 1822 nach dem Zufallsprinzip einer Blinddarmentfernung zugewiesen wurden, die innerhalb von 8 Stunden (n = 914) oder von 24 Stunden (n = 908) geplant war. Nach der Randomisierung wurden 19 von 1822 Patient*innen (1%) aufgrund von Protokollverstößen ausgeschlossen. In die Intention-to-Treat-Analysen wurden 1803 Patient*innen einbezogen. Davon waren 985 (55%) männlich und 818 (45%) weiblich. Die Perforationsrate des Blinddarms war zwischen den Gruppen ähnlich (77 von 907 Patient*innen [8%], die der < 8-Stunden-Gruppe zugeordnet wurden, und 81 von 896 Patienten [9%], die der < 24-Stunden-Gruppe zugeordnet wurden; absoluter Risikounterschied 0,6%, 95% Konfidenzintervall [CI]: -2,1-3,2, p = 0,68; Risikoverhältnis 1,065, 95% CI: 0,790-1,435). Es wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den Komplikationsraten innerhalb von 30 Tagen gefunden (66 von 907 Patient*innen [7%] in der < 8-Stunden-Gruppe gegenüber 56 von 896 Patient*innen [6%] in der < 24-Stunden-Gruppe; Unterschied -1,0%, 95% CI: -3,3-1,3, p = 0,39), und in diesem Nachbeobachtungszeitraum kam es zu keinen Todesfällen.

Bei Patient*innen mit vermuteter unkomplizierter akuter Blinddarmentzündung erhöht die Planung einer Appendektomie innerhalb von 24 Stunden das Risiko

einer Blinddarmp perforation nicht im Vergleich zur Planung einer Appendektomie innerhalb von 8 Stunden. Die Ergebnisse können zur Umverteilung von Operationssaalressourcen verwendet werden, beispielsweise zur Verschiebung der nächtlichen Blinddarmentfernung auf den Tag.

Dr. P. Mentula, Department of Gastroenterological Surgery, Helsinki University Hospital, University of Helsinki, Helsinki, Finland, E-Mail: panu.mentula@hus.fi

DOI: 10.1016/s0140-6736(23)01311-9 ■

Untere gastrointestinale Blutung

Clin Gastroenterol Hepatol. 2023;21(13):3258-69.e6

Long-term risks of recurrence after hospital discharge for acute lower gastrointestinal bleeding: A large nationwide cohort study

Sato Y, Aoki T, Sadashima E, Nakamoto Y, Kobayashi K, Yamauchi A, Yamada A, Omori J, Ikeya T, Aoyama T, Tominaga N, Kishino T, Ishii N, Sawada T, Murata M, Takao A, Mizukami K, Kinjo K, Fujimori S, Uotani T, Fujita M, Sato H, Suzuki S, Narasaka T, Hayasaka J, Funabiki T, Kinjo Y, Mizuki A, Kiyotoki S, Mikami T, Gushima R, Fujii H, Fuyuno Y, Gunji N, Toya Y, Narimatsu K, Manabe N, Nagaike K, Kinjo T, Sumida Y, Funakoshi S, Kobayashi K, Matsushashi T, Komaki Y, Maehata T, Tateishi K, Kaise M, Nagata N

Langfristige Risiken des Wiederauftretens einer akuten unteren gastrointestinalen Blutung nach Entlassung aus dem Krankenhaus: eine große landesweite Kohortenstudie

In dieser multizentrischen Studie wurde anhand eines großen Datensatzes das langfristige Risiko eines erneuten Auftretens einer akuten unteren gastrointestinalen Blutung (acute lower gastrointestinal bleeding, ALGIB) nach Krankenhausentlassung untersucht. Hierzu wurden retrospektiv 5048 Patient*innen analysiert, die wegen ALGIB in 49 Krankenhäusern in ganz Japan notfallmäßig eingeliefert wurden (CODE BLUE-J-Studie). Risikofaktoren für das langfristige Wiederauftreten von ALGIB wurden mithilfe einer konkurrierenden Risikoanalyse untersucht, wobei Tod ohne erneute Blutung als konkurrierendes Risiko behandelt wurde. Nachblutungen traten bei 1304 Patient*innen (25,8%) während einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 31 Monaten auf. Die kumulative Häufigkeit von Nachblutungen nach 1 und 5 Jahren betrug 15,1% bzw. 25,1%. Das Sterblichkeitsrisiko war bei Patient*innen mit Nachblutungsepisoden außerhalb des Krankenhauses signifikant höher als bei Patient*innen ohne (Hazard-Ratio = 1,42). In der multivariaten Analyse mit 30 Faktoren zeigte sich, dass Schockindex \geq 1 (Subdistribution Hazard-Ratio [SHR] = 1,25), Bluttransfusion (SHR = 1,26), Nachblutung im Krankenhaus (SHR = 1,26), Dickdarmdivertikelblutung (SHR = 2,38) und die Verwendung von Thienopyridin (SHR = 1,24) signifikant mit einem erhöhten Risiko für Nachblutungen verbunden waren. Eine multivariate Analyse von Patient*innen mit Divertikelblutungen im Dickdarm zeigte, dass Bluttransfusionen (SHR = 1,20), Nachblutungen im Krankenhaus

(SHR = 1,30) und die Verwendung von Thienopyridin (SHR = 1,32) signifikant mit einem erhöhten Nachblutungsrisiko verbunden waren, wohingegen endoskopische Hämostase (SHR = 0,83) das Risiko erheblich verringerte.

Die Ergebnisse dieser Studie mit Langzeitdaten zur unteren gastrointestinalen Blutung zeigten die Bedeutung der endoskopischen Diagnose und Behandlung während des Krankenhausaufenthalts und die Beurteilung der Notwendigkeit einer Dauereinnahme von Thienopyridin (z. B. Clopidogrel, Prasugrel), um das Risiko einer Nachblutung außerhalb des Krankenhauses zu verringern. Diese Informationen können auch der Identifizierung von Patient*innen mit einem hohen Risiko einer Nachblutung dienen.

Prof. Dr. N. Nagata, Department of Gastroenterological Endoscopy, Tokyo Medical University, Tokio, Japan, E-Mail: nnagata_ncgm@yahoo.co.jp

DOI: 10.1016/j.cgh.2023.05.021 ■

Mikroskopische Kolitis

Clin Gastroenterol Hepatol. 2023;21(12):3125–31.e2

Bile acid sequestrants in microscopic colitis: Clinical outcomes and utility of bile acid testing

Tome J, Sehgal K, Kamboj AK, Harmsen WS, Khanna S, Pardi DS

Gallensäurebinder bei mikroskopischer Kolitis: klinische Endpunkte und Bedeutung einer Gallensäurediagnostik

Gallensäurebinder könnten geeignet sein, um bei Patient*innen mit mikroskopischer Kolitis die Durchfälle zu kontrollieren. Die Datenlage hierzu ist aber noch schmal. Im Rahmen dieser Studie sollte die klinische Wirksamkeit einer Behandlung mit Gallensäurebindern sowie der Nutzen einer vorhergehenden Gallensäurediagnostik untersucht werden. Hierfür wurden Patient*innen ausgewertet, die an der Mayo Klinik zwischen 2010 und 2020 eine Behandlung mit Gallensäurebindern erhielten. Eine Gallensäuremalabsorption wurde durch Gallensäureuntersuchungen im Serum und Stuhl diagnostiziert. Endpunkte waren das klinische Ansprechen nach einer Behandlungsdauer von 12 ± 4 Wochen (komplett: Sistieren der Durchfälle; partiell: Verbesserung der Durchfälle um $\geq 50\%$; Nichtansprechen: Besserung der Durchfälle $\leq 50\%$) und eine Unverträglichkeit (Absetzen der Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen). Mittels logistischer Regression wurden Prädiktoren für ein Ansprechen auf die Behandlung mit Gallensäurebindern untersucht. Es konnten 282 Patient*innen mit einem medianen Alter von 59 Jahren (Bereich, 20–87 Jahre) identifiziert werden, von denen 88,3% Frauen waren. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 4,5 Jahre (Bereich, 0,4–9,1 Jahre). Als Gallensäurebinder kamen Colestyramin (64,9%), Colesevelam (21,6%) oder Colestipol (13,5%) zum Einsatz. 49,3% der Patient*innen erreichten eine komplette Remission, während 16,3% ein partielles Ansprechen und 24,8% ein Nichtansprechen zeigten. Eine Unverträglichkeit bestand bei 9,6% der Patient*innen. Es zeigten sich

keine Unterschiede zwischen Patient*innen mit einer Monotherapie im Vergleich zu einer Kombinations-therapie mit anderen Medikamenten ($p = 0,98$). Auch die Dosierung der Gallensäurebinder war nicht mit dem klinischen Ansprechen assoziiert ($p = 0,51$). Eine Gallensäurediagnostik wurde bei 31,9% der Patient*innen durchgeführt und zeigte bei 56,7% eine Gallensäureabsorption. Diese Ergebnisse korrelierten aber nicht mit dem Therapieansprechen. Nach Absetzen der Behandlung hatten 41,6% der Patient*innen ein Rezidiv der Beschwerden nach einer medianen Zeitdauer von 21 Wochen (Bereich, 1–172 Wochen).

In dieser großen Kohorte von Patient*innen mit mikroskopischer Kolitis (MK) und Behandlung mit Gallensäurebindern erreichten fast zwei Drittel der Behandelten ein partielles oder komplettes Ansprechen. Künftige Arbeiten müssen nun die pathogenetische Bedeutung von Gallensäurebindern bzw. der Gallensäuremalabsorption bei MK untersuchen.

D.S. Pardi, M.D., Professor of Medicine, Division of Gastroenterology and Hepatology, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA, E-Mail: pardi.darrell@mayo.edu

DOI: 10.1016/j.cgh.2023.04.031 ■

Falk Literatur aktuell

aus dem Medienangebot der Falk Foundation

Die Broschüre kann auf beiliegender Fax-Antwort bei der Falk Foundation e.V. [kostenlos](#) angefordert werden.



Kongressnachrichten
GastroScope
Therapeutic Update in GI Disease
(Symposium 235, Madrid, 3.-4. November 2023)
GS235 (DIN A4, 21 Seiten)



WISSEN BEWEGT

Falk Foundation - Wissenschaftlicher Dialog
für therapeutischen Fortschritt

INTERNATIONALE SYMPOSIEN 2024

25.-26. Januar 2024



GASL SYMPOSIUM

LIVER TRANSPLANTATION MEETS CANCER

Symposium | Essen

14. März 2024



ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN GASTROENTEROLOGY

Workshop | Kopenhagen (Dänemark)

15.-16. März 2024



ENDOSCOPY IN GI-ONCOLOGY: STANDARDS AND INNOVATIONS

Symposium 236 | Kopenhagen (Dänemark)

5.-6. Juli 2024



**XXVII. INTERNATIONAL BILE ACID MEETING:
BILE ACIDS IN HEALTH AND DISEASE 2024**

Symposium 237 | Edinburgh (Schottland)

8.-9. November 2024



**IMMUNO-MEDIATED DISEASES OF THE GI TRACT:
WHERE DO WE STAND?**

Symposium 238 | Florenz (Italien)

Gemeinsam mehr wissen. Gemeinsam mehr bewegen.

Falk Foundation e.V. | Leinenweberstr. 5 | 79108 Freiburg | Germany
www.falkfoundation.org



Hochdotierter Preis für belgischen Gastroenterologen und Spitzenforscher

Für seine außergewöhnlichen Leistungen als Arzt, Lehrer und Mentor, vor allem aber als Wissenschaftler auf dem Gebiet der Gastroenterologie ist Prof. Dr. Jan Tack vom Universitätshospital Leuven, Belgien, mit dem Herbert-Falk-Preis der Falk Foundation e.V. ausgezeichnet worden. Der mit 40.000 Euro dotierte und nach dem Begründer des Unternehmens Dr. Falk Pharma GmbH und der Falk Foundation e.V. benannte Preis wird von einer unabhängigen Jury nur alle drei Jahre an internationale Spitzenforscher aus diesem Fachgebiet vergeben. Prof. Tack hat sich vor allem um die Neurogastroenterologie sowie um funktionelle und Motilitätsstörungen des Magen-Darm-Trakts verdient gemacht.

„Professor Jan Tack ist einer der bedeutendsten Gastroenterologen, die wir in Europa haben“, erklärte Prof. Dr. Markus M. Lerch, Ärztlicher Direktor und Vorstandsvorsitzender des LMU-Universitätsklinikums München, in seiner Laudatio beim Symposium 235 der Falk Foundation e.V. in Madrid. Prof. Tack leitet an der Universität Leuven die Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, die Abteilung für Pathophysiologie sowie eine große multidisziplinäre Forschungsgruppe am Translational Research Center for Gastrointestinal Disorders (TARGID). Er ist außerdem Präsident der Rome Foundation, die sich für Menschen mit Störungen der Darm-Hirn-Interaktion einsetzt, sowie Past-Präsident sowohl der internationalen wie auch der europäischen Fachgesellschaften zur Erforschung von Speiseröhrenerkrankungen ISDE und ESDE.

Seit mehr als drei Jahrzehnten befasst sich Prof. Tack mit den Hintergründen und klinischen Auswirkungen funktioneller und motorischer Störungen des Magen-Darm-Trakts wie funktioneller Dyspepsie, Refluxkrankheit, Gastroparese, chronischer Verstopfung oder Reizdarmsyndrom. Seine Arbeiten umfassen dabei ein breites Feld, das von der Grundlagen- bis zur translationalen Forschung und klinischen Studien reicht.

Einer der weltweit meistzitierten Wissenschaftler

Nachwuchswissenschaftler*innen aus der ganzen Welt kommen nach Leuven, um bei Prof. Tack ihre ersten Schritte in die Wissenschaft zu gehen. Mit mehr als 1500 Publikationen auf der Plattform Web of Science sowie über 900 Artikeln in Zeitschriften mit Peer Review, mehr als 45 Buchbeiträgen und über 80.000 Zitierungen gehört er zu den meistgelesenen und -zitierten Wissenschaftler*innen weltweit. Dies findet unter anderem auch seinen Ausdruck in einem außergewöhnlich hohen h (Hirsch)-Index von 145. Prof. Lerch: „Während der vergangenen 25 Jahre war er zweifelsohne einer der einflussreichsten Gastroenterologen und ist bereits mit zahlreichen Preisen für seine Grundlagen- und klinische Forschung geehrt worden.“ Neben der äußerst inten-

siven Forschungsarbeit, Lehr- und Fortbildungstätigkeit kümmert er sich weiterhin regelmäßig um seine Patient*innen.

Chefredakteur internationaler Fachzeitschriften

Daneben hat Prof. Tack als Chefredakteur mehrere internationale Fachzeitschriften verantwortet. Unter anderem war er der erste Chefredakteur des „United European Gastroenterology Journal“, das innerhalb weniger Jahre sehr erfolgreich wurde und nun zu den international etablierten Fachzeitschriften in der Gastroenterologie zählt. „Auf dem Gebiet der Neurogastroenterologie und Motilität ist er heute der führende Forscher weltweit“, fasste Prof. Lerch, selbst renommierter Gastroenterologe und früherer Vorsitzender der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), zusammen.

Herbert-Falk-Preis

Der Herbert-Falk-Preis fördert außergewöhnliche internationale Forschungsleistungen auf dem Gebiet der Gastroenterologie und der Hepatologie. Er wird alle drei Jahre anlässlich eines Symposiums der Falk Foundation verliehen und ist mit 40.000 Euro dotiert. Dr. Dr. Herbert Falk (1924–2008) war Pharmazeut und Mediziner. 1960 gründete er die Dr. Falk Pharma GmbH sowie 1978 die Falk Foundation e.V. Die von Herbert Falk initiierten und mehrfach jährlich stattfindenden internationalen Symposien mit hochkarätigen Wissenschaftler*innen und klinischen Forscher*innen dienen dem Informations- und wissenschaftlichen Austausch und bieten Raum für Kontroversen und Einblicke in medizinische Optionen der Zukunft. Damit hat Herbert Falk die Gastroenterologie und Hepatologie nicht nur in Deutschland, sondern auch international nachhaltig geprägt.



V.l.n.r.: Prof. Dr. Markus M. Lerch, Dr. Martin Falk, Prof. Dr. Jan Tack, Carola Falk, Julius Rütter



PANKREAS

Akute und chronische Pankreatitis

United European Gastroenterol J. 2023;11(9):825–36

Clinical usefulness of scoring systems to predict severe acute pancreatitis: A systematic review and meta-analysis with pre- and post-test probability assessment

Capurso G, Ponz de Leon Pisani R, Lauri G, Archibugi L, Hegyi P, Papachristou GI, Pandanaboyana S, Maisonneuve P, Arcidiacono PG, de-Madaria E

Klinischer Nutzen von Bewertungssystemen zur Vorhersage einer akuten schweren Pankreatitis: eine systematische Rezension und Metaanalyse mit Vor- und Nachtestwahrscheinlichkeitsbewertung

Bewertungssysteme für die Vorhersage einer akuten schweren Pankreatitis (ASP) sollten in Verbindung mit der Vortestwahrscheinlichkeit verwendet werden, um die Nachtestwahrscheinlichkeit einer ASP zu ermitteln; Daten dieser Art fehlen jedoch. In dieser Studie soll der Vorhersagewert häufig verwendeter Bewertungssysteme und deren Nützlichkeit durch Modifizierung der Vortestwahrscheinlichkeit für eine ASP untersucht werden. Gemäß der PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)-Erklärung und der MOOSE (Meta-Analyses Of Observational Studies in Epidemiology)-Checkliste und nach Registrierung bei PROSPERO wurde PubMed von Beginn an bis September 2022 durchsucht. Es wurden retrospektive, prospektive, Querschnitts- oder klinische Studien zu Patient*innen mit akuter Pankreatitis, die nach den überarbeiteten Atlanta-Kriterien als ASP definiert wurde, und die mindestens einen der folgenden Scores „Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis“ (BISAP), „Acute Physiology and Chronic Health Examination“ (APACHE)-II, Ranson oder „Systemic Inflammatory Response Syndrome“ (SIRS) mit seiner jeweiligen Sensitivität und Spezifität verwenden, eingeschlossen. Es wurden Metaanalysen des Random-Effects-Modells durchgeführt. Die Vortestwahrscheinlichkeit und das Wahrscheinlichkeitsverhältnis (WV) wurden kombiniert, um die Nachtestwahrscheinlichkeit anhand von Fagan-Nomogrammen abzuschätzen. Der gepoolte Schweregrad wurde als ASP-Vortestwahrscheinlichkeit und die gepoolte Sensitivität und Spezifität zur Berechnung des WV und zur Generierung der Nachtestwahrscheinlichkeit verwendet. A-priori-Hypothesen zur Heterogenität wurden entwickelt und Sensitivitätsanalysen geplant. Es wurden 43 Studien mit 14.116 Patient*innen mit akuter Pankreatitis eingeschlossen: 42 mit BISAP, 30 mit APACHE-II, 27 mit Ranson und 8 mit SIRS. Die gepoolte Vortestwahrscheinlichkeit für ASP lag zwischen 16,6% und 25,3%. Die Nachtestwahrscheinlichkeit für ASP mit positivem/negativem

Score betrug 47%/6% für BISAP, 43%/5% für APACHE-II, 48%/5% für Ranson und 40%/12% für SIRS. In 18 Studien zum Vergleich von BISAP, APACHE-II und Ranson bei 6740 Patient*innen mit einer gepoolten Nachtestwahrscheinlichkeit für ASP von 18,7%, betrug die Nachtestwahrscheinlichkeit bei positivem Score 48% für BISAP, 46% für APACHE-II und 50% für Ranson. Bei negativem Score sank die Nachtestwahrscheinlichkeit auf 7% für BISAP, 6% für Ranson und 5% für APACHE-II. Qualität, Design und Herkunftsland der Studien erklärten nicht die beobachtete hohe Heterogenität.

Die am häufigsten verwendeten Bewertungssysteme zur Vorhersage einer akuten schweren Pankreatitis zeigen sich als ungeeignet und helfen nicht bei der Entscheidungsfindung.

Prof. Dr. G. Capurso, Pancreato-Biliary Endoscopy and Endosonography Division, Pancreas Translational & Clinical Research Center, San Raffaele Scientific Institute IRCCS, Mailand, Italien, E-Mail: capurso.gabriele@hsr.it

DOI: 10.1002/ueg2.12464 ■

Am J Gastroenterol. 2023;118(12):2258–66

Lactated Ringer's use in the first 24 hours of hospitalization is associated with improved outcomes in 999 patients with acute pancreatitis

Lee PJ, Culp S, Kamal A, Paragomi P, Pothoulakis I, Talukdar R, Kochhar R, Goenka MK, Gulla A, Gonzales J, Stevens T, Barbu S, Nawaz H, Gutierrez S, Zarnescu N, Capurso G, Easler J, Triantafyllou K, Ocampo C, de-Madaria E, Wu B, Hart PA, Akshintala VS, Singh VK, Bischof J, Buxbaum J, Pelaez M, Papachristou GI

Eine Volumentherapie mit Ringer-Laktat-Lösung innerhalb der ersten 24 Stunden nach Krankenhausaufnahme ist mit besseren klinischen Langzeitergebnissen bei akuter Pankreatitis assoziiert: Kohortenstudie mit 999 Patient*innen

Kürzlich durchgeführte Pilotstudien bei Patient*innen mit akuter Pankreatitis legen den Schluss nahe, dass eine Infusionstherapie mit Ringer-Laktat-Lösung zu besseren klinischen Ergebnissen führt, als die Infusion von Kochsalzlösung. Die Aussagekraft dieser Studien ist aber durch die jeweils geringe Patientenanzahl eingeschränkt. Im Rahmen dieser Arbeit sollte untersucht werden, ob die Verwendung einer Ringer-Laktat-Lösung bei akuter Pankreatitis die klinischen Ergebnisse verbessert. Hierfür wurde eine multizentrische prospektive Studie durchgeführt. Patient*innen mit der Diagnose einer akuten Pankreatitis wurden direkt nach Aufnahme prospektiv an 22 internationalen Zentren zwischen 2015 und 2018 eingeschlossen. Demografische Faktoren, die Art der Volumentherapie und Daten zum Schweregrad der akuten Pankreatitis wurden standardisiert prospektiv erfasst, um Assoziationen zwischen der verwendeten Flüssigkeitstherapie innerhalb der ersten 24 Stunden und dem Auftreten einer mittelschweren oder schweren akuten Pankreatitis herzustellen. Es konnten Daten von 999 Patient*innen ausgewertet werden (mittleres Alter 51 Jahre; 52% Frauen; mittelschwere bis schwere akute Pankreatitis 24%). Die Ergebnisse wurden nach Region

des Einschlusses, Ätiologie der Pankreatitis und das verabreichte Flüssigkeitsvolumen angepasst. Die Verwendung einer Ringer-Laktat-Lösung während der ersten 24 Stunden nach stationärer Aufnahme war im Vergleich zu einer Infusionstherapie mit Kochsalzlösung mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit für die Entstehung einer mittelschweren oder schweren akuten Pankreatitis assoziiert (angepasste Odds-Ratio = 0,52; p = 0,014). Ähnliche Ergebnisse zeigten sich in einer Sensitivitätsanalyse, bei der ein Organversagen bei Aufnahme, die Ätiologie der Pankreatitis und ein exzessives Flüssigkeitsvolumen berücksichtigt wurden.

Die Ergebnisse dieser prospektiven multizentrischen Kohortenstudie mit 999 Patient*innen belegen, dass eine Flüssigkeitssubstitution mit Ringer-Laktat-Lösung innerhalb der ersten 24 Stunden im Vergleich zu herkömmlicher Kochsalzlösung zu einem signifikant besseren Verlauf der akuten Pankreatitis beiträgt. Größere randomisierte klinische Therapiestudien werden allerdings benötigt, um diese Ergebnisse zu bestätigen.

G.I. Papachristou, M.D., Ph.D., Professor of Internal Medicine, Division of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Ohio State University, Columbus, OH, USA, E-Mail: georgios.papachristou@osumc.edu

DOI: 10.14309/ajg.0000000000002391 ■

Gastroenterology. 2023;165(6):1547-57.e4

Multistate model of the natural history of inflammatory pancreatic diseases: A nationwide population-based cohort study

Cook ME, Bruun NH, Davidsen L, Drewes AM, Olesen SS

Multistate-Modell zur natürlichen Historie von entzündlichen Bauchspeicheldrüsenerkrankungen: eine nationale populationsbasierte Kohortenstudie

Um die notwendigen Anforderungen und Interventionen eines Gesundheitssystems zu planen, ist es von entscheidender Bedeutung, die natürliche Historie entzündlicher Bauchspeicheldrüsenerkrankungen zu verstehen. Ziel dieser Studie war es, die Verläufe entzündlicher Bauchspeicheldrüsenerkrankungen und deren Assoziation mit einem Pankreaskarzinom in einem bevölkerungsbasierten Umfeld zu quantifizieren. Es wurden nationale Gesundheitsregister verwendet, um alle dänischen Einwohner*innen (≥ 18 Jahre) im Zeitraum von 2000 bis 2018 mit dem Auftreten einer akuten Pankreatitis (AP), einer rezidivierenden akuten Pankreatitis (RAP), einer chronischen Pankreatitis (CP) und einem Pankreaskarzinom zu identifizieren. Die Autor*innen verwendeten ein Multistate-Modell, um Übergänge von einem gesunden Status über Zwischenstufen einer akuten Bauchspeicheldrüsenerkrankung (AP und RAP) zu chronischen Zuständen (CP und Pankreaskarzinom) und letztendlich zum Tod zu untersuchen. Die Ergebnisse wurden als Übergangsinzidenzraten pro 1000 Personenjahre mit 95%-Konfidenzintervallen (CIs) angegeben. Es wurden 4.663.864 Personen eingeschlossen (Durchschnittsalter 46 Jahre; 51% Frauen). Während einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 16,8 Jahren wurde bei 31.396 Personen eine AP, bei 5546 eine RAP, bei 8898 eine CP und bei 18.182 ein Pankreaskarzinom diagnos-

tiziert. Die kumulative Inzidenz für Pankreatitis (akut und chronisch) während des Studienzeitraums betrug 0,80% (95% CI: 0,79–0,80%). Die Übergangsinzidenzraten zur CP betragen 12,1 (95% CI: 8,1–18,1) ausgehend von einer AP, 46,8 (95% CI: 31,6–69,3) ausgehend von einer RAP und 0,07 (95% CI: 0,04–0,13) ausgehend von einem gesunden Zustand. Ähnliche Muster wurden bei Übergängen zum Pankreaskarzinom beobachtet. Die meisten Patient*innen, bei denen eine CP (64,2%) und ein Pankreaskarzinom (96,4%) diagnostiziert wurden, gingen direkt von einem gesunden Status aus. Von den Patient*innen mit Pankreatitis starben 41,0% (95% CI: 40,5–41,5%) während der Nachbeobachtung.

Die Studienergebnisse zeigten ein erhöhtes Risiko für eine chronische Pankreatitis (CP) und ein Pankreaskarzinom bei Patient*innen mit akuter Pankreatitis in der Vorgeschichte. Allerdings gehen die meisten Patient*innen mit CP und Pankreaskarzinom direkt von einem gesunden Status in die Erkrankung über.

Prof. Dr. Dr. S.S. Olesen, Center for Pancreatic Diseases, Department of Gastroenterology and Hepatology, Aalborg University Hospital, Aalborg, Dänemark, E-Mail: soso@rn.dk

DOI: 10.1053/j.gastro.2023.08.042 ■

Lancet Gastroenterol Hepatol. 2024;9(1):22-33

Upfront endoscopic necrosectomy or step-up endoscopic approach for infected necrotizing pancreatitis (DESTIN): A single-blinded, multicenter, randomized trial

Bang JY, Lakhtakia S, Thakkar S, Buxbaum JL, Waxman I, Sutton B, Memon SF, Singh S, Basha J, Singh A, Navaneethan U, Hawes RH, Wilcox CM, Varadarajulu SM; United States Pancreatic Disease Study Group

Upfront-endoskopische Nekrosektomie oder Step-up-endoskopischer Ansatz bei infizierter nekrotisierender Pankreatitis (DESTIN): eine einfach verblindete, multizentrische, randomisierte Studie

Obwohl der bevorzugte Behandlungsansatz für Patient*innen mit infizierter nekrotisierender Pankreatitis die endoskopische transluminale Stentimplantation gefolgt von einer endoskopischen Nekrosektomie als Intensivbehandlung ist, wenn keine klinische Besserung eintritt, ist doch der optimale Zeitpunkt der Nekrosektomie unklar. In dieser Studie wurde das Outcome zwischen der Durchführung einer Nekrosektomie direkt bei der Indexintervention und einer späteren Nekrosektomie nach initialer Punktion (Step-up) bei Patient*innen mit infizierter nekrotisierender Pankreatitis verglichen. Diese einfach verblindete, multizentrische, randomisierte Studie (DESTIN) wurde in 6 Krankenhäusern der Tertiärversorgung (5 Krankenhäuser in den USA und 1 Krankenhaus in Indien) durchgeführt. Patient*innen (Alter ≥ 18 Jahre) mit bestätigter oder vermuteter infizierter nekrotisierender Pankreatitis mit einem Nekroseausmaß von mindestens 33%, die für eine endoskopische ultraschallgeführte Drainage geeignet waren, wurden in die Studie eingeschlossen. Mithilfe einer computer-generierten permutierten Blockrandomisierung (Block-

größe 4) wurden geeignete Patient*innen nach dem Zufallsprinzip (1:1) entweder einer direkten oder einer verzögerten Nekrosektomie zugeteilt. Endoskopiker*innen waren nicht an die Behandlungszuteilung gebunden, Teilnehmer*innen, Forschungscoordinator*innen und der Statistiker/die Statistikerin jedoch schon. Zur Drainage wurden in beiden Gruppen Lumen-apposing Metallstents (20 mm Durchmesser; 10 mm Sattellänge) verwendet. In der Upfront-Gruppe wurde unmittelbar nach der Stentimplantation in derselben Behandlungssitzung eine direkte Nekrosektomie durchgeführt. In der Step-up-Gruppe wurde bei einer nachfolgenden Behandlungssitzung eine Nekrosektomie oder eine zusätzliche Drainage durchgeführt, wenn keine klinische Besserung eintrat (d.h. Auflösung aller Kriterien eines Systemic Inflammatory Response Syndrome [SIRS] oder einer Sepsis oder einer oder mehrerer Organdysfunktionen und mindestens 25% Größenabnahme der Walled-off-Nekrose) innerhalb von 72 Stunden nach der Stentimplantation. Der primäre Endpunkt war die Anzahl der Interventionen pro Patient*in bis zum Behandlungserfolg von der Indexintervention bis zum 6-monatigen Follow-up. Dieser wurde als Symptomlinderung in Verbindung mit der Resorption der Läsionen in der Computertomografie definiert. Zu den erneuten Eingriffen gehörten alle endoskopischen oder radiologischen Eingriffe zur Nekrosektomie oder zusätzliche Drainage nach dem Indexeingriff, mit Ausnahme der Nachuntersuchung nach 4 Wochen zur Stententfernung. Alle Endpunkte und Sicherheitsaspekte wurden nach Intention-to-Treat analysiert. Zwischen dem 27. November 2019 und dem 26. Oktober 2022 wurden 183 Patient*innen gescreent, und 70 Patient*innen (24 Frauen [34%] und 46 Männer [66%]) wurden nach dem Zufallsprinzip der Upfront-Nekrosektomie (n = 37) oder der verzögerten Nekrosektomie (n = 33) zugeteilt und in die Intention-to-Treat-Population aufgenommen. Zum Zeitpunkt der Indexintervention hatten 7 der 70 Patient*innen (10%) ein Organversagen und 64 Patient*innen (91%) eine Walled-off-Nekrose. Die mediane Anzahl erneuter Eingriffe war bei der Upfront-Nekrosektomie (1 [Interquartilenabstand {IQR}, 0–1]) signifikant niedriger als beim Step-up-Ansatz (2 [IQR, 1–4], Differenz -1 [95% Konfidenzintervall {CI}: -2–0]; p = 0,0027). Die Mortalität unterschied sich nicht zwischen den Gruppen (0 Patient*innen in der Upfront-Nekrosektomie-Gruppe vs. 2 [6%] in der Step-up-Gruppe, Unterschied -6,1 Prozentpunkte [95% CI: -16,5–4,5]; p = 0,22), noch traten insgesamt krankheitsbedingte unerwünschte Ereignisse auf (12 Patient*innen [32%] in der Upfront-Nekrosektomie-Gruppe vs. 16 Patient*innen [48%] in der Step-up-Gruppe, Differenz -16,1 Prozentpunkte [95% CI: -37,4–7,0]; p = 0,17), noch verfahrensbedingte unerwünschte Ereignisse (4 Patient*innen [11%] in der Upfront-Nekrosektomie-Gruppe vs. 8 Patient*innen [24%] in der Step-up-Gruppe, Differenz -13,4 Prozentpunkte [95% CI: -30,8–5,0]; p = 0,14).

Bei kreislaufstabilen Patient*innen mit infizierter nekrotisierender Pankreatitis und Walled-off-Nekrosen könnte der Ansatz der direkten Nekrosektomie die Anzahl der für einen Behandlungserfolg erforderlichen erneuten Interventionen im Vergleich zur verzögerten Nekrosektomie im Rahmen des Step-ups reduzieren, ohne das Risiko für Nebenwirkungen zu erhöhen.

S.M. Varadarajulu, M.D., Professor of Medicine, Digestive Health Institute, Orlando Health, Orlando, FL, USA, E-Mail: svaradarajulu@yahoo.com

DOI: 10.1016/s2468-1253(23)00331-x ■

Pankreastumoren

Gastroenterology. 2023;165(4):1016–24.e5

Surveillance for presumed BD-IPMN of the pancreas: Stability, size, and age identify targets for discontinuation

Marchegiani G, Pollini T, Burelli A, Han Y, Jung HS, Kwon W, Rocha Castellanos DM, Crippa S, Belfiori G, Arcidiacono PG, Capurso G, Apadula L, Zaccari P, Noia JL, Gorris M, Busch O, Ponweera A, Mann K, Demir IE, Phillip V, Ahmad N, Hackert T, Heckler M, Lennon AM, Afghani E, Vallicella D, Dall'Olio T, Nepi A, Vollmer CM, Friess H, Ghaneh P, Besselink M, Falconi M, Bassi C, Goh BKP, Jang JY, Fernández-Del Castillo C, Salvia R

Nachsorge von vermuteten Seitengang-IPMN des Pankreas: Größenkonstanz, Durchmesser und Alter sind mögliche Parameter, um die Beendigung weiterer Kontrolluntersuchungen zu steuern

Derzeit werden allen Patient*innen mit intraduktalen papillären muzinösen Neoplasien des Pankreas vom Seitengangtyp (BD-IPMN) zeitlich unbegrenzt Kontrolluntersuchungen angeboten, was zu signifikanten Kosten und fraglichem Nutzen im Hinblick auf die Tumörprävention führt. Im Rahmen dieser Studie sollten Faktoren identifiziert werden, bei deren Vorliegen bei Patient*innen mit BD-IPMN das Risiko für Pankreaskarzinome mit dem einer altersangepassten Kontrollpopulation vergleichbar ist und daher eine Beendigung der Vorsorgeuntersuchungen rechtfertigt. Hierfür wurde eine multizentrische internationale Studie an Patient*innen mit BD-IPMN ohne sogenannte „worrisome features“ oder Hochrisikostigmata bei Diagnosestellung durchgeführt, die Verlaufskontrollen erhielten. Risikogruppen für Pankreaskarzinome wurden in Bezug auf die Größe der zystischen Veränderungen und die Größenkonstanz über mindestens 5 Jahre erstellt und mit dem Risiko altersangepasster Kontrollpersonen durch Bestimmung standardisierter Inzidenzraten (SIR) für Pankreaskarzinome verglichen. Von 3844 Patient*innen mit vermuteter BD-IPMN entwickelten nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 53 Monaten (Interquartilenabstand 53) 775 (20,2%) „worrisome features“ und 68 (1,8%) Hochrisikostigmata. 164 Patient*innen (4,3%) erhielten eine Operation. In der gesamten Kohorte blieb der Befund bei 1617 Patient*innen (42%) über einen Zeitraum von mindestens 5 Jahren stabil und diese entwickelten keine „worrisome features“ oder Hochrisikostigmata. Bei Patient*innen im Alter von ≥ 75 Jahren betrug die SIR für Pankreaskarzinome 1,12 (95% Konfidenzintervall [CI]: 0,23–3,39) und bei Patient*innen im Alter von ≥ 65 Jahren mit stabilen zystischen Läsionen < 15 mm im Durchmesser nach 5 Jahren 0,95 (95% CI: 0,11–3,42). Die Gesamtmortalität von Patient*innen, die innerhalb von 5 Jahren keine „worrisome features“ oder Hochrisikostigmata entwickelt hatten, betrug 4,9% (n = 79) und die krankheitsspezifische Mortalität 0,3% (n = 5).

Die Ergebnisse dieser großen Kohortenstudie belegen, dass das Risiko für die Entstehung von Pankreaskarzinomen bei Vorliegen von intraduktalen papillären muzinösen Neoplasien des Pankreas vom Seitengangtyp

ohne „worrisome features“ oder Hochrisikostigmata nach einer Beobachtungszeit von 5 Jahren vergleichbar mit dem der Normalbevölkerung ist und von der Zystengröße und dem Alter abhängt. Eine Beendigung der Kontrolluntersuchungen könnte nach einer 5-jährigen Befundkonstanz bei Patient*innen im Alter von ≥ 75 Jahren und Zysten < 30 mm sowie bei Patient*innen im Alter von ≥ 65 Jahren und Zysten ≤ 15 mm gerechtfertigt sein.

Prof. Dr. R. Salvia, Department of General and Pancreatic Surgery, The Pancreas Institute, Verona University Hospital, Verona, Italien, E-Mail: roberto.salvia@univr.it

DOI: 10.1053/j.gastro.2023.06.022 ■

Lancet. 2023;402(10409):1272-81

NALIRIFOX versus nab-paclitaxel and gemcitabine in treatment-naive patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (NAPOLI 3): A randomized, open-label, phase 3 trial

Wainberg ZA, Melisi D, Macarulla T, Pazo Cid R, Chandana SR, De La Fouchardière C, Dean A, Kiss I, Lee WJ, Goetze TO, Van Cutsem E, Paulson AS, Bekaii-Saab T, Pant S, Hubner RA, Xiao Z, Chen H, Benzaghoul F, O'Reilly EM

NALIRIFOX versus nab-Paclitaxel und Gemcitabin zur Erstlinientherapie von Patient*innen mit metastasiertem Adenokarzinom des Pankreas: eine randomisierte offene Phase-III-Studie (NAPOLI 3)

Duktale Adenokarzinome des Pankreas gehören zu den am häufigsten tödlich verlaufenden Krebserkrankungen, da die Therapiemöglichkeiten bisher stark eingeschränkt sind. Im Rahmen der NAPOLI-3-Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit einer Therapie mit NALIRIFOX mit der von nab-Paclitaxel und Gemcitabin als Erstlinientherapie bei metastasierten duktalem Adenokarzinomen des Pankreas (metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma, mPDAC) verglichen. Hierfür wurde eine randomisierte offene Phase-III-Studie an 187 Zentren in 18 Ländern weltweit durchgeführt. Patient*innen mit mPDAC und einem Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Performance-Status von 0 oder 1 wurden im Verhältnis 1:1 für eine Behandlung mit NALIRIFOX (liposomales Irinotecan [50 mg/m²], Oxaliplatin [60 mg/m²], Leucovorin [400 mg/m²] und 5-Fluoruracil [2400 mg/m²] in sequenzieller Verabreichung als Infusion über 46 Stunden) an den Tagen 1 und 15 eines 28-tägigen Therapiezyklus oder 125 mg/m² nab-Paclitaxel und 1000 mg/m² Gemcitabin an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-tägigen Therapiezyklus randomisiert. Die Randomisierung erfolgte unter Berücksichtigung der geografischen Region, des ECOG-Performance-Status und des Vorliegens von Lebermetastasen. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben in der Intention-to-Treat-Auswertung. Die Therapie-sicherheit wurde von allen behandelten Patient*innen ausgewertet. Zwischen Februar 2020 und August 2021 wurden 770 Patient*innen randomisiert (NALIRIFOX: 383; nab-Paclitaxel und Gemcitabin: 387). Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 16,1 Monate (Interquartilenabstand, 13,4-19,1). Das mediane Überleben betrug unter NALIRIFOX 11,1 Monate (95% Konfidenzintervall

[CI]: 10,0-12,1) und unter nab-Paclitaxel und Gemcitabin 9,2 Monate (95% CI: 8,3-10,6; Hazard-Ratio [HR] = 0,83; 95% CI: 0,70-0,99; p = 0,036). Therapieassoziierte Nebenwirkungen mit einem Schweregrad von ≥ 3 traten bei 322 von 370 Patient*innen (87%) unter NALIRIFOX bzw. bei 326 von 379 Patient*innen (86%) unter nab-Paclitaxel und Gemcitabin auf. Therapieassoziierte Todesfälle traten bei 6 Patient*innen unter NALIRIFOX bzw. bei 8 Patient*innen unter nab-Paclitaxel und Gemcitabin (jeweils 2%) auf.

Die Ergebnisse dieser Phase-III-Studie an Patient*innen mit metastasiertem duktalem Adenokarzinom des Pankreas belegen, dass eine Behandlung nach dem NALIRIFOX-Protokoll eine wirksame Behandlung mit gutem Potenzial zur Erstlinientherapie darstellt.

Z.A. Wainberg, M.D., Professor of Medicine, David Geffen School of Medicine, University of California Los Angeles, Los Angeles, CA, USA, E-Mail: zwainberg@mednet.ucla.edu

DOI: 10.1016/s0140-6736(23)01366-1 ■

United European Gastroenterol J. 2023;11(7):601-11

The additive value of CA19.9 monitoring in a pancreatic cyst surveillance program

Levink IJM, Jaarsma SC, Koopmann BDM, van Riet PA, Overbeek KA, Meziani J, Sprij MLJA, Casadei R, Ingaldi C, Polkowski M, Engels MML, van der Waaij LA, Carrara S, Pando E, Vornhülz M, Honkoop P, Schoon EJ, Laukkarinen J, Bergmann JF, Rossi G, van Vilsteren FGI, van Berkel AM, Tabone T, Schwartz MP, Tan ACITL, van Hooft JE, Quispel R, van Soest E, Czacko L, Bruno MJ, Cahen DL; PACYFIC-registry work group

Der additive Wert der CA 19-9-Überwachung in einem Pankreaszysten-Überwachungsprogramm

Die Überwachung von Pankreaszysten konzentriert sich auf die Erkennung (meist morphologischer) Merkmale, die eine Operation rechtfertigen. Europäische Leitlinien betrachten erhöhte CA 19-9-Werte als relative Indikation für eine Operation. Ziel dieser Studie war es, die Rolle der CA 19-9-Überwachung für die Früherkennung und Behandlung von Zysten in einer zu überwachenden Population zu bewerten. Das PACYFIC-Register soll den Nutzen einer Pankreaszysten-Überwachung, die nach Ermessen des behandelnden Arztes/der behandelnden Ärztin durchgeführt wird, anhand gemeinsamer prospektiver Daten untersuchen. Es wurden Teilnehmer*innen eingeschlossen, bei denen mindestens 1 Serum-CA 19-9-Wert über eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 12 Monaten ermittelt wurde. Von 1865 PACYFIC-Teilnehmer*innen erfüllten 685 die Einschlusskriterien für diese Studie (Durchschnittsalter 67 Jahre [Standardabweichung 10]; 61% Frauen). Während einer medianen Nachbeobachtungszeit von 25 Monaten (Interquartilenabstand [IQR], 24; 1966 Besuche) entwickelten 29 Teilnehmer*innen eine hochgradige Dysplasie (HGD) oder ein Pankreaskarzinom. Zu Studienbeginn lagen die CA 19-9-Werte zwischen 1 und 591 kU/l (Median 10 kU/l [IQR, 14]) und waren bei 64 Teilnehmer*innen (9%) erhöht (≥ 37 kU/l). Bei 191 von 1966 Besuchen (10%)

wurde ein erhöhter CA 19-9-Wert festgestellt; diese Besuche führten häufiger zu einer intensivierten Nachuntersuchung (42%) als jene ohne erhöhten CA 19-9-Wert (27%; $p < 0,001$). Ein erhöhter CA 19-9-Wert war bei 5 Teilnehmer*innen mit einer gutartigen Erkrankung (10%) der einzige Grund für eine Operation. Der CA 19-9-Ausgangswert war (als kontinuierliche oder dichotome Variable bei einem Schwellenwert von 37 kU/l) nicht unabhängig mit der Entwicklung einer HGD oder eines Pankreaskarzinoms assoziiert, während es ein CA 19-9-Wert von ≥ 133 kU/l war (Hazard-Ratio = 3,8, 95% Konfidenzintervall: 1,1-13; $p = 0,03$).

In dieser Kohorte zur Überwachung von Pankreaszysten verursachte die CA 19-9-Überwachung erhebliche Schäden durch die Verkürzung der Überwachungsintervalle (und die Durchführung unnötiger Operationen). Der aktuelle CA 19-9-Grenzwert war nicht prädiktiv für eine hochgradige Dysplasie und ein Pankreaskarzinom, wohingegen ein höherer Grenzwert die falsch-positiven Werte verringern könnte. Die Rolle der

CA 19-9-Überwachung sollte vor der Einführung in Überwachungsprogrammen und Leitlinien kritisch bewertet werden.

I.J.M. Levink, Department of Gastroenterology and Hepatology, Erasmus Medical Center, Rotterdam, Niederlande, E-Mail: i.levink@erasmusmc.nl

DOI: 10.1002/ueg2.12422 ■



FALK-MEDIATHEK

Hier finden Sie Videos zu verschiedenen Bereichen
der Gastroenterologie und Hepatologie:

www.falkfoundation.org/de/videos/





LEBER UND GALLENWEGE

HBV

Hepatology. 2023;78(5):1558–68

Antiviral therapy substantially reduces HCC risk in patients with chronic hepatitis B infection in the indeterminate phase

Huang DQ, Tran A, Yeh ML, Yasuda S, Tsai PC, Huang CF, Dai CY, Ogawa E, Ishigami M, Ito T, Kozuka R, Enomoto M, Suzuki T, Yoshimaru Y, Preda CM, Marin RI, Sandra I, Tran S, Quek SXZ, Khine HHTW, Itokawa N, Atsukawa M, Uojima H, Watanabe T, Takahashi H, Inoue K, Maeda M, Hoang JK, Trinh L, Barnett S, Cheung R, Lim SG, Trinh HN, Chuang WL, Tanaka Y, Toyoda H, Yu ML, Nguyen MH

Eine antivirale Therapie reduziert das Risiko ein hepatozelluläres Karzinom zu entwickeln bei Patient*innen mit chronischer Hepatitis-B-Infektion in der undefinierten Krankheitsphase erheblich

Das Risiko, im Rahmen einer chronischen Hepatitis B (CHB) ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) zu entwickeln, ist in der undefinierten Phase höher als in der inaktiven Phase. Es ist jedoch unklar, ob eine antivirale Therapie das HCC-Risiko in dieser Population verringert. Ziel dieser Studie war es, den Zusammenhang zwischen antiviraler Therapie und HCC-Risiko in der undefinierten Phase zu bewerten. Dazu wurden 855 erwachsene, therapienaive Patient*innen (59% Männer) mit CHB ohne fortgeschrittene Fibrose in der undefinierten Phase an 14 Zentren (USA, Europa und Asien) untersucht. Die inverse Wahrscheinlichkeit der Behandlungsgewichtung (inverse probability of treatment weighting, IPTW) wurde verwendet, um die behandelte (n = 405) und die unbehandelte (n = 450) Gruppe auszugleichen. Der primäre Endpunkt war die HCC-Entwicklung. Das Durchschnittsalter betrug 46 ± 13 Jahre, die mittlere Alaninaminotransferase betrug 38 U/l (Interquartilenabstand, 24–52), die mittlere HBV-DNA betrug $4,5 \pm 2,1 \log_{10}$ IU/ml, und 20% waren HBeAg-positiv. Die beiden Gruppen waren nach der IPTW ähnlich. Nach der IPTW (n = 819) betrug die kumulative HCC-Inzidenz über 5, 10 und 15 Jahre 3%, 4% und 9% bei den behandelten Patient*innen (n = 394) gegenüber 3%, 15% und 19% bei den unbehandelten Patient*innen (n = 425) ($p = 0,02$), mit konsistenten Ergebnissen in Subgruppenanalysen für Alter > 35 Jahre, Geschlecht, HBeAg-Positivität, HBV-DNA > 1000 IU/ml und Alaninaminotransferase < obere Normgrenze. In der multivariablen Cox-proportionalen Hazards-Analyse, angepasst an Alter, Geschlecht, HBeAg-Status, HBV-DNA, Alaninaminotransferase, Diabetes und Blutplättchen, blieb die antivirale Therapie ein unabhängiger Prädiktor für ein verringertes HCC-Risiko (ange-

passte Hazard-Ratio = 0,3; 95% Konfidenzintervall: 0,1–0,6; $p = 0,001$).

Eine antivirale Therapie reduziert das Risiko ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) zu entwickeln bei Patient*innen mit chronischer Hepatitis B (CHB) in der undefinierten Krankheitsphase um 70%. Diese Daten haben wichtige Auswirkungen auf die mögliche Erweiterung der CHB-Behandlungskriterien.

M.H. Nguyen, M.D., Professor of Medicine, Department of Medicine, Division of Gastroenterology and Hepatology, Stanford University Medical Center, Palo Alto, CA, USA, E-Mail: mindiehn@stanford.edu

DOI: 10.1097/hep.0000000000000459 ■

Gut. 2024;73(1):166–74

Three double-dose reinforced hepatitis B revaccination scheme for patients with cirrhosis unresponsive to the standard regimen: An open-label randomized clinical trial

Giráldez-Gallego Á, del Pilar Rodríguez-Seguel E, Valencia-Martín R, Morillo-García Á, Salamanca-Rivera C, Ruiz-Pérez R, Cuaresma-Duque M, Rosso-Fernández C, Ferrer-Ríos MT, Sousa-Martín JM, Praena-Fernández JM, Desongles-Corrales T, Rodríguez-Pérez A, Camino-Durán F, Gasch-Illescas A, Ampuero-Herrojo J, Pascasio-Acevedo JM

Drei doppelt dosierte verstärkte Hepatitis-B-Auffrischungsimpfungen für Patient*innen mit Leberzirrhose, die nicht auf das Standard-schema ansprechen: eine offene, randomisierte klinische Studie

Ziel dieser Studie war es, die Ansprechraten zwischen 2 verschiedenen Hepatitis-B-Virus-Impfschemata für Patient*innen mit Leberzirrhose zu vergleichen, die auf die ersten 3 40- μ g-Dosen (Monat 0-1-2) nicht ansprechen, und Faktoren zu identifizieren, die mit dem endgültigen Ansprechen assoziiert sind. Insgesamt 120 Patient*innen mit Leberzirrhose (72,5% dekompensiert) wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten im 6. Monat eine einzelne 40- μ g-Auffrischungsimpfung (klassischer Arm) im Vergleich zu einer zusätzlichen Runde von 3 neuen 40- μ g-Dosen, die in monatlichen Abständen verabreicht wurden (experimenteller Arm). Der primäre Endpunkt war die Rate der anti-HBs-Titer ≥ 10 mIU/ml nach der Impfung. Die Wirksamkeit laut Intention-to-Treat-Analyse war im experimentellen Arm (46,7%) höher als im klassischen Arm (25%; Odds-Ratio [OR] = 2,63; $p = 0,013$). Der experimentelle Arm erhöhte die Ansprechraten im Vergleich zum klassischen Arm bei Child-A-Patient*innen von 31% auf 68% (OR = 4,72; $p = 0,007$), bei Patient*innen mit einem Model for End-stage Liver Disease (MELD)-Score < 15 von 24,4% auf 50% (OR = 3,09; $p = 0,012$) und bei Patient*innen mit MELD-Na < 15 von 24,4% auf 53,8% (OR = 3,62; $p = 0,007$). Patient*innen mit einer weiter fortgeschrittenen Lebererkrankung profitierten nicht von der verstärkten Dosierung. Beide Impfschemata zeigten ähnliche Sicherheitsprofile. Die multivariable Analyse zeigte, dass das experimentelle Impfschema mit dem Ansprechen unabhängig assoziiert war, wenn es über 3 logistische

Regressionsmodelle angepasst wurde, die einen äquivalenten Schweregrad der Zirrhose anzeigten.

Bei Patient*innen mit Leberzirrhose erzielte die Hepatitis-B-Wiederholungsimpfung von Non-Respondern auf die ersten 3 Dosiszyklen mit 3 zusätzlichen 40-µg-Dosen deutlich bessere Ansprechraten als mit einer isolierten 40-µg-Auffrischungsdosis.

Dr. Á. Giráldez-Gallego, Hepatology, Virgen del Rocio University Hospital, Sevilla, Spanien,
E-Mail: giraldezg@hotmail.com

DOI: 10.1136/gutjnl-2022-328222 ■

HCV

Dig Liver Dis. 2023;55(11):1472-9

Dynamics of liver stiffness predicts complications in patients with HCV-related cirrhosis treated with direct-acting antivirals

Nicoletti A, Ainora ME, Cintoni M, Garcovich M, Funaro B, Pecere S, De Siena M, Santopaolo F, Ponziani FR, Riccardi L, Grieco A, Pompili M, Gasbarrini A, Zocco MA

Die Dynamik der Lebersteifigkeit lässt auf Komplikationen bei Patient*innen mit HCV-bedingter Zirrhose schließen, die mit direkt antiviral wirksamen Medikamenten behandelt werden

Direkt antiviral wirksame Medikamente (direct acting antivirals, DAAs) sind wirksam bei der Reduzierung entzündlicher und fibrotischer Marker bei Patient*innen mit chronischer Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion und zur Vorbeugung leberbedingter Komplikationen. Die zweidimensionale Scherwellenelastografie (2D-SWE) ist eine etablierte Methode zur Beurteilung von Leberfibrose. In dieser Studie sollten die Veränderungen der Lebersteifigkeit (LS) bei Patient*innen mit HCV-Zirrhose, die sich einer DAA-Therapie unterziehen, bewertet werden und nicht-invasive Parameter identifiziert werden, die das Auftreten leberbezogener Ereignisse vorhersagen. Hierzu wurden 229 Patient*innen eingeschlossen, die zwischen Januar 2015 und Oktober 2018 DAAs erhielten. Ultraschallparameter und Labordaten wurden vor der Behandlung und 24 (T1) und 48 (T2) Wochen nach Ende der Behandlung analysiert. Die Patient*innen wurden alle 6 Monate nachuntersucht, um die Entwicklung von hepatozellulären Karzinomen (HCC) und anderen Leberkomplikationen zu beurteilen. Mithilfe der multiplen Cox-Regressionsanalyse wurden Parameter ermittelt, die mit der Entwicklung von Komplikationen verbunden sind. Ein Model for End-stage Liver Disease (MELD)-Score (Hazard-Ratio [HR] = 1,16; 95% Konfidenzintervall [CI]: 1,01-1,33; p = 0,026) und eine Veränderung der LS zu T2 (1-Jahres-Delta-LS) < 20% (HR = 2,98; 95% CI: 1,01-8,1; p = 0,03) waren unabhängig voneinander mit einem Risiko, ein HCC zu entwickeln, verbunden. Eine 1-Jahres-Delta-LS < 20% war unabhängig mit der Entwicklung von Aszites verbunden (HR = 5,08; 95% CI: 1,03-25,14; p = 0,04).

Dynamische Veränderungen der mittels zweidimensionaler Scherwellenelastografie gemessenen Lebersteifigkeit nach direkt antiviral wirksamer Therapie einer chronischen Hepatitis-C-Virusinfektion können ein nützliches Instrument zur Identifizierung von Patient*innen sein, bei denen ein erhöhtes Risiko für Leberkomplikationen besteht.

Dr. M.A. Zocco, Fondazione Policlinico Universitario "A. Gemelli" IRCCS - Università Cattolica del Sacro Cuore, Rom, Italien,
E-Mail: mariaassunta.zocco@unicatt.it

DOI: 10.1016/j.dld.2023.04.018 ■

MASH/MASLD*

* Im Juni 2023 wurde eine neue internationale Nomenklatur für Fettlebererkrankungen von dem multi-society Delphi Panel eingeführt. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH) wurde in metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH) umbenannt, während non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) umbenannt wurde. In dieser Publikation behalten wir noch die alte Nomenklatur bei, bis eine offizielle deutsche Übersetzung für die neuen Begrifflichkeiten veröffentlicht wird.

N Engl J Med. 2023;389(11):998-1008

Randomized, controlled trial of the FGF21 analogue pegozafermin in NASH

Loomba R, Sanyal AJ, Kowdley KV, Bhatt DL, Alkhoury N, Frias JP, Bedossa P, Harrison SA, Lazas D, Barish R, Gottwald MD, Feng S, Agollah GD, Hartsfield CL, Mansbach H, Margalit M, Abdelmalek MF

Randomisierte, kontrollierte Studie mit dem FGF21-Analogen Pegozafermin bei NASH

Pegozafermin ist ein lang wirksames glykopegyliertes (mit ortsspezifischen Glykosyltransferasen pegyliertes) Analogon des Fibroblasten-Wachstumsfaktors 21 (fibroblast growth factor 21, FGF21), das sich in der Entwicklung zur Behandlung der nicht-alkoholischen Steatohepatitis (NASH) und schweren Hypertriglyzeridämie befindet. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Pegozafermin bei Patient*innen mit durch Biopsie nachgewiesener nicht-zirrhotoser NASH sind nicht ausreichend belegt. In dieser multizentrischen, doppelblinden, 24-wöchigen, randomisierten, placebokontrollierten Phase-IIb-Studie wurden Patient*innen mit biopsiebestätigter NASH und Fibrose im Stadium F2 oder F3 (mittelschwer oder schwer) randomisiert und erhielten eine subkutane Gabe von Pegozafermin in einer Dosis von 15 mg oder 30 mg wöchentlich oder 44 mg einmal alle 2 Wochen oder Placebo wöchentlich oder alle 2 Wochen. Die beiden primären Endpunkte waren eine Verbesserung der Fibrose (definiert als Verringerung um ≥ 1 Stadium auf einer Skala von 0 bis 4, wobei höhere Stadien einen größeren Schweregrad anzeigen), ohne Verschlechterung der NASH nach 24 Wochen und eine

Auflösung der NASH ohne Verschlechterung der Fibrose nach 24 Wochen. Auch die Sicherheit wurde bewertet. Von den 222 Patient*innen, die randomisiert wurden, erhielten 219 Pegozafermin oder Placebo. Der Prozentsatz der Patient*innen, die die Kriterien für eine Verbesserung der Fibrose erfüllten, betrug 7% in der gepoolten Placebogruppe, 22% in der 15-mg-Pegozafermin-Gruppe (Unterschied gegenüber Placebo: 14 Prozentpunkte; 95% Konfidenzintervall [CI]: -9-38), 26% in der 30-mg-Pegozafermin-Gruppe (Unterschied: 19 Prozentpunkte; 95% CI: 5-32; $p = 0,009$) und 27% in der 44-mg-Pegozafermin-Gruppe (Unterschied: 20 Prozentpunkte; 95% CI: 5-35; $p = 0,008$). Der Prozentsatz der Patient*innen, die die Kriterien für eine NASH-Auflösung erfüllten, betrug 2% in der Placebogruppe, 37% in der 15-mg-Pegozafermin-Gruppe (Unterschied gegenüber Placebo: 35 Prozentpunkte; 95% CI: 10-59), 23% in der 30-mg-Pegozafermin-Gruppe (Unterschied: 21 Prozentpunkte; 95% CI: 9-33) und 26% in der 44-mg-Pegozafermin-Gruppe (Unterschied: 24 Prozentpunkte; 95% CI: 10-37). Die häufigsten unerwünschten Ereignisse im Zusammenhang mit der Pegozafermin-Therapie waren Übelkeit und Durchfall.

In dieser Phase-IIb-Studie führte die Behandlung mit Pegozafermin zur Verbesserung der Fibrose. Diese Ergebnisse unterstützen die Weiterentwicklung von Pegozafermin in die Entwicklungsphase III.

R. Loomba, M.D., Professor of Medicine, NAFLD Research Center, Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine, University of California, San Diego, La Jolla, CA, USA, E-Mail: roloomba@health.ucsd.edu

DOI: 10.1056/nejmoa2304286 ■

Clin Gastroenterol Hepatol. 2023;21(13):3346-55.e19

Risk of severe infection in patients with biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease – A population-based cohort study

Ebrahimi F, Simon TG, Hagström H, Söderling J, Wester A, Roelstraete B, Ludvigsson JF

Risiko einer schweren Infektion bei Patient*innen mit histologisch gesicherter nicht-alkoholischer Fettlebererkrankung – eine populationsbasierte Kohortenstudie

Es wurde vermutet, dass bei Patient*innen mit nicht-alkoholischer Fettlebererkrankung (NAFLD) ein erhöhtes Risiko für schwere Infektionen besteht, es fehlen jedoch groß angelegte Daten aus Kohorten mit histologisch gesicherter NAFLD. An dieser populationsbasierten Kohortenstudie nahmen alle schwedischen Erwachsenen mit histologisch gesicherter NAFLD ($n = 12.133$) von 1969 bis 2017 teil. NAFLD wurde definiert als einfache Steatose ($n = 8232$), nicht-fibrotische Steatohepatitis ($n = 1378$), nicht-zirrhatische Fibrose ($n = 1845$) und Zirrhose ($n = 678$). Die Patient*innen wurden nach Alter, Geschlecht, Kalenderjahr und Landkreis ≤ 5 Vergleichspersonen ($n = 57.516$) zugeordnet. Schwedische nationale Register wurden verwendet, um schwere Infektionen zu ermitteln, die eine Krankenhausaufenthalt erforderlich machten. Die multivariable angepasste Cox-Regres-

sion wurde verwendet, um das Risikoverhältnis in den NAFLD- und histopathologischen Untergruppen abzuschätzen. Über einen Median von 14,1 Jahren wurden 4517 Patient*innen (37,2%) mit NAFLD im Vergleich zu 15.075 Vergleichspersonen (26,2%) wegen schwerer Infektionen ins Krankenhaus eingeliefert. Patient*innen mit NAFLD hatten eine höhere Inzidenz schwerer Infektionen als Vergleichspersonen (32,3 vs. 17,0/1000 Person-jahre; angepasste Hazard-Ratio [aHR] = 1,71; 95% Konfidenzintervall [CI]: 1,63-1,79). Die häufigsten Infektionen waren Atemwegsinfektionen (13,8/1000 Person-jahre) und Harnwegsinfektionen (11,4/1000 Person-jahre). Der absolute Risikounterschied 20 Jahre nach der NAFLD-Diagnose betrug 17,3%, was einer besonders schweren Infektion bei jeder 6. Patientin/jedem 6. Patienten mit NAFLD entspricht. Das Infektionsrisiko stieg mit zunehmender histologischer Schwere der NAFLD (einfache Steatose [aHR = 1,64], nicht-fibrotische Steatohepatitis [aHR = 1,84], nicht-zirrhatische Fibrose [aHR = 1,77] und Zirrhose [aHR = 2,32]). Auch im Vergleich zu ihren Geschwistern hatten Patient*innen mit NAFLD ein erhöhtes Risiko für schwere Infektionen (aHR = 1,54; 95% CI: 1,40-1,70).

Patient*innen mit histologisch gesicherter nicht-alkoholischer Fettlebererkrankung (NAFLD) hatten sowohl im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung als auch im Vergleich zu ihren Geschwistern ein signifikant höheres Risiko für schwere Infektionen, die einen Krankenhausaufenthalt erforderlich machten. Ein erhöhtes Risiko war in allen Phasen der NAFLD erkennbar und nahm mit zunehmender Schwere der Erkrankung zu.

Dr. F. Ebrahimi, Department of Medical Epidemiology and Biostatistics, Karolinska Institute, Stockholm, Schweden, E-Mail: fahim.ebrahimi@ki.se

DOI: 10.1016/j.cgh.2023.05.013 ■

J Hepatol. 2023;79(4):1015-24

Natural history of NASH cirrhosis in liver transplant waitlist registrants

Lim WH, Ng CH, Tan D, Tseng M, Xiao J, Yong JN, Wenling Zeng R, Cho E, Tay P, Ang CZ, Koh JH, Teng M, Syn N, Kow A, Huang DQ, Tan EX, Rinella ME, Sanyal A, Muthiah M, Siddiqui MS

Natürlicher Verlauf der nicht-alkoholische Steatohepatitis-assoziierten Zirrhose bei Patient*innen auf der Lebertransplantations-Warteliste

Die Leberzirrhose auf dem Boden einer nicht-alkoholischen Steatohepatitis (NASH) wird zunehmend zu einer Indikation für eine Lebertransplantation (LT). Der natürliche Verlauf der NASH-Zirrhose bei Patient*innen auf der LT-Warteliste ist jedoch nicht geklärt. Ziel der vorliegenden Studie war es, den natürlichen Verlauf der NASH-Zirrhose mithilfe der Datenbank des Scientific Registry of Transplant Recipients zu untersuchen. Die Studienkohorte umfasste Patient*innen, die zwischen dem 1. Januar 2016 und dem 31. Dezember 2021 auf der LT-Warteliste registriert waren. Zu den primären Endpunkten gehörten die Wahrscheinlichkeit von LT und Wartelistenmortalität, wobei NASH-Zirrhose ($n = 8120$)

mit Nicht-NASH-Zirrhose (n = 21.409) verglichen wurde. Patient*innen mit NASH-Zirrhose wurden mit niedrigeren Model for End-stage Liver Disease (MELD)-Werten gelistet, obwohl sie stärker durch Komplikationen einer portalen Hypertonie belastet waren, insbesondere bei niedrigeren MELD-Werten. Die Gesamttransplantationswahrscheinlichkeit bei Patient*innen mit NASH (vs. Nicht-NASH)-Zirrhose war signifikant niedriger, sowohl nach 90 Tagen (Hazard-Ratio [HR] = 0,873; p < 0,001) als auch nach 1 Jahr (HR = 0,867; p < 0,001); dies war bei Patient*innen mit MELD-Werten > 30 sogar noch ausgeprägter (HR = 0,705 nach 90 Tagen und HR = 0,672 nach 1 Jahr; p < 0,001 für beide). Serumkreatinin war der Hauptfaktor für den Anstieg der MELD-Werte, der bei Patient*innen mit NASH-Zirrhose zur LT führte, während dies bei Patient*innen mit Nicht-NASH-Zirrhose Bilirubin war. Die Wartelistenmortalität nach 90 Tagen (HR = 1,15; p < 0,001) und nach 1 Jahr (HR = 1,25; p < 0,001) war bei Patient*innen mit NASH-Zirrhose signifikant höher als bei Patient*innen mit Nicht-NASH-Zirrhose. Diese Unterschiede waren bei Patient*innen mit niedrigeren MELD-Werten zum Zeitpunkt der Registrierung auf der LT-Warteliste stärker ausgeprägt.

Patient*innen mit einer nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH)-assoziierten Zirrhose auf der Warteliste zur Lebertransplantation (LT) erhalten im Vergleich zu Patient*innen mit Nicht-NASH-Zirrhose seltener eine Transplantation. Vorrangig führte bei Patient*innen mit NASH-Zirrhose eine Verschlechterung des Serumkreatinins zu einer Erhöhung der Model for End-stage Liver Disease (MELD)-Werte, welche in einer LT mündete.

W.H. Lim, Yong Loo Lin School of Medicine, National University of Singapore, Singapur, E-Mail: whlim0403@gmail.com

oder

M.S. Siddiqui, M.D., Virginia Commonwealth University (VCU), VCU Health, Richmond, VA, USA, E-Mail: mohammad.siddiqui@vcuhealth.org

DOI: 10.1016/j.jhep.2023.05.034 ■

Eur J Gastroenterol Hepatol. 2023;35(12):1389–93

Association of non-alcoholic fatty liver disease with colorectal adenomatous polyps and non-adenomatous polyps: A cross-sectional study

Yang Y, Teng Y, Shi J, Xu J, Bao J, Zhang X, Wang Q

Zusammenhang zwischen nicht-alkoholischer Fettlebererkrankung und kolorektalen adenomatösen und nicht-adenomatösen Polypen: eine Querschnittsstudie

Ziel dieser Studie war es, den Zusammenhang zwischen der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD) und sowohl kolorektalen adenomatösen Polypen als auch nicht-adenomatösen Polypen zu untersuchen, um Belege für die Prävention von Darmkrebs (kolorektales Karzinom, KRK) bei Patient*innen mit NAFLD zu liefern. Hierzu wurde eine retrospektive Querschnittsstudie am ersten Volkskrankenhaus von Kunshan, Jiangsu, China, durchgeführt. Die Studie umfasste 3028 Erwachsene,

die sich über einen Zeitraum von 5 Jahren einer Ultraschalluntersuchung und Koloskopie des Abdomens unterzogen. Es wurden die Merkmale von Patient*innen mit adenomatösen Polypen, nicht-adenomatösen Polypen und ohne kolorektale Polypen mithilfe deskriptiver Statistiken verglichen. Logistische Regressionsanalysen wurden verwendet, um Zusammenhänge zwischen NAFLD und der Prävalenz adenomatöser und nicht-adenomatöser Polypen festzustellen. NAFLD wurde durch Ultraschall des Abdomens diagnostiziert. Kolorektale Polypen wurden anhand der Daten im Koloskopiebericht und im Pathologiebericht beurteilt. Insgesamt 65% der Patient*innen mit NAFLD hatten kolorektale Polypen (52% adenomatöse Polypen und 13% nicht-adenomatöse Polypen) und 40% der Patient*innen ohne NAFLD hatten Polypen (29% adenomatöse Polypen und 11% nicht-adenomatöse Polypen). Nach Anpassung an Störvariablen war NAFLD signifikant mit der Prävalenz von adenomatösen Polypen bei Männern und Frauen assoziiert (Odds-Ratio [OR] = 1,8; 95% Konfidenzintervall [CI]: 1,6–2,2; p < 0,01), nicht jedoch mit der Prävalenz nicht-adenomatöser Polypen (OR = 1,2; 95% CI: 0,9–1,5; p > 0,05).

Die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) ist mit einem erhöhten Risiko für kolorektale adenomatöse Polypen verbunden, jedoch nicht mit einem erhöhten Risiko für nicht-adenomatöse Polypen. Diese Ergebnisse liefern wichtige Belege für die Prävention von Darmkrebs bei Patient*innen mit NAFLD.

Prof. Dr. Q. Wang, Department of Gastroenterology, The First People's Hospital of Kunshan, Kunshan, China, E-Mail: ksph_wqh@sina.com

DOI: 10.1097/meg.0000000000002636 ■

AIH/PBC/PSC

Dig Liver Dis. 2023;55(10):1318–27

Treatment response to ursodeoxycholic acid in primary biliary cholangitis: A systematic review and meta-analysis

Gazda J, Drazilova S, Gazda M, Janicko M, Koky T, Macej M, Carbone M, Jarcuska P

Ansprechen auf die Behandlung mit Ursodesoxycholsäure bei primär biliärer Cholangitis: eine systematische Überprüfung und Metaanalyse

Bei der primär biliären Cholangitis (PBC) wurden mehrere Definitionen für das Ansprechen auf die Behandlung mit Ursodesoxycholsäure (UDCA) eingeführt. Das Fehlen eines Goldstandards führt jedoch zu Heterogenität in der Forschung zur Zweitlinientherapie und in der klinischen Praxis. Diese Studie zielte darauf ab, herauszufinden, welcher Endpunkt des UDCA-Behandlungsansprechens als genauestes Vorhersagemodell für die langfristigen Verläufe dient. Dazu wurde eine systematische Überprüfung und Metaanalyse der Endpunkte des Ansprechens auf die UDCA-Behandlung (und entsprechende Validierungen) durchgeführt. Es wurden

16 individuelle UDCA-Behandlungsendpunkte und 96 externe Validierungen gefunden. Die Barcelona-, Paris-1-, Paris-2-, Rotterdam-, Toronto- und GLOBE- sowie UK-PBC-Risikoscores werden derzeit am stärksten in externen Populationen validiert. Die Ergebnisse zeigen, dass die kontinuierlichen Modelle (GLOBE- und UK-PBC-Risikoscores) als die genauesten Vorhersagemodelle dienen. Neben den Standardendpunkten für das Ansprechen auf die UDCA-Behandlung wurde die Normalisierung der alkalischen Phosphatase und des Gesamtbilirubins als neues therapeutisches Ziel vorgeschlagen.

Die GLOBE- und UK-PBC-Risikoscores sind für die reale Zuordnung von Zweitlinientherapien (Obeticholensäure und Fibrate) am besten geeignet. Aufgrund der jüngsten Erkenntnisse sollte jedoch die Normalisierung der alkalischen Phosphatase und des Gesamtbilirubins das primäre Ergebnis der Studienforschung zu primär biliärer Cholangitis sein.

Dr. S. Drazilova, 2nd Department of Internal Medicine, Pavol Jozef Safarik University and Louis Pasteur University Hospital, Kosice, Slowakei, E-Mail: sylvia.drazilova@upjs.sk

DOI: 10.1016/j.dld.2022.12.010 ■

J Hepatol. 2023;79(4):955–66

Clinical and biochemical impact of vitamin B6 deficiency in primary sclerosing cholangitis before and after liver transplantation

Braadland PR, Bergquist A, Kummen M, Bossen L, Engesæter LK, Reims HM, Björk I, Grzyb K, Abildgaard A, Cvanarova Småstuen M, Folseraas T, Trøseid M, Ulvik A, Ueland PM, Melum E, Line PD, Høivik ML, Grønabæk H, Karlsen TH, Vesterhus M, Hov JR

Klinische und biochemische Auswirkungen eines Vitamin-B6-Mangels bei primär sklerosierender Cholangitis vor und nach Lebertransplantation

In der Vergangenheit konnte gezeigt werden, dass Menschen mit primär sklerosierender Cholangitis (PSC) eine verringerte Fähigkeit der Darmmikroben zur Produktion von aktivem Vitamin B6 (Pyridoxal-5'-Phosphat [PLP]) haben, was niedrigeren zirkulierenden PLP-Spiegeln und ungünstigen Krankheitsverläufen entspricht. In dieser Studie sollten das Ausmaß sowie die biochemischen und klinischen Auswirkungen eines Vitamin-B6-Mangels bei Menschen mit PSC aus mehreren Zentren vor und nach einer Lebertransplantation (LT) untersucht werden. Hierzu wurde gezielte Flüssigkeitschromatografie-Tandem-Massenspektrometrie eingesetzt, um B6-Vitamine und B6-bedingte Stoffwechselveränderungen im Blut von geografisch unterschiedlichen Querschnittskohorten mit insgesamt 373 Personen mit PSC und 100 gesunden Kontrollpersonen zu messen, um frühere Ergebnisse zu erweitern. Darüber hinaus wurden eine longitudinale PSC-Kohorte (n = 158) mit verfügbaren Proben vor und seriell nach der LT sowie als Kontrollkohorten Menschen mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung (CED) ohne PSC (n = 51) oder mit primär biliärer Cholangitis (PBC) (n = 100) eingeschlossen.

Es wurden Cox-Regressionsanalysen verwendet, um den Mehrwert von PLP-Messungen auf die klinischen Verläufe vor und nach LT vorherzusagen. In verschiedenen Kohorten wiesen 17–38% der Menschen mit PSC PLP-Werte auf, die unter der biochemischen Definition eines Vitamin-B6-Mangels lagen. Der Mangel war bei PSC ausgeprägter als bei CED ohne PSC und PBC. Reduzierte PLP-Werte waren mit einer Fehlregulation PLP-abhängiger Signalwege verbunden. Der niedrige B6-Status blieb nach der LT weitgehend bestehen. Ein niedriger PLP-Wert war als unabhängiger Faktor prädiktiv für ein verringertes LT-freies Überleben sowohl bei nicht transplantierten Personen mit PSC als auch bei Transplantatempfänger*innen mit rezidivierender Erkrankung.

Ein niedriger Vitamin-B6-Status mit einer damit verbundenen metabolischen Dysregulation ist ein anhaltendes Merkmal einer primär sklerosierenden Cholangitis (PSC). Aktives Vitamin B6 (Pyridoxal-5'-Phosphat, PLP) war ein starker prognostischer Biomarker für das lebertransplantationsfreie Überleben sowohl bei PSC als auch bei PSC-Rezidiv nach Lebertransplantation. Die Ergebnisse legen nahe, dass ein Vitamin-B6-Mangel die Krankheit verändert und eine Begründung für die Beurteilung des B6-Status und die Prüfung einer Nahrungsergänzung liefert.

Prof. Dr. J.R. Hov, Norwegian PSC Research Center, Department of Transplantation Medicine, Oslo University Hospital Rikshospitalet, Oslo, Norwegen, E-Mail: j.e.r.hov@medisin.uio.no

DOI: 10.1016/j.jhep.2023.05.038 ■

Dig Liver Dis. 2023;55(11):1515–20

Long-term outcome of autoimmune hepatitis: Consecutive patient cohort and data on the second 20 years

Harrison L, Hoeroldt B, Dhaliwal H, Wadland E, Dube A, Gleeson D

Langzeitverläufe bei Autoimmunhepatitis: konsekutive Patientenkohorte und Daten zu den zweiten 20 Jahren

In dieser Studie wurde eine große Kohorte von konsekutiv rekrutierten Patient*innen mit Autoimmunhepatitis (AIH) und eine überlappende Kohorte, die bereits seit ≥ 20 Jahren beobachtet wurde, aus einem Tertiärzentrum ohne Transplantation in England analysiert. Hierzu wurden 330 Patient*innen aus den Jahren 1987–2016 und 65 Patient*innen aus den Jahren 1971–1996, die bereits 20 Jahre lang beobachtet wurden, untersucht. Die Sterblichkeits-/Lebertransplantationsrate betrug über 20 Jahre $51 \pm 4\%$ (alle Ursachen) und $21 \pm 4\%$ (leberbedingt) und war unabhängig assoziiert mit: Dekompensation und niedrigerer Serum-Alaninaminotransferase (ALT) zum Zeitpunkt der Diagnose sowie Ausbleiben einer Serum-ALT-Normalisierung und höherer Rückfallrate. Im ersten Jahr kam es zu einer Übersterblichkeit. Patient*innen (n = 65), die bereits 20 Jahre lang beobachtet wurden, hatten ähnliche Rückfall-, Krankheitsprogressions- und Mortalitätsraten wie die Patient*innen, die ab dem Zeitpunkt der Diagnose beobachtet wurden. Azathioprin-intolerante Patient*innen (n = 23), die auf Mycophenolat umgestellt wurden, hatten über einen

Zeitraum von 4 (1-17) Jahren keine höhere Mortalität als Patient*innen, die weiterhin Azathioprin einnahmen. Nach dem Absetzen der Immunsuppression (n = 26) erlitten 6 Patient*innen (23%) einen Rückfall ohne leberbedingte Todesfälle über einen Zeitraum von 2,3 (0-23,1) Jahren.

In dieser konsekutiven Autoimmunhepatitis-Kohorte war die Mortalität ähnlich wie in nationalen Registerstudien, die Progression der Krankheit setzte sich nach 20 Jahren fort und das Absetzen der Immunsuppression beeinträchtigte das Überleben nicht.

L. Harrison, Liver Unit, Northern General Hospital, Sheffield, Großbritannien,
E-Mail: laura.harrison11@nhs.net

DOI: 10.1016/j.dld.2023.06.014 ■

Hereditäre Lebererkrankungen

J Hepatol. 2023;79(5):1150-8

Efficacy and safety of givosiran for acute hepatic porphyria: Final results of the randomized phase III ENVISION trial

Kuter DJ, Bonkovsky HL, Monroy S, Ross G, Guillén-Navarro E, Cappellini MD, Minder AE, Hother-Nielsen O, Ventura P, Jia G, Sweetser MT, Thapar M; ENVISION Investigators

Wirksamkeit und Sicherheit von Givosiran bei akuter hepatischer Porphyrie: Endergebnisse der randomisierten Phase-III-Studie ENVISION

Eine akute hepatische Porphyrie (AHP) wird durch Defekte in der hepatischen Hämbiosynthese verursacht, die zu akuten neuroviszeralen Anfällen und chronischen Symptomen führen. In der ENVISION-Studie reduzierte die Behandlung mit Givosiran über 6 Monate im Vergleich zu Placebo Anfälle und andere Krankheitsmanifestationen. In dieser Arbeit werden die Daten aus der 36-monatigen Abschlussanalyse von ENVISION berichtet. 94 Patient*innen mit AHP (Alter \geq 12 Jahre) und wiederkehrenden Anfällen wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und einer monatlichen doppelblinden subkutanen Gabe von 2,5 mg/kg Givosiran (n = 48) oder Placebo (n = 46) über 6 Monate zugeteilt. In der offenen Verlängerungsphase erhielten 93 Patient*innen 6 Monate oder länger Givosiran 2,5 mg/kg oder 1,25 mg/kg, bevor sie auf 2,5 mg/kg umgestellt wurden. Sofern nicht anders angegeben, handelte es sich um explorative Endpunkte. Während der Behandlung mit Givosiran betrug die mediane jährliche Anfallsrate 0,4. Bis zum 36. Monat blieben die jährlichen Tage des Häminkonsums in der kontinuierlichen Givosiran-Gruppe niedrig (Median 0,0 auf 0,4) und sanken in der Placebo-Crossover-Gruppe (16,2 auf 0,4). Am Ende der offenen Verlängerungsphase hatten 86% der Patient*innen in der Gruppe mit kontinuierlichem Givosiran bzw. 92% der Patient*innen in der Gruppe mit Placebo-Crossover keine Anfälle. Die jährliche Anfallsrate war bei 98% bzw. 100% niedriger als die historische jährliche Anfallsrate (Post-hoc-Analyse),

und bei 88% bzw. 90% wurde an keinem Tag Hämoglobin gegeben. Die zusammenfassenden Werte der körperlichen und geistigen Komponenten der 12-Punkte-Kurzumfrage zur Gesundheit erhöhten sich um 8,6 bzw. 8,1 (kontinuierliches Givosiran) und um 9,4 bzw. 3,2 (Placebo-Crossover). Die Ergebnisse des gesundheitsbezogenen EQ-5D-Fragebogens stiegen um 18,9 (kontinuierliches Givosiran) und 9,9 (Placebo-Crossover). Die niedrigeren Delta-Aminolävulinsäure- und Porphobilinogen-Spiegel im Urin blieben erhalten. Sicherheitsergebnisse zeigten ein anhaltend positives Risiko-Nutzen-Profil für Givosiran.

Eine langfristige monatliche Givosiran-Behandlung sorgt für eine dauerhafte und kontinuierliche Verbesserung der klinischen Manifestationen der akuten hepatischen Porphyrie.

D.J. Kuter, M.D., Professor of Medicine, Center for Hematology, Harvard Medical School, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA,
E-Mail: dkuter@mgh.harvard.edu

DOI: 10.1016/j.jhep.2023.06.013 ■

Klinische Hepatologie/ Epidemiologie

J Hepatol. 2023;79(5):1085-95

Liver disease is a significant risk factor for cardiovascular outcomes – A UK Biobank study

Roca-Fernandez A, Banerjee R, Thomaidis-Brears H, Telford A, Sanyal A, Neubauer S, Nichols TE, Raman B, McCracken C, Petersen SE, Ntusi NA, Cuthbertson DJ, Lai M, Dennis A, Banerjee A

Lebererkrankungen sind ein erheblicher Risikofaktor für kardiovaskuläre Endpunkte – eine Studie der UK Biobank

Chronische Lebererkrankungen sind mit einem erhöhten Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen (cardiovascular disease, CVD) verbunden. In dieser Studie wurde untersucht, ob frühe Anzeichen einer Lebererkrankung (kernspintomografisch gemessen durch eisenkorrigiertes T1-Mapping [cT1]) mit einem erhöhten Risiko für schwere CVD-Ereignisse verbunden sind. Lebererkrankungsaktivität (cT1) und Fett (Protonendichte-Fettfraktion, PDFF) wurden mit LiverMultiScan zwischen Januar 2016 und Februar 2020 in der Bildgebungs-Teilstudie der UK Biobank gemessen. Mithilfe der multivariablen Cox-Regression wurden Zusammenhänge zwischen Leber-cT1 (Magnetresonanztomografie, MRT) und primärer CVD (koronare Herzkrankheit, Vorhofflimmern, Embolie/vaskuläre Ereignisse, Herzinsuffizienz und Schlaganfall) sowie Krankenhausaufenthalten aufgrund von CVD und Gesamtmortalität untersucht. Auch im Blut gemessene Leber-Biomarker, allgemeine Stoffwechsel-Biomarker und demografische Daten wurden aufgenommen. Eine Untergruppenanalyse wurde bei Patient*innen ohne metabolisches Syndrom durchgeführt (definiert als mindestens 3 der folgenden Faktoren: große Taille, hohe Triglyceride, niedriger High-Density-

Lipoprotein-Cholesterinspiegel, erhöhter systolischer Blutdruck oder erhöhtes Hämoglobin A1c). Insgesamt 33.616 Teilnehmer*innen (Durchschnittsalter 65 Jahre, mittlerer BMI 26 kg/m², mittlerer Hämoglobin-A1c-Wert 35 mmol/mol) verfügten über vollständige MRT-Leberdaten mit verknüpften klinischen Ergebnissen (mediane Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden CVD-Ereignisses: 1,4 Jahre [Bereich: 0,002–5,1]; Nachbeobachtung: 2,5 Jahre [Bereich: 1,1–5,2]). Lebererkrankungsaktivität (cT1), nicht jedoch Leberfett (PDFF), war verbunden mit einem höheren Risiko für ein schweres CVD-Ereignis (Hazard-Ratio [HR] = 1,14; 95% Konfidenzintervall [CI]: 1,03–1,26; p = 0,008), Vorhofflimmern (HR = 1,30; 95% CI: 1,12–1,51; p < 0,001), Herzinsuffizienz (HR = 1,30; 95% CI: 1,09–1,56; p = 0,004), CVD-Krankenhauseinweisung (HR = 1,27; 95% CI: 1,18–1,37; p < 0,001) und Gesamtmortalität (HR = 1,19; 95% CI: 1,02–1,38; p = 0,026). Der Fibrose-4-Index war mit Herzinsuffizienz assoziiert (HR = 1,06; 95% CI: 1,01–1,10; p = 0,007). Das Risiko einer CVD-Krankenhauseinweisung war bei Personen ohne metabolisches Syndrom unabhängig mit cT1 assoziiert (HR = 1,26; 95% CI: 1,13–1,4; p < 0,001).

Die Aktivität von Lebererkrankungen, kernspintomografisch gemessen durch eisenkorrigiertes T1-Mapping, war unabhängig davon, ob vorher ein metabolisches Syndrom oder eine Leberfibrose oder -verfettung bestanden hatte, mit einem höheren Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Gesamtmortalität verbunden.

Prof. Dr. A. Banerjee, Institute of Health Informatics, University College London, London, Großbritannien, E-Mail: ami.banerjee@ucl.ac.uk

DOI: 10.1016/j.jhep.2023.05.046 ■

Lancet. 2023;402(10406):988–96

Development, validation, and prognostic evaluation of a risk score for long-term liver-related outcomes in the general population: A multicohort study

Serra-Burriel M, Juanola A, Serra-Burriel F, Thiele M, Graupera I, Pose E, Pera G, Grgurevic I, Caballeria L, Piano S, van Kleef L, Reichert M, Roulot D, Pericàs JM, Schattenberg JM, Tsochatzidis EA, Guha IN, Garcia-Retortillo M, Hernández R, Hoyo J, Fuentes M, Expósito C, Martínez A, Such P, Madir A, Detlefsen S, Tonon M, Martini A, Ma AT, Pich J, Bonfill E, Juan M, Soria A, Carol M, Gratacós-Ginès J, Morillas RM, Toran P, Navarrete JM, Torrejón A, Fournier C, Llorca A, Arslanow A, de Koning HJ, Cucchiatti F, Manns M, Newsome PN, Hernáez R, Allen A, Angeli P, de Knegt RJ, Karlsen TH, Galle P, Wong VW, Fabrellas N, Castera L, Krag A, Lammert F, Kamath PS, Ginès P; LiverScreen Consortium Investigators

Entwicklung, Validierung und prognostische Bewertung eines Risikoscores für leberbedingte Langzeitergebnisse in der Allgemeinbevölkerung: eine Multikohortenstudie

Leberzirrhose ist weltweit eine der häufigsten Todesursachen. Eine Leberzirrhose entwickelt sich nach einer langen asymptomatischen Phase der Fibroseprogression, wobei die Diagnose häufig erst spät gestellt wird, wenn sich schwerwiegende Komplikationen oder Krebs

entwickeln. Es gibt nur wenige zuverlässige Instrumente zur rechtzeitigen Identifizierung von Personen mit einem Zirrhoserisiko, um eine frühzeitige Intervention zu ermöglichen. Ziel dieser Studie war es, einen neuartigen Score zu entwickeln, um Personen zu identifizieren, bei denen ein Risiko für zukünftige leberbedingte Ereignisse besteht. Der LiverRisk-Score wurde aus einer internationalen prospektiven Kohorte von Personen aus 6 Ländern ohne bekannte Lebererkrankung aus der Allgemeinbevölkerung abgeleitet, die sich einer Leberfibrose-Beurteilung mittels transients Elastografie unterzogen. Der Score umfasste Alter, Geschlecht und 6 Standardlaborvariablen. Es wurden 4 Gruppen erstellt: minimales Risiko, niedriges Risiko, mittleres Risiko und hohes Risiko entsprechend ausgewählten Grenzwerten des LiverRisk-Scores (6, 10 und 15). Die Unterscheidungs-genauigkeit und die Kalibrierung des Modells wurden in 2 prospektiven Kohorten aus der Allgemeinbevölkerung extern validiert. Darüber hinaus wurde der prognostische Wert des Scores für die Vorhersage leberbezogener Ereignisse bei Teilnehmer*innen ohne bekannte Lebererkrankung mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 12 Jahren ermittelt (UK Biobank-Kohorte). 14.726 Teilnehmer*innen wurden eingeschlossen: 6357 (43,2%) in der Ableitungskohorte, 4370 (29,7%) in der ersten externen Validierungskohorte und 3999 (27,2%) in der zweiten externen Validierungskohorte. Der Score sagte die Lebersteifigkeit in der Entwicklungskohorte und den externen Validierungskohorten genau voraus und war herkömmlichen Serumbiomarkern für Fibrose überlegen, gemessen anhand der Fläche unter der Grenzwertoptimierungskurve (area under the receiver-operating characteristic curve, AUC: 0,83 [95% Konfidenzintervall {CI}: 0,78–0,89]) im Vergleich zum Fibrose-4-Index (FIB-4; AUC: 0,68 [95% CI: 0,61–0,75] bei 10 kPa). Der Score war wirksam bei der Identifizierung von Personen mit einem Risiko für leberbedingte Mortalität, leberbedingte Krankenhausaufenthalte und Leberkrebs und ermöglichte so eine Stratifizierung in verschiedene Risikogruppen für leberbedingte Ereignisse. Die Hazard-Ratio für leberbedingte Mortalität in der Hochrisikogruppe betrug 471 (95% CI: 347–641) im Vergleich zur Minimalrisikogruppe, und die Gesamt-AUC des Scores zur Vorhersage der leberbedingten 10-Jahres-Mortalität betrug 0,90 (95% CI: 0,88–0,91) gegenüber 0,84 (95% CI: 0,82–0,86) für den FIB-4.

Der LiverRisk-Score, basierend auf einfachen Parametern, prognostizierte Leberfibrose und die zukünftige Entwicklung leberbedingter Ereignisse in der Allgemeinbevölkerung. Der Score könnte eine Stratifizierung der Personen nach dem Leberisiko ermöglichen und somit als Leitfaden für die Vorsorge dienen.

Prof. Dr. P. Ginès, Liver Unit, Hospital Clínic of Barcelona, Barcelona, Spanien, E-Mail: pgines@clinic.cat

DOI: 10.1016/s0140-6736(23)01174-1 ■

Gallenwege

Gastroenterology. 2023;165(5):1249–61.e5

Endoscopic ultrasound-guided biliary drainage of first intent with a lumen-apposing metal stent versus endoscopic retrograde cholangiopancreatography in malignant distal biliary obstruction: A multicenter randomized controlled study (ELEMENT trial)

Chen YI, Sahai A, Donatelli G, Lam E, Forbes N, Mosko J, Paquin SC, Donnellan F, Chatterjee A, Telford J, Miller C, Desilets E, Sandha G, Kenshil S, Mohamed R, May G, Gan I, Barkun J, Calo N, Nawawi A, Friedman G, Cohen A, Maniere T, Chaudhury P, Metrakos P, Zogopoulos G, Bessissow A, Khalil JA, Baffis V, Waschke K, Parent J, Soulellis C, Khashab M, Kunda R, Geraci O, Martel M, Schwartzman K, Fiore JF, Jr., Rahme E, Barkun A

Endosonografisch gesteuerte Gallengangsdrainage mit einem Lumen-apposing Metallstent als erste Wahl im Vergleich zur endoskopisch retrograden Cholangiopancreatografie bei maligner distaler Gallengangsobstruktion: eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte Studie (ELEMENT-Studie)

Die endosonografisch gesteuerte Choledochoduodenostomie (EUS-CDS) mit einem Lumen-apposing Metallstent ist eine vielversprechende Therapiemodalität für die maligne distale Gallengangsobstruktion (malignant distal biliary obstruction, MDBO) mit Potenzial für eine bessere Durchgängigkeit des Stents. Die Ergebnisse wurden mit der endoskopisch retrograden Cholangiopancreatografie mit Metallstenting (ERCP-M) verglichen. In dieser multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Studie wurden Patient*innen mit MDBO als Folge von grenzwertig resektablen, lokal fortgeschrittenen oder inoperablen periampullären Krebserkrankungen an 10 kanadischen Zentren und 1 französischen Zentrum rekrutiert. Dabei handelte es sich um eine Überlegenheitsstudie mit einer Nichtunterlegenheitsbewertung des technischen Erfolgs. Die Patient*innen wurden randomisiert und entweder einer EUS-CDS oder einer ERCP-M zugeteilt. Der primäre Endpunkt war die Rate an Stentdysfunktionen nach 1 Jahr unter Berücksichtigung der konkurrierenden Risiken Tod, klinisches Versagen und chirurgische Resektion. Die Analysen wurden nach Intention-to-Treat-Prinzipien durchgeführt. Von Februar 2019 bis Februar 2022 wurden 144 Patient*innen rekrutiert; 73 wurden zur EUS-CDS und 71 zur ERCP-M randomisiert. Die mittlere Eingriffszeit (Standardabweichung) betrug 14,0 (11,4) Minuten für EUS-CDS und 23,1 (15,6) Minuten für ERCP-M ($p < 0,01$); 40% davon wurden ohne Fluoroskopie durchgeführt. Ein technischer Erfolg wurde bei 90,4% (95% Konfidenzintervall [CI]: 81,5–95,3%) der EUS-CDS und bei 83,1% (95% CI: 72,7–90,1%) der ERCP-M erreicht, bei einem Risikounterschied von 7,3% (95% CI: -4,0–18,8%), was auf Nichtunterlegenheit hinweist. Eine Stentdysfunktion trat in 9,6% der EUS-CDS- bzw. 9,9% der ERCP-M-Fälle auf ($p = 0,96$). Es wurden keine Unterschiede bei unerwünschten Ereignissen, Pankreatikoduodenektomie und onkologischen Ergebnissen oder Lebensqualität festgestellt.

Obwohl die Stentfunktion nicht überlegen ist, ist die endosonografisch gesteuerte Choledochoduodenostomie (EUS-CDS) bei Patient*innen mit maligner distaler Gallengangsobstruktion eine effiziente und sichere Alternative zur endoskopisch retrograden Cholangiopancreatografie (ERCP) mit Metallstentanlage. Diese Ergebnisse liefern Belege für eine stärkere Akzeptanz der EUS-CDS in der klinischen Praxis als ergänzende und austauschbare Erstlinienmodalität zur ERCP bei Patient*innen mit maligner distaler Gallengangsobstruktion.

Asst. Prof. Dr. Y.-I. Chen, Division of Gastroenterology and Hepatology, McGill University Health Center, Montreal, QC, Kanada, E-Mail: cyen33@gmail.com

DOI: 10.1053/j.gastro.2023.07.024 ■

Zirrhose

Hepatology. 2023;78(4):1159–67

Lactulose therapy for patients with cirrhosis, portal hypertension, and poor patient-reported outcomes: The Mi-Kristal trial

Tapper EB, Ospina E, Salim N, Chen X, Nikirk S

Lactulose-Therapie für Patient*innen mit Leberzirrhose, portaler Hypertonie und schlechten patientenberichteten Ergebnissen: die Mi-Kristal-Studie

Schlechte patientenberichtete Ergebnisse (patient-reported outcomes, PROs) sind bei Patient*innen mit Leberzirrhose häufig, einschließlich schlechter Schlafqualität und schlechter gesundheitsbezogener Lebensqualität (health-related quality of life, HRQoL). Die hepatische Enzephalopathie (HE) ist ein Hauptgrund für schlechte PROs. Häufig wird im klinischen Alltag eine Lactulose-Therapie eingeleitet, um schlechte PROs zu behandeln. Die Wirksamkeit einer aufgrund von schlechten PROs indizierten Therapie wurde jedoch bisher nicht untersucht. Hierzu wurde eine 28-tägige randomisierte Studie zur Therapie mit kristalliner Lactulose (20 g BID) im Vergleich zu keiner HE-gerichteten Therapie bei 52 Patient*innen mit Leberzirrhose, portaler Hypertonie, keiner vorherigen HE und hohen Werten für Zirrhose-assoziierte Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivität (0–10) durchgeführt. Das primäre Ergebnis war die Veränderung der globalen HRQoL, gemessen mit der Short Form-8 Health Survey. Zu den sekundären Ergebnissen zählten Veränderungen im Ergebnis des Tiernamenstests, eine Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivität sowie die Schlafqualität (Bewertung „sehr schlecht“ bis „sehr gut“). Insgesamt wurden 52 Patient*innen randomisiert; 3 Proband*innen schieden aus der Behandlungsgruppe mit kristalliner Lactulose aus (1 vor Beginn der Medikation, 1 aufgrund einer nicht damit zusammenhängenden Erkrankung und 1 aufgrund einer hohen Stuhlfrequenz vor Studienbeginn). Das Durchschnittsalter betrug 60 Jahre, der durchschnittliche Natrium-Mittel for End-stage Liver Disease (Na-MELD)-Wert betrug 10,5 und 56% der Patient*innen hatten Aszites. Der Ausgangs-Stuhlgang

betrug 2,3/Tag, wobei 35% der Patient*innen eine Bristol-Stuhl-Skala > 4 hatten. Nach 28 Tagen gab es keine Verbesserung der Lebensqualität: Patient*innen, die kristalline Lactulose erhielten, verzeichneten einen Anstieg um 8,1 Punkte (95% Konfidenzintervall [CI]: 3,7-12,4), verglichen mit 6,6 Punkten (95% CI: 2,3-10,8) in der Kontrollgruppe (p = 0,6). Lactulose war mit einem signifikant (p = 0,002) erhöhten Tiernamens-test-Score (3,7, 95% CI: 2,1-5,4) verbunden im Vergleich zur Kontrollgruppe (0,2, 95% CI: -1,7-1,4). Lactulose-Anwender*innen berichteten über einen besseren Schlaf (92% vs. 52%, p = 0,001) und eine geringere Beeinträchtigung der Aktivität (3,0 vs. 4,8, p = 0,02).

Lactulose verbessert die Schlaf- und Aktivitätsbeeinträchtigung bei Patient*innen mit schlechter Lebensqualität. Mit dem Short Form-8 Health Survey-Instrument konnte nach 28 Tagen keine Verbesserung der globalen gesundheitsbezogenen Lebensqualität festgestellt werden.

E.B. Tapper, M.D., Associate Professor of Medicine, Division of Gastroenterology and Hepatology, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA, E-Mail: etapper@umich.edu

DOI: 10.1097/hep.0000000000000408 ■

Hepatology. 2023;78(4):1149-58

Etiological cure prevents further decompensation and mortality in patients with cirrhosis with ascites as the single first decompensating event

Tonon M, Balcar L, Semmler G, Calvino V, Scheiner B, Incicco S, Barone A, Paternostro R, Gambino CG, Bauer DJM, Accetta A, Hartl L, Brocca A, Jachs M, Trauner M, Mandorfer M, Angeli P, Reiberger T, Piano S

Eine ätiologische Heilung der zugrunde liegenden Erkrankung verhindert eine weitere Dekompensation und Mortalität bei Patient*innen mit Leberzirrhose und Aszites als alleinigem erstem dekompensierendem Ereignis

Die Entfernung bzw. Unterdrückung des primären ätiologischen Faktors verringert das Risiko von Dekompensation und Mortalität bei kompensierter Zirrhose. Bei dekompensierter Zirrhose sind die Auswirkungen der ätiologischen Behandlung jedoch weniger vorhersehbar. Ziel dieser Studie war es, die Auswirkungen der Behandlung der Ätiologie bei Patient*innen mit Leberzirrhose zu bewerten, bei denen Aszites als alleiniges dekompensierendes Ereignis auftrat. Patient*innen mit Zirrhose und Aszites als alleiniges erstes Dekompensationsereignis wurden eingeschlossen und bis zum Tod, zur Lebertransplantation oder bis zum dritten Quartal 2021 beobachtet. Die Ätiologie wurde als „geheilt“ (Alkoholabstinenz, Hepatitis-C-Heilung und Hepatitis-B-Unterdrückung) versus „kontrolliert“ (teilweise Entfernung ätiologischer Faktoren) versus „unkontrolliert“ eingestuft. Insgesamt wurden 622 Patient*innen in die Studie eingeschlossen. Die Ätiologie war bei 146 Patient*innen (24%) „geheilt“, bei 170 (27%) „kontrolliert“ und bei 306 (49%) „unkont-

rolliert“. Während der Nachbeobachtung entwickelten 350 Patient*innen (56%) eine weitere Dekompensation. In einer multivariablen Analyse (angepasst an Alter, Geschlecht, Varizen, Ätiologie, Child-Pugh-Klasse, Kreatinin, Natrium und Ära der Dekompensation) war eine ätiologische Heilung unabhängig mit einem geringeren Risiko einer weiteren Dekompensation assoziiert (Hazard-Ratio [HR] = 0,46; p = 0,001). Während der Nachbeobachtung starben 250 Patient*innen (40,2%), während 104 (16,7%) sich einer Lebertransplantation unterzogen. In der multivariablen Analyse war die ätiologische Heilung unabhängig mit einem geringeren Mortalitätsrisiko assoziiert (HR = 0,35; p < 0,001).

Bei Patient*innen mit Zirrhose und Aszites als einzelnerm erstem dekompensierendem Ereignis stellt die Heilung der Ätiologie der Lebererkrankung ein Hauptbehandlungsziel dar, da dies zu einem erheblich geringeren Risiko einer weiteren Dekompensation und Mortalität führt.

S. Piano, Unit of Internal Medicine and Hepatology, Department of Medicine - DIMED, University of Padova, Padua, Italien, E-Mail: salvatore.piano@unipd.it

DOI: 10.1097/hep.0000000000000460 ■

Eur J Gastroenterol Hepatol. 2024;36(1):89-96

Impact of continued alcohol use on liver-related outcomes of alcohol-associated cirrhosis: A retrospective study of 440 patients

Kalambokis GN, Chouliara N, Tsiakas I, Filippas-Ntekuan S, Christaki M, Despotis G, Milionis H

Einfluss von fortgesetztem Alkoholkonsum auf leberbezogene Folgen einer alkoholbedingten Zirrhose: eine retrospektive Studie mit 440 Patient*innen

Die Prävalenz der alkoholassoziierten Leberzirrhose nimmt zu. In diesem Zusammenhang wurden die langfristigen Auswirkungen der Nichtabstinenz auf den klinischen Verlauf einer alkoholassoziierten Zirrhose untersucht. Insgesamt wurden retrospektiv 440 Patient*innen untersucht, bei denen zwischen Januar 2000 und Juli 2017 eine alkoholassoziierte Zirrhose (kompensierte Zirrhose: n = 190; dekompensierte Zirrhose: n = 250), diagnostiziert wurde, und die bis zur Diagnose der Zirrhose Alkohol konsumierten. Leberbezogene Ergebnisse, einschließlich erster und weiterer dekompensierender Ereignisse (Aszites, Varizenblutung und hepatische Enzephalopathie) und Tod im Zusammenhang mit fortgesetztem Alkoholkonsum wurden analysiert. Insgesamt blieben 53,6% der Patient*innen abstinent (kompensierte Zirrhose: 57,9%; dekompensierte Zirrhose: 50,4%). Nicht-abstinente im Vergleich zu abstinenten Patient*innen mit kompensierter Zirrhose und dekompensierter Zirrhose zeigten eine signifikant höhere 5-Jahres-Wahrscheinlichkeit einer ersten Dekompensation (80,2% vs. 36,8%; p < 0,001) und einer weiteren Dekompensation (87,9% vs. 20,6%; p < 0,001). Die 5-Jahres-Überlebensrate war bei nicht-abstinenten Patient*innen mit kompensierter Zirrhose (45,9% vs. 90,7%; p < 0,001) und dekompensierter Zirrhose (22,9%

vs. 73,8%; $p < 0,001$) im Vergleich zu abstinenten Patient*innen wesentlich geringer. Nicht-abstinente Patient*innen zeigten im Vergleich zu abstinenten Patient*innen der Gesamtkohorte eine deutlich geringere 5-Jahres-Überlebensrate (32,2% vs. 82,4%; $p < 0,001$). Um die Ergebnisse zu beeinflussen, war eine längere Abstinenz (≥ 2 Jahre) erforderlich. Nicht-Abstinenz war ein unabhängiger Prädiktor für Mortalität in der Gesamtkohorte (Hazard-Ratio [HR] = 3,371; 95% Konfidenzintervall [CI]: 2,388–4,882; $p < 0,001$) zusammen mit dem Child-Pugh-Stadium (HR = 4,453; 95% CI: 2,907–6,823; $p < 0,001$) und einem höheren Alter (HR = 1,023; 95% CI: 1,007–1,039; $p = 0,005$).

Bei nicht-alkoholabstinenten Patient*innen mit alkoholbedingter Leberzirrhose sind die leberbezogenen Krankheitsverläufe schlechter, was dringende Interventionen zur Sicherstellung der Abstinenz erforderlich macht.

Dr. Dr. G.N. Kalambokis, First Division of Internal Medicine, Medical School, University of Ioannina, Ioannina, Griechenland, E-Mail: gkalambo@uoi.gr

DOI: 10.1097/meg.0000000000002648 ■

J Gastroenterol Hepatol. 2023;38(10):1710–7

Natural history of portal vein thrombosis in cirrhosis: A systematic review with meta-analysis

Giri S, Singh A, Kolhe K, Kale A, Shukla A

Natürlicher Verlauf der Pfortaderthrombose bei Zirrhose: eine systematische Übersicht mit Metaanalyse

Das Fortschreiten einer Lebererkrankung bei Leberzirrhose ist mit einer erhöhten Inzidenz einer Pfortaderthrombose (PVT) verbunden. Es gibt jedoch Hinweise darauf, dass es auch ohne antithrombotische Therapie zu einer spontanen Rekanalisierung der PVT kommen kann. Daher wurde eine Metaanalyse durchgeführt, um den natürlichen Verlauf der PVT bei Zirrhose zu untersuchen und Entscheidungen hinsichtlich der Antikoagulation zu erleichtern. Von 2000 bis August 2022 wurden 3 elektronische Datenbanken nach Studien durchsucht, die über das Ergebnis einer PVT bei Patient*innen mit Leberzirrhose ohne Antikoagulation berichten. Die gepoolten Anteile mit ihren 95%-Konfidenzintervallen (CIs) wurden mithilfe eines Random-Effects-Modells berechnet. Insgesamt wurden 26 Studien (1441 Patient*innen) in die endgültige Analyse einbezogen. Bei 22,2% (95% CI: 16,1–28,4) wurde ein Fortschreiten der PVT beobachtet, während 77,7% (95% CI: 71,6–83,9) nicht-progredient (verbessert oder stabil) blieben. Das häufigste Ergebnis war eine stabile PVT mit einer gepoolten Ereignisrate von 44,6% (95% CI: 34,4–54,7). Die gepoolten Raten der Regression und vollständigen Rekanalisation der PVT bei Patient*innen mit Leberzirrhose betragen 29,3% (95% CI: 20,9–37,7) bzw. 10,4% (95% CI: 5,0–15,8). Bei der Nachuntersuchung nach einer Besserung betrug die gepoolte Rezidivrate der PVT 24,0% (95% CI: 14,7–33,4). Der Model for End-stage Liver Disease (MELD)-Score und das Vorhandensein von Aszites waren negativ, eine längere Nachbeobachtungszeit hingegen positiv mit einer PVT-Regression assoziiert.

Ungefähr 25% der Fälle von Pfortaderthrombose bei Zirrhose verlaufen progressiv, 30% bessern sich und 45% bleiben stabil. Zukünftige Studien sind erforderlich, um die Prädiktoren der spontanen Regression zu analysieren.

Dr. A. Shukla, Department of Gastroenterology, Seth GS Medical College and KEM Hospital, Mumbai, Indien, E-Mail: akash@kem.edu

DOI: 10.1111/jgh.16263 ■

LT

Eur J Gastroenterol Hepatol. 2023;35(11):1289–97

Epidemiology of liver transplantation and post-LT complications in Germany: Nationwide study (2005–2018)

Gu W, Schaaf L, Hortlik H, Zeleke Y, Brol MJ, Schnitzbauer AA, Bechstein WO, Zeuzem S, Queck A, Peiffer KH, Tischendorf M, Pascher A, Laleman W, Praktijn M, Schulz MS, Uschner FE, Rennebaum F, Trebicka J

Epidemiologie von Lebertransplantationen und Komplikationen nach Lebertransplantation in Deutschland: eine bundesweite Studie (2005–2018)

Bis heute ist die Lebertransplantation (LT) die einzige kurative Behandlung von Leberzirrhose und früh diagnostiziertem progressivem akutem Leberversagen (ALV). Allerdings führt eine LT auch nach der LT (Post-LT) zu Morbidität und Mortalität. Verschiedene Komorbiditäten können die Folge sein und die Mortalität und Morbidität weiter erhöhen. Diese Studie untersuchte über einen Zeitraum von 14 Jahren die Ergebnisse und deren Trends bei hospitalisierten Patient*innen, die in Deutschland für eine LT evaluiert wurden, bei LT und Post-LT. Diese bundesweite Studie untersuchte die Anzahl der Krankenhauseinweisungen von Patient*innen, die zwischen 2005 und 2018 zur Evaluation einer LT und Post-LT wegen damit verbundener Komorbiditäten und Komplikationen ins Krankenhaus eingeliefert wurden, basierend auf dem DRG-System mit ICD-10/OPS-Codes. 14.745 Patient*innen wurden auf die LT-Warteliste gesetzt und 12.836 unterzogen sich während des Beobachtungszeitraums einer LT. Die Zahl der LT sank im Laufe der Zeit um 2,3%, während die Sterblichkeitsrate auf der Warteliste um 5% stieg. Im Gegensatz dazu sank die Krankenhaussterblichkeit um 3%, insbesondere bei ALV-Patient*innen (Rückgang um 16%). Interessanterweise verdoppelten sich die Einweisungen von Post-LT-Patient*innen aufgrund von Komplikationen fast, was hauptsächlich auf Komplikationen der Immunsuppression zurückzuführen war (verdreifacht). Wichtig ist, dass Post-LT-Patient*innen mit akutem Nierenversagen (20,2%) und biliodigestiver Anastomose (18,4%) die höchste Krankenhaussterblichkeitsrate aller Komplikationen aufwiesen.

Der Rückgang an Lebertransplantationen (LT) führt höchstwahrscheinlich zu einer erhöhten Krankenhaussterblichkeit von Patient*innen auf der Warteliste. Interessanterweise sank die Krankenhaussterblichkeit

bei lebertransplantierten Patient*innen. Post-LT-Komorbiditäten, die einen Krankenhausaufenthalt erforderten, nahmen im Beobachtungszeitraum zu, und das Management von Post-LT-Patient*innen mit akutem Nierenversagen oder biliodigestiver Anastomose sollte verbessert werden.

Prof. Dr. Dr. J. Trebicka, Medizinische Klinik B, Universitätsklinikum Münster, Münster, E-Mail: jonel.trebicka@ukmuenster.de

DOI: 10.1097/meg.0000000000002640 ■

HCC

Lancet. 2023;402(10415):1835-47

Atezolizumab plus bevacizumab versus active surveillance in patients with resected or ablated high-risk hepatocellular carcinoma (IMbrave050): A randomized, open-label, multicenter, phase 3 trial

Qin S, Chen M, Cheng AL, Kaseb AO, Kudo M, Lee HC, Yopp AC, Zhou J, Wang L, Wen X, Heo J, Tak WY, Nakamura S, Numata K, Uguen T, Hsiehchen D, Cha E, Hack SP, Lian Q, Ma N, Spahn JH, Wang Y, Wu C, Chow PKH; IMbrave050 investigators

Atezolizumab plus Bevacizumab im Vergleich zur aktiven Surveillance bei Patient*innen mit reseziertem oder abladiertem hepatozellulärem Karzinom mit hohem Risiko (IMbrave050): eine randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie

Für Patient*innen, bei denen nach kurativer Resektion oder Ablation weiterhin ein hohes Risiko für ein erneutes Auftreten eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) besteht, wurde bisher keine adjuvante Behandlung etabliert. In dieser Studie wurde die Wirksamkeit von adjuvantes Atezolizumab plus Bevacizumab im Vergleich zur aktiven Surveillance bei Patient*innen mit HCC mit hohem Risiko bewertet. In der globalen, offenen Phase-III-Studie IMbrave050 wurden erwachsene Patient*innen mit chirurgisch reseziertem oder abladiertem HCC mit hohem Risiko aus 134 Krankenhäusern und medizinischen Zentren in 26 Ländern in 4 WHO-Regionen (Europa, Amerika, Südostasien und Westpazifik) rekrutiert. Die Patient*innen wurden im Verhältnis 1:1 über ein interaktives Sprach-Web-Antwortsystem mit permutierten Blöcken und einer Blockgröße von 4 randomisiert und erhielten 17 Zyklen (12 Monate) alle 3 Wochen intravenös mit 1200 mg Atezolizumab plus 15 mg/kg Bevacizumab oder eine aktive Surveillance. Der primäre Endpunkt war das rezidivfreie Überleben in der Intention-to-Treat-Population gemäß der Bewertung einer unabhängigen Prüfeinrichtung. Die Intention-to-Treat-Population umfasste 668 Patient*innen, die zwischen Dezember 2019 und November 2021 nach Randomisierung entweder Atezolizumab plus Bevacizumab (n = 334) oder einer aktiven Surveillance (n = 334) zugewiesen wurden. Bei der vorab festgelegten Zwischenanalyse (21. Oktober 2022) betrug die mediane Nachbeobachtungsdauer 17,4 Monate (Interquartilenabstand [IQR], 13,9-22,1). Adjuvantes Atezolizumab plus Bevacizumab (Median, nicht evaluierbar [NE]; 95% Konfidenzintervall [CI]:

22,1-NE) war im Vergleich zur aktiven Surveillance (Median, NE; 95% CI: 21,4-NE) mit einem signifikant verbesserten rezidivfreien Überleben verbunden (Hazard-Ratio [HR] = 0,72; angepasstes 95% CI: 0,53-0,98; p = 0,012). Nebenwirkungen vom Grad 3 oder 4 traten bei 136 von 332 Patient*innen (41%) auf, die Atezolizumab plus Bevacizumab erhielten, und bei 44 von 330 Patient*innen (13%) in der aktiven Surveillance-Gruppe. Unerwünschte Ereignisse vom Grad 5 traten bei 6 Patient*innen (2%, davon 2 behandlungsbedingt) in der Atezolizumab-plus-Bevacizumab-Gruppe und bei 1 Patient/1 Patientin (< 1%) in der aktiven Surveillance-Gruppe auf. Sowohl Atezolizumab als auch Bevacizumab wurden wegen unerwünschter Ereignisse bei 29 Patient*innen (9%), die Atezolizumab plus Bevacizumab erhielten, abgesetzt.

Bei Patient*innen mit einem hohen Risiko für ein Wiederauftreten eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) nach einer Resektion oder Ablation mit kurativer Absicht, war das rezidivfreie Überleben bei denen, die Atezolizumab plus Bevacizumab erhielten, im Vergleich zur aktiven Surveillance besser. Somit ist IMbrave050 offensichtlich die erste Phase-III-Studie zur adjuvanten Behandlung des HCC, die über positive Ergebnisse berichtet. Allerdings ist eine längere Nachbeobachtung sowohl des rezidivfreien als auch des Gesamtüberlebens erforderlich, um das Nutzen-Risiko-Profil vollständiger beurteilen zu können.

Prof. Dr. P.K.H. Chow, National Cancer Center, Singapur, Singapur, E-Mail: pierce.chow@duke-nus.edu.sg

DOI: 10.1016/s0140-6736(23)01796-8 ■

Lancet. 2023;402(10408):1133-46

Camrelizumab plus rivoceranib versus sorafenib as first-line therapy for unresectable hepatocellular carcinoma (CARES-310): A randomized, open-label, international phase 3 study

Qin S, Chan SL, Gu S, Bai Y, Ren Z, Lin X, Chen Z, Jia W, Jin Y, Guo Y, Hu X, Meng Z, Liang J, Cheng Y, Xiong J, Ren H, Yang F, Li W, Chen Y, Zeng Y, Sultanbaev A, Pazgan-Simon M, Pisetska M, Melisi D, Ponomarenko D, Osypchuk Y, Sinielnikov I, Yang TS, Liang X, Chen C, Wang L, Cheng AL, Kaseb A, Vogel A; CARES-310 Study Group

Camrelizumab plus Rivoceranib versus Sorafenib als Erstlinientherapie beim inoperablen hepatozellulären Karzinom (CARES-310): eine randomisierte, offene, internationale Phase-III-Studie

Es wurde gezeigt, dass eine Immuntherapie mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren in Kombination mit einem anti-angiogenetischen Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) das Gesamtüberleben im Vergleich zur alleinigen anti-angiogenetischen Therapie bei fortgeschrittenen soliden Tumoren verbessert, nicht jedoch beim hepatozellulären Karzinom (HCC). Daher wurde eine klinische Studie durchgeführt, um die Wirksamkeit und Sicherheit des Anti-PD-1-Antikörpers Camrelizumab in Kombination mit dem auf VEGFR2 gerichteten TKI Rivoceranib (auch bekannt als Apatinib) mit Sorafenib als Erstlinientherapie

bei inoperablem HCC zu vergleichen. Diese randomisierte, offene, internationale Phase-III-Studie (CARES-310) wurde an 95 Studienstandorten in 13 Ländern und Regionen weltweit durchgeführt. Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HCC, die zuvor keine systemische Behandlung erhalten hatten, wurden 1:1 randomisiert und erhielten entweder Camrelizumab 200 mg intravenös alle 2 Wochen plus Rivoceranib 250 mg oral einmal täglich oder Sorafenib 400 mg oral zweimal täglich. Die Randomisierung erfolgte über ein zentralisiertes interaktives Antwortsystem. Die primären Endpunkte waren das progressionsfreie Überleben, bewertet durch das verblindete unabhängige Prüfkomitee gemäß Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) Version 1.1, und das Gesamtüberleben in der Intention-to-Treat-Population. Die Sicherheit wurde bei allen Patient*innen beurteilt, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikamente erhielten. Die Ergebnisse der vorgegebenen Primäranalyse zum progressionsfreien Überleben und der Zwischenanalyse zum Gesamtüberleben werden berichtet. Zwischen Juni 2019 und März 2021 wurden 543 Patient*innen in die Camrelizumab-Rivoceranib- (n = 272) bzw. Sorafenib-Gruppe (n = 271) randomisiert. Bei der primären Analyse des progressionsfreien Überlebens (Mai 2021) betrug die mediane Nachbeobachtungszeit 7,8 Monate (Interquartilenabstand [IQR], 4,1–10,6). Das mediane progressionsfreie Überleben war unter Camrelizumab-Rivoceranib im Vergleich zu Sorafenib signifikant verbessert (5,6 Monate [95% Konfidenzintervall {CI}: 5,5–6,3] vs. 3,7 Monate [95% CI: 2,8–3,7]; Hazard-Ratio [HR] = 0,52 [95% CI: 0,41–0,65]; 1-seitiges $p < 0,0001$). Bei der Zwischenanalyse des Gesamtüberlebens (Februar 2022) betrug die mediane Nachbeobachtungszeit 14,5 Monate (IQR, 9,1–18,7). Das mediane Gesamtüberleben wurde mit Camrelizumab-Rivoceranib im Vergleich zu Sorafenib signifikant verlängert (22,1 Monate [95% CI: 19,1–27,2] vs. 15,2 Monate [95% CI: 13,0–18,5]; HR = 0,62 [95% CI: 0,49–0,80]; 1-seitiges $p < 0,0001$). Die häufigsten behandlungsbedingten Nebenwirkungen 3. oder 4. Grades waren Bluthochdruck (102/272 Patient*innen [38%] in der Camrelizumab-Rivoceranib-Gruppe vs. 40/269 Patient*innen [15%] in der Sorafenib-Gruppe), palmar-plantares Erythrodysesthesie-Syndrom (33 [12%] vs. 41 [15%]), erhöhte Aspartataminotransferase (45 [17%] vs. 14 [5%]) und erhöhte Alaninaminotransferase (35 [13%] vs. 8 [3%]). Behandlungsbedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden bei 66 (24%) Patient*innen in der Camrelizumab-Rivoceranib-Gruppe und bei 16 (6%) in der Sorafenib-Gruppe berichtet. Bei 2 Patient*innen kam es zu behandlungsbedingten Todesfällen: 1 Patient*in in der Camrelizumab-Rivoceranib-Gruppe (Multiorganversagen) und 1 Patient*in in der Sorafenib-Gruppe (respiratorische und kardiovaskuläre Insuffizienz).

Camrelizumab plus Rivoceranib zeigte bei Patient*innen mit inoperablem hepatozellulärem Karzinom einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Vorteil beim progressionsfreien Überleben und Gesamtüberleben im Vergleich zu Sorafenib und stellt eine neue und wirksame Erstlinienbehandlungsoption für diese Population dar.

Prof. Dr. S. Qin, Cancer Center of Jinling Hospital, Nanjing University of Chinese Medicine and Nanjing Medical University, Nanjing, China, E-Mail: qinsk@cSCO.org.cn

DOI: 10.1016/s0140-6736(23)00961-3 ■

Impressum

Herausgeber



Falk Foundation e.V.
Leinenweberstr. 5
79108 Freiburg | Germany
www.falkfoundation.org

Falls Sie von uns künftig kein **Falk Gastro Review Journal** mehr erhalten wollen, können Sie dem weiteren Bezug telefonisch unter 0761/1514-400, schriftlich oder per E-Mail unter widerspruch@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

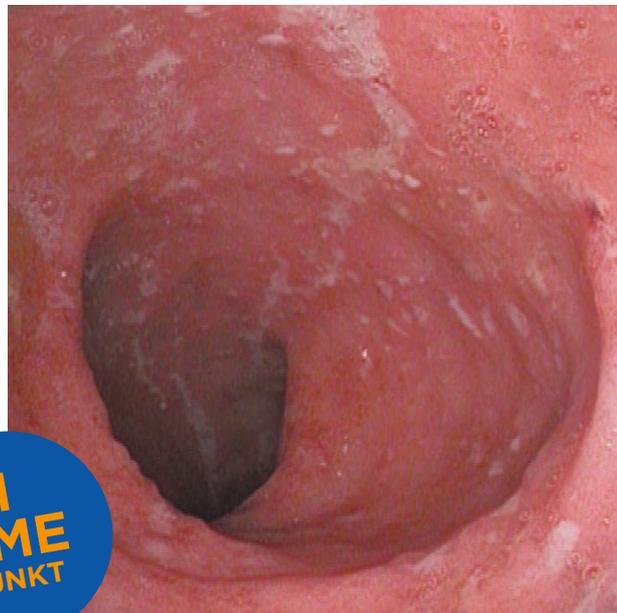
ISSN 1863-3218



FALK GASTRO KOLLEG



**DICKDARM
BIS REKTUM**



Colitis-ulcerosa-Therapie – State of the Art 2024

Zusammenfassung

Die Colitis ulcerosa ist eine meist schubförmig verlaufende chronisch entzündliche Dickdarmerkrankung, die auch extraintestinale Manifestationen zeigen kann. Die Pathogenese beruht auf einem multifaktoriellen Zusammenspiel von Umwelt- und Patientenfaktoren. In der Diagnostik spielen klinische, endoskopische und histologische Befunde, ergänzt durch Laboruntersuchungen und Sonografie, eine wichtige Rolle.

Zur Vermeidung wiederkehrender oder dauerhafter Erkrankungsaktivität sowie von Komplikationen ist eine konsequente Therapie erforderlich. Diese sollte sich am Ausbreitungs- und Schweregrad orientieren und auf das Erreichen einer klinischen und endoskopischen Remission ausgerichtet sein. In den letzten Jahren ist die Zahl der zur Verfügung stehenden Therapieoptionen deutlich gewachsen: Neben „konventionellen“ Therapien wie 5-Aminosalicylaten, Kortikosteroiden und Thiopurinen stehen für mittel-schwere bis schwere Verlaufsformen heutzutage zahlreiche Biologika (Infliximab, Adalimumab, Golimumab, Vedolizumab, Ustekinumab, Mirikizumab) und Small molecules (Tofacitinib, Ozanimod, Filgotinib, Upadacitinib) zur Verfügung. Bei akuten schweren Verläufen kommen auch Calcineurin-inhibitoren (Ciclosporin, Tacrolimus) zum Einsatz. Nach wie vor ist in nicht wenigen Fällen eine Proktokolektomie notwendig.

Auch wenn eine Priorisierung der verschiedenen Präparate in vielen Fällen (noch) nicht möglich ist, ist die Kenntnis der Wirkmechanismen und der sich daraus ableitenden Effektivitäts- und Sicherheitsprofile für eine sinnvolle Therapieauswahl, die auch individuellen Patientenfaktoren Rechnung trägt, wichtig. In Zukunft werden neben weiteren Therapieoptionen mutmaßlich auch neue Therapiekonzepte Einzug in die Behandlung finden.

Schlüsselwörter

Colitis ulcerosa | Treat-to-Target | mukosale Heilung | Biologika | Small molecules



Prof. Dr. Dr. Sebastian
Zundler

Prof. Dr. Dr. Sebastian Zundler
Medizinische Klinik 1
Universitätsklinikum Erlangen
Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg
Ulmenweg 18
91054 Erlangen
E-Mail: sebastian.zundler@uk-erlangen.de

Titelbild: Endoskopischer Befund bei Colitis ulcerosa (Quelle: S. Zundler).

Colitis-ulcerosa-Therapie - State of the Art 2024

Einleitung

In kaum einem Feld der Gastroenterologie wurden in den letzten Jahren so viele therapeutische Neuerungen eingeführt wie im Bereich der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) und speziell der Colitis ulcerosa [1]. Vor diesem Hintergrund soll in dieser Übersichtsarbeit nach einer kurzen einführenden Einordnung der aktuelle Stand der Wissenschaft zur Therapie der Colitis ulcerosa ausführlich dargestellt werden.

Pathogenese

Die Pathogenese der Colitis ulcerosa ist im Detail weiterhin unzureichend verstanden. Allgemein akzeptiert ist, dass es sich um ein multifaktorielles Geschehen handelt. Wichtige Einflüsse stellen hierbei die genetische Suszeptibilität, Umwelteinflüsse, die mukosale Barrierefunktion und das intestinale Immunsystem dar. So wurden zahlreiche prädisponierende single nucleotide polymorphisms (SNPs) insbesondere in Genen, die die Signalwege des Immunsystems oder die Kommunikation des Immunsystems mit Mikrobiota betreffen, beschrieben. Wenn derartige Veränderungen auf erkrankungsfördernde äußere Faktoren (hierzu zählen unter anderem fettreiche Ernährung, die Beendigung von Nikotinkonsum, die Einnahme oraler Kontrazeptiva oder Antibiotika) treffen und/oder die Schleimhautbarriere des Kolons beispielsweise durch eine verminderte und veränderte Mukusschicht durchlässig wird, kann es zu einer überschießenden Immunantwort auf vermehrt translozierte Antigene kommen. In diese Immunantwort sind zahlreiche Zellen des angeborenen und erworbenen Immunsystems eingebunden und verursachen schließlich Entzündung und Gewebeschäden [2].

Klinik

Dies führt letztlich zu den typischen Symptomen der Colitis ulcerosa: Diarrhöen, teils mit imperativem Stuhldrang oder Tenesmen, rektale Blutabgänge und abdominale Schmerzen. Die Blutverluste können zu ausgeprägter Anämie führen. Daneben können zahlreiche extraintestinale Manifestationen auftreten, besonders häufig an Gelenken (Arthralgien, Spondylarthritis) und Haut (Erythema nodosum, Pyoderma gangraenosum), Augen (Uveitis) und Gallenwegen (primär sklerosierende Cholangitis). Die fulminante Colitis ulcerosa (acute severe ulcerative colitis, ASUC) war bis weit ins letzte Jahrhundert hinein mit einer hohen Mortalität behaftet und ist heute weiterhin eine herausfordernde klinische Situation, insbesondere wenn als weitere Komplikation ein toxisches Megakolon vorliegt. Längerfristig erwächst aus einer unzureichend kontrollierten Colitis ulcerosa ein deutlich erhöhtes Darmkrebsrisiko [3].

Diagnostik

Die Diagnose der Colitis ulcerosa beruht auf einer typischen Kombination klinischer, endoskopischer und histopathologischer Befunde. Dementsprechend kommt der Endoskopie mit Biopsieentnahme eine zentrale Bedeutung zur Abklärung des Verdachts auf Colitis ulcerosa zu. Standard ist eine Ileokoloskopie mit der Entnahme von Stufenbiopsien aus dem terminalen Ileum, allen Kolonabschnitten sowie dem Rektum. Je nach Ausdehnung des entzündlichen Befalls oralwärts wird die Ausbreitung nach der Montreal-Klassifikation mit E1 (Proktitis), E2 (Linksseitenkolitis) oder E3 (ausgedehnte Kolitis/Pancolitis) beschrieben. Zur Beurteilung der Erkrankungsaktivität stehen der vielfach eingesetzte endoskopische Mayo-Score sowie der validierte Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS) zur Verfügung (Tab. 1). Im weiteren Verlauf der Erkrankung kann die Endoskopie (mit Biopsieentnahme) zur Beurteilung der Erkrankungsaktivität eingesetzt werden, spätestens ab dem achten Erkrankungsjahr sollte sie aber (außer bei ausschließlichem Befall des Rektums) zur Karzinom-Surveillance regelmäßig und wenn möglich in der Remissionsphase durchgeführt werden (je nach individuellem Risikoprofil alle 1-4 Jahre) [4].

► Die Pathogenese der Colitis ulcerosa beruht auf dem multifaktoriellen Zusammenspiel von Genetik, Umwelt, Barrierefunktion und Immunreaktion.

► Das Leitsymptom der Colitis ulcerosa sind blutige Diarrhöen. Auch extraintestinale Manifestationen müssen bedacht werden.

► Eine Colitis ulcerosa kann bei Vorliegen typischer klinischer, endoskopischer und histologischer Befunde diagnostiziert werden.

Endoskopischer Mayo-Score und UCEIS-Score			
Endoskopischer Mayo-Score		Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS)	
0	Unauffällig	Gefäßmuster	0 = normal 1 = fleckförmige Obliteration 2 = Obliteration
1	Rötung, reduzierte Gefäßzeichnung	Blutung	0 = keine 1 = mukosal (abwaschbare Flecken/Streifen) 2 = luminal mild 3 = luminal mäßig bis schwer
2	Deutliche Rötung, Erosionen, Verlust der Gefäßzeichnung	Erosionen und Ulzerationen	0 = nein 1 = Erosion (\leq 5 mm) 2 = oberflächliche Ulzeration 3 = tiefe Ulzeration
3	Ulzerationen, spontane Blutung		

Unter differenzialdiagnostischen Gesichtspunkten kann eine Schnittbildgebung mit MRT-Sellink sinnvoll sein. Außerdem stellt die Darmsonografie ein zwar untersucherabhängiges, aber breit verfügbares Verfahren dar, mit dem sowohl bei Erstdiagnose als auch im Verlauf wichtige Informationen zur Erkrankungsaktivität und zu möglichen Komplikationen gewonnen werden können. Pathogene Darmkeime sollten mittels mikrobiologischer Stuhluntersuchung bei Erstdiagnose ausgeschlossen werden. Bei Schüben, insbesondere bei schweren und/oder refraktären sollten eine zusätzlich vorliegende Clostridioides-difficile-assoziierte Erkrankung und eine Zytomegalievirus (CMV)-Reaktivierung ausgeschlossen werden. Bei aktiver Erkrankung kann das C-reaktive Protein (CRP) im Serum erhöht sein und dann als Verlaufsparemeter genutzt werden. Spezifischer ist das Calprotectin im Stuhl, das zuverlässig intestinale Entzündung detektiert, allerdings nicht zwischen infektiöser und chronisch entzündlicher Genese unterscheiden kann und sich somit insbesondere zum Ausschluss eines Reizdarmsyndroms sowie zur Verlaufskontrolle unter Therapie eignet [4, 5].

Epidemiologie/Prognose

Aktuelle Schätzungen gehen von rund 170.000 Patient*innen mit Colitis ulcerosa in Deutschland aus, der Inzidenzgipfel liegt zwischen 30 und 40 Jahren. In Studien haben bis zu 35% der Patient*innen eine Pancolitis und bis zu 45% eine Linksseitenkolitis. Ein Fortschreiten der Erkrankung nach oral wird innerhalb von 10 Jahren bei bis zu 28% der Patient*innen beobachtet. Die Proktokolektomie scheint zu sinken, beträgt aber weiterhin rund 15% nach 10 Erkrankungsjahren. Auch die Rate Kolitis-assoziiertes Karzinome sank über die letzten Jahrzehnte. Die Gesamtmortalität scheint bei Colitis ulcerosa nicht erhöht, Einschränkungen in der Lebensqualität und gesellschaftlichen Teilhabe sind aber evident [3].

Therapie der Colitis ulcerosa

Die Therapie der Colitis ulcerosa hat in den letzten Jahren einige wesentliche Neuerungen erfahren. Einerseits wurde eine ganze Reihe neuer Substanzen zur Therapie mittelschwerer und schwerer Verlaufsformen zugelassen, andererseits unterliegen die Therapieziele einem stetigen Wandel und es werden zunehmend objektive Kriterien einer „tiefen Remission“ zur Beurteilung des Therapieerfolgs herangezogen.

Allgemeine Therapieprinzipien

Das STRIDE (Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease)-Programm der IOIBD (International Organization for the Study of IBD) definierte 2015 klinische und endoskopische Remission als wesentliche Therapieziele sowie die histologische Remission als ergänzendes Therapieziel [6]. In ähnlicher Weise formuliert die deutsche Leitlinie die rasche klinische Remission und die Bewahrung einer langfristigen steroidfreien klinischen und endoskopischen Remission als Ziel aller therapeutischen Bemühungen [4]. Die aktuelle europäische Leitlinie betont im Einklang mit einem Update der STRIDE-Kriterien von 2021 [7] den Erhalt der Lebensqualität und die Vermeidung von Einschränkungen und Behinderungen als übergeordnete langfristige Prämisse und verweist darauf, dass

► Tab. 1

► Schnittbildgebung (MRT), Sonografie und Laboruntersuchungen (Mikrobiologie/Virologie, fäkales Calprotectin, CRP) können wichtige ergänzende Hinweise liefern.

► Trotz positiver Entwicklungen kann die Colitis ulcerosa weiterhin zu erheblichen Einschränkungen und Komplikationen führen.

► Etablierte Therapieziele sind inzwischen nicht nur die klinische Remission, sondern auch die endoskopische Remission/mukosale Heilung.

hierfür nicht nur die Behandlung klinischer Symptome, sondern in erster Linie auch die Erzielung einer mukosalen Heilung entscheidend ist [8].

Letztendlich besteht weitgehender Konsens, dass diese Therapieziele mittels einer „Treat-to-Target“-Strategie angestrebt werden sollten, d. h. das Erreichen vorab definierter Endpunkte sollte regelmäßig überprüft und das therapeutische Vorgehen bei Verfehlung des Ziels angepasst werden.

In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, in welcher Form die Aktivitätsbeurteilung erfolgt. Aus den oben aufgeführten Therapiezielen ergibt sich bereits, dass dies auf verschiedenen Ebenen möglich ist: klinisch, biochemisch, endoskopisch und histologisch. Hierbei wird oft das Bild des Eisbergs verwendet: Während die klinischen Symptome gleichermaßen die nach außen sichtbare Spitze des Eisbergs bilden, gelangt man mit der Verwendung objektiver biochemischer, endoskopischer und histologischer Parameter immer weiter an die Basis und kann so das tatsächliche Ausmaß der Entzündungsaktivität präziser erfassen [9]. Zur Beurteilung der klinischen Aktivität stehen vorrangig anamnestische Angaben, sogenannte PROs (patient reported outcomes) zur Verfügung. Insbesondere die Stuhlfrequenz und die Frage nach Blutbeimengungen im Stuhl sind hierbei wichtige Komponenten und werden in den STRIDE-Kriterien als Gradmesser für die klinische Remission (bei Normalisierung der Stuhlgewohnheiten und fehlendem rektalen Blutabgang) angesehen [6, 7]. Es ist inzwischen allerdings gut belegt, dass die Korrelation der Symptomlast mit der endoskopisch und/oder histologisch messbaren Entzündungsaktivität bei Colitis ulcerosa eingeschränkt ist. Einerseits gibt es Patient*innen, die trotz fehlender Hinweise auf Entzündung persistierende Beschwerden beklagen, andererseits wird auch beobachtet, dass Patient*innen trotz objektiv feststellbarer Entzündungsaktivität weitgehend beschwerdefrei sind. Dementsprechend haben klinische Aktivitätsparameter aufgrund der Bedeutung für den Alltag der Patient*innen und der einfachen Erhebbarkeit in der klinischen Routine weiterhin ihren Stellenwert, sollten für eine umfassende Beurteilung der Erkrankungsaktivität aber unbedingt mit biochemischen, endoskopischen und/oder histologischen Kriterien kombiniert werden [7].

Gleichzeitig hat sich in den letzten Jahren zunehmend auch die Erkenntnis durchgesetzt, dass viele mit Colitis ulcerosa assoziierte Symptome nur unzureichend durch herkömmliche Beurteilungsmaßstäbe abgebildet werden, das Wohlbefinden der Patient*innen aber relevant beeinflussen. Genannt seien hier beispielhaft Aspekte wie Stuhldrang, Fatigue oder Schmerzen. Zudem steigt die Sensibilität für die hiervon betroffenen Lebensbereiche, die unter anderem die Produktivität im Arbeitsalltag, soziale Interaktionen und das Sexualleben einschließen. Dementsprechend wurden in den letzten Jahren mehrere neue Scores entwickelt, um Lebensqualität und Symptomlast bei Patient*innen mit Colitis ulcerosa umfassender abzubilden. Erste groß angelegte Studien haben bereits „neue“ PROs als sekundäre Endpunkte für die Beurteilung des Therapieerfolgs einbezogen [10, 11].

Biochemische Marker für die Entzündungsaktivität bei Colitis ulcerosa sind in erster Linie das CRP im Serum sowie das Calprotectin im Stuhl. Diese werden bislang in Leitlinien nicht als eigentliche Therapieziele (im Sinne des Erreichens bestimmter Cut-off-Werte) definiert, sondern als ergänzende Parameter zur Beurteilung der Entzündungsaktivität angesehen. Insbesondere für das fäkale Calprotectin gibt es aber zunehmende Evidenz für eine gute Korrelation mit dem Therapieansprechen sowie den Nachweis von endoskopischer und/oder histologischer Erkrankungsaktivität bei einem Anstieg der Werte [12]. Dementsprechend sind Konzepte für die regelmäßige Bestimmung von Calprotectin im häuslichen Umfeld in Verbindung mit telemedizinischer Betreuung in Entwicklung [13]. Denkbar ist hier beispielsweise, dass auf Basis solcher Daten Patient*innen, die unter einer Therapie stabil bestimmte Calprotectin-Grenzwerte unterschreiten, relativ lose geführt werden können und nur selten kontrolliert werden müssen, während ein Anstieg des Calprotectins eine ärztliche Vorstellung und weitere diagnostische Maßnahmen triggert.

Die endoskopische Beurteilung der Entzündungsaktivität wird aktuell vielfach als Goldstandard angesehen [14]. Die am häufigsten verwendeten Scores sind der endoskopische Mayo-Score sowie der validierte UCEIS-Score (Tab. 1). Ein endoskopischer Mayo-Score von 0 oder 1, d. h. die Abwesenheit von Schleimhautdefekten, wird als endoskopische Remission verstanden und dementsprechend als Therapieziel gefordert. Dies beruht insbesondere darauf, dass zahlreiche Studien belegen konnten, dass eine endoskopische Remission mit einem besseren

► Bei der Therapie sollte ein „Treat-to-Target“-Ansatz verfolgt werden.

► Für die Beurteilung der Erkrankungsaktivität stehen anamnestische Angaben, biochemische Parameter sowie die endoskopische und histologische Beurteilung zur Verfügung.

► Trotz aller objektiven Kriterien zur Erfassung der Erkrankungsaktivität haben „patient reported outcomes“ weiterhin einen wichtigen Stellenwert und werden zunehmend diversifiziert.

► Das fäkale Calprotectin eignet sich gut zum Ausschluss eines Reizdarmsyndroms sowie zur Verlaufskontrolle unter Therapie.

► Das Erreichen einer endoskopischen Remission verbessert das langfristige Outcome der Patient*innen.

langfristigen Outcome assoziiert ist, so zum Beispiel einer geringeren Rate von Kolektomien oder einer langfristigen steroidfreien Remission [7]. Wenig überraschend zeigen neuere Daten, dass die langfristigen Ergebnisse bei einer vollständigen Normalisierung des endoskopischen Aspekts (endoskopischer MAYO-Score = 0) nochmals besser sind als bei einem Score von 1. Es kristallisiert sich daher zunehmend die Erkenntnis heraus, dass eine „tiefe“ Remission mit Normalisierung möglichst vieler Parameter der Entzündungsaktivität bis an die Basis des oben genannten „Eisbergs“ für die langfristige Prognose des Patienten/der Patientin vorteilhaft ist und daher möglichst früh angestrebt werden sollte [15].

Die Entnahme von Biopsien zur histologischen Begutachtung ist im Rahmen von Koloskopien bei Patient*innen mit Colitis ulcerosa Standard. Unter anderem die Infiltration des Gewebes durch neutrophile Granulozyten, Erosionen und Ulzerationen sowie Kryptenabszesse können zur histologischen Beurteilung der Erkrankungsaktivität herangezogen werden. Hierfür sind zahlreiche Beurteilungsschemata beschrieben worden, so zum Beispiel der Geboes-Score oder die validierten Scores Nancy Histological Index und Robarts Histopathological Index. Es konnte gezeigt werden, dass auch bei Patient*innen mit vollständiger endoskopischer Remission mikroskopische Entzündungszeichen persistieren können und andererseits eine vollständige histologische Remission mit einer langfristigen klinischen Remission, selteneren Schüben, geringeren Hospitalisierungsraten und geringerem Steroidverbrauch assoziiert ist. Somit scheint die histologische Remission einer besonders tiefen Remission zu entsprechen [16]. Folgerichtig werden auch histologische Scores zunehmend als Endpunkte klinischer Studien berücksichtigt.

Bildgebende Verfahren wie die MRT oder die Sonografie können ebenfalls die Entzündungsaktivität erfassen und korrelieren gut mit der endoskopischen Aktivität. Insbesondere die Sonografie erscheint daher durch die bettseitige Verfügbarkeit und die geringe Invasivität als attraktives ergänzendes Verfahren [4]. Von sonografischen oder radiologischen Befunden abgeleitete dezidierte Therapieziele spielen allerdings bislang (noch) keine relevante Rolle.

Therapieoptionen und ihre Einsatzgebiete

Zur Therapie der Colitis ulcerosa stehen mittlerweile eine Vielzahl medikamentöser Optionen zur Verfügung. Bei der konkreten Auswahl spielen der Schweregrad und die Lokalisation der Entzündung eine wichtige Rolle, vor der Einleitung einer Therapie ist daher eine objektive Beurteilung der Entzündungsaktivität sinnvoll. Soweit nicht anders angegeben beziehen sich die nachfolgenden Ausführungen auf die aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien [4, 8] sowie die Fachinformationen der entsprechenden Präparate.

5-Aminosalicylsäure (5-ASA)

Mesalazin ist nach wie vor das zentrale Medikament zur Remissionsinduktion und -erhaltung bei der leichten bis mäßig schweren Colitis ulcerosa. Es ist in zahlreichen galenischen Formulierungen verfügbar.

Bei ausschließlichem Befall des Rektums im Sinne einer leicht bis mäßig aktiven Proctitis ulcerosa stellt die rektale Behandlung mit Mesalazinsuppositorien die Therapie der Wahl dar (und war in Studien topischen Steroiden überlegen). Die Dosierung sollte bei mindestens 1 g/Tag liegen und in einer täglichen Einzeldosis angewendet werden. Ist die rektale Gabe nicht ausreichend effektiv, kann die zusätzliche orale Gabe versucht werden. Alternativ zu Suppositorien können auch Schäume oder Einläufe angewendet werden.

Zu bevorzugen sind rektale Schäume oder Einläufe bei ausgedehnterem Befall bei der leicht bis mäßig aktiven Linksseitenkolitis oder ausgedehnten Kolitis. In diesen Fällen ist allerdings die Kombination mit einem oralen 5-ASA-Präparat erforderlich. Bezüglich der in der Schubtherapie anzustrebenden Dosierung kommen die Fachgesellschaften zu leicht unterschiedlichen Empfehlungen: Während die European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) eine Dosierung von mindestens 2 g/Tag fordert, sollten es laut deutscher Leitlinie mindestens 3 g/Tag in einer täglichen Einmalgabe (zur verbesserten Therapieadhärenz, da eine Verteilung auf mehrere Gaben keine Vorteile bringt) sein. Rektal wird übereinstimmend mindestens 1 g/Tag ebenfalls in einer täglichen Einmalgabe empfohlen. Wenn durch die oben genannten Maßnahmen oder bei unzureichendem Ansprechen, ggf. durch den zusätzlichen Einsatz von Steroiden, eine Remission induziert wurde, so spricht die Datenlage bei der leicht bis mäßig schweren Colitis ulcerosa auch in der Remissionserhaltung für den Einsatz von Mesalazin – je nach Befallsmuster in rektaler oder oraler Formulierung in einer Dosierung von mindestens 1 g/Tag bzw. 2 g/Tag, jeweils als Einmalgabe. Auch eine Kombination

► Die histologische Remission scheint einer noch tieferen Remission zu entsprechen und wirkt sich positiv auf den weiteren Verlauf aus.

► Mesalazin stellt in verschiedenen galenischen Formulierungen das Rückgrat der Therapie der leichten bis mäßig schweren Colitis ulcerosa dar (Remissionsinduktion und -erhaltung).

aus oraler und rektaler Applikation ist möglich, wird in der Regel aber nur sekundär beim Auftreten eines erneuten Schubs unter remissionserhaltender Therapie mit 5-ASA eingesetzt. Die Remissionserhaltung sollte für mindestens 2 Jahre durchgeführt werden – bis zu diesem Zeitpunkt ist die Reduktion von Rezidiven durch Studien abgesichert. Eine Wirksamkeit darüber hinaus kann aber anhand der momentanen Datenlage nicht ausgeschlossen werden. Zudem wurden in verschiedenen tierexperimentellen Studien und klinischen Beobachtungsstudien für Mesalazin chemopräventive Effekte hinsichtlich des Risikos für das Auftreten kolorektaler Karzinome beschrieben [17]. Auch wenn dies nicht in allen weiteren Kohorten bestätigt werden konnte, kann auch unter diesem Aspekt und auch bei stabiler Remission eine langfristige Mesalazintherapie angeboten werden. Die Datenlage zur Effektivität der additiven Gabe von Mesalazin bei schweren Verlaufsformen der Colitis ulcerosa in Kombination mit anderen Medikamenten ist begrenzt. Zuletzt wurde für Vedolizumab gezeigt, dass sich keine synergistische Wirkung erzielen lässt [18]. In der klinischen Realität ist eine Add-on-Therapie mit Mesalazin allerdings keine Seltenheit, auch hier kann mit dem Aspekt der Chemoprävention argumentiert werden.

Sulfasalazin spielt aufgrund des im Vergleich zu Mesalazin ungünstigeren Nebenwirkungsprofils überwiegend keine relevante Rolle im Management der Colitis ulcerosa mehr. Lediglich beim Vorliegen von extraintestinalen Manifestationen der Gelenke kann die Anwendung von Sulfasalazin vorteilhaft sein.

Kortikosteroide

Kortikosteroide stellen weiterhin das Rückgrat der Schubbehandlung bei mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa dar.

Bei leichter bis mäßig aktiver Colitis ulcerosa kommen Steroide hingegen in der Regel nur bei unzureichender Effektivität der Mesalazintherapie zum Einsatz. So kann bei Proctitis ulcerosa eine Kombination von rektalem 5-ASA mit einem topischen Steroid (Rektalschaum, seit Kurzem auch Suppositorien mit 4 mg Budesonid verfügbar) erfolgen, eine Monotherapie wird aber nicht empfohlen. Bei unkomplizierter Linksseitenkolitis oder ausgedehnter Kolitis ist bei Versagen der oral-rektalen Kombinationstherapie mit Mesalazin eine systemische Steroidtherapie mit 0,5–1 mg Prednisolonäquivalent/kg Körpergewicht indiziert. Eine Alternative stellt Budesonid MMX dar, welches durch seine spezielle Formulierung eine topische Wirkung im Kolon entfaltet und insbesondere bei milder Linksseitenkolitis wirksam zu sein scheint.

Bei höhergradiger Entzündungsaktivität ist die primäre Schubtherapie mit systemischen Steroiden Standard. Die deutsche Leitlinie empfiehlt eine Dosierung von 1 mg Prednisolonäquivalent/kg KG/Tag. Bei fulminanten Verläufen (ASUC, Tab. 2) mit stationärer Behandlungsindikation kommt bevorzugt Hydrocortison intravenös in einer Dosierung von 100 mg alle 6 Stunden zum Einsatz [19]. Insbesondere in der stationären Situation ist eine engmaschige Kontrolle des Ansprechens auf die Steroidtherapie erforderlich, da steroidrefraktäre Patient*innen frühzeitig, d. h. nach 3 Tagen, mit anderen Therapiestrategien behandelt werden sollten. Zudem sollte unbedingt eine Thromboseprophylaxe erfolgen. Bei klinischem Ansprechen auf die Steroidtherapie wird diese in der Regel über mehrere Wochen ausgeschlichen. Kommt es dabei zu einem Wiederaufflammen der Entzündungsaktivität (Steroidabhängigkeit) ist auch dies ein Grund für den Einsatz anderer Therapieoptionen.

Der Einsatz von Steroiden in der Remissionserhaltung ist aufgrund der fehlenden Evidenz für eine Wirksamkeit sowie aufgrund des erheblichen Nebenwirkungspotenzials kontraindiziert.

► Kortikosteroide sind unverzichtbar zur Behandlung von mittelschweren bis schweren Schüben der Colitis ulcerosa, sind in der Remissionserhaltung aber kontraindiziert.

► Tab. 2

Kriterien zur Definition einer schweren Colitis ulcerosa nach Truelove & Witts [20]	
Frequenz blutiger Stuhlgänge	≥ 6/Tag
Herzfrequenz	> 90/min
Temperatur	> 37,5 °C (abends) oder > 37,8 °C (an mindestens 2 von 4 Tagen)
Hämoglobin	< 75% der Norm
Blutsenkung	> 30 mm/h

Escherichia coli Nissle

E. coli Nissle ist trotz des in der Wissenschaft unbestrittenen Einflusses des bakteriellen Milieus im Darm auf die Pathogenese der Colitis ulcerosa das bislang einzige probiotische Präparat, das zur Therapie der Colitis ulcerosa zur Verfügung steht. Es handelt sich um einen besonderen Stamm von E. coli, der immunmodulatorische Wirkungen aufweist und die Darmbarriere stabilisiert. Sein Stellenwert liegt in der Remissionserhaltung bei unkomplizierten Verlaufsformen der Colitis ulcerosa. In dieser Situation konnte – im Unterschied zur Remissionsinduktion – in mehreren Studien eine Gleichwertigkeit zu 5-ASA gezeigt werden.

Thiopurine

Die Thiopurine Azathioprin und 6-Mercaptopurin (6-MP) sind zur Therapie der Colitis ulcerosa zugelassen, wobei Azathioprin ein Prodrug für 6-MP darstellt und in der Leber zu diesem verstoffwechselt wird. Bei der Zellteilung wird 6-MP als Antimetabolit anstelle von Adenin und Guanin in die DNA eingebaut. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass Thiopurine bei CED aktivierte T-Zellen in die Apoptose treiben [21].

Während Thiopurine in der Remissionsinduktion keinen Stellenwert haben, kommen sie zur Remissionserhaltung bei Patient*innen mit steroidabhängiger Colitis ulcerosa, Intoleranz gegenüber 5-ASA, unzureichender Wirkung einer remissionserhaltenden Therapie mit 5-ASA oder nach Remissionsinduktion mit Ciclosporin oder Tacrolimus infrage. Insgesamt ist die Datenlage bei der Colitis ulcerosa weniger gut als beim Morbus Crohn. Die Dosierung beträgt üblicherweise 1,5–2,5 mg/kg KG. Zu berücksichtigen ist, dass Thiopurine einen verzögerten Wirkeintritt aufweisen, sodass bei sich abzeichnender Indikation eine frühzeitige Eindosierung ratsam ist.

Obwohl es weiterhin keine vergleichende Evidenz gibt, die die Effektivität von Thiopurinen in der Remissionserhaltung mit neueren Wirkstoffen (Biologika, Small molecules) vergleicht, lässt sich in der Praxis doch beobachten, dass Azathioprin und 6-MP immer seltener zum Einsatz kommen. Neben der langen Wirklatenz spielen hier sicherlich auch die Sorge der Patient*innen vor Nebenwirkungen sowie die duale Nutzbarkeit der meisten anderen Präparate für Remissionsinduktion und -erhaltung eine Rolle.

Ähnlich wie beim Morbus Crohn gibt es auch bei der Colitis ulcerosa Daten, die belegen, dass eine Kombinationstherapie von Azathioprin mit Infliximab die Effektivität gegenüber einer Monotherapie mit einer der beiden Substanzen deutlich steigert [22]. Dies scheint aber weniger in einer synergistischen Wirkung begründet zu sein als eher an einer Unterdrückung der Antikörperbildung gegen Infliximab durch Azathioprin zu liegen.

Trotz entsprechender Empfehlungen wird eine solche Kombination in Deutschland (im Unterschied zu manchen anderen Ländern) teilweise nur zurückhaltend eingesetzt. Nicht zuletzt liegt dies wohl auch an Sicherheitsbedenken. Bereits für die Monotherapie mit Thiopurinen ist durch zwei große Studien ein erhöhtes allgemeines Risiko für Krebserkrankungen gut belegt, welches sich nach Beendigung der Therapie normalisiert und nicht mit der kumulativen Dosis korreliert [23, 24]. Konkret betrifft dies insbesondere Malignome der ableitenden Harnwege, nicht-melanozytären Hautkrebs (bei diesem bleibt die Risikoerhöhung auch nach Therapieende bestehen!) und Lymphome. Es ist mit einem zusätzlichen Lymphomfall auf 300–1400 Patientenjahre Thiopurintherapie zu rechnen, die Hazard-Ratio lag in einer Studie bei ca. 5. Während dies bei jungen Patient*innen mit niedrigem Ausgangsrisiko in einem zwar erhöhten, aber dennoch geringen Risiko resultiert, steigt das Risiko insbesondere bei Patient*innen > 65 Jahre deutlich an. Eine Kombination von Thiopurinen mit anti-TNF-Antikörpern scheint das Lymphomrisiko weiter zu steigern. Da viele dieser Lymphome einen Epstein-Barr-Virus (EBV)-assoziierten PTLD (Posttransplantations-Lymphoproliferative Erkrankung)-Phänotyp aufweisen, ist die Bestimmung einer EBV-Serologie vor geplanter Thiopurintherapie ratsam und die Initiierung bei EBV-Seronegativität kritisch zu sehen. Beim Auftreten einer EBV-Infektion sollte eine bestehende Therapie unbedingt pausiert werden. Vereinzelt wurden Fälle von fatalen hepato-splenischen T-Zell-Lymphomen insbesondere bei jungen Männern unter Thiopurintherapie (und auch bei Kombinationstherapie von Infliximab mit Thiopurin) beschrieben.

Calcineurininhibitoren

Calcineurin spielt eine zentrale Rolle in der Immunantwort von T-Zellen, indem es nach T-Zell-Rezeptorstimulation intrazellulär die Produktion von Zytokinen vermittelt. Die Calcineurininhibitoren Ciclosporin und alternativ Tacrolimus spielen als Off-label-Präparate eine Rolle in der „Rescue-Therapie“ der steroidrefraktären ASUC.

▶ E. coli Nissle kann alternativ zu Mesalazin in der Remissionserhaltung bei leichter bis mäßig schwerer Colitis ulcerosa eingesetzt werden.

▶ Die Thiopurine Azathioprin und 6-Mercaptopurin können zur Remissionserhaltung bei Patient*innen mit steroidabhängiger Colitis ulcerosa, bei Intoleranz auf 5-ASA, unzureichender Wirkung von 5-ASA oder nach Remissionsinduktion mit Calcineurininhibitoren eingesetzt werden. Eine Kombination mit Infliximab steigert die Effektivität der Monotherapie. Es besteht unter Therapie ein erhöhtes Risiko für bestimmte Malignome.

▶ Ciclosporin und Tacrolimus können als „Rescue“-Therapie zur Remissionsinduktion bei steroidrefraktärer fulminanter Colitis ulcerosa eingesetzt werden.

Die Datenlage für Ciclosporin ist hierbei deutlich besser. Standardmäßig kommt eine initiale Dosierung von 2 mg/kg KG/Tag intravenös zum Einsatz, die bei Ansprechen nach einigen Tagen oralisiert und auf einen Talspiegel von 250–400 ng/ml eingestellt wird. Auf diese Weise lassen sich Proktokolektomien im kurzfristigen Verlauf bei rund 80% der Patient*innen vermeiden. Die Effektivität von Ciclosporin und Infliximab scheint hierbei in etwa vergleichbar zu sein. Für die Remissionserhaltung liegen keine überzeugenden Daten für den Einsatz von Ciclosporin vor, zudem ist die Langzeitanwendung mit erheblichen Toxizitäten assoziiert (z. B. schwere Infektionen, Nephrotoxizität, Bluthochdruck, Krampfanfälle). Kommt es zu einem Ansprechen auf die Therapie, wird der Einsatz von Ciclosporin daher in der Regel auf maximal 6 Monate begrenzt und überlappend ein anderes Präparat zur Remissionserhaltung initiiert – infrage kommen hier insbesondere Thiopurine (siehe oben). Zudem liegen Berichte über den erfolgreichen Einsatz von Vedolizumab und neuerdings auch Ustekinumab vor [25]. Kommt es unter Ciclosporin bei steroidrefraktärer ASUC zu einer Verschlechterung des klinischen Bildes oder bleibt ein Ansprechen innerhalb von wenigen Tagen aus, so ist eine Kolektomie indiziert.

Die Studienlage zu Tacrolimus ist begrenzt, spricht aber dafür, dass Tacrolimus bei steroidrefraktärer ASUC effektiver als Placebo und vergleichbar effektiv wie Infliximab ist. Eine Metaanalyse ergab eine proktokolektomiefreie Rate von 69% nach 1 Jahr.

Anti-Tumor-Nekrose-Faktor (TNF)- α -Antikörper (Infliximab, Adalimumab, Golimumab, Biosimilars)

Die Zulassung von Infliximab (1998 in den USA, 1999 in Europa, jeweils zunächst für Morbus Crohn) stellte eine Wende in der Therapie der CED dar und eröffnete Patient*innen mit steroidabhängigem oder -refraktärem Verlauf neue Möglichkeiten. Im Verlauf erfolgte auch die Zulassung für die Colitis ulcerosa sowie die Zulassung von Adalimumab für Morbus Crohn und Colitis ulcerosa und Golimumab für Colitis ulcerosa. Inzwischen stehen sowohl für Infliximab als auch für Adalimumab Biosimilars zur Verfügung.

TNF- α ist als pro-inflammatorisches Zytokin von entscheidender Bedeutung für die chronische intestinale Entzündung bei CED. Es wird von Zellen des angeborenen Immunsystems sowie von manchen T-Zellen produziert. Insbesondere die membranständige Form scheint bei CED wichtig zu sein, da das Fusionsprotein Etanercept, welches nur die lösliche Form neutralisiert, hier nicht wirksam ist. Es konnte gezeigt werden, dass die membranständige Expression von TNF- α auf Makrophagen ein entscheidender Faktor für die Expansion entzündungsfördernder T-Zellen, die auf ihrer Oberfläche den Rezeptor für TNF- α tragen, ist [26]. Durch die Hemmung von TNF- α durch die anti-TNF-Antikörper lässt sich so die überschießende Entzündungsreaktion im Darm bei CED in vielen Fällen wirksam unterdrücken.

Alle drei anti-TNF-Antikörper kommen bei moderater bis schwerer Colitis ulcerosa mit unzureichendem Ansprechen auf konventionelle Therapie (Steroide, Thiopurine) zum Einsatz, sowohl zur Remissionsinduktion als auch für die anschließende Remissionserhaltung (Tab. 3) [27–29].

Die Standarddosierung für Infliximab liegt bei 5 mg/kg KG intravenös in Woche 0, 2, 6 und anschließend alle 8 Wochen. Diese kann allerdings auf bis zu 10 mg/kg KG gesteigert und das Intervall in der Erhaltungsphase auf bis zu 4 Wochen verkürzt werden. Bei ASUC finden teilweise auch noch intensivere individuelle Dosierungsschemata Anwendung, da es bei Barrierschädigung zu einem relevanten Verlust des Antikörpers über den Stuhl kommen kann. Adalimumab wird subkutan und üblicherweise in einer Dosierung von 160 mg in Woche 0, 80 mg in Woche 2 und anschließend 40 mg alle 2 Wochen verabreicht. Eine Intervallverkürzung auf bis zu 1 Woche ist möglich. Die Therapie mit Golimumab erfolgt ebenfalls subkutan mit 200 mg in Woche 0, 100 mg in Woche 2 und anschließend 50 mg alle 4 Wochen. Eine Erhaltungsdosis mit 100 mg alle 4 Wochen sollte bei Patient*innen mit mehr als 80 kg KG sowie bei unzureichendem Ansprechen unter 50-mg-Dosierung erfolgen.

Die Wirksamkeit von Infliximab bei Colitis ulcerosa wurde in den ACT-1- und ACT-2-Phase-III-Studien sowie in zahlreichen weiteren Untersuchungen und „Real-world“-Kohorten gezeigt. Ähnlich umfassende Evidenz liegt auch für Adalimumab und Golimumab vor. Netzwerk-Metaanalysen, die die Präparate indirekt miteinander vergleichen, legen eine höhere Wirksamkeit von Infliximab gegenüber Adalimumab in der Erzielung einer klinischen Remission, eines klinischen Ansprechens und einer mukosalen Heilung nahe [30].

Wie bereits oben erwähnt, kann die Effektivität von Infliximab durch die Kombination mit einem Thiopurin gesteigert werden. Als chimärer Antikörper ist das

► Die anti-TNF- α -Antikörper Infliximab, Adalimumab und Golimumab sind zugelassen und zur Remissionsinduktion und -erhaltung bei mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa effektiv. Die Effektivität von Infliximab kann durch Kombination mit einem Thiopurin weiter gesteigert werden. Die Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit ist sicher.

Ausgewählte Effektivitätseindpunkte für die bei mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa zugelassenen Biologika und Small molecules in den Zulassungsstudien

Wirkstoff	Acronym Phase-III-Studie(n)	Klinische Remission ¹				Endoskopische Remission ¹	
		Zeitpunkt	Δ vs. Placebo	Zeitpunkt	Δ vs. Placebo	Zeitpunkt	Δ vs. Placebo
Adalimumab	ULTRA-2	Woche 8	7,2%	Woche 52	8,8%	Woche 52	9,6%
Filgotinib	SELECTION	Woche 10	10,8% (Biologika-naiv) 7,2% (Biologika-erfahren)	Woche 58	26,0%	Woche 58	9,5%
Golimumab	PURSUIT	Woche 6	11,4%	Woche 54	11,5%	Woche 30/54	15,8%
Infliximab	ACT	Woche 8	22,9% ²	Woche 30	20,0% ²	Woche 30	23,1% ²
Mirikizumab	LUCENT-I/II	Woche 12	11,1%	Woche 52	23,2%	Woche 52	28,5%
Ozanimod	TRUE NORTH	Woche 10	12%	Woche 52	19%	Woche 52	19%
Tofacitinib	OCTAVE	Woche 8	10,3% (OCTAVE 1) 13,0% (OCTAVE 2)	Woche 52	23,2% (5 mg BID)	Woche 52	24,3% (5 mg BID)
Upadacitinib	U-ACHIEVE U-ACCOMPLISH	Woche 8	21,6% (U-ACHIEVE) 29% (U-ACCOMPLISH)	Woche 52	30,7% (15 mg) 39,0% (30 mg)	Woche 52	34,4% (15 mg) 46,3% (30 mg)
Ustekinumab	UNIFI	Woche 8	11%	Woche 52	14% (q12w) 20% (q8w)	Woche 52	15% (q12w) 22% (q8w)
Vedolizumab	GEMINI	Woche 6	12%	Woche 52	26% (q8w) 29% (q4w)	Woche 52	32% (q8w) 36% (q4w)

¹ Diese Endpunkte wurden in den verschiedenen Studien teilweise unterschiedlich definiert

² kombinierte Werte für die Dosierungen 5 mg/kg KG und 10 mg/kg KG

► Tab. 3

Immunogenitätspotenzial von Infliximab relativ hoch, sodass die Bildung von „Anti-Drug-Antikörpern“ häufig ist und zu einem sekundären Wirkverlust durch Elimination des Wirkstoffs führen kann. Dem scheinen Thiopurine durch ihre immunsuppressiven Effekte entgegenzuwirken. Bei den humanisierten Antikörpern Adalimumab und Golimumab ist das Risiko für die Entwicklung von Anti-Drug-Antikörpern deutlich geringer. Zwar konnte gezeigt werden, dass Thiopurine auch dieses weiter senken, ob sich dies allerdings in einer Verbesserung klinischer Endpunkte niederschlägt, ist bislang unklar. Nur nach einem solchen sekundären Therapieversagen kann als Folgetherapie ein alternativer anti-TNF-Antikörper in Erwägung gezogen werden. Nach einem primären Therapieversagen sollte das Wirkprinzip in Anbetracht der zur Verfügung stehenden Alternativen sinnvollerweise gewechselt werden.

Zahlreiche Studien belegen, dass die Talspiegel von anti-TNF-Antikörpern eng mit dem klinischen Therapieerfolg korrelieren. Laut einer jüngeren Metaanalyse sind zum Beispiel > 2 µg Infliximab/ml vorteilhaft. In gewissen Situationen kann daher ein therapeutisches Drug-Monitoring – ggf. in Verbindung mit einer Bestimmung von Anti-Drug-Antikörpern im Serum – bei der Therapiesteuerung helfen. Seit einigen Jahren sind Biosimilars für Infliximab und Adalimumab verfügbar. Deren molekulare Struktur ist mit dem Originalpräparat nicht identisch, aber sehr ähnlich. Tierexperimentelle Daten und klinische Studien legen konsistent nahe, dass die Effektivität und das Nebenwirkungsprofil vergleichbar sind. Ein Wechsel vom Originalpräparat auf ein Biosimilar scheint unbedenklich. Mit der Verfügbarkeit eines in puncto Wirksamkeit und Sicherheit im Vergleich zur intravenösen Applikation äquivalenten subkutanen Infliximab-Biosimilars haben sich die therapeutischen Optionen jüngst noch weiter diversifiziert.

Die potenziellen Nebenwirkungen der anti-TNF-Therapie ergeben sich überwiegend aus der Funktion von TNF-α im Rahmen anderer immunologischer Prozesse einerseits sowie aus dem molekularen Aufbau der Antikörper als (Fremd-)Proteine andererseits. So kann es (insbesondere bei Infliximab als chimärem Antikörper) zu allergischen Reaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock und auch verzögerten Überempfindlichkeitsreaktionen kommen. Da TNF-α insbesondere für die Abwehr von Infektionen mit intrazellulären Erregern entscheidend ist, besteht ein höheres Risiko für das Auftreten oder die Reaktivierung einer Tuberkulose oder anderer mykobakterieller Infektionen. Auch bakterielle Infektionen bis hin zur Sepsis, invasive Pilzinfektionen, virale Infektionen (einschließlich fataler Fälle von Hepatitis-B-Reaktivierung) und opportunistische Infektionen wurden unter anti-TNF-Therapie beobachtet. Dementsprechend muss vor Behandlungsbeginn

eine aktive Tuberkulose ausgeschlossen bzw. die Behandlung einer latenten Tuberkulose eingeleitet werden. Bei Nachweis einer chronischen Hepatitis B muss diesbezüglich engmaschig überwacht und ggf. antiviral behandelt werden. Lebendimpfstoffe dürfen während einer Therapie mit anti-TNF- α -Antikörpern nicht angewendet werden.

Darüber hinaus kann es unter einer anti-TNF-Therapie zu (paradoxen) psoriasiformen Hauterscheinungen, dem Auftreten eines Lupus-ähnlichen Syndroms mit Antikörpern gegen doppelsträngige DNA sowie sehr selten zum Auftreten von demyelinisierenden Prozessen im zentralen oder peripheren Nervensystem kommen. Nicht abschließend geklärt ist das Risiko für maligne Erkrankungen unter anti-TNF-Antikörpern. In einigen klinischen Studien zeigte sich ein erhöhtes Risiko für Lymphome. Auch Melanome, Merkelzell- und Zervixkarzinome wurden berichtet. Die Interpretation dieser Daten ist aber teilweise dadurch erschwert, dass die Patient*innen eine Begleitmedikation, wie zum Beispiel Thiopurine, erhielten und auch die Grunderkrankung an sich mit einem erhöhten Malignitätsrisiko assoziiert ist. Insgesamt kann somit ein geringes Risiko für die Entstehung bestimmter Malignome unter anti-TNF-Therapie nicht ausgeschlossen werden, was im Einzelfall (bei hohem Ausgangsrisiko, z. B. bei onkologischer Vorerkrankung) ggf. berücksichtigt werden muss. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle wird dieser Aspekt aber die mit der Therapie verbundenen Vorteile (inkl. der mit einer guten Krankheitskontrolle einhergehenden Reduktion des Malignitätsrisikos) nicht relevant schmälern können.

Sehr eindeutig ist auf Basis der umfangreichen vorliegenden Daten jedoch, dass die Anwendung von anti-TNF- α -Antikörpern in der Schwangerschaft sicher zu sein scheint [31]. In utero exponierte Kinder sollten allerdings in der Regel im ersten Lebensjahr keine Lebendimpfungen erhalten. Gleiches gilt auch während der Stillzeit, wenn die Mutter gleichzeitig unter anti-TNF-Therapie steht.

Vedolizumab

Bei Vedolizumab handelt es sich um einen gegen $\alpha_4\beta_7$ -Integrin gerichteten Antikörper, der 2014 zur Therapie der Colitis ulcerosa zugelassen wurde. $\alpha_4\beta_7$ wird auf verschiedenen Immunzellen exprimiert, unter anderem spezifisch auf antigenerfahrenen T-Zellen, deren initialer Antigenkontakt im darmassoziierten lymphatischen Gewebe erfolgte. Passend dazu wird MAdCAM-1 als Bindungspartner von $\alpha_4\beta_7$ weitgehend spezifisch auf dem Endothel des Gastrointestinaltrakts exprimiert. So kommt es nach Bindung von $\alpha_4\beta_7$ an MAdCAM-1 zur Adhäsion von Immunzellen an der Gefäßwand im Darm, was die anschließende Auswanderung in die Lamina propria ermöglicht. Wird dieser Mechanismus blockiert, nimmt der Nachschub an pro-inflammatorischen Zellen ab und die Entzündung geht zurück. Hervorzuheben ist, dass es sich dabei durch die Expressionsprofile von $\alpha_4\beta_7$ und MAdCAM-1 um einen weitgehend darmselektiven Wirkmechanismus handelt [32]. Gleichzeitig lässt sich aus diesem Wirkmechanismus auch der vergleichsweise langsamere Wirkeintritt von Vedolizumab herleiten, da die Hemmung der Zellrekrutierung sich unter Umständen erst mit Verzögerung auf die aktiven Entzündungsprozesse auswirkt.

Wie die anti-TNF-Antikörper wird Vedolizumab bei moderater bis schwerer Colitis ulcerosa mit unzureichendem Ansprechen auf konventionelle Therapie (Steroide, Thiopurine) zur Remissionsinduktion und -erhaltung eingesetzt. Die Fixdosis von 300 mg wird in Woche 0, 2 und 6 sowie anschließend alle 8 Wochen verabreicht. Eine Verkürzung auf bis zu 4 Wochen ist möglich. Seit 2020 steht auch eine subkutane Formulierung zur Verfügung, die nach mindestens zwei Infusionen in einer Dosierung von 108 mg alle 2 Wochen verabreicht wird. Die Wirksamkeit (klinisches Ansprechen, klinische Remission, mukosale Heilung) konnte in der GEMINI-1-Phase-III-Studie belegt [33] und in einer späteren Vergleichsstudie auch für die subkutane Gabe bestätigt werden [34]. Im Vergleich mit Adalimumab wies eines der wenigen verfügbaren „Head-to-Head-Trials“ eine Überlegenheit nach [35]. Bei fulminanten Verlaufsformen der Colitis ulcerosa kommt Vedolizumab üblicherweise nicht zum Einsatz, da andere Präparate schneller und zumindest auf Basis indirekter Evidenz wohl auch stärker wirken [36]. Demgegenüber gilt Vedolizumab gemeinhin als die sicherste für die moderate bis schwere Colitis ulcerosa zur Verfügung stehende Therapiealternative – diese Annahme stützen auch Netzwerk-Metaanalysen [36]. Passend zum darmselektiven Wirkmechanismus konnten bislang keine Anzeichen für eine systemische Immunsuppression beobachtet werden. Die Nebenwirkungsraten in klinischen Studien entsprachen weitgehend denen in den Placebogruppen. Insbesondere gibt es auch keinerlei Hinweise auf Malignitätspotenzial oder erhöhte Infektionsraten. In Analogie zu den anti-TNF-Antikörpern wird vor Therapieeinleitung dennoch auf das Vorliegen einer Tuberkulose gescreent und die Durchführung von Lebendimpfungen unter Therapie sollte nur bei dringender Notwendigkeit

► Vedolizumab verfügt über einen darmselektiven Wirkmechanismus und dementsprechend über ein exzellentes Sicherheitsprofil. Die Überlegenheit gegenüber Adalimumab konnte in einer direkten Vergleichsstudie nachgewiesen werden.

erfolgen. Nach anfänglichen Sorgen wird inzwischen auch der Einsatz von Vedolizumab in der Schwangerschaft als unbedenklich angesehen.

Ustekinumab

Ustekinumab ist ein monoklonaler Antikörper, der gegen die gemeinsame p40-Einheit der heterodimeren Zytokine Interleukin (IL)-12 und IL-23 gerichtet ist. IL-12 und IL-23 fördern pro-inflammatorische Prozesse im Darm, beispielsweise indem sie die Differenzierung und Funktion von Typ-1- bzw. Typ-17-T-Helferzellen und Typ-3-angeborenen lymphoiden Zellen (ILC3) regulieren. Seit 2019 ist Ustekinumab zur Behandlung der moderaten bis schweren Colitis ulcerosa mit unzureichendem Ansprechen auf konventionelle Therapie zur Remissionsinduktion und -erhaltung verfügbar. Zuvor konnten die Wirksamkeit und Sicherheit des Therapieprinzips in zahlreichen klinischen Studien bei Morbus Crohn und schließlich in den UNIFI-Studien bei Colitis ulcerosa nachgewiesen werden [37]. Die Verabreichung erfolgt mit einer gewichtsadaptierten intravenösen Initialdosis (≤ 55 kg: 260 mg, 55 bis ≤ 85 kg: 390 mg, > 85 kg: 520 mg), anschließend erfolgen subkutane Applikationen von 90 mg Ustekinumab nach 8 Wochen sowie anschließend im Abstand von 8–12 Wochen. Bei unzureichendem Ansprechen kann eine Off-label-Verkürzung des Intervalls auf bis zu 4 Wochen hilfreich sein.

Das Sicherheitsprofil von Ustekinumab ist als insgesamt sehr gut zu bewerten und steht dem von Vedolizumab kaum nach. Aufgrund der ebenfalls bestehenden Zulassung von Ustekinumab auch für dermatologische und rheumatologische Erkrankungen (Psoriasis, Psoriasis-Arthritis) bestehen umfangreiche Erfahrungen. Neben allergischen Reaktionen wurden sehr seltene Fälle von allergischer Alveolitis, eosinophiler Pneumonie, exfoliativer Dermatitis, Lupus-like Syndromen und kardiovaskuläre Ereignisse beschrieben. Vor Therapieeinleitung muss eine aktive Tuberkulose ausgeschlossen bzw. eine latente Tuberkulose anbehandelt werden.

Januskinase (Jak)-Hemmer (Tofacitinib, Filgotinib, Upadacitinib)

Januskinasen (kurz: Jaks) sind intrazelluläre Proteine, die eine wichtige Funktion bei der Weiterleitung von Signalen von Zytokin- und Wachstumsfaktor-Rezeptoren in den Zellkern erfüllen. Sie kommen in vier Isoformen (Jak1, Jak2, Jak3, Tyk2) vor und assoziieren in unterschiedlichen Kombinationen mit den intrazellulären Domänen von membranständigen Rezeptoren. Nach Bindung des Liganden an den Rezeptor kommt es zur Phosphorylierung und dadurch Aktivierung der Jaks, welche im Gegenzug wiederum Domänen des Rezeptors phosphorylieren und auf diese Weise die Bindung und Phosphorylierung von verschiedenen STAT (signal transducer and activator of transcription)-Isoformen ermöglichen. Nach Dimerisierung translozieren diese STATs in den Zellkern und steuern dort als Transkriptionsfaktoren die Genexpression. Über 50 Mediatoren, darunter zahlreiche Zytokine (u. a. pro-inflammatorische Zytokine wie IL-6, Oncostatin M, IL-9, IL-12, IL-23, Interferon- γ), Hormone (z. B. Prolactin, Leptin) und Wachstumsfaktoren (z. B. EPO, GM-CSF), vermitteln ihre Effekte über Jaks [38].

Jak-Inhibitoren sind oral verfügbare kleinmolekulare Substanzen, die durch die Blockade einer oder mehrerer Jak-Isoformen die Wirkung eines bestimmten Spektrums dieser Signalmoleküle aufheben können. Von den bei Colitis ulcerosa zugelassenen Wirkstoffen gilt Tofacitinib als pan-Jak-Inhibitor mit Wirkung auf Jak1–3, während Filgotinib und Upadacitinib oft als „selektive“ Jak1-Inhibitoren bezeichnet werden [38]. Da sie dosisabhängig aber auch die anderen Isoformen hemmen können, sollte besser von präferenziellen Jak1-Inhibitoren gesprochen werden. Inwieweit diese unterschiedlichen Präferenzen für die Jak-Isoformen die Wirkungen und Nebenwirkungen der Therapie beeinflussen, ist Gegenstand aktueller Untersuchungen und Diskussionen. Allerdings lässt sich aus den jeweils betroffenen Signalwegen ableiten, dass Jak1 eine wichtige Rolle bei angeborenen und adaptiven Immunantworten und der Vermittlung von Entzündung spielen, während Jak2 darüber hinaus unter anderem in die Hämatopoese involviert ist und Jak3 eine Bedeutung in der antiviralen Immunität zukommt.

Tofacitinib war 2018 der erste Jak-Hemmer, der auf Basis der Daten aus den OCTAVE-Phase-III-Studien zur Behandlung der moderaten bis schweren Colitis ulcerosa mit unzureichendem Ansprechen auf konventionelle Therapie zur Remissionsinduktion und -erhaltung zugelassen wurde [39]. In der Induktionstherapie werden über 8 Wochen 10 mg Tofacitinib zweimal täglich eingenommen und anschließend eine Erhaltungstherapie mit 5 mg zweimal täglich durchgeführt. Bei unzureichendem Ansprechen kann die Induktionsphase auch auf bis zu 16 Wochen verlängert oder die höhere Dosis auch während der Erhaltungstherapie angewendet werden. Wie bei allen Jak-Hemmern setzt die Wirkung häufig sehr schnell (schon nach wenigen Tagen) ein.

► Ustekinumab blockiert die Zytokine IL-12 und IL-23 und gilt ebenfalls als sehr sicher.

► Die bei Colitis ulcerosa zugelassenen Jak-Hemmer Tofacitinib, Filgotinib und Upadacitinib werden oral verabreicht, blockieren mehrere Zytokinsignale gleichzeitig und wirken sehr schnell. Tofacitinib wurde mit erhöhten Raten kardiovaskulärer Ereignisse und maligner Erkrankungen assoziiert.

Das Sicherheitsprofil von Tofacitinib ist Gegenstand von Diskussionen und führte zu mehreren Rote-Hand-Briefen. Zuletzt erregte die sogenannte ORAL-SURVEILLANCE-Studie Aufmerksamkeit, in die über 4000 Patient*innen mit rheumatoider Arthritis eingeschlossen wurden, die älter als 50 Jahre waren und mindestens einen weiteren kardiovaskulären Risikofaktor aufwiesen. Diese Patient*innen wurden auf eine Behandlung mit Tofacitinib oder anti-TNF-Antikörpern randomisiert und nachbeobachtet. Während die Wirkung vergleichbar war, zeigte sich bei mit Tofacitinib behandelten Patient*innen eine höhere Rate an kardiovaskulären Ereignissen und Krebserkrankungen, auch opportunistische Infektionen (z. B. Tuberkulose, Herpes zoster) und thrombembolische Ereignisse wurden häufiger berichtet [40]. Dementsprechend ist der Einsatz von Tofacitinib bei Patient*innen > 65 Jahre, bei Patient*innen mit kardiovaskulären Risikofaktoren sowie bei Risikofaktoren für Malignome und Thrombembolien nicht zu empfehlen. Die Übertragbarkeit der genannten Daten auf die Vielzahl an deutlich jüngeren Patient*innen mit Colitis ulcerosa ohne entsprechende Risikofaktoren ist allerdings fraglich. Auch gastrointestinale Perforationen (insbesondere bei vorbestehender Divertikulose) wurden mit Tofacitinib in Verbindung gebracht. Vor Therapieeinleitung sollte auf das Vorliegen einer Tuberkulose und einer Virushepatitis gescreent werden. Aufgrund des erhöhten Risikos für Herpes zoster empfiehlt sich vorab die hierfür verfügbare Impfung. Unter Therapie können Blutbildveränderungen (z. B. Lymphopenie, Neutropenie), Transaminasenerhöhungen und Hyperlipidämien auftreten, sodass Differenzialblutbild, Leber- und Lipidwerte überwacht werden sollten. Die Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit ist wie bei allen Jak-Inhibitoren nach derzeitigem Wissensstand kontraindiziert.

Filgotinib war 2021 der zweite Jak-Hemmer, der nach positiven Ergebnissen der SELECTION-Studie für die mittelschwere bis schwere Colitis ulcerosa zugelassen wurde [41]. Die Dosierung beträgt in der 10-wöchigen Induktionsphase, die auf bis zu 22 Wochen verlängert werden kann, 200 mg einmal täglich, in der Erhaltungsphase 100 mg einmal täglich. Auf Basis der oben diskutierten Daten zu Tofacitinib enthält die Fachinformation von Filgotinib dieselben Warnungen bzw. Einschränkungen. Gezielte Untersuchungen hierzu stehen allerdings noch aus. Bisher ist unklar, ob die unterschiedliche Jak-Selektivität sich auch im Sicherheitsprofil niederschlägt. Die für Tofacitinib genannten Vorsichts- und Überwachungsmaßnahmen gelten auch für Filgotinib.

Im Jahr 2022 erfolgte mit Upadacitinib die Zulassung eines weiteren Jak-Hemmers, der sich in den Studien UC-ACHIEVE und UC-ACCOMPLISH als wirksam und sicher erwiesen hatte [42]. Hier zeigte sich ein besonders großer Unterschied zur Placebogruppe, was in Netzwerk-Metaanalysen dazu führte, dass Upadacitinib im indirekten Vergleich mit allen anderen bei mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa eingesetzten Präparaten signifikant besser hinsichtlich der Induktion einer klinischen Remission abschnitt. Gleichzeitig schnitt es hinsichtlich Nebenwirkungen am schlechtesten ab [36]. Ob sich diese Daten in der praktischen Anwendung bestätigen, bleibt abzuwarten. Die Dosierung beträgt in der üblicherweise 8-wöchigen und bei unzureichendem Ansprechen auf bis zu 16 Wochen verlängerbaren Induktionsphase 45 mg einmal täglich, in der anschließenden Erhaltungsphase können 15 mg oder 30 mg einmal täglich zum Einsatz kommen, wobei die niedrigst mögliche Dosis und bei Patient*innen > 65 Jahre generell 15 mg empfohlen werden. Vor und unter Therapie müssen dieselben Kontrollen wie bei Tofacitinib erfolgen. Auch für Upadacitinib gelten bis zum Vorliegen substanzspezifischer Daten die oben genannte Warnungen vor dem Einsatz bei älteren Patient*innen, bei kardiovaskulärem, Malignom- oder Thromboserisiko.

Ozanimod

Ozanimod ist der erste für die mittelschwere bis schwere Colitis ulcerosa zugelassene Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor (S1PR)-Agonist. Auch S1PR-Agonisten sind oral verfügbare kleinmolekulare Substanzen. Es gibt fünf S1PR-Isoformen; nach gegenwärtiger Auffassung ist insbesondere S1PR1 für die Wirkung auf die Colitis ulcerosa verantwortlich (daneben wirkt Ozanimod auch auf S1PR5). Sphingosin-1-Phosphat (S1P) liegt im Serum in hohen Konzentrationen vor, wird im Gewebe aber durch Enzyme schnell abgebaut, sodass es zur Ausbildung eines Konzentrationsgradienten kommt. Dieser Gradient wirkt chemotaktisch auf naive T-Zellen und zentrale Gedächtnis-T-Zellen in sekundären lymphatischen Geweben und steuert so ihre Auswanderung ins Blut. S1PR1-Agonisten induzieren eine Internalisierung und intrazelluläre Degradation von S1PR1, sodass der S1P-Gradient nicht mehr wahrgenommen werden kann und die T-Zellen im lymphatischen Gewebe sequestrieren. Es wird angenommen, dass durch ihren Mangel

► Ozanimod wirkt über eine Depletion bestimmter Lymphozytenpopulationen im peripheren Blut. Langzeiterfahrungen bei Colitis ulcerosa fehlen bislang noch.

in der Zirkulation letztendlich nachgeschaltete Immunprozesse wie die Rekrutierung an Orte von Entzündung unterbunden werden [32].

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ozanimod wurden in den TRUE-NORTH-Studien belegt [43]. Es wird einschleichend dosiert: 0,23 mg einmal täglich an Tag 1-4, 0,46 mg einmal täglich an Tag 5-7 und ab Tag 8 0,92 mg einmal täglich. Die Anwendung ist kontraindiziert bei kürzlich zurückliegendem kardiovaskulärem Ereignis, bekanntem höhergradigen AV-Block, schweren aktiven oder aktiven chronischen Infektionen, bei schwerer Leberfunktionseinschränkung sowie in Schwangerschaft und Stillzeit, sodass eine zuverlässige Empfängnisverhütung erfolgen muss.

Aufgrund der nach Initialgabe von Ozanimod beobachteten Reduktion der Herzfrequenz ist zuvor bei allen Patient*innen ein EKG anzufertigen. Bei einer Herzfrequenz < 55/min oder AV-Block 2. Grades Typ Mobitz I sowie Z.n. Myokardinfarkt oder Herzinsuffizienz muss eine 6-stündige Nachüberwachung mit regelmäßigen Puls- und Blutdruckmessungen sowie abschließendem EKG erfolgen. In Zweifelsfällen sollte vorab ein Kardiologe/eine Kardiologin zu Rate gezogen werden. In den verfügbaren Studien wurden bei Patient*innen mit Risikofaktoren oder Begleiterkrankungen auch Fälle von Makulaödem beobachtet, sodass bei Uveitis, Retinaerkrankungen oder Diabetes mellitus vorab eine ophthalmologische Begutachtung und anschließend regelmäßige Kontrollen erfolgen sollten. Zudem muss eine Tuberkulose ausgeschlossen sein und es müssen Differenzialblutbild, Transaminasen und Bilirubin vor Therapiebeginn vorliegen und unter Therapie kontrolliert werden; eine Lymphopenie ist aufgrund des Wirkmechanismus erwartbar. Langzeiterfahrungen zum Einsatz bei Colitis ulcerosa fehlen bislang noch.

Mirikizumab

Mirikizumab ist der jüngste Zugang (Stand 01/2024) im Arsenal der für die Therapie der mittelschweren bis schweren Colitis ulcerosa mit unzureichendem Ansprechen auf konventionelle Therapien verfügbaren Medikamente. Der monoklonale Antikörper ist gegen die p19-Untereinheit von IL-23 gerichtet und konnte in den LUCENT-Studien Effektivität und Sicherheit demonstrieren. Dabei wurde erstmals auch der „neue“ PRO imperativer Stuhldrang als sekundärer Endpunkt berücksichtigt und erreicht [11].

IL-23 ist als heterodimeres Zytokin aus einer p19- und einer p40-Untereinheit aufgebaut, letztere ist wie oben geschildert auch Bestandteil von IL-12. Somit hemmt Mirikizumab wie Ustekinumab IL-23, die beiden Antikörper unterscheiden sich aber in der zusätzlichen Blockade von IL-12 durch Ustekinumab [44]. Ob und ggf. inwieweit sich dieser Unterschied positiv oder negativ auf die Wirksamkeit auswirkt, kann aktuell nicht beurteilt werden. Bei Morbus Crohn sprechen die Ergebnisse einer direkten Vergleichsstudie zwischen dem dort zugelassenen IL-23-Antikörper Risankizumab gegenüber Ustekinumab für eine höhere Effektivität von Risankizumab. Die Übertragbarkeit auf Colitis ulcerosa und Mirikizumab bedarf aber selbstverständlich weiterer Untersuchungen.

Die Applikation von Mirikizumab erfolgt zunächst in drei intravenösen Induktionsgaben von je 400 mg in Woche 0, 4 und 8, anschließend werden in der Erhaltungstherapie 200 mg alle 4 Wochen subkutan verabreicht. Bei unzureichendem Ansprechen kann die Induktionsphase auch um weitere drei intravenöse Applikationen (Woche 12, 16, 20) verlängert werden. Bei Verlust des therapeutischen Ansprechens unter der Erhaltungstherapie ist auch eine Re-Induktion mit drei intravenösen Gaben im Abstand von je 4 Wochen möglich.

Die bislang verfügbaren Sicherheitsdaten sprechen für eine gute Verträglichkeit. Während die Gesamt-Nebenwirkungsrate in den Phase-III-Studien zwischen Mirikizumab und Placebo vergleichbar war, traten Unverträglichkeitsreaktionen, Nasopharyngitis, Gelenksbeschwerden und Leberenzym erhöhungen unter Mirikizumab häufiger auf als unter Placebo. Opportunistische Infektionen (am häufigsten Herpes zoster) und Krebserkrankungen wurden berichtet, wobei die Erfahrungen mit anti-IL-23-Antikörpern aus dem Bereich der Psoriasis und Psoriasisarthritis gegen ein erhöhtes Malignitätsrisiko sprechen.

Proktokolektomie

Trotz der zunehmenden Zahl medikamentöser Therapieoptionen ist nach wie vor in bestimmten Situationen ein chirurgisches Vorgehen unumgänglich. Bei schwerer und steroidrefraktärer Krankheitsaktivität ist zwar – getrieben durch die medikamentösen Möglichkeiten – die Bereitschaft zum Versuch einer Rescue-Therapie in den letzten Jahren sicher gewachsen und wird von Patient*innen teilweise auch vermehrt eingefordert, dennoch ist dies nur bei einem Teil der Patient*innen erfolgreich. Darüber hinaus kann sich die Indikation zur Proktokolektomie unabhängig von der Krankheitsaktivität auch aus dem Vorliegen neoplastischer Veränderungen ergeben [45].

► Mirikizumab wurde kürzlich als erster anti-IL-23-Antikörper bei Colitis ulcerosa zugelassen.

► Bei therapierefraktären Verläufen sowie bei bestimmten neoplastischen Veränderungen besteht eine klare Indikation zur Proktokolektomie.

Standardmäßig wird hierbei in einem mehrzeitigen Vorgehen eine Proktokolektomie mit Anlage eines ileoanalen J-Pouches durchgeführt und ist hinsichtlich anschließender Stuhlfrequenz und -kontinenz für die Patient*innen vorteilhaft. Notfallsituationen, die ein chirurgisches Vorgehen erfordern sind Perforationen oder therapierefraktäre Blutungen. Bei nach 72 Stunden steroidrefraktärer ASUC ist die Proktokolektomie stets in die therapeutischen Erwägungen mit einzu-beziehen. Dabei muss auch berücksichtigt werden, dass es Hinweise auf erhöhte Komplikationsraten bei Verzögerung der Operation gibt, und eine Rescue-Therapie mit Ciclosporin oder anti-TNF-Antikörpern (auch Fallserien zu Tofacitinib liegen inzwischen vor) führt, je nach Studie, im besten Fall in zwei Dritteln der Fälle zu einer Vermeidung der Operation über 1 Jahr. Bei Verschlechterung oder innerhalb weniger Tage ausbleibender Besserung unter einer Rescue-Therapie sollte dringlich operiert werden. Insbesondere beim Vorliegen eines toxischen Megakolons sollte über maximal 2-3 Tage ein konservativer Therapieversuch unternommen werden, bevor die Indikation zur Proktokolektomie gestellt wird. Auch wenn eine Colitis ulcerosa auf eine Therapie mit Immunsuppressiva, Biologika und/oder Small molecules refraktär bleibt, sollte operiert werden. Eine klare Definition, nach wie vielen Therapielinien ein konservatives Vorgehen nicht mehr sinnvoll ist, existiert nicht. Es sollte daher auf jeden Fall eine rechtzeitige interdisziplinäre Beratung stattfinden.

Weitere Indikationen zur Proktokolektomie bestehen bei Adenokarzinomen oder endoskopisch nicht resektablen Läsionen mit Nachweis von intraepithelialen Neoplasien und beim Nachweis von hochgradigen intraepithelialen Neoplasien in unauffälliger Schleimhaut (dann besteht ein Risiko von bis zu 45% für das gleichzeitige Vorliegen eines Karzinoms). Werden histopathologisch niedriggradige intraepitheliale Neoplasien in unauffälliger Schleimhaut detektiert (das Risiko für das Vorliegen eines Karzinoms ist dann 9-fach erhöht), kann das chirurgische Vorgehen als Alternative zu engmaschiger endoskopischer Überwachung diskutiert werden.

Wann immer möglich sollte vor einer Operation die Exposition mit Steroiden und anti-TNF- α -Antikörpern minimiert werden. Für die Einnahme von ≥ 20 mg Prednisolonäquivalent über mehr als 6 Wochen sowie für die Applikation von anti-TNF- α -Antikörpern innerhalb von 3 Wochen vor Proktokolektomie wurden erhöhte Komplikationsraten berichtet.

Therapiealgorithmen

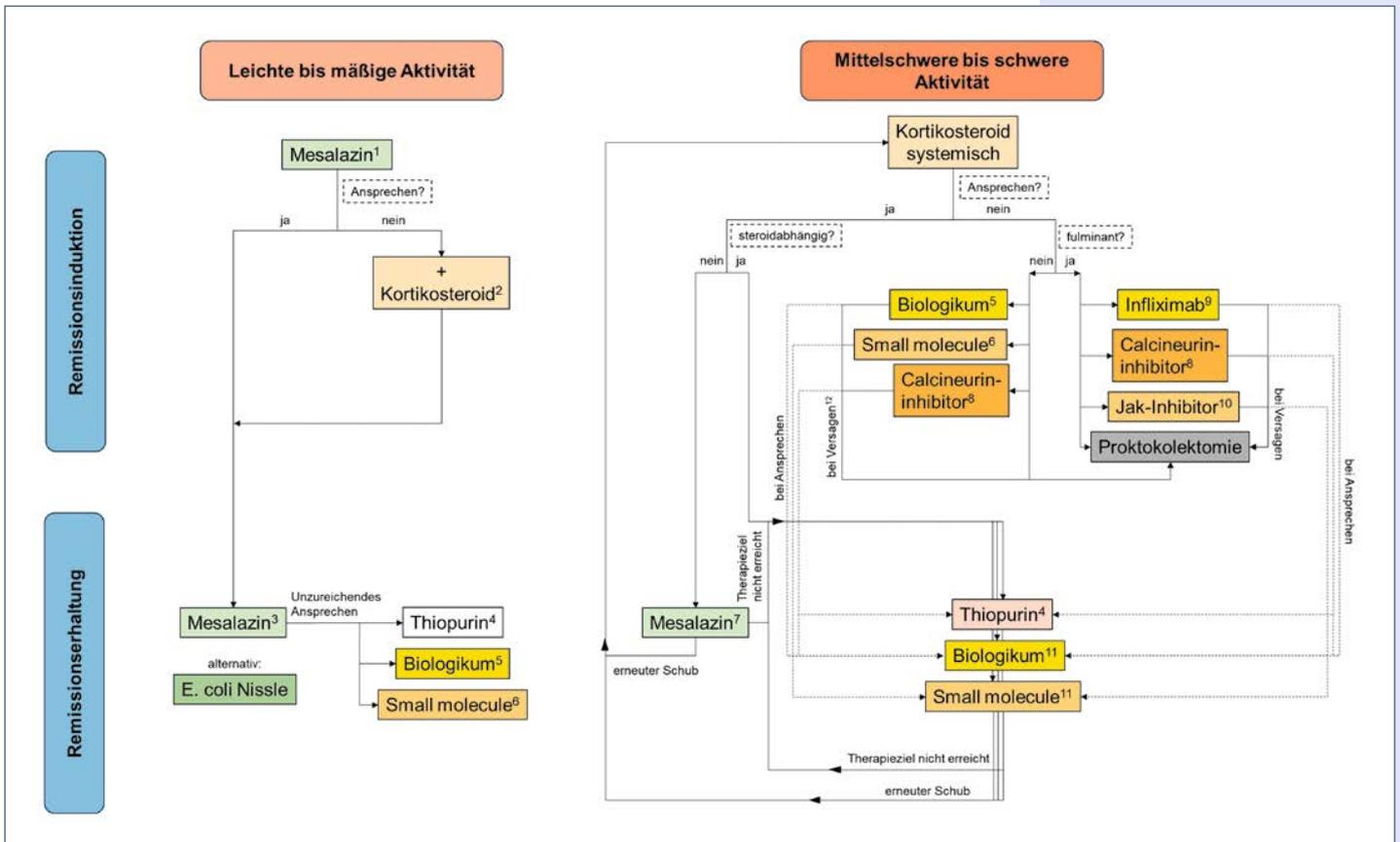
Eine Zusammenfassung der oben genannten Behandlungspfade zeigt [Abbildung 1](#).

In Anbetracht der zahlreichen zur Verfügung stehenden Therapieoptionen für die moderate bis schwere Colitis ulcerosa stellt sich allerdings zunehmend die Frage nach der Auswahl der richtigen Substanz und deren optimaler Reihenfolge. Diesbezüglich besteht nur sehr wenig direkte Evidenz, sodass die verfügbaren Präparate in aktuellen Leitlinien mit wenigen Ausnahmen letztendlich gleichwertig bewertet und empfohlen werden.

Dennoch kann es im individuellen Patientenfall Aspekte geben, die für den Einsatz des ein oder anderen Präparats sprechen. Ein wichtiger Punkt hierbei ist das Vorliegen von extraintestinalen Manifestationen. Viele der eingesetzten Therapieprinzipien (anti-TNF, anti-IL-12/23, anti-IL-23, Jak-Inhibitoren) sind auch für rheumatologische und dermatologische Indikationen zugelassen, sodass sich hier Überschneidungen ergeben und durch eine sinnvolle Therapieauswahl zum Beispiel Gelenkbeschwerden und intestinale Entzündung gleichzeitig behandelt werden können. So werden anti-TNF-Antikörper und Jak-Hemmer erfolgreich zur Behandlung der axialen und nicht-axialen Spondylarthritis eingesetzt.

Ustekinumab und anti-IL-23-Antikörper (bislang aber nicht Mirikizumab) finden bei der Psoriasis-Arthritis Anwendung. Auch bei Uveitis ist der Einsatz von anti-TNF-Antikörpern indiziert. In ähnlicher Weise kann eine als Komorbidität vorliegende Psoriasis durch Ustekinumab oder anti-IL-23-Antikörper mitbehandelt werden, auch anti-TNF-Antikörper sind hier prinzipiell wirksam, können aber ihrerseits auch zu psoriasiformen Hauterscheinungen führen. Derartige Erwägungen sollten bevorzugt im Rahmen der an immer mehr Zentren verfügbaren Entzündungsboards diskutiert werden, da sich unter Umständen aus einer anderen chronisch entzündlichen Begleiterkrankung auch im Bereich der Colitis ulcerosa mutmaßlich wirksame, aber noch nicht zugelassene Behandlungsoptionen ableiten lassen können. Auch Sicherheitsaspekte können die Entscheidung für oder gegen ein bestimmtes Präparat mitbedingen. So erscheint bei einer früheren oder bestehenden malignen Erkrankung der Einsatz von Vedolizumab oder auch Ustekinumab besonders sinnvoll, da es bislang keinerlei Signale für das vermehrte Auftreten von Malignität unter diesen Therapien gibt. Bei bestehendem Kinderwunsch wären die auch in Schwangerschaft und Stillzeit sicheren anti-TNF-Antikörper, Vedolizumab oder Ustekinumab zu bevorzugen.

► Eine evidenzbasierte Priorisierung der verfügbaren Substanzen ist aktuell in den meisten Fällen nicht möglich. Individuelle Patientenfaktoren (z.B. extraintestinale Manifestationen, Komorbiditäten) können aber bei der sinnvollen Therapieauswahl helfen.



Therapiealgorithmus bei Colitis ulcerosa.

- ¹ Formulierung und Applikationsweg(e) je nach Erkrankungsausbreitung, ausreichende Dosierung beachten
- ² Formulierung und Applikationsweg je nach Erkrankungsausbreitung
- ³ Formulierung und Applikationsweg(e) je nach Erkrankungsausbreitung, ausreichende Dosierung beachten, ggf. Eskalation oder Kombination
- ⁴ Azathioprin, 6-Mercaptopurin (in alphabetischer Reihenfolge)
- ⁵ Adalimumab, Golimumab, Infliximab, Mirikizumab, Ustekinumab, Vedolizumab (in alphabetischer Reihenfolge); für Infliximab Kombination mit Thiopurin in Erwägung ziehen
- ⁶ Filgotinib, Ozanimod, Tofacitinib, Upadacitinib (in alphabetischer Reihenfolge)
- ⁷ Beim Auftreten früher und/oder häufiger Schübe sollte wie bei steroidabhängigem Verlauf vorgefahren werden
- ⁸ Ciclosporin, Tacrolimus (in alphabetischer Reihenfolge)
- ⁹ ggf. Kombination mit Thiopurin
- ¹⁰ bislang Fallserien für Tofacitinib
- ¹¹ Erhaltung mit dem für die Remissionsinduktion eingesetzten Präparat fortführen
- ¹² individuelle Entscheidung

Dennoch wird die Auswahl des Medikaments in vielen Fällen auch in den nächsten Jahren ein „Bauchgefühl“ bleiben und/oder auf Patientenvorlieben beruhen.

Blick in die Zukunft

Trotz beachtlicher Erfolge bestehen somit also weiterhin viele ungelöste Probleme und ungedeckter medizinischer Bedarf bei der Colitis ulcerosa. Bei (viel) zu wenig Patient*innen wird durch die verfügbaren Therapieoptionen und -konzepte eine dauerhafte und tiefgreifende Remission erzielt. Dementsprechend sind auch weiterhin erhebliche Forschungsanstrengungen notwendig, um die Situation für die Patient*innen zu verbessern.

Es kann davon ausgegangen werden, dass auch in den kommenden Jahren mehrere neue Therapieoptionen zugelassen werden, auch einige Kandidaten mit völlig neuen Wirkmechanismen befinden sich in der Pipeline [46]. Für den S1PR-Agonisten Etrasimod wird nach positiven Phase-III-Studiendaten (ELEVATE) [47] die Zulassung für 2024 erwartet. Der rektal verabreichte TLR9-Agonist Cobitolimod, der die Anwesenheit kommensaler Bakterien simuliert und so die Produktion anti-inflammatorischer Zytokine fördert, wird aktuell in einem Phase-III-Programm untersucht. Auch zahlreiche weitere Jak-Hemmer, darunter auch Substanzen, die präferenziell Tyk2 hemmen, befinden sich in fortgeschrittener Entwicklung. Dasselbe gilt auch für weitere anti-IL-23-Antikörper wie Risankizumab oder Guselkumab. Im Bereich des Lymphozyten-Traffickings zeigte der orale α_4 -Integrin-Antagonist AJM300 in einer kleinen Phase-III-Studie bereits

► Abb. 1

► Zahlreiche weitere Substanzen werden aktuell in klinischen Studien untersucht. Weitere Fortschritte in der Behandlung der Colitis ulcerosa könnten auch Kombinationstherapien sowie eine Personalisierung der Therapie bringen.

positive Effekte und bislang keine Sicherheitssignale [48]. Zudem werden oral verfügbare $\alpha_4\beta_7$ -Integrin-Antagonisten entwickelt. Als neues Therapieprinzip zeigte Obefazimod, welches micro-RNA-124 heraufreguliert und auf diese Weise der Bildung pro-inflammatorischer Zytokine entgegenwirkt, in einer Phase-II-Studie vielversprechende Daten. Auch Antikörper gegen Tumor Necrosis Factor-Like Ligand 1A (TL1A) werden aktuell untersucht.

Mutmaßlich werden aber alle diese Entwicklungen nicht zu einem plötzlichen Quantensprung in der Therapie der Colitis ulcerosa führen. Parallel zur Entwicklung neuer Wirkstoffe müssen also auch konzeptionell neue Wege beschritten werden. Eine sich hier bietende Option stellt dabei die Kombination mehrerer Wirkstoffe dar. So wird beispielsweise die gleichzeitige Applikation von Guselkumab und Golimumab nach Phase-II-Daten, die eine gesteigerte Wirksamkeit der Kombination nahelegen [49], in einer Phase-III-Studie untersucht.

Darüber hinaus scheinen Strategien zur Personalisierung der Therapie unverzichtbar [50]. Ähnlich wie beispielsweise bei vielen onkologischen Erkrankungen besteht hierbei das Ziel, Patient*innen mit Colitis ulcerosa auf Basis möglichst einfach zu erhebender Biomarker in Untergruppen zu kategorisieren, in denen eine besonders hohe Wahrscheinlichkeit für das Ansprechen auf ein bestimmtes Medikament oder Therapieprinzip besteht. Zwar wurden und werden diesbezüglich enorme Anstrengungen unternommen und es konnte beispielsweise demonstriert werden, dass sich Therapieerfolg auf Basis von Mikrobiom-Analysen oder molekularer Endoskopie vorhersagen lässt, bislang gibt es aber noch keinen Biomarker, der Einzug in die klinische Praxis gehalten hat. Dies ist sicher auch der komplexen Pathogenese der Colitis ulcerosa mit zahlreichen beteiligten und individuell vermutlich unterschiedlich bedeutsamen Faktoren geschuldet. Dennoch ist zu hoffen, dass die nächsten Jahre in diesem Feld Erfolge bringen werden.

Fazit

Für das Krankheitsbild der Colitis ulcerosa steht heutzutage eine Vielzahl an therapeutischen Optionen zur Verfügung, weitere werden in den nächsten Jahren folgen. Trotz dieser Erfolgsgeschichte translationaler Forschung ist die Behandlung der Colitis ulcerosa weiterhin herausfordernd und führt leider bei vielen Patient*innen nicht zum gewünschten Ergebnis.

Für den klinischen Alltag und ein optimales Patientenmanagement sind daher die sorgfältige Abwägung von Therapieentscheidungen auf Basis der verfügbaren Informationen zum Nutzen und Risiko der verschiedenen Präparate und ein konsequenter Abgleich von Therapieziel und tatsächlichem Patientenzustand essenziell.

Interessenkonflikte

Forschungsunterstützung von Takeda, Roche und Shire (eine Takeda Company); Beratungs- und Vortragshonorare von Janssen, Galapagos, Takeda, Roche, Lilly, Falk, Ferring und Kyowa Kirin.

Zu empfehlende Literatur

- 1** Liu J, Di B, Xu LL.
Recent advances in the treatment of IBD: Targets, mechanisms and related therapies.
Cytokine Growth Factor Rev. 2023;71-72:1-12. doi: 10.1016/j.cytogfr.2023.07.001.
- 2** Neurath MF.
Targeting immune cell circuits and trafficking in inflammatory bowel disease.
Nat Immunol. 2019;20(8):970-9. doi: 10.1038/s41590-019-0415-0.
- 3** Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF.
Ulcerative colitis.
Lancet. 2017;389(10080):1756-70. doi: 10.1016/s0140-6736(16)32126-2.
- 4** DGVS – Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten [Internet], [cited 2023 Aug 10].
Diagnostik und Therapie der Colitis ulcerosa.
<https://www.dgvs.de/leitlinien/unterer-gi-trakt/colitis-ulcerosa/>
- 5** Kobayashi T, Siegmund B, Le Berre C, Wei SC, Ferrante M, Shen B, et al.
Ulcerative colitis.
Nat Rev Dis Primers. 2020;6(1):74. doi: 10.1038/s41572-020-0205-x.
- 6** Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, Reinisch W, Bemelman W, Bryant RV, et al.
Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining therapeutic goals for treat-to-target.
Am J Gastroenterol. 2015;110(9):1324-38. doi: 10.1038/ajg.2015.233.
- 7** Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM, et al.
STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD.
Gastroenterology. 2021;160(5):1570-83. doi: 10.1053/j.gastro.2020.12.031.
- 8** Raine T, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V, et al.
ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical treatment.
J Crohns Colitis. 2022;16(1):2-17. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjab178.
- 9** Rogler G, Vavricka S, Schoepfer A, Lakatos PL.
Mucosal healing and deep remission: What does it mean?
World J Gastroenterol. 2013;19(43):7552-60. doi: 10.3748/wjg.v19.i43.7552.
- 10** Tran F, Schirmer JH, Ratjen I, Lieb W, Helliwell P, Burisch J, et al.
Patient reported outcomes in chronic inflammatory diseases: Current state, limitations and perspectives.
Front Immunol. 2021;12:614653. doi: 10.3389/fimmu.2021.614653.
- 11** D'Haens G, Dubinsky M, Kobayashi T, Irving PM, Howaldt S, Pokrotnieks J, et al.
Mirikizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis.
N Engl J Med. 2023;388(26):2444-55. doi: 10.1056/nejmoa2207940.
- 12** Kapel N, Ouni H, Benahmed NA, Barbot-Trystram L.
Fecal calprotectin for the diagnosis and management of inflammatory bowel diseases.
Clin Transl Gastroenterol. 2023. doi: 10.14309/ctg.0000000000000617.
- 13** Lerchova T, Hradsky O, Copova I, Potuznikova K, Gonsorcikova L, Bronsky J.
The accuracy of a home-performed faecal calprotectin test in paediatric patients with inflammatory bowel disease.
J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2019;69(1):75-81.
doi: 10.1097/mpg.0000000000002331.
- 14** Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annese V, et al.
ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications.
J Crohns Colitis. 2019;13(2):144-64. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjy113.

- 15** D'Amico F, Magro F, Siegmund B, Kobayashi T, Kotze PG, Solitano V, et al. Disease clearance as a new outcome in ulcerative colitis: A systematic review and expert consensus. *Inflamm Bowel Dis.* 2023;izad159. doi: 10.1093/ibd/izad159.
- 16** Shehab M, Al Akram S, Hassan A, Alrashed F, Jairath V, Bessissow T. Histological disease activity as predictor of clinical relapse, hospitalization, and surgery in inflammatory bowel disease: Systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2023;izad119. doi: 10.1093/ibd/izad119.
- 17** Herfarth H, Vavricka SR. 5-Aminosalicylic acid chemoprevention in inflammatory bowel diseases: Is it necessary in the age of biologics and small molecules? *Inflamm Intest Dis.* 2021;7(1):28-35. doi: 10.1159/000518865.
- 18** Ungaro RC, Kadali H, Zhang W, Adsul S, Reinisch W. Impact of concomitant 5-aminosalicylic acid therapy on vedolizumab efficacy and safety in inflammatory bowel disease: Post hoc analyses of clinical trial data. *J Crohns Colitis.* 2023;jjad113. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjad113.
- 19** Chen JH, Andrews JM, Kariyawasam V, Moran N, Gounder P, Collins G, et al. Review article: Acute severe ulcerative colitis – evidence-based consensus statements. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;44(2):127-44. doi: 10.1111/apt.13670.
- 20** Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J.* 1955;2(4947):1041-8. doi: 10.1136/bmj.2.4947.1041.
- 21** Tiede I, Fritz G, Strand S, Poppe D, Dvorsky R, Strand D, et al. CD28-dependent Rac1 activation is the molecular target of azathioprine in primary human CD4+ T lymphocytes. *J Clin Invest.* 2003;111(8):1133-45. doi: 10.1172/jci16432.
- 22** Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Márquez JR, Scott BB, Flint L, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2014;146(2):392-400.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2013.10.052.
- 23** Pasternak B, Svanström H, Schmiegelow K, Jess T, Hviid A. Use of azathioprine and the risk of cancer in inflammatory bowel disease. *Am J Epidemiol.* 2013;177(11):1296-305. doi: 10.1093/aje/kws375.
- 24** Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, Colombel JF, Lémann M, Cosnes J, et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: A prospective observational cohort study. *Lancet.* 2009;374(9701):1617-25. doi: 10.1016/s0140-6736(09)61302-7.
- 25** Gisbert JP, García MJ, Chaparro M. Rescue therapies for steroid-refractory acute severe ulcerative colitis: A review. *J Crohns Colitis.* 2023;17(6):972-94. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjad004.
- 26** Atreya R, Zimmer M, Bartsch B, Waldner MJ, Atreya I, Neumann H, et al. Antibodies against tumor necrosis factor (TNF) induce T-cell apoptosis in patients with inflammatory bowel diseases via TNF receptor 2 and intestinal CD14- macrophages. *Gastroenterology.* 2011;141(6):2026-38. doi: 10.1053/j.gastro.2011.08.032.
- 27** Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2005;353(23):2462-76. doi: 10.1056/nejmoa050516.
- 28** Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, Colombel JF, D'Haens G, Wolf DC, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2012;142(2):257-65.e1-3. doi: 10.1053/j.gastro.2011.10.032.

- 29** Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014;146(1):85–95; quiz e14–5. doi: 10.1053/j.gastro.2013.05.048.
- 30** Thorlund K, Druyts E, Toor K, Mills EJ. Comparative efficacy of golimumab, infliximab, and adalimumab for moderately to severely active ulcerative colitis: A network meta-analysis accounting for differences in trial designs. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;9(5):693–700. doi: 10.1586/17474124.2015.1024657.
- 31** Mahadevan U, Long MD, Kane SV, Roy A, Dubinsky MC, Sands BE, et al. Pregnancy and neonatal outcomes after fetal exposure to biologics and thiopurines among women with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2021;160(4):1131–9. doi: 10.1053/j.gastro.2020.11.038.
- 32** Zundler S, Günther C, Kremer AE, Zaiss MM, Rothhammer V, Neurath MF. Gut immune cell trafficking: inter-organ communication and immune-mediated inflammation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2023;20(1):50–64. doi: 10.1038/s41575-022-00663-1.
- 33** Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2013;369(8):699–710. doi: 10.1056/nejmoa1215734.
- 34** Sandborn WJ, Baert F, Danese S, Krznarić Ž, Kobayashi T, Yao X, et al. Efficacy and safety of vedolizumab subcutaneous formulation in a randomized trial of patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2020;158(3):562–72.e12. doi: 10.1053/j.gastro.2019.08.027.
- 35** Sands BE, Peyrin-Biroulet L, Loftus EV Jr, Danese S, Colombel JF, Törüner M, et al. Vedolizumab versus adalimumab for moderate-to-severe ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2019;381(13):1215–26. doi: 10.1056/nejmoa1905725.
- 36** Lasa JS, Olivera PA, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Efficacy and safety of biologics and small molecule drugs for patients with moderate-to-severe ulcerative colitis: A systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7(2):161–70. doi: 10.1016/s2468-1253(21)00377-0.
- 37** Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, O’Brien CD, Zhang H, Johanns J, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2019;381(13):1201–14. doi: 10.1056/nejmoa1900750.
- 38** Salas A, Hernandez-Rocha C, Duijvestein M, Faubion W, McGovern D, Vermeire S, et al. JAK-STAT pathway targeting for the treatment of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17(6):323–37. doi: 10.1038/s41575-020-0273-0.
- 39** Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D’Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, et al. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1723–36. doi: 10.1056/nejmoa1606910.
- 40** Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, Koch GG, Fleischmann R, Rivas JL, et al. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2022;386(4):316–26. doi: 10.1056/nejmoa2109927.
- 41** Feagan BG, Danese S, Loftus EV Jr, Vermeire S, Schreiber S, Ritter T, et al. Filgotinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (SELECTION): A phase 2b/3 double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2021;397(10292):2372–84. doi: 10.1016/s0140-6736(21)00666-8.

- 42** Danese S, Vermeire S, Zhou W, Pangan AL, Siffledeen J, Greenbloom S, et al. Upadacitinib as induction and maintenance therapy for moderately to severely active ulcerative colitis: Results from three phase 3, multicentre, double-blind, randomised trials. *Lancet*. 2022;399(10341):2113–28. doi: 10.1016/s0140-6736(22)00581-5.
- 43** Sandborn WJ, Feagan BG, D’Haens G, Wolf DC, Jovanovic I, Hanauer SB, et al. Ozanimod as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2021;385(14):1280–91. doi: 10.1056/nejmoa2033617.
- 44** Ullrich KA, Schulze LL, Paap EM, Müller TM, Neurath MF, Zundler S. Immunology of IL-12: An update on functional activities and implications for disease. *EXCLI J*. 2020;19:1563–89. doi: 10.17179/excli2020-3104.
- 45** Spinelli A, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Surgical treatment. *J Crohns Colitis*. 2022;16(2):179–89. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjab177.
- 46** Toskas A, Akbar A. IBD therapeutics: What is in the pipeline? *Frontline Gastroenterol*. 2022;13(e1):e35–43. doi: 10.1136/flgastro-2022-102130.
- 47** Sandborn WJ, Vermeire S, Peyrin-Biroulet L, Dubinsky MC, Panes J, Yarur A, et al. Etrasimod as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (ELEVATE): Two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 studies. *Lancet*. 2023;401(10383):1159–71. doi: 10.1016/s0140-6736(23)00061-2.
- 48** Matsuoka K, Watanabe M, Ohmori T, Nakajima K, Ishida T, Ishiguro Y, et al. AJM300 (carotegrast methyl), an oral antagonist of α 4-integrin, as induction therapy for patients with moderately active ulcerative colitis: A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7(7):648–57. doi: 10.1016/s2468-1253(22)00022-x.
- 49** Feagan BG, Sands BE, Sandborn WJ, Germinaro M, Vetter M, Shao J, et al. Guselkumab plus golimumab combination therapy versus guselkumab or golimumab monotherapy in patients with ulcerative colitis (VEGA): A randomised, double-blind, controlled, phase 2, proof-of-concept trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8(4):307–20. doi: 10.1016/s2468-1253(22)00427-7.
- 50** Atreya R, Neurath MF, Siegmund B. Personalizing treatment in IBD: Hype or reality in 2020? Can we predict response to anti-TNF? *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:517. doi: 10.3389/fmed.2020.00517.

FALK GASTRO KOLLEG



**DICKDARM
BIS REKTUM**

Fragen zum State of the Art der Colitis-ulcerosa-Therapie 2024

Frage 1:

Welche Aussage zu den Therapiezielen und -prinzipien bei Colitis ulcerosa trifft zu?

- Die endoskopische Remission/mukosale Heilung ist ein inzwischen etabliertes Therapieziel
- Anamnestic Angaben des Patienten/der Patientin spielen bei der Beurteilung des Behandlungserfolgs keine Rolle
- Es sollte streng nach dem „Top-down“-Prinzip therapiert werden
- Die Normalisierung des C-reaktiven Proteins (CRP) korreliert gut mit der histologischen Remission
- Das Erreichen einer „tiefen“ Remission bringt für die Patient*innen keine prognostischen Vorteile

Frage 2:

Welche Aussage zur Erfassung der Erkrankungsaktivität ist falsch?

- Das fäkale Calprotectin kann bei der nicht-invasiven Beurteilung des Therapieerfolgs hilfreich sein
- Zur Beurteilung der endoskopischen Aktivität kommt der Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS) zum Einsatz
- Mittels Darmsonografie kann der validierte Geboes-Score einfach erhoben werden
- Bei einem relevanten Anteil der Patient*innen mit klinischer Remission liegen endoskopische und/oder histologische Entzündungszeichen vor
- Die Erkrankungsaktivität sollte unter Therapie regelmäßig erfasst und mit den vorab definierten Therapiezielen abgeglichen werden

Frage 3:

Welche Aussage zur Therapie der acute severe ulcerative colitis (ASUC) trifft nicht zu?

- Zur Definition der ASUC können die Kriterien nach Truelove & Witts herangezogen werden
- Zunächst sollte ein Therapieversuch mit systemischen Steroiden erfolgen
- Bei steroidrefraktärem Verlauf liegt die beste Evidenz für den Einsatz von Infliximab oder Ciclosporin vor
- Die Indikationsstellung zur Proktokolektomie sollte möglichst lange hinausgezögert werden
- Nach Ansprechen auf eine Induktionstherapie mit Ciclosporin kommen zur Remissionserhaltung zum Beispiel Thiopurine oder Vedolizumab infrage

► Pro Frage ist 1 Antwortmöglichkeit zutreffend.

Um ein Fortbildungszertifikat zu erhalten, beantworten Sie bitte die Fragen online unter:



www.falkfoundation.org/de/falk-gastro-kolleg

Frage 4:

Welche Aussage zum Einsatz von anti-TNF- α -Antikörpern bei Colitis ulcerosa ist richtig?

- Sowohl Infliximab als auch Adalimumab und Certolizumab sind für den Einsatz bei mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa zugelassen
- Anti-TNF- α -Antikörper zeichnen sich durch einen darmselektiven Wirkmechanismus aus
- Die Kombination von Infliximab mit einem Thiopurin steigert die Effektivität gegenüber einer Monotherapie
- Gelenkbeschwerden sprechen gegen den Einsatz von anti-TNF- α -Antikörpern bei Colitis ulcerosa
- Vor Therapiebeginn muss eine Borrelien-Serologie erfolgen

Frage 5:

Welche Aussage zu Januskinase (Jak)-Inhibitoren bei Colitis ulcerosa trifft zu?

- Jaks steuern die von zahlreichen Chemokin-Rezeptoren ausgehenden Signalwege im Zellinneren
- Eine Herpes-zoster-Impfung vor Therapieeinleitung ist kontraindiziert
- Die zugelassenen Präparate Tofacitinib, Baricitinib und Upadacitinib unterscheiden sich in ihrer „Selektivität“ für verschiedene Jak-Isoformen
- Bei Patient*innen mit koronarer Herzerkrankung können Jak-Inhibitoren bedenkenlos angewendet werden
- Bei Patient*innen > 65 Jahre sollten Jak-Inhibitoren nach aktuellem Kenntnisstand nur in Ausnahmefällen angewendet werden

Frage 6:

Ein 35-jähriger Patient mit seit 10 Jahren bekannter Pancolitis ulcerosa stellt sich zur Surveillance-Koloskopie unter Therapie mit Ustekinumab bei Ihnen vor. Der makroskopische Befund entspricht einer vollständigen klinischen Remission. In den Stufenbiopsien zeigt sich im Colon descendens eine hochgradige intraepitheliale Neoplasie in einem zufällig biopsierten – auch chromoendoskopisch – unauffälligen Schleimhautareal. Wie gehen Sie am ehesten vor?

- Ich wechsele die Therapie auf Vedolizumab, da aufgrund des guten Sicherheitsprofils eine maligne Entartung unwahrscheinlich ist
- Sofern der Befund referenzpathologisch bestätigt ist, stelle ich den Patienten nach ausführlicher Beratung bei einem/einer koloproktologisch erfahrenen Chirurgen/Chirurgin vor
- Ich vereinbare mit dem Patienten eine Kontrolle in 12 Monaten. Zwischenzeitlich führe ich bei jeder Vorstellung einen Test auf okkultes Blut im Stuhl durch
- Ich stelle den Patienten in einem endoskopischen Zentrum zur endoskopischen Submukosadisektion vor
- Ich ergänze die Therapie um Mesalazin, da mit dessen chemopräventiver Wirkung eine maligne Entartung vermieden werden kann

Frage 7:

Bei Ihnen stellt sich ein 26-jähriger Patient mit Linksseitenkolitis sowie Schmerzen in mehreren Gelenken vor. Nach Versagen der konventionellen Therapie wurde vor 14 Wochen eine Behandlung mit Infliximab (400 mg in Woche 0, 2, 6) eingeleitet. Hierunter hat die Stuhlfrequenz von 12 auf 6 abgenommen, Blutbeimengungen bestehen nur noch bei der Hälfte der Stuhlgänge, die Gelenkproblematik war etwas rückläufig, wobei alle vorliegenden Beschwerden seit ca. 2 Wochen wieder etwas zunehmen. Was raten Sie dem Patienten am ehesten?

- Unveränderte Fortführung der Therapie unter engmaschiger Kontrolle von Blutbild und CRP
- Wechsel der Therapie auf Adalimumab. Das partielle Ansprechen zeigt, dass anti-TNF-Antikörper bei dem Patienten prinzipiell wirken, Infliximab aber nicht das richtige Präparat zu sein scheint
- Steigerung der Dosis des begleitend eingenommenen Mesalazins auf 3 g/Tag
- Einen unmittelbaren Wechsel der Therapie auf Vedolizumab
- Eine Therapieeskalation mit Intervallverkürzung und/oder Dosissteigerung auf 10 mg/kg Körpergewicht

Frage 8:

Sie haben bei einer 30-jährigen Patientin (60 kg, keine Begleiterkrankungen) kürzlich die Erstdiagnose einer Colitis ulcerosa (E2, UCEIS = 4) gestellt und daraufhin eine Therapie mit täglich 40 mg Prednisolon und 4,8 g Mesalazin oral eingeleitet. Hierauf kam es zu einem prompten und kompletten Ansprechen. Nun stellt sich die Patientin erneut bei Ihnen vor und berichtet, dass nach Reduktion der Prednisolondosis auf 20 mg wieder ausgeprägte Beschwerden (aktuell acht flüssige bis breiige Stuhlgänge pro Tag, teils mit Blutbeimengungen) aufgetreten seien. Welche der folgenden Vorgehensweisen ist am ehesten richtig?

- Aufgrund des steroidabhängigen Verlaufs sollte zum Beispiel mit einem Biologikum oder Small molecule therapiert werden. Überbrückend kann die Steroidtherapie ggf. erneut eskaliert werden, sollte anschließend aber komplett ausgeschlichen werden
- Die Prednisolondosis sollte wieder auf 40 mg gesteigert und anschließend über 6 Monate beibehalten werden, um eine tiefe Remission zu erzielen
- Die Therapie sollte um ein topisches Steroid und topisches Mesalazin erweitert werden
- Prednisolon sollte regulär über die nächsten 3 Wochen ausgeschlichen und anschließend eine Therapie mit Azathioprin 200 mg/Tag begonnen werden
- Aufgrund der in der geschilderten Situation gebotenen Eile kann auf ein Tuberkulose-Screening (IGRA, Röntgen-Thorax) verzichtet werden

Frage 9:

Bei Ihnen stellt sich eine junge Patientin mit bekannter steroidabhängiger Colitis ulcerosa und aktivem Kinderwunsch vor. Sie ist aktuell unter Therapie mit Filgotinib seit ca. 3 Monaten in klinischer Remission und erlebte davor etwa drei bis vier mittelschwere bis schwere Schübe pro Jahr. Was sagen Sie der Patientin am ehesten?

- Die Therapie mit Filgotinib kann fortgeführt werden. Risiken im Falle einer Schwangerschaft können zwar nicht ausgeschlossen werden, es gibt aber nach aktuellem Kenntnisstand auch keine sichereren Alternativen
- Die Therapie mit Filgotinib sollte beendet werden. Da auch die Risiken anderer Medikamente im Falle einer Schwangerschaft das Risiko eines erneuten Schubs übersteigen, sollte ausschließlich zugewartet werden
- Die Therapie mit Filgotinib sollte beendet werden. Stattdessen empfiehlt sich eine Therapie mit Ozanimod, für das umfangreiche Sicherheitsdaten zu Schwangerschaft und Stillzeit vorliegen
- Die Therapie mit Filgotinib sollte beendet werden. Abhängig vom bisherigem Erkrankungsverlauf und bereits eingesetzten Präparaten käme zum Beispiel ein Wechsel auf Infliximab, Adalimumab oder Vedolizumab infrage
- Die Therapie mit Filgotinib sollte fortgeführt und im Falle einer Schwangerschaft im 3. Trimenon unterbrochen werden, um eine Placentapassage zu vermeiden

Frage 10:

Sie betreuen einen 66-jährigen Patienten mit vor einem halben Jahr *lege artis* erstmalig diagnostizierter leichtgradig aktiver Proctitis ulcerosa. Nach hervorragendem Ansprechen auf Mesalazin-Suppositorien hat der Patient diese vor 2 Wochen abgesetzt und beklagt nun wieder leichte Beschwerden. Welche Aussage ist am ehesten richtig?

- Spätestens in 1 Jahr sollte bei dem Patienten die erste Surveillance-Koloskopie erfolgen
- Es handelt sich offensichtlich um einen Mesalazin-abhängigen Verlauf, sodass die Therapie eskaliert werden muss. Aufgrund des Alters wären zum Beispiel Vedolizumab oder Ustekinumab geeignet
- Die topische Mesalazintherapie sollte wieder begonnen und über mindestens 2 Jahre fortgeführt werden
- Falls der Patient auf eine erneute Mesalazintherapie nicht ausreichend anspricht, sollte stattdessen ein topisches Steroid eingesetzt werden
- Ein erneuter Schub ist unwahrscheinlich. Vor Wiederbeginn einer Proctitis-ulcerosa-spezifischen Therapie muss zwingend das Ergebnis einer mikrobiologischen Stuhl Diagnostik abgewartet werden

Kongresse 2024

3.-5. April 2024, Berlin

53. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Endoskopie und Bildgebende Verfahren e.V. (DGE-BV) und 25. Veranstaltung Endoskopie Live 2024
<http://www.dge-bv.de>

3.-5. April 2024, Berlin

13. Jahrestagung der Deutschen interdisziplinären Gesellschaft für Dysphagie e.V.
E-Mail: info@dg-dysphagie.de
<https://dg-dysphagie.de>

4.-7. April 2024, Miami, FL, USA

AHPBA 2024 Annual Meeting
E-Mail: ahpba@p-etc.com
<https://www.ahpba.org>

12.-13. April 2024, Barcelona, Spanien

Interpretation of liver biopsies for young hepatologists
E-Mail: easloffice@easloffice.eu
<http://www.easl.eu>

12.-14. April 2024, Wiesbaden

Kolloquien anlässlich des 130. Kongresses der DGIM
35. Kolloquium Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
12. April 2024 (09:00-16:00 Uhr)
18. Kolloquium Koloproktologie
12. April 2024 (16:15-19:30 Uhr)
30. Kolloquium Hepatologie
13. April 2024 (09:00-13:00 Uhr)
13. Kolloquium Endoskopie des Internisten
13. April 2024 (14:00-18:30 Uhr) und
14. April 2024 (09:00-13:00 Uhr)
<https://www.falkfoundation.org>

13.-16. April 2024, Wiesbaden

130. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)
E-Mail: dgim2024@med.uni-marburg.de
E-Mail: info@dgim.de
<https://kongress.dgim.de>
<https://www.dgim.de>

19.-20. April 2024, Nürnberg

24. Gesprächsforum Gastroenterologische Praxis 2024
<https://www.falkfoundation.org>

24. April 2024, Hamburg (online)

Gastro Talk an Bord
<https://www.falkfoundation.org>

24.-26. April 2024, Leipzig

DCK 2024
141. Deutscher Chirurgie Kongress
„Mut zur Veränderung - Zukunft mitgestalten“

vorgeschaltet:

16.-18. April 2024 (online)

DCK.digital
<https://dck2024.de>

25.-27. April 2024, Berlin

ESGE Days 2024
E-Mail: esgedays@esge.com
E-Mail: info@esgedays.org
<https://esgedays.org>

26.-27. April 2024, Heidelberg

Personalized medicine in hepatobiliary malignancies
E-Mail: easloffice@easloffice.eu
<http://www.easl.eu>

26.-27. April 2024, Aarhus, Dänemark

Steatotic Liver Disease - from pathogenesis to treatment
E-Mail: easloffice@easloffice.eu
<http://www.easl.eu>

27.-30. April 2024, Barcelona, Spanien (+ online)

34th European Congress of Clinical Microbiology & Infectious Diseases (ECCMID)
E-Mail: eccmid@escmid.org
<https://www.escmid.org>

15.-18. Mai 2024, Kapstadt, Südafrika

16th World Congress of the IHPBA
E-Mail: ihpba2024.registration@ihpba.org
<https://www.ihpba2024.org>

15.-18. Mai 2024, Mailand, Italien

56th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN)
E-Mail: office@espghan.org
<http://www.espghan.org>
<https://espghancongress.org>

18.-21. Mai 2024, Washington, DC, USA (+ online)

Digestive Disease Week (DDW 2024)
<https://ddw.org>

22. Mai 2024, Hamburg (online)

Gastro Talk an Bord
<https://www.falkfoundation.org>

28.-31. Mai 2024, Göteborg, Schweden

35th ESGAR Annual Meeting and Postgraduate Course
E-Mail: office@esgar.org
<https://www.esgar.org>

30. Mai - 1. Juni 2024, Bad Driburg

30. Jahrestagung der Gesellschaft für Rehabilitation bei Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen e.V. (GRVS)
<http://www.grvs.de>

1.-4. Juni 2024, Baltimore, MD, USA

American Society of Colon and Rectal Surgeons (ASCRS) Annual Meeting
E-Mail: ascrs@fascrs.org
<http://www.fascrs.org>

5.-8. Juni 2024, Mailand, Italien (+ online)

EASL Congress 2024
E-Mail: easlcongress.registration@easloffice.eu
<https://www.easlcongress.eu>

12.-15. Juni 2024, Salzburg, Österreich

57. Jahrestagung und 34. Fortbildungskurs der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie (ÖGGH) und 2. Pre-Symposium Young ÖGGH
E-Mail: oeggh.jahrestagung@media.co.at
<http://www.oeggh.at>

14.-15. Juni 2024, Potsdam

XI. Potsdamer Gastroenterologisches Seminar
<https://www.falkfoundation.org>

17.-20. Juni 2024, Birmingham, Großbritannien

BSG Live'24
E-Mail: conference@bsg.org.uk
<https://live.bsg.org.uk>

21.-22. Juni 2024, Stuttgart

34. Jahrestagung der Südwestdeutschen Gesellschaft für Gastroenterologie „Zukunft junge Viszeralmedizin“
E-Mail: swdgg@kukm.de
<http://www.sw-gastro.de>

26.-29. Juni 2024, Santiago de Compostela, Spanien

56th Annual Meeting of the European Pancreatic Club (EPC 2024)
E-Mail: info@europeanpancreaticclub.org
<https://www.europeanpancreaticclub.org>
<https://epc2024.eu>

28.-29. Juni 2024, Hannover

20. HepNet Symposium
E-Mail: info@deutsche-leberstiftung.de
<https://www.deutsche-leberstiftung.de>



WISSEN BEWEGT

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

Gemeinsam mehr wissen. Gemeinsam mehr bewegen.

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