

FALK GASTRO REVIEW JOURNAL



www.falkfoundation.org



**ÖSOPHAGUS
BIS DÜNNDARM**
Seite 4-16

**DICKDARM
BIS REKTUM**
Seite 17-26

PANKREAS
Seite 28-31

**LEBER UND
GALLENWEGE**
Seite 33-45

Zertifizierte Fortbildung
**THERAPIE DES
MORBUS CROHN -
STATE OF THE ART 2024**
Seite 47-61

04 2024





WISSEN BEWEGT

Falk Foundation - Wissenschaftlicher Dialog
für therapeutischen Fortschritt

INTERNATIONALE SYMPOSIEN 2025

13.-14. Februar 2025



THE LIVER'S INFLUENCE ON IMMUNE CELL FUNCTION AND ITS CONSEQUENCE FOR LIVER DISEASE

Symposium | München

21.-22. März 2025



IMMUNE MEDIATED DISEASES OF THE GI TRACT - TREAT TO TARGET APPROACH

Symposium 239 | Sydney (Australien)

24.-26. April 2025



EXPERIMENTAL HEPATOLOGY DAYS

Symposium 240 | Lyon (Frankreich)

10.-12. Juli 2025



MUCOSAL IMMUNOLOGY

Symposium 241 | Oxford (England)

23. Oktober 2025



ALL ASPECTS OF FIBROSIS

Workshop | Berlin

24.-25. Oktober 2025

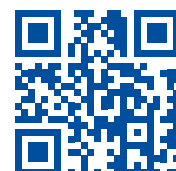


ADVANCES IN HEPATOLOGY - FROM MECHANISTIC INSIGHTS TO NOVEL THERAPEUTIC CONCEPTS

Symposium 242 | Berlin

Gemeinsam mehr wissen. Gemeinsam mehr bewegen.

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



Inhalt

Editorial	2-3
<hr/>	
 ÖSOPHAGUS BIS DÜNNDARM	4-16
<hr/>	
Falk Literatur aktuell	16
<hr/>	
 DICKDARM BIS REKTUM	17-26
<hr/>	
Verleihung Adolf-Kußmaul-Preis 2024	27
<hr/>	
 PANKREAS	28-31
<hr/>	
 LEBER UND GALLENWEGE	33-45
<hr/>	
Kongresse 2024	46
<hr/>	
Falk Gastro-Kolleg Therapie des Morbus Crohn – State of the Art 2024	47-61
<hr/>	

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

neben der endoskopischen Argon-Plasma-Koagulation (APC) gibt es bisher wenige medikamentöse Therapieansätze für die klinisch oft herausfordernden **gastro-intestinalen Blutungen** aus **Angiodysplasien** des Dünndarms. Im Rahmen einer randomisierten Studie konnte gezeigt werden, dass eine Behandlung mit **Octreotid** im Vergleich zur Standardtherapie die Anzahl von Transfusionen und endoskopischen Interventionen innerhalb eines Jahres signifikant reduziert (Goltstein et al., Seite 10). Die Detektion **gastraler Metaplasien** im **distalen Ösophagus** wirft die Frage nach deren Entartungspotenzial und rationalen endoskopischen Vorsorgestrategien auf. Eine prospektive britische Beobachtungsstudie zeigt, dass sich eine gastrale Metaplasie des distalen Ösophagus vom klinischen Verlauf und genetischen Muster stark von einer intestinalen Metaplasie unterscheidet und ein signifikant geringeres malignes Potenzial aufweist. Daher scheint es fraglich, ob Patient*innen mit gastraler Metaplasie eine vergleichbare Vorsorge wie solche mit Barrett-Ösophagus benötigen (Black et al., Seite 9).

Mehrere Arbeiten dieser Ausgabe beschäftigen sich mit neuen Ansätzen zur **Darmkrebsvorsorge**: Ein neuartiger **Multitarget-Stuhl-DNA-Test** zeigte in einer großen prospektiven Studie eine bessere Sensitivität für den Nachweis von Darmkrebs und fortgeschrittenen Krebsvorstufen als ein immunologischer Test auf Blut im Stuhl, wenn auch mit geringerer Spezifität (Imperiale et al., Seite 25). Auch ein **blutbasierter Test auf zellfreie DNA** zeigte in einer durchschnittlichen Risikopopulation für die Darmkrebsvorsorge eine gute Sensitivität von 83% für die Detektion von Darmkrebs, aber nur von 13% für den Nachweis fortgeschrittener präkanzeröser Läsionen (Chung et al., Seite 24).

Es wird angenommen, dass bei **chronisch entzündlichen Darmerkrankungen** (CED) eine **frühe konsequente Biologikatherapie** den Krankheitsverlauf günstig beeinflusst.

Dies wird nur teilweise durch die Ergebnisse einer landesweiten israelischen Studie bestätigt: Die frühe Einleitung einer Biologikatherapie war zwar bei Morbus Crohn mit einem moderat geringeren Risiko für spätere Crohn-assoziierte Operationen und Steroidabhängigkeit assoziiert, hatte aber bei Colitis ulcerosa keinen Einfluss auf die Kolektomieerate oder eine spätere Steroidabhängigkeit (Lujan et al., Seite 19). In diesem Zusammenhang ist es interessant, dass zwar in der LOVE-CD-Studie, in der bei M. Crohn und „früher“ (< 2 Jahre Erkrankungsdauer) Therapieeinleitung das Ansprechen auf Vedolizumab signifikant besser war, in der LOVE-UC-Studie bei Patient*innen mit kurzem versus langem Krankheitsverlauf einer Colitis ulcerosa keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf klinische, endoskopische und histologische Endpunkte unter einer **Vedolizumab-Therapie** nachgewiesen werden konnten (Vermeire et al., Seite 20).

Die Behandlung der **akuten nekrotisierenden Pankreatitis** sollte nicht mit der Entlassung aus dem Krankenhaus enden: Die Auswertung einer niederländischen Kohortenstudie belegt, dass es nach akuter Pankreatitis häufig zu Rezidiven, der Notwendigkeit von Interventionen und der Entwicklung einer endokrinen und exokrinen Pankreasinsuffizienz kommt. Ausgedehnte Nekrosen des Pankreasparenchyms > 50% bei Erkrankungsbeginn scheinen ein wichtiger Prädiktor für die langfristige Notwendigkeit von Interventionen und das Auftreten von Folgekomplikationen zu sein (Holleman et al., Seite 29).

Eine aktuelle Metaanalyse zu **Morbidität und Mortalität bei Patient*innen mit Hepatitis-B-/Hepatitis-D-Virus-Koinfektion** zeigt, dass HDV-RNA-Positivität mit einem erheblich höheren Risiko für eine (dekompensierte) Zirrhose, ein hepatozelluläres Karzinom (HCC), eine Lebertransplantation und leberbedingte Mortalität assoziiert ist. Dies unterstreicht die Bedeutung eines

konsequenten Screenings von Hepatitis-B-Patient*innen auf eine Hepatitis-D-Koinfektion (Gish et al., Seite 34). Bei der **metabolische Dysfunktion-assoziierten steatotischen Lebererkrankung (MASLD)** ist das Ferritin häufig erhöht. Eine aktuelle Arbeit zeigt, dass die Hyperferritinämie dabei als ungünstiger Prognosefaktor mit einem erhöhten Risiko für leberbedingte Ereignisse und Gesamtmortalität assoziiert ist (Armandi et al., Seite 34). Eine aktuelle offene, kontrollierte, randomisierte Studie zur **Induktionstherapie der Autoimmunhepatitis** spricht dafür, dass Mycophenolat-Mofetil gegenüber Azathioprin als Induktionstherapie der Autoimmunhepatitis in Kombination mit Prednisolon überlegen und auch besser verträglich ist (Snijders et al., Seite 37).

Wir wünschen Ihnen eine anregende Lektüre dieser und der anderen in dieser Ausgabe zusammengefassten Arbeiten!

Ihre

Christoph Neumann-Haefelin P. Hasselblatt



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

In eigener Sache

Über die letzten 10 Jahre durfte ich für das Falk Gastro Review Journal sensationelle Entwicklungen in der Hepatologie zusammenfassen, wie z. B. die Revolution der Hepatitis-C-Therapie, die Entwicklung der Immuntherapie beim hepatozellulären Karzinom (HCC) oder die Entwicklung der ersten zielgerichteten Therapie der Hepatitis D. Zum September 2024 trete ich die Professur für Gastroenterologie und Hepatologie an der Universität zu Köln an (Nachfolge Prof. Dr. Tobias Goeser). Die Redaktion des Falk Gastro Review Journals bleibt traditionell in Freiburg – ich freue mich, den hepatologischen Teil der Redaktionsarbeit meinem langjährigen Weggefährten und zukünftigen Leiter des Gerok-Leberzentrums Freiburg, Prof. Dr. Tobias Böttler, übergeben zu können. Ich danke Ihnen als treue Leserschaft und dem Team der Falk Foundation für die exzellente Unterstützung!

Mit den besten Grüßen

Ihr

Christoph Neumann-Haefelin



ÖSOPHAGUS BIS DÜNNDARM

Zöliakie, Glutenunverträglichkeit und Nahrungsmittelallergie

Gastroenterology. 2024;166(4):620–30

Accuracy of the no-biopsy approach for the diagnosis of celiac disease in adults: A systematic review and meta-analysis

Shiha MG, Nandi N, Raju SA, Wild G, Cross SS, Singh P, Elli L, Makharia GK, Sanders DS, Penny HA

Genauigkeit des biopsielosen Ansatzes zur Diagnose einer Zöliakie bei Erwachsenen: eine systematische Überprüfung und Metaanalyse

Aktuelle internationale Leitlinien empfehlen Duodenalbiopsien zur Bestätigung der Diagnose einer Zöliakie bei erwachsenen Patient*innen. Es gibt jedoch zunehmend Hinweise darauf, dass Immunglobulin-A(IgA)-Gewebetransglutaminase(tTG)-Antikörperspiegel ≥ 10 -fach der Obergrenze des Normalwerts (upper limit of normal, ULN) eine Zöliakie genau vorhersagen können, sodass keine Biopsie erforderlich ist. Die Autor*innen führten eine systematische Überprüfung und Metaanalyse durch, um die Genauigkeit des biopsielosen Ansatzes zu bewerten und die Diagnose einer Zöliakie bei Erwachsenen zu bestätigen. Sie untersuchten Medline, Embase, Cochrane Library und Web of Science von Januar 1998 bis Oktober 2023 systematisch nach Studien, die die Sensitivität und Spezifität von IgA-tTG $\geq 10 \times$ ULN gegenüber Duodenalbiopsien (Marsh-Grad ≥ 2) bei Erwachsenen mit Verdacht auf eine Zöliakie beinhalten. Es wurde ein bivariates Zufallseffektmodell verwendet, um die zusammenfassenden Schätzungen der Sensitivität, der Spezifität sowie der positiven und negativen Wahrscheinlichkeitsverhältnisse zu berechnen. Die positiven und negativen Wahrscheinlichkeitsverhältnisse wurden verwendet, um den positiven Vorhersagewert des biopsielosen Ansatzes für verschiedene Vortestwahrscheinlichkeiten einer Zöliakie zu berechnen. Die methodische Qualität der eingeschlossenen Studien wurde mit dem QUADAS-2-Tool bewertet. Insgesamt wurden 18 Studien mit 12.103 Teilnehmer*innen aus 15 Ländern eingeschlossen. Die gepoolte Prävalenz der durch Biopsie nachgewiesenen Zöliakie betrug in den eingeschlossenen Studien 62% (95% Konfidenzintervall [CI]: 40–83%). Der Anteil der Patient*innen mit IgA-tTG $\geq 10 \times$ ULN betrug 32% (95% CI: 24–40%). Die zusammenfassende Sensitivität von IgA-tTG $\geq 10 \times$ ULN betrug 51% (95% CI: 42–60%), und die zusammenfassende Spezifität betrug 100% (95% CI: 98–100%). Die Fläche unter der zusammengefassten ROC-Kurve betrug 0,83 (95% CI: 0,77–0,89). Der positive Vorhersagewert des

biopsielosen Ansatzes zur Identifizierung von Patient*innen mit Zöliakie betrug 65%, 88%, 95% und 99%, wenn die Prävalenz der Zöliakie 1%, 4%, 10% bzw. 40% betrug. Die Heterogenität zwischen den Studien war moderat ($I^2 = 30,3\%$), und zusätzliche Sensitivitätsanalysen veränderten die Ergebnisse nicht wesentlich. Nur eine Studie wies in allen Bereichen ein geringes Verzerrungsrisiko auf.

Die Ergebnisse dieser Metaanalyse legen nahe, dass bei ausgewählten erwachsenen Patient*innen mit einem Immunglobulin-A(IgA)-Gewebetransglutaminase(tTG)-Antikörperspiegel ≥ 10 -fach der Obergrenze des Normalwerts und einer mittleren bis hohen Prä-Test-Wahrscheinlichkeit einer Zöliakie eine Diagnose gestellt werden könnte, ohne invasive Endoskopie und Duodenalbiopsie.

M.G. Shiha, Academic Unit of Gastroenterology, Royal Hallamshire Hospital, Sheffield, Großbritannien, E-Mail: mohamed.shiha1@nhs.net

DOI: 10.1053/j.gastro.2023.12.023 ■

Achalasie und Motilitätsstörungen

Am J Gastroenterol. 2024;119(4):635–45

Risk of esophageal cancer in achalasia: A matched cohort study using the nationwide Veterans Affairs Achalasia Cohort

Low EE, Demb J, Shah SC, Liu L, Bustamante R, Yadlapati R, Gupta S

Risiko von Speiseröhrenkrebs bei Achalasie: eine gematchte Kohortenstudie unter Verwendung der landesweiten Veterans-Affairs-Achalasie-Kohorte

Achalasie gilt als Risikofaktor für Speiseröhrenkrebs (esophageal cancer, EC); das konkrete mit EC verbundene Risiko bei Achalasie ist jedoch wenig erforscht. Ziel dieser Studie war es, das EC-Risiko bei Personen innerhalb der landesweiten Achalasie-Kohorte zu bewerten. Der Untersuchungszeitraum erstreckte sich von 1999 bis 2019. Erwachsene Personen (≥ 18 Jahre) mit Achalasie wurden bezüglich Alter und Geschlecht im Verhältnis 1:4 mit Personen ohne Achalasie verglichen. Das Follow-up erfolgte von Beginn der Studie bis zur Diagnose eines neu aufgetretenen/tödlichen EC (primärer Endpunkt), Tod aus nicht mit EC verbundenen Ursachen oder Ende der Studiennachbeobachtung (31. Dezember 2019). Der Zusammenhang zwischen Achalasie und EC-Risiko wurde mithilfe von Cox-Regressionsmodellen untersucht. Insgesamt wurden 9315 Personen in die Analysekohorte aufgenommen (medianes Alter 55 Jahre, 92% männlich): 1863 mit Achalasie gegenüber 7452 ohne Achalasie. Während einer medianen Nachbeobachtungszeit von 5,5 Jahren traten bei Personen mit Achalasie 17 Fälle von EC auf (3 Ösophagusadenokarzinome, 12 Plattenepithelkarzinome und 2 Karzinome unbekannter Typs), verglichen mit 15 EC-Fällen bei Personen ohne Achalasie (11 Ösophagusadenokarzinome, 1 Plattenepithelkarzinom und 3 Karzinome unbekannter Typs). Die EC-Inzidenz bei Personen mit Achalasie betrug

1,4 pro 1000 Personenjahre, und die durchschnittliche Zeit von der Achalasiediagnose bis zur EC-Entwicklung betrug 3,0 Jahre (Q1–Q3: 1,3–9,1). Bei Personen mit Achalasie war die kumulative EC-Inzidenz nach 5, 10 und 15 Jahren Nachbeobachtung höher als bei Personen ohne Achalasie, und das Risiko, ein EC zu bekommen, war fünfmal höher (Hazard-Ratio = 4,6, 95% Konfidenzintervall: 2,3–9,2).

Aufgrund des vorhandenen Risikos für Speiseröhrenkrebs können Personen mit Achalasie von einer erhöhten Wachsamkeit der betreuenden Ärzt*innen sowie einer endoskopischen Überwachung auf Speiseröhrenkrebs profitieren.

S. Gupta, Jennifer Moreno Veteran Affairs San Diego Healthcare System, San Diego, CA, USA,
E-Mail: s1gupta@health.ucsd.edu

DOI: 10.14309/ajg.0000000000002591 ■

Gut. 2024;73(4):582–9

10-year follow-up results of the European Achalasia Trial: A multicentre randomised controlled trial comparing pneumatic dilation with laparoscopic Heller myotomy

Boeckxstaens G, Elsen S, Belmans A, Annese V, Bredenoord AJ, Busch OR, Costantini M, Fumagalli U, Smout AJPM, Tack J, Vanuytsel T, Zaninotto G, Salvador R

Ergebnisse des 10-Jahres-Follow-ups der europäischen Achalasie-Studie: eine multi-zentrische randomisierte kontrollierte Studie zum Vergleich der pneumatischen Dilatation mit der laparoskopischen Heller-Myotomie

Da Achalasie eine chronische Erkrankung ist, sind Langzeit-Follow-up-Daten, die unterschiedliche Behandlungen vergleichen, unerlässlich. Hier werden die Ergebnisse der 10-jährigen Follow-up-Studie der europäischen Achalasie-Studie berichtet, in der die endoskopische pneumatische Dilatation (PD) mit der laparoskopischen Heller-Myotomie (LHM) verglichen wurde. Insgesamt 201 neu diagnostizierte Patient*innen mit Achalasie wurden randomisiert entweder zu einer Serie von PD (n = 96) oder LHM (n = 105). Die Patient*innen füllten Fragebögen zu Symptomen (Eckardt-Score) und Lebensqualität aus, unterzogen sich Funktionstests und einer Ösophago-gastroduodenoskopie. Das primäre Ergebnis war der therapeutische Erfolg, definiert als Eckardt-Score ≤ 3 bei der jährlichen Nachuntersuchung. Sekundäre Ergebnisse waren die Notwendigkeit einer erneuten Behandlung, der (residuelle) Druck des unteren Ösophagusphinkters, die Entleerung der Speiseröhre, der gastroösophageale Reflux und die Komplikationsrate. Nach 10 Jahren Nachbeobachtung waren LHM (n = 40) und PD (n = 36) sowohl in der Gesamtanalyse (74% vs. 74%, p = 0,84) als auch der Per-Protocol-Betrachtung (74% vs. 86%, p = 0,07) gleich wirksam. Die Subgruppenanalyse ergab, dass PD der LHM bei Achalasie Typ 2 überlegen war (p = 0,03), während es eine Tendenz gab, wenn auch nicht signifikant (p = 0,05), dass LHM bei Achalasie Typ 3 besser abschnitt. Die Bariumkontrastmittelsäulenhöhe nach 5 Minuten bei zeitgesteuertem Bariumösophagogramm war bei mit PD behandelten Patient*innen im

Vergleich zu LHM signifikant höher, während andere Parameter, einschließlich gastroösophagealer Reflux, keine Unterschiede aufwiesen.

Pneumatische Dilatation (PD) und laparoskopische Heller-Myotomie (LHM) sind auch nach 10 Jahren Nachbeobachtung gleich wirksam, mit geringem Risiko, gastroösophagealen Reflux zu entwickeln. Auf der Grundlage dieser Daten kommen die Autor*innen zu dem Schluss, dass sowohl PD als auch LHM neben der peroralen endoskopischen Myotomie als Erstbehandlung bei Achalasie weiterhin vorgeschlagen werden können.

G. Boeckxstaens, Department of Gastroenterology, Translational Research Center for Gastrointestinal Disorders (TARGID), KU Leuven, Leuven, Belgien,
E-Mail: guy.boeckxstaens@kuleuven.be

DOI: 10.1136/gutjnl-2023-331374 ■

Reflux

Am J Gastroenterol. 2024;119(5):803–13

Comparative efficacy of P-CAB vs. proton-pump inhibitors for grade C/D esophagitis: A systematic review and network meta-analysis

Zhuang Q, Chen S, Zhou X, Jia X, Zhang M, Tan N, Chen F, Zhang Z, Hu J, Xiao Y

Vergleichende Wirksamkeit von P-CAB versus Protonenpumpeninhibitoren bei der Ösophagitis Grad C/D: eine systematische Überprüfung und Netzwerk-Metaanalyse

Die Ösophagitis vom Grad C/D Los-Angeles-Klassifikation ist eine schwere Manifestation der gastroösophagealen Refluxkrankheit, die eine aktive Behandlung und eine engmaschige Nachsorge erfordert. Kalium-kompetitive Säureblocker (potassium competitive acid blockers, P-CAB) sind vielversprechende Alternativen zu Protonenpumpeninhibitoren (PPI). Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit und die Sicherheit von P-CAB und PPI bei der Heilung der Ösophagitis Grad C/D zu vergleichen, um die klinische Entscheidungsfindung zu unterstützen. Es erfolgte eine systematische Literaturrecherche zu kontrollierten Studien unter der Verwendung von PubMed, Medline und Cochrane Central Register of Controlled Trials. Randomisierte kontrollierte Studien konnten eingeschlossen werden, wenn über die Wirksamkeit von P-CAB und PPI bei der Heilung einer Ösophagitis Grad C/D berichtet wurde. Zur Zusammenfassung der geschätzten Wirkung jedes Vergleichs wurden gepoolte Risikoverhältnisse und Risikounterschiede mit 95% zuverlässigen Intervallen verwendet. Der Nutzen der Behandlungen wurde anhand der Oberfläche unter dem kumulativen Wahrscheinlichkeitsranking-Score bewertet. Von den 5876 in den Datenbanken identifizierten Artikeln waren 24 Studien geeignet. Die eingeschlossenen Studien umfassten 3 P-CAB (Vonoprazan, Tegoprazan und Keiperprazan) und 6 PPI (Lansoprazol, Esomeprazol, Omeprazol, Rabeprazol mit verlängerter Wirkstofffreisetzung, Pantoprazol und Dexlansoprazol). Bei der Bewertung, eine mukosale Heilung zu erreichen,

lagen 20 mg Vonoprazan (einmal täglich verabreicht) an der Spitze vor den PPI bezüglich der initialen und anhaltenden Heilung einer Ösophagitis Grad C/D (Oberfläche unter dem kumulativen Wahrscheinlichkeits-ranking-Score = 0,89 bzw. 0,87). Vonoprazan hatte im Vergleich zu PPI ein ähnliches Risiko für unerwünschte Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse und das Absetzen der Substanz. Für diejenigen, die versuchten eine niedrigere Erhaltungsdosis einzunehmen, waren 10 mg Vonoprazan (einmal täglich verabreicht) angesichts der moderaten Wirksamkeit und Sicherheit eine vernünftige Wahl.

Vonoprazan hat im Vergleich zu Protonenpumpeninhibitoren eine beachtliche Wirksamkeit bei der initialen und anhaltenden Heilung der Ösophagitis Grad C/D mit moderater kurz- und langfristiger Sicherheit.

Y. Xiao, Department of Gastroenterology and Hepatology, First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou, China, E-Mail: xyngl@mail.sysu.edu.cn

DOI: 10.14309/ajg.0000000000002714 ■

Gastritis und Helicobacter pylori

Am J Gastroenterol. 2024;119(4):655–61

Ten-day vonoprazan-amoxicillin dual therapy vs. standard 14-day bismuth-based quadruple therapy for first-line Helicobacter pylori eradication: A multicenter randomized clinical trial

Yan TL, Wang JH, He XJ, Zhu YB, Lu LJ, Wang YJ, Wang ZW, Gao JG, Xu CF, Ma H, Luan SM, Li L, Chen Y

Zehntägige Vonoprazan-Amoxicillin-Doppeltherapie im Vergleich zur standardmäßigen 14-tägigen Bismut-basierten Vierfachtherapie zur Erstlinien-Eradikation von Helicobacter pylori: eine multizentrische randomisierte klinische Studie

Ob die 10-tägige Kurzzeit-Doppeltherapie mit Vonoprazan und Amoxicillin (VA-Dual) der standardmäßigen 14-tägigen Vierfachtherapie auf Bismutbasis (B-Quadruple) für die Eradikation von Helicobacter pylori nicht unterlegen ist, wurde nicht ermittelt. Ziel dieser Studie war es, die Eradikationsrate, unerwünschte Ereignisse und die Compliance der 10-tägigen VA-Dual-Therapie mit der standardmäßigen 14-tägigen B-Quadruple-Therapie als Erstlinienbehandlung gegen H. pylori zu vergleichen. Diese prospektive randomisierte klinische Studie wurde an 3 Institutionen in Ostchina durchgeführt. Insgesamt 314 behandlungsnaive, mit H. pylori infizierte Patient*innen wurden im Verhältnis 1:1 nach dem Zufallsprinzip entweder der 10-Tage-VA-Dual-Gruppe oder der 14-Tage-B-Quadruple-Gruppe zugeordnet. Der Eradikationserfolg wurde durch einen ¹³C-Harnstoff-Atemtest mindestens 4 Wochen nach der Behandlung bestimmt. Eradikationsraten, unerwünschte Ereignisse und Compliance wurden zwischen den Gruppen verglichen. Die Eradikationsraten der VA-Dual-Gruppe und der B-Quadruple-Gruppe lagen laut Intention-to-Treat(ITT)-Analyse bei 86,0% bzw. 89,2% (p = 0,389), 88,2% bzw. 91,5%

(p = 0,338) gemäß modifizierter ITT-Analyse und 90,8% bzw. 91,3% (p = 0,884) gemäß Per-Protocol(PP)-Analyse. Die Wirksamkeit der VA-Dual-Therapie blieb der B-Quadruple-Therapie in allen ITT-, modifizierten ITT- und PP-Analysen nicht unterlegen. Die Inzidenz unerwünschter Ereignisse war in der VA-Dual-Gruppe deutlich geringer als in der B-Quadruple-Gruppe (p < 0,001). Eine schlechte Compliance trug zum Versagen der Eradikation in der VA-Dual-Gruppe bei (p < 0,001), während dies in der B-Quadruple-Gruppe nicht der Fall war (p = 0,110).

Die 10-tägige Vonoprazan-Amoxicillin-Doppeltherapie lieferte zufriedenstellende Eradikationsraten von > 90% (Per-Protocol-Analyse) und geringere Raten unerwünschter Ereignisse im Vergleich zur standardmäßigen 14-tägigen Vierfachtherapie auf Bismutbasis als Erstlinientherapie bei Helicobacter pylori.

Y. Chen oder L. Li, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou, China, E-Mail: zyyyychen@zju.edu.cn oder E-Mail: nalil@zju.edu.cn

DOI: 10.14309/ajg.0000000000002592 ■

Am J Gastroenterol. 2024;119(4):646–54

Effectiveness of Helicobacter pylori treatments according to antibiotic resistance

Bujanda L, Nyssen OP, Ramos J, Bordin DS, Tepes B, Perez-Aisa A, Pavoni M, Castro-Fernandez M, Lerang F, Leja M, Rodrigo L, Rokkas T, Kupcinskis J, Jonaitis L, Shvets O, Gasbarrini A, Simsek H, Phull PS, Buzás GM, Machado JC, Boltin D, Boyanova L, Tonkić A, Marlicz W, Venerito M, Vologzanina L, Fadieienko GD, Fiorini G, Resina E, Muñoz R, Cano-Català A, Puig I, García-Morales N, Hernández L, Moreira L, Megraud F, O'Morain C, Montes M, Gisbert JP; Hp-EuReg investigators

Wirksamkeit von Helicobacter-pylori-Behandlungen in Abhängigkeit zur Antibiotikaresistenz

Antibiotikaresistenz ist einer der Hauptfaktoren, die die Wirksamkeit von Behandlungen zur Eradikation einer Helicobacter-pylori-Infektion bestimmen. Ziel dieser Studie war es, die Wirksamkeit von Erstlinien- und Ersatzbehandlungen gegen H. pylori in Europa anhand der Antibiotikaresistenz zu bewerten. Es wurde ein prospektives, multizentrisches, internationales Register zum therapeutischen Management von H. pylori angelegt (European Registry on H. pylori Management). Eingeschlossen und erfasst wurden die Daten aller infizierten und kulturpositiv diagnostizierten erwachsenen Patient*innen, die von 2013 bis 2021 in der elektronischen Datenbank der spanischen Vereinigung für Gastroenterologie-Forschung registriert wurden. Insgesamt wurden 2852 therapienaive Patient*innen mit Kulturergebnissen analysiert. Die Resistenz gegen Clarithromycin, Metronidazol und Chinolone betrug 22%, 27% bzw. 18%. Die wirksamste Behandlung – unabhängig von der Resistenz – waren die 3-in-1-Einzelkapsel mit Bismut, Metronidazol und Tetracyclin (91%) und die Quadrupel-Therapie mit Bismut, die selbst bei Vorliegen einer bakteriellen

Resistenz gegen Clarithromycin oder Metronidazol optimale Heilungsraten boten. Die gleichzeitige Behandlung mit Tinidazol erreichte eine Eradikationsrate von 99% (90/91) gegenüber 84% (90/107) mit Metronidazol. Triple-Therapien, sequenzielle oder gleichzeitige Behandlungen mit Metronidazol führten nicht zu optimalen Ergebnissen. Zusätzlich wurden insgesamt 1118 nicht therapienaive Patient*innen analysiert. Die Resistenz gegen Clarithromycin, Metronidazol und Chinolone betrug 49%, 41% bzw. 24%. Die 3-in-1-Einzelkapsel (87%) und die Triple-Therapie mit Levofloxacin (85%) waren die einzigen Regime, die ermutigende Ergebnisse lieferten.

In Regionen mit hoher Antibiotikaresistenzrate von Helicobacter pylori sind Eradikationsbehandlungen mit der 3-in-1-Einzelkapsel, der Quadrupel-Therapie mit Bismut und die gleichzeitige Behandlung mit Tinidazol die besten Optionen bei therapienaiven Patient*innen. Bei nicht therapienaiven Patient*innen lieferten die 3-in-1-Einzelkapsel und die Triple-Therapie mit Levofloxacin ermutigende Ergebnisse.

L. Bujanda, Department of Gastroenterology, Biodonostia Health Research Institute, San Sebastián, Spanien, E-Mail: medik@telefonica.net

DOI: 10.14309/ajg.0000000000002600 ■

Gastroenterology. 2024;166(4):605-19

Global prevalence of Helicobacter pylori infection and incidence of gastric cancer between 1980 and 2022

Chen YC, Malfertheiner P, Yu HT, Kuo CL, Chang YY, Meng FT, Wu YX, Hsiao JL, Chen MJ, Lin KP, Wu CY, Lin JT, O'Morain C, Megraud F, Lee WC, El-Omar EM, Wu MS, Liou JM

Globale Prävalenz der Helicobacter-pylori-Infektion und Inzidenz von Magenkarzinomen zwischen 1980 und 2022

Ziel dieser Studie war es, den Trend der weltweiten Prävalenz von Helicobacter-pylori-Infektionen bei Erwachsenen sowie bei Kindern und Jugendlichen zu bewerten und den Zusammenhang mit der Inzidenz von Magenkarzinomen aufzuzeigen. Es wurde eine systematische Überprüfung und Metaanalyse durchgeführt, um die Gesamtprävalenz zu berechnen, angepasst durch eine multivariate Meta-Regressionsanalyse. Die Inzidenzraten von Magenkarzinomen wurden aus der Global Burden of Disease Study und der Krebsinzidenz auf 5 Kontinenten abgeleitet. Von den 16.976 überprüften Artikeln kamen 1748 Artikel aus 111 Ländern für die Analyse infrage. Die globale Prävalenz von H. pylori ist bei Erwachsenen von 52,6% (95% Konfidenzintervall [CI]: 49,6–55,6%) vor 1990 auf 43,9% (95% CI: 42,3–45,5%) im Zeitraum von 2015 bis 2022 gesunken. Im Zeitraum von 2015 bis 2022 lag sie bei Kindern und Jugendlichen jedoch immer noch bei 35,1% (95% CI: 30,5–40,1%). Trendanalysen und multivariate Regressionsanalysen zeigten, dass die weltweite Prävalenz von H. pylori in den letzten 3 Jahrzehnten bei Erwachsenen um 15,9% zurückgegangen ist (95% CI: -20,5% bis -11,3%), nicht jedoch bei Kindern und Jugendlichen. Bei Erwachsenen im Westpazifik, in Südostasien und in Afrika wurde

eine signifikante Verringerung der H. pylori-Prävalenz beobachtet. Allerdings war die H. pylori-Prävalenz bei Kindern und Jugendlichen in keiner Region der Weltgesundheitsorganisation signifikant verringert. Die Inzidenz von Magenkarzinomen ist weltweit und in verschiedenen Ländern, in denen die Prävalenz von H. pylori-Infektionen zurückgegangen ist, ebenfalls zurückgegangen.

Die weltweite Prävalenz von Helicobacter-pylori-Infektionen ist in den letzten 3 Jahrzehnten bei Erwachsenen zurückgegangen, nicht jedoch bei Kindern und Jugendlichen. Die Ergebnisse ließen die Hypothese aufkommen, dass das Bestreben der öffentlichen Gesundheit, die Prävalenz von H. pylori zu reduzieren, als Strategie zur Reduktion der Magenkarzinominzidenz in der Bevölkerung in groß angelegten klinischen Studien bestätigt werden sollte.

J.-M. Liou, Department of Internal Medicine, National Taiwan University Hospital, National Taiwan University, College of Medicine, Taipei, Taiwan, E-Mail: jyhmingliou@gmail.com oder 010002@ntuh.gov.tw

DOI: 10.1053/j.gastro.2023.12.022 ■

Am J Gastroenterol. 2024;119(5):837-45

Long-term natural history of autoimmune gastritis: Results from a prospective monocentric series

Miceli E, Lenti MV, Gentile A, Gambini G, Petrucci C, Pitotti L, Mengoli C, Di Stefano M, Vanoli A, Luinetti O, Brondino N, Paulli M, Anderloni A, Klersy C, Corazza GR, Di Sabatino A

Langfristiger natürlicher Verlauf der Autoimmungastritis: Ergebnisse einer prospektiven monozentrischen Serie

Der natürliche Verlauf der Autoimmungastritis (AIG) ist bisher nur unzureichend beschrieben. In dieser Studie wird über den langfristigen natürlichen Verlauf und die klinische Häufung des gesamten Spektrums der AIG, von der potenziellen Erkrankung bis zum komplizierten Stadium, berichtet. Diese prospektive monozentrische Studie erfolgte an einem tertiären Zentrum in Italien. Patient*innen mit AIG in jedem Stadium (0 = potenziell; 1 = früh; 2 = florid; 3 = schwer; und 4 = kompliziert) wurden aufgenommen (Januar 2000 bis Dezember 2022). Die histopathologische Entwicklung, die klinische Präsentation und die Korrelate der Entwicklung einer potenziellen AIG wurden bewertet. Es wurden 498 Patient*innen mit AIG (Durchschnittsalter 56,7 ± 15,2 Jahre, Verhältnis weiblich:männlich 2,5:1) eingeschlossen, von denen 93 eine potenzielle AIG hatten. Die maximale Krankheitsdauer betrug 27 Jahre (median 18 Jahre, Interquartilenabstand [IQR], 14–23), während die mediane Gesamtnachbeobachtung 52 Monate betrug (IQR, 12–95). Das Alter war in Stadium 0 im Vergleich zu den anderen Stadien signifikant niedriger. Zufallsbefunde in der Histologie und laborchemische Auffälligkeiten waren die häufigsten Diagnose-Cluster. Die mediane Gesamtprogressionsrate betrug 7,29 pro 100 Personen/Jahr (95% Konfidenzintervall [CI]: 6,19–8,59), während die stadienspezifischen Progressionsraten 10,85 (Stadium 0;

95% CI: 7,75–15,18), 14,83 (Stadien 1–2; 95% CI: 11,89–18,49) und 2,68 (Stadium 3; 95% CI: 1,88–3,84) betrogen. Bei 41 von 483 Patient*innen traten im weiteren Verlauf neoplastische Komplikationen auf (8,5%; 23 neuroendokrine Tumoren und 18 Epitheldysplasien). Es wurden keine Fälle von Adenokarzinomen festgestellt. Männliches Geschlecht war mit einer höheren Wahrscheinlichkeit verbunden, dass sich aus einer potenziellen AIG eine manifeste AIG entwickelt.

Autoimmungastritis (AIG) ist eine fortschreitende Erkrankung, bei der das Risiko eines Adenokarzinoms des Magens praktisch nicht besteht. Patient*innen mit potenzieller AIG sollten überwacht werden, da bei ihnen ein hohes Risiko besteht, dass sich eine manifeste AIG entwickelt.

A. Di Sabatino, Department of Internal Medicine and Medical Therapeutics, University of Pavia, Pavia, Italien, E-Mail: a.disabatino@smatteo.pv.it

DOI: 10.14309/ajg.0000000000002619 ■

BMJ. 2024;385:e076484

Impact of large-scale, multicomponent intervention to reduce proton-pump inhibitor overuse in integrated healthcare system: Difference-in-difference study

Kurlander JE, Laine L, Kim HM, Roberts CB, Saffar D, Myers A, Holleman R, Gao Y, Shank M, Nelson R, Forman J, Helfrich CD, Krein SL, Saini SD, Yang YX

Auswirkungen groß angelegter Mehrkomponenteninterventionen zur Reduzierung des übermäßigen Einsatzes von Protonenpumpeninhibitoren im integrierten Gesundheitssystem: Differenz-in-Differenz-Studie

In dieser Differenz-in-Differenz-Studie sollte ermittelt werden, wie sich eine groß angelegte, mehrkomponentige, Apotheken-basierte Intervention zur Reduzierung des übermäßigen Gebrauchs von Protonenpumpeninhibitoren (PPI) auf die Verschreibungsmuster, die Inanspruchnahme der Gesundheitsversorgung und die klinischen Ergebnisse auswirkte. Es wurde das US Veterans Affairs Healthcare System als Studienpopulation verwendet, in dem ein regionales Netzwerk als Interventionsgruppe für Überbeanspruchung und die anderen 17 als Kontrollen dienten. Studienteilnehmer*innen waren alle Personen, die von 2009 bis 2019 eine medizinische Grundversorgung erhielten. Die Interventionen bestanden in Beschränkungen bei der Wiederverschreibung von PPI für Patient*innen ohne dokumentierte Indikation für eine Langzeitanwendung, der Annullierung von PPI-Rezepten, die nicht zeitnah eingelöst wurden, einer Erleichterung der elektronischen Verschreibung von H2-Rezeptorantagonisten (H2RA) und der Schulung von Patient*innen und Ärzt*innen. Das primäre Ergebnis war der Prozentsatz von Patient*innen, die alle 6 Monate ein PPI-Rezept eingelöst haben. Zu den sekundären Ergebnissen gehörten der Prozentsatz der Tage, an denen eine PPI-Gastroprotektion bei Patient*innen mit hohem Risiko für Blutungen im oberen Gastrointestinaltrakt verordnet wurde, der Prozentsatz der Patient*innen, die ein Rezept für einen PPI oder einen H2RA einlösten, Krankenhauseinweisungen wegen säurebedingter

Magen-Darm-Erkrankung bei älteren Erwachsenen, für die eine PPI-Gastroprotektion geeignet war, und Hausarztbesuche, bei denen die Diagnose einer Erkrankung des oberen Gastrointestinaltrakts gestellt wurde, die Anzahl von Gastroskopien sowie PPI-assoziierte klinische Zustände. Die Anzahl der pro Intervall analysierten Patient*innen lag zwischen 192.607 und 250.349 zu den Interventionszeitpunkten und zwischen 3.775.953 und 4.360.868 zu den Kontrollzeitpunkten, wobei 26% der Patient*innen vor der Intervention PPI erhielten. Die Intervention war verbunden mit einer absoluten Reduktion von 7,3% (95% Konfidenzintervall [CI]: -7,6% bis -7,0%) für Patient*innen, die PPI-Rezepte einlösten, einer absoluten Reduktion von 11,3% (95% CI: -12,0% bis -10,5%) bei der PPI-Nutzung für Patient*innen, die eine Indikation für eine Gastroprotektion haben, und einer absoluten Reduktion von 5,72% (-6,08% bis -5,36%) für Patient*innen, die ein Rezept für einen PPI oder einen H2RA eingelöst haben. Bei älteren Patient*innen, bei denen eine Gastroprotektion angebracht war, wurde kein Anstieg der Besuche in der Primärversorgung wegen einer Diagnose in Bezug auf den oberen Gastrointestinaltrakt, Endoskopien des oberen Gastrointestinaltrakts oder Krankenhauseinweisungen wegen säurebedingten Magen-Darm-Erkrankungen festgestellt. Bei den PPI-assoziierten klinischen Zuständen wurden keine klinisch signifikanten Veränderungen beobachtet.

Die Mehrkomponentenintervention war mit einem geringeren Einsatz von Protonenpumpeninhibitoren insgesamt, aber auch bei Patient*innen, die die Indikation für eine Gastroprotektion hatten, verbunden, wobei es nur minimale Hinweise für klinische Vorteile oder Schäden gab.

J.E. Kurlander, VA Ann Arbor Center for Clinical Management Research, Ann Arbor, MI, USA, E-Mail: jkurland@umich.edu

DOI: 10.1136/bmj-2023-076484 ■

Barrett-Ösophagus, Ösophagus- und Magenkarzinom

Endoscopy. 2024;56(5):325–33

Endoscopic submucosal dissection for early esophageal squamous cell carcinoma: Long-term results from a Western cohort

Beaufort IN, Frederiks CN, Overwater A, Brosens LAA, Koch AD, Pouw RE, Bergman JJGHM, Weusten BLAM

Endoskopische Submukosadisektion bei frühem Plattenepithelkarzinom der Speiseröhre: Langzeitergebnisse einer westlichen Kohorte

Obwohl die endoskopische Submukosadisektion (ESD) weltweit als Standardbehandlung des mukosalen Plattenepithelkarzinoms der Speiseröhre (esophageal squamous cell carcinoma, ESCC) gilt, stammen die meisten Daten aus asiatischen Studien. Ziel dieser Studie war es, die langfristigen Ergebnisse der ESD für Patient*innen mit frühem ESCC in einer westlichen Kohorte zu bewerten. In dieser retrospektiven Kohortenstudie wurden

Patient*innen mit frühem ESCC und mittels ESD angehebbarem Befund im Zeitraum von 2012 bis 2017 in 4 tertiären Krankenhäusern in den Niederlanden analysiert. Alle ESD-Verfahren wurden von erfahrenen Endoskopiker*innen durchgeführt, die die Entscheidung über eine zusätzliche Behandlung für alle Patient*innen einzeln festlegten. Endpunkte waren die kurative Resektionsrate, das ESCC-spezifische Überleben und das Gesamtüberleben. Von den 68 eingeschlossenen Patient*innen (mittleres Alter 69 Jahre; 34 Männer) war die ESD bei 66 (97%; 95% Konfidenzintervall [CI]: 93–100%) technisch erfolgreich, wobei bei 34 von 66 (52%; 95% CI: 39–64%) eine kurative Resektion erreicht wurde. Bei den Patient*innen mit nicht kurativer Resektion unterzogen sich 15 von 32 (47%) einer zusätzlichen Behandlung, hauptsächlich einer Ösophagektomie (n = 10) oder einer definitiven Radiochemotherapie (n = 4). Aufgrund schwerer Komorbiditäten oder auf Patientenwunsch wurde bei 17 von 32 Patient*innen (53%) eine endoskopische Überwachung durchgeführt. Insgesamt starben 31 von 66 Patient*innen (47%) während der medianen Nachbeobachtungszeit von 66 Monaten; 8 von 31 (26%) waren ESCC-bedingte Todesfälle. Das 5-Jahres-Gesamtüberleben und das ESCC-spezifische Überleben lagen bei 62% (95% CI: 52–75%) bzw. 86% (95% CI: 77–96%).

In dieser westlichen Kohorte mit Langzeitnachbeobachtung wurden die Wirksamkeit und die Sicherheit der endoskopischen Submukosadisektion bei frühem Plattenepithelkarzinom der Speiseröhre bestätigt, obwohl die Rate nicht kurativer Resektionen beträchtlich war. Unabhängig vom kurativen Status war die Langzeitprognose dieser Patient*innen hauptsächlich aufgrund von Komorbiditäten begrenzt.

I.N. Beaufort, Department of Gastroenterology and Hepatology, University Medical Center Utrecht, Utrecht University, Utrecht, Niederlande, E-Mail: i.beaufort@antoniusziekenhuis.nl

DOI: 10.1055/a-2245-7235 ■

Gut. 2024;73(5):729–40

Understanding the malignant potential of gastric metaplasia of the oesophagus and its relevance to Barrett's oesophagus surveillance: Individual-level data analysis

Black EL, Ococks E, Devonshire G, Ng AWT, O'Donovan M, Malhotra S, Tripathi M, Miremadi A, Freeman A, Coles H, Fitzgerald RC; Oesophageal Cancer Clinical and Molecular Stratification (OCCAMS) Consortium

Malignes Entartungspotenzial einer Magenschleimhautmetaplasie des Ösophagus und dessen Relevanz für die Vorsorge bei Barrett-Ösophagus

Es ist bisher umstritten, ob eine gastrale Metaplasie (GM) des Ösophagus als Barrett-Ösophagus angesehen werden sollte. Aus Sorge, dass eine intestinale Metaplasie (IM) wegen eines „Sampling Errors“ bei der Biopsieentnahme nicht korrekt erkannt werden könnte, empfehlen die britischen Leitlinien Patient*innen mit GM analog zu solchen mit Barrett-Ösophagus zu behandeln. Im Rahmen dieser Arbeit wurden das Risiko einer Fehldiagnose und

das maligne Potenzial einer GM untersucht, um die Bedeutung der GM für Vorsorgeprogramme besser zu verstehen. Hierfür wurden sorgfältige Auswertungen der Pathologie- und Endoskopieberichte sowie der klinischen Verläufe einer Kohorte von 244 Patient*innen durchgeführt, die 1854 Personenjahre Nachbeobachtungszeit umfasste. Dies wurde durch eine vergleichende genomische Analyse von 160 GM- bzw. IM-Biopsien ergänzt, die auf die Detektion früher molekularer Charakteristika eines Barrett-Ösophagus bzw. von Adenokarzinomen des Ösophagus ausgerichtet war. 58 von 77 Patient*innen mit kurzstreckigen Veränderungen einer GM < 3 cm wurden für eine mediane Nachbeobachtungszeit von 4,4 Jahren nachverfolgt. Die Krankheitsprogression war in dieser Gruppe und bei Fällen mit gemischter GM+IM-Diagnose signifikant geringer als bei Fällen, die ausschließlich eine IM aufwiesen (in der Kaplan-Meier-Kurve p = 0,03). Die genomische Analyse ergab, dass die Mutationslast bei GM signifikant geringer war als bei IM (p < 0,01). Zudem zeigte die GM nicht die typischen Mutationen bzw. genomischen Signaturen eines Adenokarzinoms des Ösophagus auf. Schließlich konnte gezeigt werden, dass eine GM in lokaler Nachbarschaft zu Adenokarzinomen von der Evolution her sehr weit entfernt von malignen Tumorzellen ist.

Diese prospektive britische Beobachtungsstudie zeigt, dass sich eine gastrale Metaplasie (GM) des distalen Ösophagus vom klinischen Verlauf und genetischen Muster stark von einer intestinalen Metaplasie unterscheidet und ein signifikant geringeres malignes Potenzial aufweist. Daher scheint es fraglich, ob Patient*innen mit GM eine vergleichbare Vorsorge wie solche mit Barrett-Ösophagus benötigen.

R.C. Fitzgerald, Early Cancer Institute, Department of Oncology, University of Cambridge, Cambridge, Großbritannien, E-Mail: rcf29@cam.ac.uk

DOI: 10.1136/gutjnl-2023-330721 ■

Ernährung und Adipositas

BMJ. 2024;384:e077310

Ultra-processed food exposure and adverse health outcomes: Umbrella review of epidemiological meta-analyses

Lane MM, Gamage E, Du S, Ashtree DN, McGuinness AJ, Gauci S, Baker P, Lawrence M, Rebholz CM, Srour B, Touvier M, Jacka FN, O'Neil A, Segasby T, Marx W

Exposition gegenüber ultra-prozessierten Lebensmitteln und gesundheitliche Beeinträchtigungen: ein Überblick über epidemiologische Metaanalysen

In dieser systematischen Übersichtsarbeit sollte die bereits vorhandene metaanalytische Evidenz für Zusammenhänge zwischen der Exposition gegenüber ultra-prozessierten Lebensmitteln (definiert nach dem Nova-Lebensmittel-Klassifizierungssystem) und nachteiligen gesundheitlichen Folgen bewertet werden. Als Datenquellen dienten Medline, PsycINFO, Embase und

die Cochrane Database of Systematic Reviews sowie die manuelle Suche in Referenzlisten von 2009 bis Juni 2023. Kriterien für die Studienauswahl waren systematische Übersichten und Metaanalysen von Kohorten-, Fallkontroll- und/oder Querschnittsstudien. Zur Bewertung der Glaubwürdigkeit der Evidenz wurden vorab festgelegte Kriterien zur Klassifizierung der Evidenz angewandt, die als überzeugend („Klasse I“), hochgradig hinweisend („Klasse II“), hinweisend („Klasse III“), schwach („Klasse IV“) oder nicht beweiskräftig („Klasse V“) eingestuft wurden. Die Qualität der Evidenz wurde anhand des GRADE-Schemas (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations) bewertet und als „hohe“, „mäßige“, „geringe“ oder „sehr geringe“ Qualität eingestuft. Die Suche ergab 45 gepoolte Analysen, darunter 13 Dosis-Wirkungs-Assoziationen und 32 Nicht-Dosis-Wirkungs-Assoziationen (n = 9.888.373). Insgesamt wurden direkte Assoziationen zwischen der Exposition gegenüber ultra-prozessierten Lebensmitteln und 32 (71%) Gesundheitsparametern gefunden, die Sterblichkeit, Krebs sowie psychische, respiratorische, kardiovaskuläre, gastrointestinale und metabolische Outcomes umfassten. Auf der Grundlage der vordefinierten Evidenzkriterien gab es überzeugende Evidenz (Klasse I) für einen direkten Zusammenhang zwischen einer höheren Exposition gegenüber ultra-prozessierten Lebensmitteln und einem höheren Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen (relatives Risiko [RR] = 1,50, 95% Konfidenzintervall: 1,37–1,63; GRADE = sehr niedrig) und Typ-2-Diabetes (Dosis-Wirkungs-RR = 1,12, 1,11–1,13; mäßig) sowie ein höheres Risiko für häufige Angstzustände (Odds-Ratio [OR] = 1,48, 1,37–1,59; niedrig) und kombinierte allgemeine psychische Störungen (OR = 1,53, 1,43–1,63; niedrig). Hochgradig hinweisende Evidenz (Klasse II) besteht für die Assoziation einer höheren Exposition gegenüber ultra-prozessierten Lebensmitteln mit einem höheren Risiko für alle Todesursachen (RR = 1,21, 1,15–1,27; niedrig), kardiovaskulär bedingte Mortalität (Hazard-Ratio [HR] = 1,66, 1,51–1,84; niedrig), Typ-2-Diabetes (OR = 1,40, 1,23–1,59; sehr niedrig), Depressionen (HR = 1,22, 1,16–1,28; niedrig), Schlafstörungen (OR = 1,41, 1,24–1,61; niedrig), Giemen (RR = 1,40, 1,27–1,55; niedrig) und Adipositas (OR = 1,55, 1,36–1,77; niedrig). Von den verbleibenden 34 gepoolten Analysen wurden 21 als hinweisend oder als schwach (Klasse III–IV) und 13 als nicht beweiskräftig (Klasse V) eingestuft. Insgesamt wurden unter Verwendung des GRADE-Schemas 22 gepoolte Analysen als von geringer Qualität eingestuft, wobei 19 als von sehr geringer Qualität und 4 als von mittlerer Qualität eingestuft wurden.

Eine höhere Exposition gegenüber ultra-prozessierten Lebensmitteln war mit einem höheren Risiko für gesundheitliche Beeinträchtigungen assoziiert, insbesondere für kardiometabolische Erkrankungen, psychische Störungen sowie für die Mortalität. Diese Studie liefert die Rationale für die Entwicklung und Bewertung der Wirksamkeit bevölkerungsbezogener und öffentlicher Gesundheitsmaßnahmen zur gezielten Verringerung der ernährungsbedingten Belastung durch ultra-prozessierte Lebensmittel. Zudem zeigt sie, dass weitere mechanistische Forschung dringend nötig ist.

M.M. Lane, Institute for Mental and Physical Health and Clinical Translation, Food & Mood Centre, School of Medicine, Deakin University, Barwon Health, Geelong, VIC, Australien, E-Mail: m.lane@deakin.edu.au

DOI: 10.1136/bmj-2023-077310 ■

Obere und mittlere gastrointestinale Blutung

Gastroenterology. 2024;166(4):690–703

Standard of care versus octreotide in angiodysplasia-related bleeding (the OCEAN study): A multicenter randomized controlled trial

Goltstein LCMJ, Grooteman KV, Bernts LHP, Scheffer RCH, Laheij RJF, Gilissen LPL, Schrauwen RWM, Talstra NC, Zuur AT, Braat H, Hadithi M, Brouwer JT, Nagengast WB, Oort FA, Tenthof van Noorden J, Kievit W, van Geenen EJM, Drenth JPH

Standardbehandlung versus Octreotid bei Angiodysplasie-bedingten gastrointestinalen Blutungen: eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte Studie (OCEAN)

Gastrointestinale Angiodysplasien sind Gefäßanomalien, die trotz endoskopischer Therapie zu einer transfusionspflichtigen Anämie führen können. Eine Metaanalyse von Kohortenstudien mit individuellen Patientendaten deutet darauf hin, dass eine Behandlung mit Octreotid die Rezidivblutungsrate verringern könnte, aber die einzelnen Studien wiesen mögliche Verzerrungen auf. In dieser Arbeit wurde die Wirksamkeit von Octreotid zur Verringerung des Transfusionsbedarfs bei Patient*innen mit Angiodysplasie-bedingter Anämie im Rahmen einer klinischen Studie untersucht. Hierfür wurde eine multizentrische, offene, randomisierte, kontrollierte Studie durchgeführt. Teilnehmende Patient*innen mit Blutungen aus Angiodysplasien mussten im Jahr vor der Randomisierung mindestens 4 Erythrozytenkonzentrate oder parenterale Eiseninfusionen oder beides erhalten haben. Die Patient*innen wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder eine intramuskuläre Verabreichung von 40 mg Octreotid mit langer Wirkdauer alle 28 Tage oder eine Standardbehandlung einschließlich endoskopischer Therapie. Die Behandlungsdauer betrug 1 Jahr. Der primäre Endpunkt war der mittlere Unterschied in der Anzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate und der parenteralen Eiseninfusionen zwischen beiden Gruppen. In die Intention-to-Treat-Analyse wurden alle Patient*innen einbezogen, die mindestens 1 Octreotid-Injektion oder mindestens 1 Monat die Standardbehandlung erhalten hatten. Kovarianzanalysen wurden zur Berücksichtigung des Transfusionsbedarfs zu Studienbeginn sowie bei unvollständiger Nachbeobachtung verwendet. Es wurden 62 Patient*innen (Durchschnittsalter 72 Jahre; 32 Männer) aus 17 niederländischen Krankenhäusern randomisiert. Diese erhielten Octreotid (n = 31) oder die Standardtherapie (n = 31). Die Patient*innen benötigten im Jahr vor der Studienteilnahme durchschnittlich $20,3 \pm 15,6$ Transfusionseinheiten bzw. $2,4 \pm 2,0$ endoskopische Eingriffe. Im Beobachtungszeitraum der Studie war die Anzahl der Transfusionen unter Octreotid geringer (11,0; 95% Konfidenzintervall [CI]: 5,5–16,5) als unter der Standardbehandlung (21,2; 95% CI: 15,7–26,7). Die Gabe von Octreotid verringerte die durchschnittliche Anzahl der Transfusionseinheiten um 10,2 (95% CI: 2,4–18,1; p = 0.012) und die Anzahl der Endoskopien während eines Jahres um 0,9 (95% CI: 0,3–1,5).

Bei Patient*innen mit rezidivierenden gastrointestinalen Blutungen aus Angiodysplasien führte in dieser randomisierten Studie eine Behandlung mit Octreotid im Vergleich zur Standardtherapie im Zeitraum eines Jahres zu einem signifikant geringeren Transfusionsbedarf und weniger endoskopischen Interventionen.

J.P.H. Drenth, Department of Gastroenterology and Hepatology, Amsterdam UMC, Amsterdam, Niederlande, E-Mail: joostphdrenth@cs.com

DOI: 10.1053/j.gastro.2023.12.020 ■

schnell einsetzbares Tool mit leicht zu interpretierenden Ergebnissen, die die Diagnose und Triage von Patient*innen mit Verdacht auf UGIB beeinflussen werden.

A.C. Storm, Division of Gastroenterology and Hepatology, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA, E-Mail: storm.andrew@mayo.edu

DOI: 10.1016/j.gie.2023.11.051 ■

Gastrointest Endosc. 2024;99(5):712-20

A novel blood-sensing capsule for rapid detection of upper GI bleeding: A prospective clinical trial

Akiki K, Mahmoud T, Alqaisieh MH, Sayegh LN, Lescalleet KE, Abu Dayyeh BK, Wong Kee Song LM, Larson MV, Bruining DH, Coelho-Prabhu N, Buttar NS, Sedlack RE, Chandrasekhara V, Leggett CL, Law RJ, Rajan E, Gleeson FC, Alexander JA, Storm AC

Eine neuartige Blutsensorkapsel zur schnellen Erkennung von oberen GI-Blutungen: eine prospektive klinische Studie

Blutungen des oberen Gastrointestinaltrakts (upper gastrointestinal bleeding, UGIB) sind ein häufiger medizinischer Notfall, der mit hohem Ressourcenverbrauch, Morbidität und Mortalität einhergeht. Eine rechtzeitige Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) kann hinsichtlich des Personals, der Ressourcen und des Zugangs zu medizinischen Leistungen eine Herausforderung darstellen. PillSense ist ein neuartiger, schluckbarer Blutungssensor zur Erkennung von UGIB, der bei der Patiententriage helfen und die klinische Entscheidungsfindung bei Personen mit Verdacht auf UGIB leiten soll. Diese prospektive, offene, 1-armige vergleichende klinische Studie eines neuartigen Blutungssensors für Patient*innen mit Verdacht auf UGIB wurde in einem Zentrum der tertiären Versorgung durchgeführt. Das PillSense-System besteht aus einem optischen Sensor und einem externen Empfänger, der Daten aus der Kapsel verarbeitet und als „Blut erkannt“ oder „Kein Blut erkannt“ anzeigt. Die Patient*innen wurden innerhalb von 4 Stunden nach der Verabreichung der Kapsel einer ÖGD unterzogen; die Teilnehmer*innen wurden 21 Tage lang nachbeobachtet, um den Durchgang der Kapsel zu bestätigen. Insgesamt wurden 126 Patient*innen in die Studie aufgenommen (59,5% männlich; Durchschnittsalter 62,4 ± 14,3 Jahre). Sensitivität und Spezifität für die Erkennung von Blut lagen bei 92,9% ($p = 0,02$) bzw. 90,6% ($p < 0,001$). Die positiven und negativen Vorhersagewerte der Kapsel lagen bei 74,3% bzw. 97,8%, und die positiven und negativen Wahrscheinlichkeitsverhältnisse lagen bei 9,9 bzw. 0,08. Es traten keine unerwünschten Ereignisse oder Todesfälle im Zusammenhang mit dem PillSense-System auf, und alle Kapseln wurden bei der Nachuntersuchung von den Patient*innen ausgeschieden.

Das PillSense-System scheint sicher und wirksam für die Erkennung von Blut bei Patient*innen, die vor einer oberen GI-Endoskopie auf Blutungen des oberen Gastrointestinaltrakts (UGIB) untersucht wurden. Es ist ein

Endoskopie des oberen GI-Trakts

BMJ. 2024;384:e078581

Diagnostic accuracy of magnetically guided capsule endoscopy with a detachable string for detecting oesophagogastric varices in adults with cirrhosis: Prospective multicentre study

Jiang X, Pan J, Xu Q, Song YH, Sun HH, Peng C, Qi XL, Qian YY, Zou WB, Yang Y, Jin SQ, Duan BS, Wu S, Chu Y, Xiao DH, Hu LJ, Cao JZ, Dai JF, Liu X, Xia T, Zhou W, Chen T, Zhou CH, Wu W, Liu SJ, Yang ZY, Wang F, Zhang L, Li CZ, Xu H, Wang JX, Wei B, Lin Y, Deng X, Qu LH, Shen YQ, Wang H, Huang YF, Bao HB, Zhang S, Li L, Shi YH, Wang XY, Zou DW, Wan XJ, Xu MD, Mao H, He CH, Li Z, Zuo XL, He SX, Xie XP, Liu J, Yang CQ, Spada C, Li ZS, Liao Z

Diagnostische Genauigkeit der magnetisch geführten Kapselendoskopie mit abnehmbarem Faden zur Erkennung von gastroösophagealen Varizen bei Erwachsenen mit Leberzirrhose: eine prospektive multizentrische Studie

Ziel der Studie war die Bewertung der diagnostischen Genauigkeit und Sicherheit einer magnetisch geführten Kapselendoskopie mit abnehmbarem Faden (magnetically guided capsule endoscopy with a detachable string, ds-MCE) zur Detektion und Einteilung von gastroösophagealen Varizen bei Erwachsenen mit Leberzirrhose. Hierfür erfolgte eine prospektive multizentrische Studie zur diagnostischen Genauigkeit an 14 medizinischen Zentren in China. Für die Studie wurden zwischen dem 7. Januar 2021 und dem 25. August 2022 607 Erwachsene (> 18 Jahre) mit Zirrhose rekrutiert. Die Teilnehmer*innen erhielten innerhalb von 48 Stunden zunächst eine ds-MCE (Indextest), dann eine Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD, Referenztest). Die Teilnehmer*innen wurden im Verhältnis 2:1 einer Entwicklungskohorte bzw. einer Validierungskohorte zugewiesen. Die primären Endpunkte waren die Sensitivität und die Spezifität der ds-MCE bei der Erkennung von Ösophagusvarizen im Vergleich zur ÖGD. Zu den sekundären Endpunkten gehörten die Sensitivität und die Spezifität der ds-MCE für die Erkennung von Hochrisiko-Ösophagusvarizen und die diagnostische Genauigkeit der ds-MCE für die Erkennung von Hochrisiko-gastroösophagealen Varizen, Ösophagusvarizen und Magenvarizen. Die ds-MCE- und ÖGD-Untersuchungen wurden bei 582 der 607 Teilnehmer*innen (95,9%) durchgeführt. Unter Verwendung der ÖGD als Referenzstandard hatte die ds-MCE eine Sensitivität von 97,5% (95% Konfidenzintervall [CI]: 95,5-98,7%) und eine Spezifität von 97,8% (95% CI:

94,4–99,1%) für die Erkennung von gastroösophagealen Varizen (beide $p < 0,001$ im Vergleich zu einem vorab festgelegten Grenzwert von 85%). Bei Verwendung des optimalen Grenzwerts von 18% für den Lumenumfang des Ösophagus, der aus der Entwicklungskohorte ($n = 393$) abgeleitet wurde, betrug die Sensitivität und die Spezifität der ds-MCE für die Erkennung von Hochrisiko-Ösophagusvarizen in der Validierungskohorte ($n = 189$) 95,8% (95% CI: 89,7–98,4%) bzw. 94,7% (95% CI: 88,2–97,7%). Die diagnostische Genauigkeit der ds-MCE zur Erkennung von Hochrisiko-gastroösophagealen Varizen, Ösophagusvarizen und Magenvarizen betrug 96,3% (95% CI: 92,6–98,2%), 96,9% (95% CI: 95,2–98,0%) bzw. 96,7% (95% CI: 95,0–97,9%). Bei der ÖGD traten 2 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf, keine jedoch bei der ds-MCE.

Die Ergebnisse dieser Studie legen nahe, dass die magnetisch geführte Kapselendoskopie mit abnehmbarem Faden ein hochpräzises und sicheres Diagnoseinstrument zur Erkennung und Einstufung von Ösophagusvarizen ist und eine vielversprechende Alternative zur Ösophagogastroduodenoskopie für das Screening und die Überwachung von Ösophagusvarizen bei Patient*innen mit Leberzirrhose darstellt.

Z. Liao, Department of Gastroenterology, Changhai Clinical Research Unit, National Clinical Research Centre for Digestive Diseases, National Key Laboratory of Immunity and Inflammation, Changhai Hospital, Naval Medical University, Shanghai, China, E-Mail: liaozhuan@smmu.edu.cn

DOI: 10.1136/bmj-2023-078581 ■

Funktionelle Störungen des OGI-Trakts

Clin Gastroenterol Hepatol. 2024;22(4):867–77.e12

Benefits of prokinetics, gastroparesis diet, or neuromodulators alone or in combination for symptoms of gastroparesis

Hasler WL, Lee AA, Moshiree B, Surjanhata BC, Rao S, Parkman HP, Nguyen LA, Sarosiek I, Wo JM, Schulman MI, McCallum RW, Kuo B

Vorteile von Prokinetik, Gastroparesediät oder Neuromodulatoren allein oder in Kombination bei Symptomen einer Gastroparese

Prokinetika sind bei der Behandlung von Gastroparesesympptomen nur begrenzt wirksam. Daher werden häufig alternative oder ergänzende Therapien wie Gastroparesediäten oder Neuromodulatoren verschrieben. Ihr therapeutischer Nutzen allein oder in Kombination bleibt unklar. 129 Patient*innen mit Symptomen einer Gastroparese unterzogen sich einer Messung der Magenentleerungszeit mit drahtloser Motilitätskapsel und einer Magenentleerungsszintigrafie. Basierend auf den Testergebnissen wurden Änderungen in der Therapie empfohlen. Veränderungen des Gastroparesis Cardinal Symptom Index (GCSI) und der individuellen Symptomwerte über 6 Monate standen im Zusammenhang mit Empfehlungen für Prokinetika, Gastroparesediät oder Neuro-

modulatoren, die als alleinige neue Therapien oder in Doppelkombinationen verabreicht wurden. Multivariate Analysen wurden durchgeführt, um die Magenentleerung und andere Variablen anzupassen. In der gesamten Gruppe sanken die GCSI-Werte unabhängig von der Therapie über 6 Monate um 0,53 Punkte (Interquartilenabstand, -1,25–0,05; $p < 0,0001$). Der GCSI verringerte sich bei Prokinetika als alleinige neue Therapie nicht ($p = 0,95$). Umgekehrt verringerten Neuromodulatoren als Einzeltherapie die GCSI-Werte ($p = 0,04$) und alle individuellen Symptome außer Übelkeit/Erbrechen ($p = 0,86$). Prokinetik in Kombination mit Gastroparesediäten oder Neuromodulatoren verbesserte die GCSI-Werte ($p \leq 0,04$) und die meisten individuellen Symptome. Die Anpassung der Magenentleerungszeit in multivariaten Analysen ergab größere Abnahmen des GCSI bei unverzögerter Entleerung für Neuromodulatoren als alleinige neue Therapie ($p = 0,01$). Magenentleerungsszintigrafie, Geschlecht, Diabetes und funktionelle Dyspepsie hatten keinen Einfluss auf das Ansprechen auf eine Behandlung.

Der Beginn der Prokinetik als alleinige neue Therapie hatte für Patient*innen mit Symptomen einer Gastroparese kaum Vorteile. Neuromodulatoren als einzige neue Therapie verringerten andere Symptome als Übelkeit und Erbrechen, insbesondere bei unverzögerter Magenentleerung. Das Hinzufügen von Gastroparesediäten oder Neuromodulatoren zur Prokinetik brachte Linderung, was darauf hindeutet, dass Kombinationstherapien bei der Behandlung dieser Patient*innen möglicherweise nützlicher sein könnten.

W.L. Hasler, Gastroenterology and Hepatology, Mayo Clinic Arizona, Scottsdale, AZ, USA, E-Mail: hasler.william@mayo.edu

DOI: 10.1016/j.cgh.2023.10.014 ■

Am J Gastroenterol. 2024;119(5):965–76

Epidemiology, comorbidities, and treatment of cyclic vomiting syndrome in the United States

Chen YJ, Princic N, Winer I, Richmond C, Williams J, Thavamani A, Levinthal DJ, Venkatesan T

Epidemiologie, Komorbiditäten und Behandlung des Syndroms des zyklischen Erbrechens in den Vereinigten Staaten

Das zyklische Erbrechenssyndrom (cyclic vomiting syndrome, CVS) stellt eine erhebliche Belastung dar, epidemiologische Daten sind jedoch rar. Ziel dieser Studie war es, die Inzidenz und Prävalenz von CVS, Begleiterkrankungen und Behandlungsmustern anhand von Abrechnungsdaten in den Vereinigten Staaten abzuschätzen. Diese Querschnittsstudie verwendete medizinische Daten aus den Merative MarketScan Commercial/Medicare-Supplemental- und Medicaid-Datenbanken in allen Gesundheitseinrichtungen. Inzidenz- und Prävalenzraten für 2019 wurden berechnet und nach Alter, Geschlecht, Region und Ethnie stratifiziert. Patientenmerkmale wurden bei Patient*innen mit CVS-Erstdiagnose angegeben (d.h. keine Erstdiagnosen von CVS vor 2019). CVS wurde definiert als ≥ 1 stationäre und/oder ≥ 2 ambulante Kontakte mit dem Gesund-

heitssystem aufgrund von CVS, die mindestens 7 Tage auseinander lagen. Die geschätzte Prävalenz von CVS betrug 16,7 (Commercial/Medicare) und 42,9 (Medicaid) pro 100.000 Personen. Die Häufigkeit von CVS wurde auf 10,6 (Commercial/Medicare) und 26,6 (Medicaid) pro 100.000 Personen geschätzt. Sowohl die Prävalenz als auch die Inzidenzrate waren bei weiblichen Personen höher (sowohl bei Commercial/Medicare als auch bei Medicaid). Komorbide Erkrankungen waren häufig und umfassten Bauchschmerzen (56–64%), Angstzustände (32–39%), Depressionen (26–34%), Herzerkrankungen (39–42%) und gastroösophageale Refluxkrankheit (30–40%). Trotz einer CVS-Diagnose erhielten nur 32–35% der Patient*innen innerhalb der ersten 30 Tage nach der Diagnose ein Rezept für eine prophylaktische Behandlung und 47–55% für eine akute Behandlung.

Diese Studie liefert die ersten Schätzungen der Inzidenz und Prävalenz des zyklischen Erbrechenssyndroms (CVS) auf Bevölkerungsebene in den Vereinigten Staaten. Komorbiditäten sind häufig und die meisten Patient*innen mit CVS erhalten keine angemessene Behandlung. Diese Erkenntnisse unterstreichen die Notwendigkeit, das Bewusstsein für die Krankheit zu schärfen und bessere Screening-Strategien und wirksamere Behandlungen zu entwickeln.

T. Venkatesan, Ohio State Wexner Medical Center, Columbus, OH, USA,
E-Mail: thangam.venkatesan@osumc.edu

DOI: 10.14309/ajg.0000000000002628 ■

Morbus Crohn

Inflamm Bowel Dis. 2024;30(5):746–56

Real-world effectiveness of vedolizumab vs. anti-TNF in biologic-naive Crohn's disease patients: A 2-year propensity-score-adjusted analysis from the VEDO_{IBD}-study

Bokemeyer B, Plachta-Danielzik S, di Giuseppe R, Efken P, Mohl W, Hoffstadt M, Krause T, Schweitzer A, Schnoy E, Atreya R, Teich N, Trentmann L, Ehehalt R, Hartmann P, Schreiber S

Wirksamkeit von Vedolizumab im Vergleich zu Anti-TNF bei Biologika-naiven Morbus-Crohn-Patient*innen: eine Propensity-Score-angepasste 2-Jahres-Analyse aus der VEDO_{IBD}-Studie

Ziel dieser modifizierten Intention-to-Treat(mITT)-Beobachtungsstudie, die auf prospektiv erhobenen Daten des VEDO_{IBD}-Registers basiert, war der Vergleich der Wirksamkeit von Vedolizumab (VEDO) mit der von Anti-Tumor-Nekrose-Faktor-Antikörpern (Anti-TNF) bei Biologika-naiven Morbus-Crohn(MC)-Patient*innen. Zwischen 2017 und 2020 wurden 557 MC-Patient*innen, die eine Therapie mit VEDO oder Anti-TNF begannen, in 45 Zentren für chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) in ganz Deutschland eingeschlossen. Gemäß dem Studienprotokoll wurden bei der Analyse Biologika-erfahrene Patient*innen und Patient*innen mit fehlendem Harvey-Bradshaw-Index ausgeschlossen,

wonach die endgültige Kohorte 327 Biologika-naive MC-Patient*innen umfasste. Die klinische Remission wurde anhand des Harvey-Bradshaw-Index am Ende der Induktionstherapie sowie nach 1 und 2 Jahren bewertet. Die Therapieumstellung wurde als Therapieversagen gewertet. Zur Korrektur von Störfaktoren wurde eine Propensity-Score-Anpassung mit inverser Wahrscheinlichkeitsgewichtung der Behandlung vorgenommen. Die Wirksamkeit sowohl von VEDO (n = 86) als auch von Anti-TNF (n = 241) war bei der Induktionstherapie bemerkenswert hoch, aber VEDO schnitt deutlich schlechter ab als Anti-TNF (klinische Remission: 56,3% vs. 73,9%, p < 0,05). Dagegen war die klinische Remission nach 2 Jahren bei VEDO signifikant besser als bei Anti-TNF (74,2% vs. 44,7%, p < 0,05; Odds-Ratio = 0,45; 95% Konfidenzintervall: 0,22–0,94). Bemerkenswert ist, dass nur 17% der VEDO-Patient*innen auf ein anderes Biologikum wechselten, während dies bei 44% der Anti-TNF-Behandelten der Fall war.

Diese prospektive Real-World-Studie zeigte, dass nach 2 Jahren eine Therapie mit Vedolizumab im Vergleich zu Anti-Tumor-Nekrose-Faktor-Antikörpern zu höheren Remissionsraten führte. Somit kann es sinnvoll sein, Vedolizumab in der Erstlinien-Biologikatherapie bei Morbus Crohn einzusetzen.

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

DOI: 10.1093/ibd/izad138 ■

Lancet Gastroenterol Hepatol. 2024;9(4):333–45

Safety and efficacy of autologous haematopoietic stem-cell transplantation with low-dose cyclophosphamide mobilisation and reduced intensity conditioning versus standard of care in refractory Crohn's disease (ASTIClite): An open-label, multicentre, randomised controlled trial

Lindsay JO, Hind D, Swaby L, Berntsson H, Bradburn M, Bannur C U, Byrne J, Clarke C, Desoysa L, Dickins B, Din S, Emsley R, Foulds GA, Gribben J, Hawkey C, Irving PM, Kazmi M, Lee E, Loban A, Lobo A, Mahida Y, Moran GW, Papaioannou D, Parkes M, Peniket A, Pockley AG, Satsangi J, Subramanian S, Travis S, Turton E, Uttenthal B, Rutella S, Snowden JA

Sicherheit und Wirksamkeit einer autologen hämatopoetischen Stammzelltransplantation mit niedrig dosierter Cyclophosphamid-Mobilisierung und Konditionierung mit reduzierter Intensität im Vergleich zur Standardbehandlung bei refraktärem Morbus Crohn: eine offene, multizentrische, randomisierte kontrollierte Studie (ASTIClite)

In der früheren ASTIC-Studie zur Wirksamkeit einer autologen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSCT) bei Patient*innen mit refraktärem Morbus Crohn wurde zwar der primäre Endpunkt verfehlt, es wurde aber bei einigen Patient*innen ein gutes Ansprechen beobachtet, das allerdings mit einer hohen Toxizität

vergesellschaftet war. Im Rahmen dieser Folgestudie sollten die Sicherheit und Wirksamkeit einer HSCT mit einem immunablativen Schema von reduzierter Intensität im Vergleich zu einer Crohn-Standardbehandlung bei Patient*innen mit therapierefraktärem M. Crohn untersucht werden. Hierfür wurde eine offene, multi-zentrische, randomisierte und kontrollierte Studie an 9 Zentren in Großbritannien durchgeführt. Eingeschlossen wurden Erwachsene im Alter zwischen 18 und 60 Jahren mit endoskopisch aktivem M. Crohn (Simplified Endoscopic Score for Crohn's Disease [SES-CD] Subscore für Ulzera ≥ 2), die refraktär auf ≥ 2 Klassen von Biologika waren und keine perianale oder intraabdominale Sepsis oder klinisch bedeutsamen Komorbiditäten aufwiesen. Die Patient*innen wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert und erhielten entweder eine HSCT mit einer reduzierten Cyclophosphamid-Dosis (Interventionsgruppe) oder eine Standardtherapie des M. Crohn mit verbleibenden zugelassenen Medikamenten (Kontrollgruppe). Die Patient*innen der Interventionsgruppe wurden einer Stammzellmobilisierung (Cyclophosphamid 1 g/m² mit Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor [G-CSF] 5 µg/kg) und einem Stammzell-Harvest (mindestens 2,0 x 10⁶ CD34⁺-Zellen pro kg) unterzogen, bevor die Konditionierung (Fludarabin 125 mg/m², Cyclophosphamid 120 mg/kg und Kaninchen-Anti-Thymozyten-Globulin [ATG], insgesamt 7,5 mg/kg) und die anschließende Stammzell-Reinfusion mit G-CSF erfolgte. Die Patient*innen der Kontrollgruppe erhielten weiterhin jede verfügbare konventionelle, Biologika- oder Ernährungstherapie. Das primäre Ergebnis war die endoskopische Abheilung der Ulzerationen (SES-CD Subscore für Ulzera von 0) ohne gleichzeitige Operation oder Tod nach 48 Wochen. Die Auswertung erfolgte zentral nach der Intention-to-Treat-Methode. Zwischen Oktober 2018 und November 2019 wurden 49 Patient*innen gescreent und 23 (47%) wurden randomisiert. Von diesen kamen 13 (57%) in die Interventionsgruppe und 10 (43%) in die Kontrollgruppe. In der Interventionsgruppe unterzogen sich 10 Teilnehmende (77%) einer HSCT und 9 (69%) erreichten die Nachbeobachtung nach 48 Wochen. In der Kontrollgruppe erreichten 9 Teilnehmende (90%) die Nachbeobachtung nach 48 Wochen. Die Studie wurde aufgrund von 9 gemeldeten unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkungen bei 6 Patient*innen (46%) in der Interventionsgruppe abgebrochen. So traten ein Nierenversagen aufgrund einer nachgewiesenen thrombotischen Mikroangiopathie bei 3 Patient*innen und 1 Todesfall aufgrund einer pulmonalen veno-okklusiven Erkrankung auf. Zu Woche 48 erreichten 3 von 7 Patient*innen (43%) der Interventionsgruppe, von denen die notwendigen Daten vorlagen, und 0 von 6 Patient*innen der Kontrollgruppe den primären Endpunkt (Abwesenheit von Ulzera, keine Operation / kein Todesfall). Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten in der Interventionsgruppe häufiger auf als in der Kontrollgruppe (38 Ereignisse bei 13 Patient*innen [100%] vs. 16 Ereignisse bei 4 Patient*innen [40%]). Ein zweiter Patient in der Interventionsgruppe starb nach Woche 48 an Atem- und Nierenversagen.

Obwohl in dieser randomisierten Studie eine hämatopoetische Stammzelltransplantation mit einem immunablativen Schema von reduzierter Intensität die endoskopische Krankheitsaktivität verringerte, wurden sehr schwere unerwünschte Ereignisse beobachtet, die nach Einschätzung der Autor*innen diese Therapie für den klinischen Einsatz bei Patient*innen mit refraktärem Morbus Crohn für ungeeignet erscheinen lassen.

J.O. Lindsay, Centre for Immunobiology, Blizard Institute, Barts and the London School of Medicine, Queen Mary University of London, London, Großbritannien, E-Mail: james.lindsay8@nhs.net

DOI: 10.1016/s2468-1253(23)00460-0 ■

J Crohns Colitis. 2024;18(4):615-27

Clinical predictors of early and late endoscopic recurrence following ileocolonic resection in Crohn's disease

Hernández-Rocha C, Walshe M, Birch S, Sabic K, Korie U, Chasteau C, Miladinova VM, Sabol WB, Mengesha E, Hanna M, Pozdnyakova V, Datta L, Kohen R, Milgrom R, Stempak JM, Bitton A, Brant SR, Rioux JD, McGovern DPB, Duerr RH, Cho JH, Schumm PL, Silverberg MS, Lazarev M

Klinische Prädiktoren für ein frühes bzw. spätes endoskopisches Rezidiv nach Ileozökalresektion bei Morbus Crohn

In der Vergangenheit wurden zahlreiche klinische Faktoren mit dem Risiko für ein endoskopisches Rezidiv nach Ileozökalresektion bei Morbus Crohn identifiziert, wobei einige dieser Assoziationen widersprüchlich waren. Im Rahmen dieser Studie sollten klinische Prädiktoren für ein endoskopisches Rezidiv bei einer frühen bzw. späteren Verlaufskoloskopie nach Ileozökalresektion untersucht werden. Hierfür wurden Patient*innen mit M. Crohn prospektiv an 6 nordamerikanischen Zentren in eine Beobachtungsstudie eingeschlossen. Klinische Daten und Hinweise auf ein endoskopisches Rezidiv (definiert als Rutgeerts-Score ≥ 2) wurden erhoben und ein multivariablen Modell für eine Assoziation dieser Faktoren mit einem Rezidiv wurde erstellt. Insgesamt konnten 365 Patient*innen mit einem medianen Alter von 32 Jahren eingeschlossen werden, die postoperativ 674 Koloskopien erhielten; 189 (51,8%) waren Männer und 37 (10,1%) waren nicht-kaukasischer Abstammung. Postoperativ erhielten 133 Patient*innen (36,4%) eine Behandlung mit Tumor-Nekrose-Faktor (TNF)-Antikörpern und 30 (8,2%) waren Raucher*innen. Bei der ersten Verlaufskoloskopie wiesen 109 Patient*innen (29,9%) ein Lokalrezidiv auf. Männliches Geschlecht (Odds-Ratio [OR] = 1,95; 95% Konfidenzintervall [CI]: 1,12-3,4), nicht-kaukasische Abstammung (OR = 2,48; 95% CI: 1,09-5,63), ein längeres Intervall zwischen der Operation und der Koloskopie (OR = 1,09; 95% CI: 1,002-1,18) sowie postoperatives Rauchen (OR = 2,78; 95% CI: 1,16-6,67) waren mit einem Rezidiv assoziiert, wohingegen eine Rezidivprophylaxe mit TNF-Antikörpern das Rezidivrisiko reduzierte (OR = 0,28; 95% CI: 0,14-0,55). Die postoperative Rezidivprophylaxe mit TNF-Antikörpern wirkte aber nur bei bereits mit TNF-Antikörpern vorbehandelten Patient*innen, aber nicht bei TNF-Antikörper-naiven Patient*innen. Bei den Patient*innen ohne Rezidiv bei der ersten Endoskopie war das Vorliegen eines Rutgeerts-Scores von ≥ 2 signifikant mit einem späteren Rezidiv assoziiert (OR = 4,43; 95% CI: 1,73-11,35).

Im Rahmen dieser prospektiven Kohortenstudie bei Morbus Crohn wurden mehrere klinische Prädiktoren für ein frühes bzw. spätes endoskopisches Rezidiv nach Ileozökalresektion identifiziert. Risikofaktoren für ein

frühes Rezidiv umfassten männliches Geschlecht, nicht-kaukasische Abstammung und Rauchen, während Tumor-Nekrose-Faktor-Antikörper protektiv waren. Eine geringe Entzündung bei der ersten Koloskopie (Rutgeerts-Score i1) war hingegen mit dem Auftreten späterer Rezidive assoziiert.

M. Lazarev, Division of Gastroenterology and Hepatology, The Johns Hopkins Hospital, Baltimore, MD, USA, E-Mail: mlazare1@jhmi.edu

DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjad186 ■

Lancet Gastroenterol Hepatol. 2024;9(6):521-38

Mechanisms and management of loss of response to anti-TNF therapy for patients with Crohn's disease: 3-year data from the prospective, multicentre PANTS cohort study

Chanchlani N, Lin S, Bewshea C, Hamilton B, Thomas A, Smith R, Roberts C, Bishara M, Nice R, Lees CW, Sebastian S, Irving PM, Russell RK, McDonald TJ, Goodhand JR, Ahmad T, Kennedy NA; PANTS Consortium

Mechanismen und Management des Verlusts eines Ansprechens auf eine Anti-TNF-Therapie bei Patient*innen mit Morbus Crohn: 3-Jahres-Daten aus der prospektiven, multi-zentrischen PANTS-Kohortenstudie

Ziel dieser Studie war die Analyse der Wirksamkeit von Infliximab und Adalimumab in den ersten 3 Jahren der Behandlung. Weiterhin sollten die Faktoren, die einen Wirkverlust der Behandlung mit einem Anti-Tumor-Nekrose-Faktor-Antikörper (Anti-TNF) vorhersagen, sowie die Strategien, die den Verlust des Ansprechens verhindern oder abmildern, untersucht werden. Bei der personalisierten Anti-TNF-Therapie bei Morbus Crohn (PANTS) handelt es sich um eine britische, multizentrische, prospektive Beobachtungskohortenstudie, in der die Wirksamkeit von Infliximab und Adalimumab bei Anti-TNF-naiven Patient*innen mit aktivem lumbalem Morbus Crohn im Alter von ≥ 6 Jahren untersucht wird. Am Ende des ersten Jahres wurden die Prüfzentren aufgefordert, den Teilnehmer*innen, die noch das Studienmedikament erhielten, einen Einschluss in die 2-jährige PANTS-Verlängerungsstudie zu ermöglichen. Die Autor*innen schätzten die Remissionsraten in der gesamten Kohorte zum Ende der Jahre 1, 2 und 3 mithilfe einer modifizierten Überlebens- und Permutations-tests. Mittels multivariablen Regressions- und Überlebensanalysen wurden Faktoren ermittelt, die mit dem Verlust des Ansprechens bei Patient*innen, die ursprünglich auf eine Anti-TNF-Therapie angesprochen hatten, und mit der Immunogenität der Antikörper in Zusammenhang stehen. Ein sekundärer Wirkverlust wurde bei Patient*innen definiert, die am Ende der Induktionsphase zunächst auf die Anti-TNF-Therapie ansprachen und anschließend eine symptomatische Aktivität entwickelten, die eine Eskalation der Steroid-, immunmodulatorischen oder Anti-TNF-Therapie, eine Resektionsoperation oder den Ausstieg aus der Studie aufgrund eines Therapieversagens erforderte. Zwischen dem 19. März 2014 und dem 21. September 2017 wurden 389 (41%) von 955 Patient*innen, die in der PANTS-Studie mit Infliximab behandelt wurden, und 209 (32%) von 655 Patient*in-

nen, die in der PANTS-Studie mit Adalimumab behandelt wurden, in die PANTS-Erweiterungsstudie aufgenommen (medianes Alter 32,5 Jahre [Interquartilenabstand {IQR}, 22,1-46,8], 307 [51%] von 598 waren weiblich und 291 [49%] waren männlich). Der geschätzte Anteil der Patient*innen, die sich am Ende der Jahre 1, 2 und 3 in Remission befanden, betrug für Infliximab 40,2% (95% Konfidenzintervall [CI]: 36,7-43,7), 34,4% (29,9-39,0) und 34,7% (29,8-39,5) und für Adalimumab 35,9% (95% CI: 31,2-40,5), 32,9% (26,8-39,2) bzw. 28,9% (21,9-36,3). Zur Vorhersage einer Remission zu jedem späteren Zeitpunkt lagen die optimalen Medikamentenkonzentrationen in Woche 14 bei 6,1-10,0 mg/l für Infliximab und 10,1-12,0 mg/l für Adalimumab. Nach Ausschluss von Patient*innen mit primärem Nichtansprechen betrug der geschätzte Anteil der Patient*innen mit sekundärem Wirkverlust in den Jahren 1, 2 und 3 für Infliximab 34,4% (95% CI: 30,4-38,2), 54,5% (49,4-59,0) und 60,0% (54,1-65,2) bzw. für Adalimumab 32,1% (95% CI: 26,7-37,1), 47,2% (40,2-53,4) und 68,4% (50,9-79,7). In einer multivariablen Analyse wurde der sekundäre Wirkverlust im zweiten und dritten Jahr bei Patient*innen, die mit Infliximab und Adalimumab behandelt wurden, durch niedrige Anti-TNF-Konzentrationen in Woche 14 vorhergesagt (Infliximab: Hazard-Ratio [HR] für jede 10-fache Erhöhung der Wirkstoffkonzentration = 0,45 [95% CI: 0,30-0,67], Adalimumab: 0,39 [0,22-0,70]). Bei mit Infliximab behandelten Patient*innen war der Verlust des Ansprechens auch mit dem weiblichen Geschlecht (im Vergleich zum männlichen Geschlecht; HR = 1,47 [95% CI: 1,11-1,95]), Fettleibigkeit (im Vergleich zu nicht fettleibig; 1,62 [1,08-2,42]), dem Ausgangswert der weißen Blutkörperchen (1,06 [1,02-1,11] pro 1×10^9 Zunahme der Zellen pro Liter) und dem Quartil der Thiopurindosis assoziiert. Bei den mit Adalimumab behandelten Patient*innen war das Vorhandensein der Risikovariante HLA-DQA1*05 mit dem sekundären Wirkverlust verbunden (HR = 1,95 [95% CI: 1,17-3,25]). Am Ende des dritten Jahres betrug der geschätzte Anteil der Patient*innen, die Antikörper gegen das Arzneimittel entwickelten und bei denen die Arzneimittelkonzentration nicht mehr nachweisbar war, 44,0% (95% CI: 38,1-49,4) unter einer Therapie mit Infliximab und 20,3% (13,8-26,2) unter einer Therapie mit Adalimumab. Die Entwicklung von Anti-Drug-Antikörpern (ADA) in Verbindung mit nicht nachweisbaren Wirkspiegeln war bei beiden Gruppen signifikant mit einer Behandlung ohne gleichzeitige Anwendung von Immunmodulatoren assoziiert (HR für die Anwendung von Immunmodulatoren: Infliximab 0,40 [95% CI: 0,31-0,52], Adalimumab 0,42 [95% CI: 0,24-0,75]) und für Infliximab - nicht jedoch für Adalimumab - mit dem Vorhandensein der Risikovariante HLA-DQA1*05 verbunden (HR für das Vorhandensein der Risikovariante: Infliximab 1,46 [1,13-1,88], Adalimumab 1,60 [0,92-2,77]). Die gleichzeitige Anwendung eines Immunmodulators vor oder am Tag des Beginns der Infliximab-Therapie war verglichen mit der alleinigen Anwendung von Infliximab oder der Einführung eines Immunmodulators nach Beginn der Anti-TNF-Behandlung mit einer längeren Zeitspanne ohne die Entwicklung von ADA und nicht nachweisbaren Arzneimittelkonzentrationen assoziiert (Infliximab ohne Immunmodulator: HR = 2,87 [95% CI: 2,20-3,74], späterer Beginn des Immunmodulators: 1,70 [1,11-2,59]). In den Jahren 2 und 3 traten bei 16 (4%) von 389 mit Infliximab behandelten Patient*innen und bei 11 (5%) von 209 mit Adalimumab behandelten Patient*innen unerwünschte Ereignisse auf, die zum Abbruch der Behandlung führten. Bei 9 (2%) der mit Infliximab behandelten Patient*innen und 2 (1%)

der mit Adalimumab behandelten Patient*innen traten in den Jahren 2 und 3 schwere Infektionen auf.

Nur etwa ein Drittel der Patient*innen mit aktivem lumbalem Morbus Crohn, die mit einem Anti-Tumor-Nekrose-Faktor-Antikörper behandelt wurden, waren nach 3-jähriger Behandlung in Remission. Niedrige Wirkspiegel am Ende der Induktionsphase sagen den Verlust des Ansprechens bis zum dritten Behandlungsjahr voraus, was darauf hindeutet, dass höhere Medikamentenkonzentrationen im ersten Behandlungsjahr – insbesondere während der Induktion – zu besseren Langzeit-Outcomes führen könnten. Anti-Drug-Antikörper, die mit nicht nachweisbaren Wirkspiegeln von Infliximab – nicht aber Adalimumab – einhergehen, können durch den Nachweis von HLA-DQA1*05 vorhergesagt und durch die gleichzeitige Einnahme von Immunmodulatoren für beide Arzneimittel abgeschwächt werden.

N.A. Kennedy, Exeter IBD and Pharmacogenetics Research Group, University of Exeter, Exeter, Großbritannien, E-Mail: nick.kennedy1@nhs.net

DOI: 10.1016/s2468-1253(24)00044-x ■

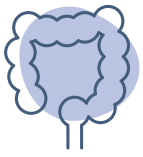
Falk Literatur aktuell

aus dem Medienangebot der Falk Foundation

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



Diagnostik und Therapie
Eosinophile Ösophagitis (EoE)
EOE1 (64 Seiten)
2. aktualisierte Auflage 2024



DICKDARM BIS REKTUM

Colitis ulcerosa, Crohn-Colitis

Am J Gastroenterol. 2024;119(3):468-76

Maternal and neonatal outcomes in vedolizumab- and ustekinumab-exposed pregnancies: Results from the PIANO registry

Chugh R, Long MD, Jiang Y, Weaver KN, Beaulieu DB, Scherl EJ, Mahadevan U

Mütterliche und neonatale Outcomes bei Vedolizumab- und Ustekinumab-behandelten Schwangeren: Ergebnisse des PIANO-Registers

Die Schwangerschaftsoutcomes bei Patientinnen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) in Remission sind ähnlich wie in der Allgemeinbevölkerung. Die Daten des Registers „Pregnancy Inflammatory bowel disease And Neonatal Outcomes“ (PIANO) haben die Sicherheit von Anti-Tumor-Nekrose-Faktor(TNF)- α -Antikörpern und Thiopurinen in der Schwangerschaft gezeigt. Ziel dieser Studie war es, aus dem PIANO-Register Informationen über mütterliche und fetale Outcomes bei Patientinnen, die mit den neueren Biologika Ustekinumab (UST) und Vedolizumab (VDZ) behandelt wurden, auszuwerten. In diese multizentrische prospektive Beobachtungsstudie wurden schwangere Frauen mit Einlingsschwangerschaften und der Diagnose einer CED eingeschlossen. Zu Beginn der Studie, in jedem folgenden Trimester, bei der Entbindung sowie 4, 9 und 12 Monate nach der Geburt wurden Fragebögen erhoben. Mithilfe bivariater Analysen wurden die unabhängigen Auswirkungen bestimmter Arzneimittelklassen auf das Outcome ermittelt. Die Expositionskohorten waren VDZ, UST, Anti-TNF, Immunmodulatoren und die Kombination aus Anti-TNF und Immunmodulatoren. Diese wurden jeweils mit keiner Exposition und mit Biologika/Immunmodulatoren verglichen. Es gab 1669 abgeschlossene Schwangerschaften mit 1610 Lebendgeburten. Das Durchschnittsalter der Mütter betrug 32,1 (Standardabweichung 4,6) Jahre bei der Entbindung, wobei 66 VDZ- und 47 UST-behandelt waren. Frauen, die UST erhielten, litten häufiger an Morbus Crohn. Es gab kein erhöhtes Risiko für einen Spontanabort, ein niedriges Gestationsalter, ein niedriges Geburtsgewicht, einen Aufenthalt auf der neonatalen Intensivstation, angeborene Fehlbildungen oder eine intrauterine Wachstumsrestriktion bei VDZ- oder UST-Exposition in utero. Die Rate der Frühgeburten war in der UST-exponierten Kohorte niedriger (0,0%) im Vergleich zu anderen Kohorten, einschließlich VDZ (13,8%), Anti-TNF (8,2%), Kombinationstherapie (14,2%), Immunmodulatoren (12,3%) und nicht exponiert (9,7%) ($p = 0,03$). Die Raten schwerer Infektionen bei Geburt, nach 4 Monaten und innerhalb der ersten 12 Lebensmonate waren in allen

Kohorten vergleichbar. Nicht schwerwiegende Infektionen waren nach 12 Monaten bei UST-exponierten Schwangerschaften geringer. Es gab kein erhöhtes Risikosignal für Plazentakomplikationen in der VDZ-Kohorte. Die UST-Konzentrationen des Neugeborenen waren erhöht, während die VDZ-Konzentrationen im Vergleich zur mütterlichen Serumkonzentration insgesamt niedriger waren.

Eine Exposition gegenüber Ustekinumab (UST) und Vedolizumab (VDZ) während der Schwangerschaft führt im Vergleich zu Anti-Tumor-Nekrose-Faktor(TNF)-Antikörpern, Immunmodulatoren und der Kombination Anti-TNF/Immunmodulatoren zu keiner Zunahme von Komplikationen. Bei keiner der beiden Therapien gab es Anzeichen planzentarer Störungen. Die Fortführung von UST und VDZ während der Schwangerschaft wird empfohlen.

R. Chugh, Division of Gastroenterology and Hepatology, University of California San Francisco, San Francisco, CA, USA, E-Mail: rishika.chugh@ucsf.edu

DOI: 10.14309/ajg.0000000000002553 ■

Clin Gastroenterol Hepatol. 2024;22(4):810-20.e7

Modified-release phosphatidylcholine (LT-02) for ulcerative colitis: Two double-blind, randomized, placebo-controlled trials

Dignass A, Stremmel W, Horyński M, Poyda O, Armerding P, Fellermann K, Langhorst J, Kuehbacher T, Uebel P, Stein J, Novacek G, Avalueva E, Oliinyk O, Hasselblatt P, Dorofeyev A, Heinemann H, Mueller R, Greinwald R, Reinisch W; International PROTECT-1/2 Study Groups

Phosphatidylcholin mit veränderter Wirkstofffreisetzung (LT-02) bei Colitis ulcerosa: 2 doppelblinde, randomisierte, placebo-kontrollierte Studien

Im Rahmen dieser Studie wurde die Wirksamkeit von LT-02, einer neuartigen Phosphatidylcholin(PC)-Formulierung mit modifizierter Freisetzung, zur Induktion und Aufrechterhaltung einer Remission bei Patient*innen mit leichter bis mittelschwerer Colitis ulcerosa und unzureichendem Ansprechen auf Mesalazin untersucht. Hierfür wurde LT-02 in einer multizentrischen doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studie angewendet, die eine 12-wöchige Induktionsphase (PCG-2) und anschließend eine 48-wöchige Erhaltungsphase (PCG-4) beinhaltete. In PCG-2 wurden die Patient*innen im Verhältnis 1:1 für eine Behandlung mit 0,8 g LT-02 viermal täglich (q.i.d.), 1,6 g LT-02 zweimal täglich (b.i.d.) bzw. Placebo randomisiert. Alle Patient*innen nahmen weiterhin eine Standarddosis orales Mesalazin ein ($\geq 2,4$ g/Tag). Der primäre Endpunkt der PCG-2-Studie war eine tiefe Remission. Patient*innen, die in Woche 12 eine Remission erreichten, wurden in PCG-4 im Verhältnis 2:1:1 erneut randomisiert und erhielten 1,6 g LT-02 b.i.d., Placebo bzw. 500 mg Mesalazin (dreimal täglich); der primäre Endpunkt war eine Remission nach 48 Wochen. Die PCG-2-Studie wurde nach einer vordefinierten Zwischenanalyse wegen unzureichender Wirksamkeit vorzeitig beendet. Zu diesem

Zeitpunkt waren 466 von 762 geplanten Patient*innen randomisiert worden. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied für das Erreichen einer tiefen Remission in Woche 12 (Placebo: 13,5%; LT-02 b.i.d.: 14,2%; LT-02 q.i.d.: 9,7%). In der PCG-4-Erhaltungstudie wurden 150 von etwa 400 geplanten Patient*innen randomisiert. Auch hier ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede für die Remissionsraten in Woche 48 (LT-02 b.i.d.: 49,3%; Mesalazin: 50,0%; Placebo: 43,2%). Unter der Behandlung mit LT-02 wurden keine relevanten Nebenwirkungen beobachtet.

Trotz früherer Hinweise für positive Auswirkungen von Phosphatidylcholin in Phase-II-Studien wurde die Induktionsstudie mit LT-02 bei Patient*innen mit leichter bis mittelschwerer Colitis ulcerosa wegen mangelnder Wirksamkeit vorzeitig beendet. Ein möglicher Einsatz von LT-02 im Rahmen einer Erhaltungstherapie müsste in einer entsprechenden Studie untersucht werden. Die Behandlung mit LT-02 war sicher und gut verträglich.

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

DOI: 10.1016/j.cgh.2023.09.031 ■

Gut. 2024;73(4):590-600

Early-life diet and risk of inflammatory bowel disease: A pooled study in 2 Scandinavian birth cohorts

Guo A, Ludvigsson J, Brantsæter, Klingberg S, Östensson M, Størdal K, Mårild K

Ernährung in der frühen Kindheit und Risiko für chronisch entzündliche Darmerkrankungen: eine gepoolte Studie in 2 skandinavischen Geburtskohorten

Die Autor*innen untersuchten, ob die Qualität der Ernährung und die Häufigkeit der Nahrungsaufnahme in der frühen Kindheit mit dem späteren Auftreten einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung (CED) in Zusammenhang stehen. Prospektiv erhobene 1-Jahres- und 3-Jahres-Fragebögen bei Kindern aus der All Babies in Southeast Sweden und der Norwegian Mother, Father and Child Cohort Study wurden verwendet, um die Ernährungsqualität anhand eines Healthy Eating Index und die Häufigkeit der Aufnahme von Lebensmittelgruppen zu bewerten. CED wurde definiert als > 2 Diagnosen in nationalen Patientenregistern. Die Cox-Regression ergab Hazard-Ratios, die nach Geschlecht des Kindes, elterlichen CED, Herkunft, Bildungsniveau und mütterlichen Komorbiditäten angepasst wurden (aHRs). Die kohortenspezifischen Ergebnisse wurden unter Verwendung eines Random-Effects-Modells gepoolt. Während der 1.304.433 Personenjahre der Nachbeobachtung verfolgten die Autor*innen 81.280 Teilnehmer*innen von der Geburt bis zum Kindes- und Jugendalter, wobei bei 307 von ihnen eine CED diagnostiziert wurde. Im Vergleich zu einer schlechten Ernährungsqualität waren eine mittlere und eine hohe Ernährungsqualität im Alter von 1 Jahr mit einem geringeren Risiko für das Auftreten einer CED verbunden (gepoolte aHR = 0,75, 95% Konfidenzintervall [CI]:

0,58-0,98 und 0,75, 95% CI: 0,56-1,00). Die gepoolte aHR pro Anstieg der Kategorie betrug 0,86 (95% CI: 0,74-0,99). Die gepoolte aHR für Kinder im Alter von 1 Jahr mit hohem gegenüber niedrigem Fischkonsum betrug 0,70 (95% CI: 0,49-1,00) für CED und war mit einem geringeren Risiko für eine Colitis ulcerosa (gepoolte aHR = 0,46, 95% CI: 0,21-0,99) assoziiert. Ein höherer Gemüseverzehr war nach 1 Jahr mit einer Reduktion des Risikos für CED verbunden. Der Verzehr von zuckergesüßten Getränken ging mit einem erhöhten Risiko für CED einher. Nach 3 Jahren zeigte sich kein Zusammenhang zwischen der Qualität der Ernährung und CED.

In dieser skandinavischen Geburtskohorte war eine hohe Qualität der Ernährung sowie der Verzehr von Fisch mit einem geringeren Risiko für chronisch entzündliche Darmerkrankungen assoziiert.

A. Guo, Department of Pediatrics, University of Gothenburg, Göteborg, Schweden, E-Mail: annie.guo@gu.se

DOI: 10.1136/gutjnl-2023-330971 ■

Aliment Pharmacol Ther. 2024;59(9):1082-95

Inflammatory bowel disease (IBD) patients with impaired quality of life on biologic therapy benefit from the support of an IBD nurse specialist: Results of a randomised controlled trial in Germany (IBD_{BIO-ASSIST} study)

Bokemeyer B, Plachta-Danielzik S, Steiner IM, Pohlschneider D, Urzica E, Hartmann P, Zemke J, Tappe U, Schreiber S, Steinkat N, Langbrandtner J, Hüppe A, Stargardt T

Patient*innen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und eingeschränkter Lebensqualität unter Biologikatherapie profitieren von der Unterstützung durch eine CED-Fachassistenz („IBD Nurse“): Ergebnisse einer randomisierten kontrollierten Studie in Deutschland (CED_{BIO-ASSIST})

CED_{BIO-ASSIST} war eine randomisierte kontrollierte Studie in Deutschland, in der die Wirksamkeit der Betreuung durch eine CED-Fachassistenz im Hinblick auf die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patient*innen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) unter Biologikatherapie untersucht wurde. Hierzu sollten patientenrelevante Endpunkte und die wirtschaftlichen Folgen der Integration einer CED-Fachassistenz in die übliche Versorgung erfasst werden. Hierfür wurden 1086 CED-Patient*innen, die eine Biologikatherapie erhielten, in eine Kontrollgruppe, die die übliche Versorgung erhielt, oder eine Interventionsgruppe randomisiert, die zusätzlich von einer auf CED spezialisierten Pflegekraft betreut wurde. Primärer Endpunkt war die krankheitsspezifische Lebensqualität (short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, sIBDQ), die nach 6, 12 und 18 Monaten bewertet wurde. Zu Studienbeginn waren die Patient*innen in beiden Gruppen sehr zufrieden mit ihrer Behandlungssituation und hatten relativ hohe sIBDQ-Werte (auf einer Skala zwischen 1 und 7: Kontrollgruppe 5,12; Interventionsgruppe 4,92). In der Intention-to-Treat-Analyse

(ITT) der Gesamtstichprobe ergaben sich zwischen den Gruppen zu den Auswertungszeitpunkten keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf den sIBDQ. Eine Per-Protocol-Analyse von Patient*innen mit eingeschränkter Lebensqualität zu Studienbeginn (EQ-VAS im Median < 75) zeigte jedoch eine Verbesserung des sIBDQ über 6 Monate, die in Monat 12 signifikant wurde und bis Monat 18 signifikant blieb (Studienbeginn: Interventionsgruppe: 4,24; Kontrollgruppe: 4,31; 18 Monate: Interventionsgruppe: 5,02; Kontrollgruppe: 4,76; $p = 0,017$).

Die hohe Ausgangszufriedenheit der Patient*innen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen mit der Behandlung und die relativ hohe Lebensqualität könnten dazu beigetragen haben, dass in der CED_{BIO-ASSIST}-Studie die Mitbetreuung durch eine CED-Fachassistenz bei Auswertung aller Patient*innen keine Auswirkung auf die Lebensqualität der Betroffenen hatte. Patient*innen mit eingeschränkter Lebensqualität zu Studienbeginn profitierten jedoch von der zusätzlichen Betreuung durch eine Fachassistenz, die langfristig zu signifikanten Verbesserungen der krankheitsspezifischen Lebensqualität führte.

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

DOI: 10.1111/apt.17926 ■

Gastroenterology. 2024;166(5):802-14.e18

Histologic remission in inflammatory bowel disease and female fertility: A nationwide study

Mårild K, Söderling J, Stephansson O, Axelrad J, Halfvarson J, Bröms G, Marsal J, Olén O, Ludvigsson JF; SWIBREG Study Group

Histologische Remission bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und weibliche Fertilität: eine landesweite Studie

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) gehen mit einer verminderten weiblichen Fertilität einher, es ist jedoch unklar, wie die Fruchtbarkeitsraten je nach histologischer Krankheitsaktivität variieren. Anhand einer landesweiten CED-Kohorte schwedischer Frauen im Alter von 15 bis 44 Jahren untersuchten die Autor*innen die Fruchtbarkeitsraten in Zeiträumen mit bzw. ohne histologische Entzündung ($n = 21.046$; Follow-up, 1990–2016) und in Zeiträumen mit bzw. ohne klinische Aktivität (CED-bezogene Krankenhausaufenthalte, Operationen oder Behandlungseskalation) ($n = 24.995$; Follow-up, 2006–2020). Unter Berücksichtigung soziodemografischer Merkmale und Komorbiditäten wurden mithilfe einer Poisson-Regression die bereinigten Fertilitätsraten (aFRR) für Lebendgeburten geschätzt, die während 12-monatigen Zeiträumen mit histologischer Entzündung (im Vergleich zu histologischer Remission) und 3-monatigen Zeiträumen mit klinisch aktiver CED (im Vergleich zu klinisch inaktiver CED) gezeugt wurden. In den Zeiträumen mit und ohne histologische Entzündung gab es 6,35 (95% Konfidenzintervall [CI]: 5,98–6,73) bzw. 7,09 (95% CI: 6,48–7,70) Lebendgeburten pro 100 Personenjahre Follow-up bzw. 1 Kind weniger pro 14 Frauen mit 10 Jahren histologischer Entzündung

(aFRR = 0,90; 95% CI: 0,81–1,00). Bei Frauen mit histologischer Entzündung war die Fruchtbarkeit bei Colitis ulcerosa (aFRR = 0,89; 95% CI: 0,78–1,02) und Morbus Crohn (aFRR = 0,86; 95% CI: 0,72–1,04) ähnlich reduziert. Klinische CED-Aktivität war mit einer aFRR von 0,76 (95% CI: 0,72–0,79) oder 1 Kind weniger pro 6 Frauen mit 10 Jahren klinischer Aktivität assoziiert. Die Fertilität war bei klinisch aktiver Colitis ulcerosa (aFRR = 0,75; 95% CI: 0,70–0,81) und klinisch aktivem Morbus Crohn (aFRR = 0,76; 95% CI: 0,70–0,82) reduziert. Bei Frauen in klinischer Remission ging die histologische Entzündung (im Vergleich zur histologischen Remission) mit einer verminderten Fertilität einher (aFRR = 0,85; 95% CI: 0,73–0,98).

Diese Studie zeigte einen Zusammenhang zwischen histologischer und klinischer Aktivität und verminderter weiblicher Fertilität bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. Insbesondere ist auch eine histologische Aktivität bei Frauen in klinischer Remission mit einer verminderten Fruchtbarkeit assoziiert.

K. Mårild, Department of Pediatrics, Queen Silvia Children's Hospital, Göteborg, Schweden, E-Mail: karlmarild@gmail.com

DOI: 10.1053/j.gastro.2024.01.018 ■

Gastroenterology. 2024;166(5):815-25.e22

Early initiation of biologics and disease outcomes in adults and children with inflammatory bowel diseases: Results from the epidemiology group of the nationwide Israeli Inflammatory Bowel Disease Research Nucleus cohort

Lujan R, Buchuk R, Focht G, Yogev D, Greenfeld S, Ben-Tov A, Loewenberg Weisband Y, Lederman N, Matz E, Ben Horin S, Dotan I, Nevo D, Turner D

Einfluss der frühzeitigen Einleitung einer Biologikatherapie auf die Krankheitsverläufe von Erwachsenen und Kindern mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen: Ergebnisse einer landesweiten israelischen Studie

Zahlreiche Daten weisen darauf hin, dass durch die frühzeitige Einleitung einer Biologikatherapie ein nachhaltig besseres Ansprechen und eine günstigere Krankheitsprognose von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) erreicht werden könnte. Im Rahmen dieser landesweiten israelischen Studie sollte untersucht werden, ob eine frühe Biologikatherapie bei Kindern und Erwachsenen mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa mit einem günstigeren Krankheitsverlauf assoziiert ist. Hierfür wurden alle Patient*innen der israelischen „Inflammatory Bowel Disease Research Nucleus“-Kohorte ausgewertet, bei denen zwischen 2005 und 2020 die Diagnose eines M. Crohn oder einer Colitis ulcerosa gestellt worden war. Diese Kohorte deckt 98% der israelischen Bevölkerung ab. Die Patient*innen wurden je nach Krankheitsdauer bei Einleitung der Biologikatherapie in 4 Gruppen eingeteilt (Gruppe 1: 0–3 Monate, Gruppe 2: > 3–12 Monate, Gruppe 3: > 1–2 Jahre und Gruppe 4: > 2–3 Jahre) und mittels geeigneter statistischer Methoden unter Berücksichtigung möglicher Einflussgrößen sowie der Krankheitsdauer bei Einleitung der Biologikatherapie

auf den Krankheitsverlauf untersucht. Von 34.375 eingeschlossenen Patient*innen (darunter 5240 Kinder [15%]) erhielten 7452 von 19.264 (39%) mit M. Crohn und 2235 von 15.111 (15%) mit Colitis ulcerosa eine Biologikatherapie. Bei Patient*innen mit M. Crohn mit einem Krankheitsverlauf über 10 Jahre sank die Wahrscheinlichkeit einer Crohn-assoziierten Operation moderat, aber stetig, wenn frühzeitig eine Biologikatherapie begonnen worden war. Hier zeigte sich beim Vergleich zwischen Gruppe 1 und Gruppe 4 ein signifikanter Unterschied (18% vs. 31%; $p = 0,02$; Number Needed to Treat: 7,7), wohingegen bei einem Vergleich der Gruppen 1 und 2 kein Unterschied nachweisbar war. Die Wahrscheinlichkeit für einen steroidabhängigen Verlauf innerhalb von 10 Jahren unterschied sich ebenfalls zwischen den Gruppen 1 und 4 (19% vs. 31%; $p < 0,001$) sowie zwischen den Gruppen 1 und 3 (19% vs. 37%; $p < 0,001$). Bei Colitis ulcerosa hatte der Zeitpunkt der Einleitung einer Biologikatherapie keinen Einfluss auf die Kolektomieeraten oder eine spätere Steroidabhängigkeit. In der pädiatrischen Subkohorte wurden ähnliche Trends beobachtet.

Die Ergebnisse dieser landesweiten israelischen Studie belegen, dass die frühe Einleitung einer Biologikatherapie bei Morbus Crohn mit einem moderat geringeren Risiko für spätere Crohn-assoziierte Operationen und Steroidabhängigkeit assoziiert ist, die aber in weiteren Studien bestätigt werden müsste. Bei Colitis ulcerosa hatte in dieser Kohorte die frühe Biologikatherapie jedoch keinen Einfluss auf die Kolektomieeraten oder spätere Steroidabhängigkeit.

D. Turner, The Juliet Keidan Institute of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, Shaare Zedek Medical Center, The Hebrew University of Jerusalem, Jerusalem, Israel, E-Mail: turnerd@szmc.org.il

DOI: 10.1053/j.gastro.2024.01.041 ■

J Crohns Colitis. 2024;18(4):493–505

Baseline TREM-1 whole blood gene expression does not predict response to adalimumab treatment in patients with ulcerative colitis or Crohn's disease in the SERENE studies

Verstockt B, Pivorunas V, Al Mahi N, Smaoui N, Guay H, Kennedy NA, Goodhand JR, Lin S, Bai BYH, Hanauer SB, Ferrante M, Panés J, Vermeire S

Die TREM-1-Genexpression im Vollblut erlaubt bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa keine Aussage über das Ansprechen auf eine Adalimumab-Therapie: Ergebnisse der SERENE-Studien

In dieser Studie wurde untersucht, ob die Genexpression des auf myeloischen Zellen exprimierten Trigger-Rezeptors 1 (TREM-1) im Vollblut Vorhersagen über das Ansprechen auf eine Behandlung mit dem Tumornekrose-Faktor-Antikörper Adalimumab bei Patient*innen mit Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn erlaubt. Die Expression von TREM-1 im Vollblut wurde mittels RNA-Sequenzierung bei Patient*innen mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa oder mittelschwerem bis schwerem aktivem M. Crohn untersucht, die im Rahmen der klinischen Phase-III-Studien SERENE-UC

und SERENE-CD mit Adalimumab behandelt worden waren. Der prädiktive Wert der TREM-1-Genexpression zu Studienbeginn wurde mit dem endoskopischen und klinischen Ansprechen bzw. Nichtansprechen und einer Remission bzw. Nichtremission in den Wochen 8 und 52 (SERENE-UC) bzw. 12 und 56 (SERENE-CD) verglichen. Die TREM-1-Expression wurde bei 95 bzw. 106 Patient*innen mit Colitis ulcerosa bzw. M. Crohn untersucht, die eine Induktionstherapie mit einer Standarddosis Adalimumab erhielten. In SERENE-UC war die TREM-1-Expression zu Beginn der Studie nicht prädiktiv für ein endoskopisches Ansprechen ($p = 0,48$), eine endoskopische Remission ($p = 0,53$), ein klinisches Ansprechen ($p = 0,58$) oder eine klinische Remission ($p = 0,79$) in Woche 8 bzw. ein klinisches Ansprechen ($p = 0,60$) in Woche 52. Bei SERENE-CD war die TREM-1-Expression bei Studienbeginn ebenfalls nicht prädiktiv für ein endoskopisches Ansprechen ($p = 0,56$), eine endoskopische Remission ($p = 0,33$), ein klinisches Ansprechen ($p = 0,07$) oder eine klinische Remission ($p = 0,65$) in Woche 12 oder ein endoskopisches Ansprechen ($p = 0,61$), eine endoskopische Remission ($p = 0,51$), ein klinisches Ansprechen ($p = 0,62$) oder eine klinische Remission ($p = 0,97$) in Woche 56.

Die Genexpression des Biomarkers TREM-1 im Vollblut bei Studienbeginn erlaubte bei Patient*innen mit Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn im Rahmen der SERENE-Studien keine Aussage über das klinische oder endoskopische Ansprechen auf eine Tumornekrose-Faktor(TNF)-Antikörpertherapie mit Adalimumab. Daher sind dringend weitere Forschungsarbeiten erforderlich, um potenzielle andere Biomarker im Blut zu identifizieren, die das Ansprechen auf eine TNF-Antikörpertherapie vorhersagen.

B. Verstockt, Department of Gastroenterology and Hepatology, University Hospitals Leuven, KU Leuven, Leuven, Belgien, E-Mail: bram.verstockt@uzleuven.be

DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjad170 ■

J Crohns Colitis. 2024;18(4):540–7

Early versus late use of vedolizumab in ulcerative colitis: Clinical, endoscopic, and histological outcomes

Vermeire S, Hanzel J, Löwenberg M, Ferrante M, Bossuyt P, Hoentjen F, Franchimont D, Palatka K, Peeters H, Mookhoek A, de Hertogh G, Molnár T, van Moerkercke W, Lobatón T, Clasquin E, Hulshoff MS, Baert F, D'Haens G; LOVE-UC study group

Früher oder später Einsatz von Vedolizumab bei Colitis ulcerosa: klinische, endoskopische und histologische Ergebnisse – LOVE-UC

Es konnte im Rahmen der LOVE-CD-Studie gezeigt werden, dass die Wirksamkeit von Vedolizumab bei Morbus Crohn mit der Erkrankungsdauer abnimmt. Im Rahmen der LOVE-UC-Studie wurde die Wirksamkeit von Vedolizumab zu frühen und späten Zeitpunkten einer Colitis ulcerosa anhand klinischer, endoskopischer und histologischer Endpunkte verglichen. LOVE-UC war eine multizentrische, multinationale, offene Studie an Patient*innen mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, wobei frühe Krankheitsstadien durch eine Krankheitsdauer < 4 Jahre und keine Biologikathe-

rapie in der Vorgeschichte definiert wurden, wohingegen späte Stadien durch eine Krankheitsdauer > 4 Jahre sowie eine Vorbehandlung mit Tumor-Nekrose-Faktor-Antikörpern charakterisiert waren. Patient*innen erhielten für 52 Wochen eine Standardbehandlung mit Vedolizumab (300 mg i.v. in den Wochen 0, 2, 6, danach alle 8 Wochen ohne weitere Dosisanpassung). Der primäre Endpunkt war eine kortikosteroidfreie klinische Remission mit endoskopischem Ansprechen (Mayo-Gesamtscore ≤ 2 Punkte mit keinem Subscore > 1 Punkt) sowohl in Woche 26 als auch in Woche 52. Insgesamt wurden 121 Patient*innen eingeschlossen: In der „frühen“ Gruppe erreichten 25 von 59 (42,4%) den primären Endpunkt im Vergleich zu 19 von 62 (30,6%) in der „späten“ Gruppe ($p = 0,18$). Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen im Hinblick auf ein endoskopisches Ansprechen (Woche 26: „früh“ 32/59 [54,2%] vs. „spät“ 29/62 [46,8%]; $p = 0,412$; Woche 52: 27/59 [45,8%] vs. 25/62 [40,3%]; $p = 0,546$) oder eine histologische Remission (Robarts-Histopathologie-Index < 3 ohne Neutrophile im Epithel und in der Lamina propria; Woche 26: 24/59 [40,7%] vs. 21/62 [33,9%]; $p = 0,439$; Woche 52: 22/59 [37,3%] vs. 22/62 [35,5%]; $p = 0,837$).

In dieser prospektiven Studie an Patient*innen mit Colitis ulcerosa ergaben sich unter einer Behandlung mit Vedolizumab keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf klinische, endoskopische und histologische Endpunkte zwischen Patient*innen mit „früher“ bzw. „später“ Erkrankung.

S. Vermeire, Department of Gastroenterology and Hepatology, Department of Chronic Diseases and Metabolism, University Hospitals Leuven, KU Leuven, Leuven, Belgien, E-Mail: severine.vermeire@uzleuven.be

DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjad179 ■

Am J Gastroenterol. 2024;119(5):922-9

Understanding predictors of fatigue over time in persons with inflammatory bowel disease: The importance of depressive and anxiety symptoms

Bernstein CN, Fisk JD, Dolovich C, Hitchon CA, Graff LA, El-Gabalawy R, Lix LM, Bolton JM, Patten SB, Marrie RA

Prädiktoren für Fatigue bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen: die Bedeutung von Symptomen einer Depression oder Angst

Fatigue ist ein häufiges und komplexes Symptom bei Betroffenen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) mit schweren Auswirkungen auf den Alltag der Patient*innen. Im Rahmen dieser Studie sollten Prädiktoren für das Auftreten einer Fatigue im Krankheitsverlauf untersucht werden. Hierfür wurden 247 erwachsene CED-Patient*innen einer prospektiven Studie in Manitoba/Kanada untersucht, die bei Studienbeginn und danach jährlich über 3 Jahre Angaben über ihre Beeinträchtigung durch Fatigue (Daily Fatigue Impact Scale, DFIS), Symptome einer Depression oder Angst (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) und Schmerzen (Pain Effects Scale, PES) gemacht hatten. Zudem wurden Komorbiditäten, Charakteristika der CED sowie der physische und kognitive Status der Pati-

ent*innen erfasst. Mögliche Assoziationen zwischen klinischen Faktoren und einer Fatigue wurden mittels einer multivariablen Regressionsanalyse untersucht. Die meisten Teilnehmenden waren Frauen (63,2%), weiß (85,4%) und litten an Morbus Crohn (62%). Bei Studienbeginn berichteten 27,9% über eine mittelgradige bis schwere Beeinträchtigung durch die Fatigue, 16,7% hatten relevante Angst (HADS-A ≥ 11) und 6,5% hatten depressive Beschwerden (HADS-D ≥ 11). Die Beeinträchtigung durch Fatigue war über die Zeit hinweg stabil, obwohl die Hälfte der Teilnehmenden zwischen den jährlichen Visiten eine Verbesserung oder Verschlechterung berichtete. In der multivariablen Auswertung hatten Patient*innen mit einer Zunahme des HADS-D-Scores um 1 Punkt im Durchschnitt einen um 0,63 Punkte höheren DFIS-Score, während Patient*innen mit einem um 1 Punkt höheren PES-Score im Schnitt einen um 0,78 Punkte höheren DFIS-Score aufwiesen. Bei Betrachtung individueller Patient*innen war die Zunahme des HADS-D-Scores um 1 Punkt mit einer Zunahme des DFIS-Scores um 0,61 Punkte, die Zunahme des HADS-A-Scores um 1 Punkt mit einer Zunahme des DFIS-Scores um 0,23 Punkte und die Zunahme des PES-Scores um 1 Punkt mit einer Zunahme des DFIS-Scores um 0,38 Punkte assoziiert. Es fanden sich keine anderen Assoziationen mit Fatigue.

In dieser prospektiven Studie an Patient*innen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen waren Angst, Depression und Schmerzen Prädiktoren für das Auftreten einer Fatigue, weshalb eine bessere Behandlung psychologischer Beschwerden auch positive Auswirkungen auf die Beeinträchtigung durch Fatigue haben dürfte.

C.N. Bernstein, Department of Medicine, Max Rady Faculty of Medicine, Rady Faculty of Health Sciences, University of Manitoba, Winnipeg, MB, Kanada, E-Mail: charles.bernstein@umanitoba.ca

DOI: 10.14309/ajg.0000000000002630 ■

Reizdarmsyndrom, funktionelle und motorische Störungen

Lancet Gastroenterol Hepatol. 2024;9(6):507-20

A low FODMAP diet plus traditional dietary advice versus a low-carbohydrate diet versus pharmacological treatment in irritable bowel syndrome (CARIBS): A single-centre, single-blind, randomised controlled trial

Nybacka S, Törnblom H, Josefsson A, Hreinsson JP, Böhn L, Frändemark Å, Weznaver C, Störsrud S, Simrén M

Low-FODMAP-Diät inkl. traditioneller Ernährungsberatung versus kohlenhydratarmer Diät versus pharmakologische Behandlung beim Reizdarmsyndrom (CARIBS): eine monozentrische, einfach verblindete, randomisierte kontrollierte Studie

Patient*innen mit Reizdarmsyndrom (RDS) werden Ernährungsberatung und medizinische Therapien empfohlen. In Studien wurde die Wirksamkeit einer

diätetischen Behandlung noch nicht mit der einer pharmakologischen Behandlung verglichen, die auf das vorherrschende RDS-Symptom abzielt. Ziel der Studie war es daher, die Auswirkungen zweier restriktiver diätetischer Behandlungsoptionen mit denen einer optimierten medizinischen Behandlung bei Menschen mit RDS zu vergleichen. Diese monozentrische, einfach verblindete, randomisierte kontrollierte Studie wurde in einer spezialisierten Ambulanz am Sahlgrenska-Universitätskrankenhaus in Göteborg, Schweden, durchgeführt. Teilnehmer*innen (Alter ≥ 18 Jahre) mit mittelschwerem bis schwerem RDS (Rom IV; Inflammatory Bowel Syndrome-Severity Scoring System [IBS-SSS] ≥ 175) und ohne andere schwerwiegende Erkrankungen oder Nahrungsmittelallergien wurden per Zufallsprinzip (1:1:1) anhand einer Web-basierten Randomisierung zugeordnet, um entweder a) eine Diät mit niedrigem Gehalt an fermentierbaren Oligosacchariden, Disacchariden, Monosacchariden und Polyolen (FODMAPs) sowie eine traditionelle RDS-Ernährungsberatung (vom UK National Institute for Health and Care Excellence empfohlen) zu erhalten – im Folgenden „LFTD-Diät“, b) eine ballaststoffoptimierte Diät mit niedrigem Gehalt an Gesamtkohlenhydraten und hohem Protein- und Fettgehalt – im Folgenden „kohlenhydratarmer Diät“ oder c) eine optimierte medizinische Behandlung basierend auf dem vorherrschenden RDS-Symptom zu erhalten. Die Namen der Diäten waren den Teilnehmer*innen verborgen, die pharmakologische Behandlung war jedoch offen. Die Intervention dauerte 4 Wochen. Danach wurden die Teilnehmer*innen der diätetischen Interventionen mit ihrer Ernährung vertraut gemacht und ermutigt, diese während der 6-monatigen Nachbeobachtungszeit fortzusetzen. Die Teilnehmer*innen der LFTD-Gruppe wurden in die Wiedereinführung von FODMAPs eingewiesen und den Teilnehmer*innen, die eine pharmakologische Behandlung erhielten, wurde eine Ernährungsberatung und die Fortsetzung der medikamentösen Therapie angeboten. Der primäre Endpunkt war der Anteil der Teilnehmer*innen, die auf die 4-wöchige Intervention ansprachen – definiert als eine Reduzierung des IBS-SSS um 50 oder mehr im Vergleich zum Ausgangswert, und wurde nach modifizierter Intention-to-Treat (mITT)-Analyse ausgewertet (d. h. alle Teilnehmer*innen, die eine Intervention begonnen hatten). Die Sicherheit wurde in der mITT-Population analysiert. Zwischen dem 24. Januar 2017 und dem 2. September 2021 wurden 1104 Teilnehmer*innen auf ihre Eignung geprüft und 304 wurden nach dem Zufallsprinzip zugeordnet. Zehn Teilnehmer*innen erhielten keine Intervention nach der Randomisierung und somit wurden 294 Teilnehmer*innen in die mITT-Population aufgenommen (96 wurden der LFTD-Diät zugeordnet, 97 der kohlenhydratarmer Diät und 101 der optimierten medizinischen Behandlung). 241 der 294 Teilnehmer*innen (82%) waren Frauen und 53 (18%) waren Männer, das Durchschnittsalter betrug 38 Jahre (Standardabweichung 13). Nach 4 Wochen hatten 73 von 96 Teilnehmer*innen (76%) in der LFTD-Diätgruppe, 69 von 97 Teilnehmer*innen (71%) in der Gruppe mit kohlenhydratarmer Diät und 59 von 101 Teilnehmer*innen (58%) in der Gruppe mit optimierter medizinischer Behandlung eine Reduzierung des IBS-SSS um 50 oder mehr im Vergleich zum Ausgangswert, mit einem signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ($p = 0,023$). 91 von 96 Teilnehmer*innen (95%) absolvierten 4 Wochen in der LFTD-Diätgruppe, 92 von 97 (95%) in der Gruppe mit kohlenhydratarmer Diät und 91 von 101 (90%) in der Gruppe mit optimierter medizinischer Behandlung.

Zwei Personen in jeder Interventionsgruppe gaben an, dass unerwünschte Ereignisse der Grund für den Abbruch der 4-wöchigen Intervention waren. Fünf von 91 Teilnehmer*innen (5%) der Gruppe mit optimierter medizinischer Behandlung brachen die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen vorzeitig ab. Es traten keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse oder behandlungsbedingten Todesfälle auf.

Zwei 4-wöchige diätetische Interventionen und eine optimierte medizinische Behandlung reduzierten die Schwere der Reizdarmsyndrom(RDS)-Symptome, wobei der Effekt in den Diätgruppen größer war. Ernährungsinterventionen könnten als Erstbehandlung für Patient*innen mit RDS in Betracht gezogen werden. Um personalisierte Behandlungsstrategien zu ermöglichen, ist weitere Forschung erforderlich.

S. Nybacka, Department of Molecular and Clinical Medicine, Institute of Medicine, Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg, Göteborg, Schweden, E-Mail: sanna.nybacka@gu.se

DOI: 10.1016/s2468-1253(24)00045-1 ■

Kolonkarzinom

J Clin Oncol. 2024;42(13):1531-41

Primary tumor resection before systemic therapy in patients with colon cancer and unresectable metastases: Combined results of the SYNCHRONOUS and CCRe-IV trials

Rahbari NN, Biondo S, Frago R, Feißt M, Kreisler E, Rossion I, Serrano M, Jäger D, Lehmann M, Sommer F, Dignass A, Bolling C, Vogel I, Bork U, Büchler MW, Folprecht G, Kieser M, Lordick F, Weitz J; SYNCHRONOUS and CCRe-IV Trial Groups

Primäre Tumorresektion vor systemischer Therapie bei Patient*innen mit Kolonkarzinom und inoperablen Metastasen: kombinierte Ergebnisse der SYNCHRONOUS-Studie und der CCRe-IV-Studie

Die Chemotherapie ist als Primärbehandlung bei Patient*innen mit Kolonkarzinom im Stadium IV und inoperablen Metastasen etabliert. Daten aus nicht-randomisierten klinischen Studien haben die anhaltende Unsicherheit darüber geschürt, ob eine primäre Tumorresektion (PTR) vor einer Chemotherapie das Überleben verlängert. In dieser Studie wurde der prognostische Wert der PTR bei Patient*innen mit neu diagnostiziertem Kolonkarzinom im Stadium IV untersucht, die für eine kurative Behandlung nicht geeignet waren. In die Analyse wurden Patient*innen einbezogen, die an den multizentrischen, randomisierten Studien SYNCHRONOUS und CCRe-IV teilnahmen. Patient*innen mit Kolonkarzinom mit synchronen inoperablen Metastasen wurden nach dem Zufallsprinzip an 100 Standorten in Deutschland, Österreich und Spanien einer PTR oder einer Vorab-Chemotherapie zugeteilt (Gruppe ohne PTR). Das Chemotherapieergbnisse lag im Ermessen des Teams vor Ort. Patient*innen mit tumorbedingten Symptomen, Unfähigkeit, eine Operation und/oder systemische Chemotherapie zu vertragen, und Vorgeschichte einer anderen

Krebserkrankung wurden ausgeschlossen. Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben, und die Analysen wurden mit der Absicht zur Behandlung durchgeführt. Zwischen November 2011 und März 2017 wurden insgesamt 393 Patient*innen nach dem Zufallsprinzip einer PTR (n = 187) oder keiner PTR (n = 206) zugeteilt; 6,4% der Patient*innen ohne PTR und 24,1% der Patient*innen mit PTR erhielten keine Chemotherapie. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 36,7 Monate (95% Konfidenzintervall [CI]: 36,6–37,3). Das mediane Gesamtüberleben betrug 16,7 Monate (95% CI: 13,2–19,2) in der Gruppe mit PTR und 18,6 Monate (95% CI: 16,2–22,3) in der Gruppe ohne PTR (p = 0,191). Das vergleichbare Gesamtüberleben zwischen den Studiengruppen wurde außerdem durch eine multivariate Analyse (Hazard-Ratio = 0,944, 95% CI: 0,738–1,209; p = 0,65) und über alle Untergruppen hinweg bestätigt. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten häufiger bei Patient*innen in der Gruppe ohne PTR auf (10,2% vs. 18,0%; p = 0,027).

Bei Patient*innen mit Kolonkarzinom und synchronen inoperablen Metastasen war die primäre Tumoresektion vor der systemischen Chemotherapie nicht mit einem verlängerten Gesamtüberleben verbunden.

J. Weitz, Klinik und Poliklinik für Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Universitätsklinik Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Dresden, E-Mail: juergen.weitz@uniklinikum-dresden.de

DOI: 10.1200/jco.23.01540 ■

J Clin Oncol. 2024;42(11):1278–87

Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab versus cetuximab as maintenance therapy in first-line therapy for RAS and BRAF wild-type metastatic colorectal cancer: Phase 3 ERMES study

Pinto C, Orlandi A, Normanno N, Maiello E, Calegari MA, Antonuzzo L, Bordonaro R, Zampino MG, Pini S, Bergamo F, Tonini G, Avallone A, Latiano TP, Rosati G, Cogoni AA, Ballestrero A, Zaniboni A, Roselli M, Tambari S, Barone C

Fluorouracil, Leucovorin und Irinotecan plus Cetuximab im Vergleich zu Cetuximab als Erhaltungstherapie in der Erstlinientherapie eines metastasierten kolorektalen Karzinoms vom RAS- und BRAF-Wildtyp: Phase-III-ERMES-Studie

Es ist umstritten, mit welcher Intensität nach erreichter Krankheitskontrolle eine Anti-EGFR-basierte Erstlinientherapie bei metastasiertem kolorektalem Karzinom (mKRK) vom RAS/BRAF-Wildtyp (wt) durchgeführt werden sollte. Eine Deeskalationsstrategie mittels Anti-EGFR-Monotherapie stellt eine potenzielle Option dar, um die Wirksamkeit aufrechtzuerhalten und gleichzeitig die Zytotoxizität zu reduzieren. In dieser multizentrischen, offenen Phase-III-Studie wurden Patient*innen mit unbehandeltem RAS/BRAF-wt-mKRK nach dem Zufallsprinzip einer Behandlung mit Fluorouracil, Leucovorin und Irinotecan/Cetuximab (FOLFIRI/Cet) bis zum Krankheitsprogress (Arm A) oder FOLFIRI/Cet für 8 Zyklen, gefolgt von Cet allein (Arm B), zugeteilt. Die coprimary Endpunkte waren ein nicht-unterlegenes

progressionsfreies Überleben (progression-free survival, PFS) in der modifizierten Per-Protocol(mPP)-Population (> 8 Zyklen) und eine geringere Inzidenz von unerwünschten Ereignissen vom Grad 3–4 für den Therapiearm B im Vergleich zum Therapiearm A. Insgesamt wurden 606 Patient*innen nach dem Zufallsprinzip randomisiert, davon 300 in Arm A und 306 in Arm B. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 22,3 Monate. In der mPP-Population traten 291 Ereignisse mit einem PFS von 10 versus 12,2 Monaten für Arm B bzw. Arm A auf (p für Nichtunterlegenheit = 0,43). In der Intention-to-Treat(ITT)-Population (≥ 1 Zyklus) traten 503 Ereignisse mit einem PFS von 9 versus 10,7 Monaten auf (p = 0,39). Das Gesamtüberleben betrug 35,7 versus 30,7 Monate (p = 0,119) und 31,0 versus 25,2 Monate (p = 0,32) in der mPP- bzw. ITT-Population. Arm B hatte während des Erhaltungszeitraums geringere unerwünschte Ereignisse vom Grad 3–4 als Arm A (20,2% vs. 35,1%).

Die ERMES-Studie zeigte keine Nichtunterlegenheit der Erhaltungstherapie mit Cetuximab (Cet) allein. Trotz eines günstigeren Sicherheitsprofils kann die Erhaltungstherapie mit Cet als Monotherapie nach der Einleitung mit FOLFIRI/Cet nicht für alle Patient*innen empfohlen werden, könnte aber in ausgewählten Fällen eine Option darstellen.

A. Orlandi, UOC di Oncologia Medica, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCC, Rom, Italien, E-Mail: armando.orlandi@policlinicogemelli.it

DOI: 10.1200/jco.23.01021 ■

Darmkrebsvorsorge/Endoskopie

Gut. 2024;73(5):741–50

Standardised training for endoscopic mucosal resection of large non-pedunculated colorectal polyps to reduce recurrence (*STAR-LNPCP study): A multicentre cluster randomised trial

Meulen LWT, Bogie RMM, Siersema PD, Winkens B, Vlug MS, Wolfhagen FHJ, Baven-Pronk M, van der Voorn M, Schwartz MP, Vogelaar L, de Vos tot Nederveen Cappel WH, Seerden TCJ, Hazen WL, Schrauwen RWM, Alvarez Herrero L, Schreuder RM, van Nunen AB, Stoop E, de Bruin GJ, Bos P, Marsman WA, Kuiper E, de Bièvre M, Alderlieste YA, Roomer R, Groen J, Bargeman M, van Leerdam ME, Roberts-Bos L, Boersma F, Thurnau K, de Vries RS, Ramaker JM, Vleggaar FP, de Ridder RJ, Pellisé M, Bourke MJ, Masclee AAM, Moons LMG

Standardisiertes Training für die endoskopische Mukosaresektion großer nicht-gestielter kolorektaler Polypen zur Reduzierung von Rezidiven (*STAR-LNPCP-Studie): eine multizentrische Cluster-randomisierte Studie

Die endoskopische Mukosaresektion (EMR) ist die Standardmethode für große (≥ 20 mm), nicht-invasive, nicht-gestielte kolorektale Polypen (large non-pedunculated colorectal polyps, LNPCPs). Allerdings beträgt die Rate an frühen Rezidiven bis zu 30%. In dieser multizentrischen, Cluster-randomisierten Studie wurde

untersucht, ob eine standardisierte EMR-Schulung die Rezidivrate in niederländischen kommunalen Krankenhäusern senken kann. Es wurden 59 Endoskopiker*innen aus 30 Krankenhäusern nach dem Zufallsprinzip der Interventionsgruppe (E-Learning und 2-tägige Schulung einschließlich Hands-on-Schulung) oder der Kontrollgruppe zugewiesen. Von April 2019 bis August 2021 wurden alle aufeinanderfolgenden, mit EMR behandelten LNPCPs analysiert. Der primäre Endpunkt war die Rezidivrate nach 6 Monaten. Insgesamt wurden 1412 LNPCPs eingeschlossen: 699 in der Interventionsgruppe und 713 in der Kontrollgruppe (mediane Größe 30 mm vs. 30 mm, 45% vs. 52% SMSA-Score IV [Größe, Morphologie, Lokalisation und Erreichbarkeit], 64% vs. 64% rechtsseitige Lage). Die Rezidivraten waren in der Interventionsgruppe niedriger als in der Kontrollgruppe (13% vs. 25%, Odds-Ratio [OR] = 0,43; 95% Konfidenzintervall [CI]: 0,23–0,78; $p = 0,005$) bei ähnlichen Komplikationsraten (8% vs. 9%, OR = 0,93; 95% CI: 0,64–1,36; $p = 0,720$). Rezidive waren in der Interventionsgruppe häufiger unifokal (92% vs. 76%; $p = 0,006$). In der Sensitivitätsanalyse wurde der Nutzen der Intervention hinsichtlich der Rezidivrate nur bei den 20–40 mm großen LNPCPs beobachtet (5% vs. 20% bei 20–29 mm, $p = 0,001$; 10% vs. 21% bei 30–39 mm, $p = 0,013$), war aber bei ≥ 40 mm großen LNPCPs weniger deutlich (24% vs. 31%; $p = 0,151$). In einer Post-hoc-Analyse blieb der Trainingseffekt in der Studiengruppe erhalten, während in der Kontrollgruppe die Rezidivrate hoch blieb.

Ein kompaktes standardisiertes Training für die endoskopische Mukosaresektion (EMR) für große, nicht-gestielte kolorektale Polypen (LNPCPs) reduzierte die Rezidive in kommunalen Krankenhäusern deutlich. Dies spricht stark für ein nationales spezifisches Trainingsprogramm für Endoskopiker*innen, die EMR von ≥ 20 mm großen LNPCPs durchführen. Interessanterweise war dieser Nutzen in der Sensitivitätsanalyse für LNPCPs ≥ 40 mm begrenzt.

L.M.G. Moons, Department of Gastroenterology and Hepatology, University Medical Centre Utrecht, Utrecht, Niederlande, E-Mail: l.m.g.moons@umcutrecht.nl

DOI: 10.1136/gutjnl-2023-330020 ■

Gut. 2024;73(4):622–8

Blood-based colorectal cancer screening in an integrated health system: A randomised trial of patient adherence

Coronado GD, Jenkins CL, Shuster E, Johnson C, Amy D, Cook J, Sahnou S, Zepp JM, Mummadi R

Blutbasierte Darmkrebs-Früherkennung in einem integrierten Gesundheitssystem: eine randomisierte Studie zur Patientencompliance

Im Rahmen dieser Studie sollte die Frage untersucht werden, ob Personen, die keinen fäkalen immunchemischen Test (FIT) zur Darmkrebsvorsorge absolviert hatten, einen blutbasierten Test durchführen würden, wenn man ihnen diesen bei einem Arztbesuch anbieten würde. Blutbasierte Screening-Tests für Darmkrebs

könnten die Gesamtzahl der Menschen, die auf Darmkrebs untersucht werden, erhöhen, indem sie eine weitere Testalternative bieten. Im Rahmen einer randomisierten Studie wurden Patient*innen im Alter zwischen 45 und 75 Jahren in einem großen integrierten Gesundheitssystem eingeschlossen, denen in den vorangegangenen 3–9 Monaten ein FIT angeboten worden war, die diesen jedoch nicht in Anspruch genommen hatten und die für eine klinische Untersuchung vorgesehen waren. Die Personen wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten das Angebot eines kommerziell erhältlichen Darmkrebs-Bluttests oder eine Routineversorgung. Endpunkt war der Anteil an Darmkrebsvorsorgeuntersuchungen nach 3 Monaten in den beiden Gruppen. Es konnten 2026 Patient*innen randomisiert werden, von denen nach Ausschluss einiger Patient*innen nach der Randomisierung noch 2004 für eine Auswertung zur Verfügung standen (1003 mit Routineversorgung und 1001 mit Angebot eines Bluttests; Durchschnittsalter 60 Jahre, 62% weiblich, 80% nicht-hispanische Weiße). Von den 1001 Personen, die der Bluttestgruppe zugewiesen wurden, wurden 924 tatsächlich rekrutiert; 548 (59,3%) wurden telefonisch erreicht und 280 (51,1%) vereinbarten einen Termin mit dem Forschungsteam. Letztendlich erhielten 204 Personen einen Bluttest, der bei 22 (10,8%) ein pathologisches Ergebnis zeigte und eine Koloskopie nach sich zog. Insgesamt war der Anteil von Darmkrebsvorsorgeuntersuchungen (Koloskopie, FIT oder Bluttest) im Vergleich zur Routineversorgung in der Gruppe, der ein Bluttest angeboten worden war um 17,5 Prozentpunkte höher (30,5% vs. 13,0%; Odds-Ratio = 2,94, 95% Konfidenzintervall: 2,34–3,70; $p < 0,001$).

Bei Erwachsenen, die zuvor ein Darmkrebs-Screening abgelehnt hatten, steigerte in dieser randomisierten Studie das Angebot eines blutbasierten Screening-Tests die Teilnahme an irgendeiner Darmkrebsvorsorge um 17,5 Prozentpunkte gegenüber einer Routineversorgung. Weitere Arbeiten sind erforderlich, um die Auswirkungen einer besseren Vorsorgeadhärenz auf die Detektionsrate fortgeschrittener Adenome im Vergleich zu anderen verfügbaren Tests zu charakterisieren.

G.D. Coronado, Kaiser Permanente Center for Health Research, Portland, OR, USA, E-Mail: gloria.d.coronado@kpchr.org

DOI: 10.1136/gutjnl-2023-330980 ■

N Engl J Med. 2024;390(11):973–83

A cell-free DNA blood-based test for colorectal cancer screening

Chung DC, Gray DM II, Singh H, Issaka RB, Raymond VM, Eagle C, Hu S, Chudova DI, Talasz A, Greenson JK, Sinicrope FA, Gupta S, Grady WM

Ein blutbasierter zellfreier DNA-Test zur Darmkrebsvorsorge

Darmkrebs ist die am dritthäufigsten diagnostizierte Krebserkrankung bei Erwachsenen in den Vereinigten Staaten. Eine frühzeitige Erkennung könnte mehr als 90% der durch Darmkrebs verursachten Todesfälle verhindern. Dennoch nimmt mehr als ein Drittel der Bevölkerung, für die eine Vorsorgeuntersuchung infrage käme, trotz zahlreicher verfügbarer Tests nicht an der

Darmkrebsfrüherkennung teil. Ein blutbasierter Test hat das Potenzial, die Teilnahme an der Vorsorgeuntersuchung zu verbessern, Darmkrebs früher zu erkennen und die Darmkrebs-assoziierte Mortalität zu senken. In dieser Arbeit wurde die diagnostische Wertigkeit eines blutbasierten Tests auf zellfreie DNA (cell-free DNA, cfDNA) in einer Bevölkerungsgruppe untersucht, bei der eine Indikation zur Darmkrebsvorsorge bestand. Die coprimären Endpunkte waren die Sensitivität für das Vorliegen eines kolorektalen Karzinoms und die Spezifität für das Vorliegen fortgeschrittener Neoplasien (kolorektales Karzinom oder fortgeschrittene präkanzeröse Läsionen) im Vergleich zur Vorsorgekoloskopie. Sekundärer Endpunkt war die Sensitivität für die Detektion fortgeschrittener präkanzeröser Läsionen. Die klinische Validierungskohorte umfasste 10.258 Personen, von denen 7861 die Einschlusskriterien erfüllten und auswertbar waren. Insgesamt 83,1% der Teilnehmenden mit Nachweis von Darmkrebs in der Vorsorgekoloskopie hatten einen positiven cfDNA-Test und 16,9% hatten einen negativen Test, was einer Sensitivität des cfDNA-Tests für die Detektion von Darmkrebs von 83,1% entsprach (95% Konfidenzintervall [CI]: 72,2–90,3). Die Sensitivität für den Nachweis von Darmkrebs im Stadium I, II oder III betrug 87,5% (95% CI: 75,3–94,1) und die Sensitivität für fortgeschrittene Präkanzerosen lag bei 13,2% (95% CI: 11,3–15,3). Insgesamt 89,6% der Teilnehmenden ohne endoskopischen Nachweis fortgeschrittener kolorektaler Neoplasien (i.e. kolorektales Karzinom oder fortgeschrittene Präkanzerosen) hatten einen negativen blutbasierten cfDNA-Test, während 10,4% einen positiven blutbasierten cfDNA-Test hatten, was einer Spezifität für fortgeschrittene Neoplasien von 89,6% (95% CI: 88,8–90,3) entsprach. Die Spezifität für eine Koloskopie ohne Nachweis eines kolorektalen Karzinoms oder fortgeschrittener oder nicht fortgeschrittener präkanzeröser Läsionen betrug 89,9% (95% CI: 89,0–90,7).

In einer durchschnittlichen Risikopopulation für die Darmkrebsvorsorge hatte ein blutbasierter zellfreier DNA-Test eine Sensitivität von 83% für die Detektion von Darmkrebs und eine Spezifität von 90% beim Nachweis fortgeschrittener Neoplasien sowie eine Sensitivität von 13% für den Nachweis fortgeschrittener präkanzeröser Läsionen.

W.M. Grady, Fred Hutchinson Cancer Center, Seattle, WA, USA, E-Mail: wgrady@fredhutch.org

DOI: 10.1056/nejmoa2304714 ■

N Engl J Med. 2024;390(11):984–93

Next-generation multitarget stool DNA test for colorectal cancer screening

Imperiale TF, Porter K, Zella J, Gagrath ZD, Olson MC, Statz S, Garces J, Lavin PT, Aguilar H, Brinberg D, Berkelhammer C, Kisiel JB, Limburg PJ; BLUE-C Study Investigators

Multitarget-Stuhl-DNA-Test zur Darmkrebsvorsorge

Im Rahmen dieser Arbeit wurde die diagnostische Wertigkeit eines neuartigen Multitarget-Stuhl-DNA-Tests untersucht, der die Auswertung von molekularen

DNA-Markern und der Hämoglobinkonzentration umfasst, um die diagnostische Ausbeute der Darmkrebsvorsorge vor allem im Hinblick auf die Spezifität zu verbessern. Hierfür wurde der Multitarget-Stuhl-DNA-Test in einer prospektiven Studie bei asymptomatischen Erwachsenen im Alter von ≥ 40 Jahren untersucht, die sich einer Vorsorgekoloskopie unterzogen. Die primären Endpunkte waren die Sensitivität des Tests für die Detektion eines kolorektalen Karzinoms und die Spezifität für den Nachweis fortgeschrittener Neoplasien (kolorektales Karzinom oder fortgeschrittene präkanzeröse Läsionen). Als fortgeschrittene Präkanzerosen wurden ein oder mehrere Adenome oder sessil serratierte Läsionen mit einer Größe von mindestens 1 cm, Läsionen mit villöser Differenzierung und hochgradige Dysplasien gewertet. Sekundäre Endpunkte waren die Sensitivität für fortgeschrittene präkanzeröse Läsionen und die Spezifität für nicht-neoplastische Befunde oder eine Koloskopie ohne Nachweis auffälliger Läsionen sowie der Vergleich der Sensitivitäten für Darmkrebs und fortgeschrittene präkanzeröse Läsionen zwischen dem Multitarget-Stuhl-DNA-Test und einem handelsüblichen fäkalen immunochemischen Test (FIT). Von den 20.176 Teilnehmenden hatten 98 Darmkrebs, 2144 fortgeschrittene präkanzeröse Läsionen, 6973 nicht-fortgeschrittene Adenome und 10.961 nicht-neoplastische Befunde oder eine unauffällige Koloskopie. Mit dem Multitarget-Stuhl-DNA-Test lag die Sensitivität für den Nachweis von Darmkrebs bei 93,9% (95% Konfidenzintervall [CI]: 87,1–97,7) und die Spezifität für den Nachweis fortgeschrittener Neoplasien bei 90,6% (95% CI: 90,1–91,0). Die Sensitivität für den Nachweis fortgeschrittener präkanzeröser Läsionen betrug 43,4% (95% CI: 41,3–45,6), und die Spezifität für nicht-neoplastische Befunde oder eine unauffällige Koloskopie lag bei 92,7% (95% CI: 92,2–93,1). Bei Verwendung des FIT betrug die Sensitivität 67,3% (95% CI: 57,1–76,5) für den Nachweis kolorektaler Karzinome und 23,3% (95% CI: 21,5–25,2) für den Nachweis fortgeschrittener präkanzeröser Läsionen; die Spezifität betrug 94,8% (95% CI: 94,4–95,1) für den Nachweis fortgeschrittener Neoplasien und 95,7% (95% CI: 95,3–96,1) für den Nachweis nicht-neoplastischer Befunde oder eine unauffällige Koloskopie. Im Vergleich zum FIT hatte der Multitarget-Stuhl-DNA-Test eine höhere Sensitivität für den Nachweis von Darmkrebs ($p < 0,001$) oder fortgeschrittene präkanzeröse Läsionen ($p < 0,001$), aber eine geringere Spezifität für den Nachweis fortgeschrittener Neoplasien ($p < 0,001$). Es traten keine unerwünschten Ereignisse auf.

Ein neuartiger Multitarget-Stuhl-DNA-Test zeigte in dieser großen prospektiven Studie eine bessere Sensitivität für den Nachweis von Darmkrebs und fortgeschrittenen Krebsvorstufen als ein immunologischer Test auf Blut im Stuhl, aber auch eine geringere Spezifität.

T.F. Imperiale, Regenstrief Institute, Indianapolis, IN, USA, E-Mail: timperia@iu.edu

DOI: 10.1056/nejmoa2310336 ■

Untere gastrointestinale Blutung

Endoscopy. 2024;56(4):291–301

High-risk stigmata and treatment strategy for acute lower gastrointestinal bleeding: A nationwide study in Japan

Aoki T, Sadashima E, Kobayashi K, Yamauchi A, Yamada A, Omori J, Ikeya T, Aoyama T, Tominaga N, Sato Y, Kishino T, Ishii N, Sawada T, Murata M, Takao A, Mizukami K, Kinjo K, Fujimori S, Uotani T, Fujita M, Sato H, Hayakawa Y, Fujishiro M, Kaise M, Nagata N; CODE BLUE-J Study collaborators

Hochrisikostigmata und Behandlungsstrategie für akute Blutungen im unteren Gastrointestinaltrakt: eine landesweite Studie in Japan

Die Nachblutungsrisiken und Ergebnisse der endoskopischen Behandlung akuter Blutungen im unteren Gastrointestinaltrakt (ABUGI) können je nach Ort der Blutung, Art und Ätiologie der Stigmata einer kürzlichen Blutung (SKB) unterschiedlich sein, müssen jedoch noch vollständig untersucht werden. Ziel dieser Arbeit war es, endoskopische SKB mit hohem Risiko zu identifizieren und eine optimale endoskopische Behandlungsstrategie vorzuschlagen. Es wurden retrospektiv 2699 ABUGI-Patient*innen mit SKB in 49 Krankenhäusern (CODE-BLUE-J-Studie) analysiert, von denen 88,6% eine endoskopische Behandlung erhielten. Die 30-Tage-Nachblutungsraten bei unbehandelten SKB unterschieden sich signifikant zwischen den Lokalisationen (linker Dickdarm 15,5% vs. rechter Dickdarm 28,6%) und der Ätiologie (Divertikelblutung 27,5% vs. andere [z. B. ulzerative Läsionen oder Angioektasie] 8,9%), jedoch nicht zwischen Blutungsarten. Die endoskopische Behandlung reduzierte die allgemeine Nachblutungsrate (angepasste Odds-Ratio [aOR] = 0,69; 95% Konfidenzintervall [CI]: 0,49–0,98), und der Behandlungseffekt war bei SKB im rechten Hemikolon signifikant (aOR = 0,46; 95% CI: 0,29–0,72), jedoch nicht bei SKB im linken Hemikolon. Der Effekt wurde sowohl bei aktiven als auch bei nicht-aktiven Blutungen beobachtet, war jedoch statistisch nicht signifikant. Darüber hinaus war der Effekt bei Divertikelblutungen signifikant (aOR = 0,60; 95% CI: 0,41–0,88), nicht jedoch bei anderen Erkrankungen. Bei der Fokussierung auf die Behandlungsart unterschied sich die Wirksamkeit bei den meisten SKB nicht signifikant zwischen Clipping und anderen Modalitäten, wohingegen die Ligatur bei Divertikelblutungen im rechten Hemikolon deutlich wirksamer war als das Clipping.

Ein Endoskopiedatensatz auf Bevölkerungsebene ermöglichte es den Autor*innen, endoskopische Stigmata einer kürzlichen Blutung mit hohem Risiko zu identifizieren und eine einfache endoskopische Behandlungsstrategie für akute Blutungen im unteren Gastrointestinaltrakt (ABUGI) vorzuschlagen. Im Gegensatz zu Blutungen im oberen Gastrointestinaltrakt hängt das Risiko einer erneuten Blutung bei ABUGI von der Lage im Kolon, der Ätiologie der Blutung und der Behandlungsmethode ab.

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

DOI: 10.1055/a-2232-9630 ■

Mikroskopische Kolitis

J Crohns Colitis. 2024;18(3):349–59

Human leukocyte antigen signatures as pathophysiological discriminants of microscopic colitis subtypes

Zheng T, Roda G, Zabana Y, Escudero-Hernández C, Liu X, Chen Y, Camargo Tavares L, Bonfiglio F, Mellander MR, Janczewska I, Vigren L, Sjöberg K, Ohlsson B, Almer S, Halfvarson J, Miehle S, Madisch A, Lieb W, Kupčinskis J, Weersma RK, Bujanda L, Julià A, Marsal S, Esteve M, Guagnozzi D, Fernández-Bañares F, Ferrer C, Peter I, Ludvigsson JF, Pardi D, Verhaegh B, Jonkers D, Pierik M, Münch A, Franke A, Bresso F, Khalili H, Colombel JF, D'Amato M; MC-Europe GETECCU GWAS group

Humane-Leukozytenantigen-Signaturen als pathophysiologische Unterscheidungsmerkmale mikroskopischer Kolitis-Subtypen

Die mikroskopische Kolitis (MK) wird derzeit als eine chronisch entzündliche Darmerkrankung angesehen, die sich in 2 Subtypen manifestiert: kollagene Kolitis (KK) und lymphozytäre Kolitis (LK). Ob es sich dabei um ein klinisches Kontinuum oder um unterschiedliche Entitäten handelt, ist jedoch unklar. Genetische Untersuchungen können wichtige Erkenntnisse über die jeweilige Pathophysiologie liefern. Die Autor*innen führten eine Metaanalyse genomweiter Assoziationsstudien (GWAS) bei 1498 KK-Patient*innen, 373 LK-Patient*innen und 13.487 Kontrollen aus Europa und den USA durch und kombinierten sie mit öffentlich zugänglichen MK-GWAS-Daten der UK Biobank und FinnGen (insgesamt 2599 MK-Fälle und 552.343 Kontrollen). Humane-Leukozytenantigen(HLA)-Allele und polymorphe Residuen wurden imputiert und auf Assoziationen getestet, einschließlich konditionaler Analysen zur Identifizierung der wichtigsten ursächlichen Varianten und Residuen. Genetische Korrelationen mit anderen Merkmalen und Diagnosen wurden ebenfalls untersucht. Die Autor*innen stellten eine starke HLA-Assoziation mit KK fest, und konditionale Analysen wiesen das DRB1*03:01-Allel und seine Reste Y26, N77 und R74 als Schlüssel zu dieser Assoziation aus (bester $p = 1,4 \times 10^{-23}$, Odds-Ratio [OR] = 1,96). Nominell signifikante genetische Korrelationen zeigten sich zwischen KK und Lungenentzündung ($r_g = 0,77$; $p = 0,048$) und Ösophaguserkrankungen ($r_g = 0,45$, $p = 0,023$). In MK-GWAS-Analysen wurde ein zusätzlicher Locus in der Nähe der CLEC16A- und RMI2-Gene auf Chromosom 16 identifiziert (rs35099084, $p = 2,0 \times 10^{-8}$, OR = 1,31). Für LK wurde kein signifikanter Zusammenhang ermittelt.

Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass kollagene und lymphozytäre mikroskopische Kolitis unterschiedliche pathophysiologische Grundlagen haben, wobei nur bei der kollagenen Kolitis eine humane-Leukozytenantigen-assoziierte Prädisposition besteht. Dies stellt die bestehenden Klassifikationen infrage und erfordert möglicherweise eine Neubewertung der Nützlichkeit dieser.

M. D'Amato, Department of Medicine and Surgery, LUM University, Casamassima, Italien, E-Mail: damato@lum.it

DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjad165 ■

Aufklärung der Rolle von MAIT-Zellen beim hepatozellulären Karzinom gewürdigt

Stuttgart. Für seine wissenschaftliche Arbeit zur Rolle von Mukosa-assoziierten invarianten T-Zellen beim hepatozellulären Karzinom wurde Dr. Benjamin Ruf, Leiter der Arbeitsgruppe Tumor-Immun-Mikroenvironment am M3 Forschungszentrum (Malignom, Metabolom und Mikrobiom) des Universitätsklinikums Tübingen, mit dem Adolf-Kußmaul-Preis 2024 ausgezeichnet. Er nahm den von der Falk Foundation e.V. gestifteten und mit 5.000 Euro dotierten Preis während der 34. Jahrestagung der Südwestdeutschen Gesellschaft für Gastroenterologie in Stuttgart entgegen.

Beim hepatozellulären Karzinom (HCC) profitieren bislang nur einzelne Betroffene von einer Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren [1]. Offensichtlich dämpft die zelluläre Zusammensetzung des Tumor-Immun-Mikroenvironments die normale T-Zell-Response [2]. Sogenannte Mukosa-assoziierte invariante T-Zellen (MAIT-Zellen) spielen eine wichtige Rolle bei der Regulation von Immunität und Inflammation und zählen zu den häufigsten T-Zell-Subtypen in der gesunden humanen Leber. Ihr Einfluss beim HCC ist bislang nicht geklärt, aber man weiß, dass Veränderungen von Funktion und Infiltration der MAIT-Zellen die Prognose des HCC beeinflussen können [3, 4].

MAIT-Zellen: potenzielles Target für Immuntherapien

Dr. Benjamin Ruf konnte in einer grundlagenwissenschaftlichen Arbeit die Rolle der MAIT-Zellen im HCC aufklären [5]. Mit Hilfe eines kombinierten Ansatzes bestehend aus single-cell RNA-Sequencing, Flow-Zytophotometrie, Immunofluorescence-Imaging und einem neu entwickelten Machine-Learning-Algorithmus wurden Proben von HCC-Betroffenen untersucht. Dabei konnte gezeigt werden, dass Tumor-assoziierte Makrophagen mit MAIT-Zellen interagieren und so zu einer Dysfunktion und fehlenden Infiltrationskapazität der MAIT-Zellen führen. Zur Validierung wurde der Befund in ex vivo Co-Kulturen und in murinen HCC-Modellen weiter funktionell untersucht, wobei es möglich war, die Funktionalität der MAIT-Zellen wiederherzustellen. Dabei konnten MAIT-Zellen auch als potenzielle Targets für anti-PD-1/anti-PD-L1-gerichtete Immuncheckpoint-Inhibitoren im HCC identifiziert werden. Daher erweitert diese Arbeit nicht nur das Verständnis über die Rolle von MAIT-Zellen beim HCC, sondern weist auch auf deren mögliche Nutzung als Target für Immuntherapien sowohl beim HCC als auch anderen Tumorentitäten hin [5].

Adolf-Kußmaul-Preis

Der in Stuttgart verliehene Preis ist nach Adolf Kußmaul (1822–1902) benannt, der zu den Wegbereitern der modernen Gastroenterologie und insbesondere der Endoskopie gehörte. Er führte die Magenpumpe zur Behandlung der Magenausgangsstenose ein und untersuchte weltweit erstmals Speiseröhre und Magen mit dem Endoskop.

Der von der Falk Foundation e.V. gestiftete Preis wird seit 1991 jährlich anlässlich der Jahrestagung der Südwestdeutschen Gesellschaft für Gastroenterologie für herausragende Originalarbeiten junger Wissenschaftler*innen auf dem Gebiet der Gastroenterologie und Hepatologie verliehen. Die Bewerber*innen dürfen nicht älter als 40 Jahre sein. Bei der Arbeit muss es sich um eine wissenschaftliche Originalarbeit handeln, die nicht älter als zwei Jahre ist, wobei sie vollständig oder in Teilen publiziert sein darf.

Literatur:

1. Leitlinienprogramm Onkologie: Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome, Langversion 4.0, 2023, AWMF-Registernummer: 032-053OL
2. Sangro B et al. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2021;18(8):525–43
3. Duan M et al. Clin Cancer Res. 2019;25(11):3304–16
4. Zimmer CL et al. Hepatology. 2022;75(5):1154–68
5. Ruf B et al. Cell 2023;186(17):3686–705.e32



Dr. Benjamin Ruf erhält den Adolf-Kußmaul-Preis 2024 durch Dr. Lara Gnügge von der Falk Foundation e.V.



PANKREAS

Akute und chronische Pankreatitis

Clin Gastroenterol Hepatol. 2024;22(5):994-1004.e10

Type 1 autoimmune pancreatitis in Europe: Clinical profile and response to treatment

Overbeek KA, Poulsen JL, Lanzillotta M, Vinge-Holmquist O, Macinga P, Demirci AF, Sindhunata DP, Backhus J, Algül H, Buijs J, Levy P, Kiriukova M, Goni E, Hollenbach M, Miksch RC, Kunovsky L, Vujasinovic M, Nikolic S, Dickerson L, Hirth M, Neurath MF, Zumblick M, Vila J, Jalal M, Beyer G, Frost F, Carrara S, Kala Z, Jabandziev P, Sisman G, Akyuz F, Capurso G, Falconi M, Arlt A, Vleggaar FP, Barresi L, Greenhalf B, Czakó L, Hegyi P, Hopper A, Nayar MK, Gress TM, Vitali F, Schneider A, Halloran CM, Trna J, Okhlobystin AV, Dagna L, Cahen DL, Bordin D, Rebours V, Mayerle J, Kahraman A, Rasch S, Culver E, Kleger A, Martínez-Moneo E, Røkke O, Hucl T, Olesen SS, Bruno MJ, Della-Torre E, Beuers U, Löhner JM, Rosendahl J; PrescrAIP Study Group

Die Typ-1-Autoimmunpankreatitis in Europa: klinische Manifestation und Therapieansprechen

Die Autoimmunpankreatitis (AIP) ist eine immunvermittelte Erkrankung des Pankreas mit einer distinkten Pathophysiologie und klinischen Manifestation. Im Rahmen dieser Arbeit sollte die Typ-1-AIP in einer großen paneuropäischen Kohorte charakterisiert und die Wirksamkeit der derzeitigen Behandlungsansätze untersucht werden. Hierfür wurden retrospektiv Erwachsene ausgewertet, bei denen seit 2005 in 42 europäischen Universitätskliniken eine AIP vom Typ 1 oder eine nicht näher spezifizierte AIP diagnostiziert worden war. Die Diagnose der Typ-1-AIP wurde anhand der etablierten diagnostischen Kriterien gestellt. Patient*innen mit AIP vom Typ 2 und solche, die sich einer Pankreasoperation unterzogen hatten, wurden nicht berücksichtigt. Der primäre Endpunkt war die vollständige Remission, definiert als das Fehlen klinischer Beschwerden und das Verschwinden der radiologischen Veränderungen des Pankreas, die auf die AIP zurückzuführen waren. Es konnten 735 Patient*innen mit AIP eingeschlossen werden (69% männlich; medianes Alter 57 Jahre; 85% weiß). Eine Behandlung mit Kortikosteroiden wurde bei 634 Patient*innen begonnen, von denen bei 9 (1%) keine Verlaufsdokumentation vorlag. Von den übrigen 625 Patient*innen erreichten 79% (496/625) eine komplette und 18% (111/625) eine partielle Remission, während 3% (18/625) kein Ansprechen zeigten. 95 Patient*innen blieben ohne Behandlung. Von diesen erreichten 58 (61%) eine komplette und 18 (19%) eine partielle Remission. Höhere Kortikosteroiddosen ($\geq 0,4$ mg/kg/Tag)

waren nicht wirksamer als niedrigere Dosierungen ($< 0,4$ mg/kg/Tag; Odds-Ratio [OR] = 0,428; 95% Konfidenzintervall [CI]: 0,054-3,387). Auch eine Therapie mit der Startdosierung über mehr als 2 Wochen war nicht wirksamer als eine kürzere Behandlung (OR = 0,908; 95% CI: 0,818-1,009). Erhöhte IgG4-Serumkonzentrationen waren unabhängig mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit für eine komplette Remission assoziiert (OR = 0,639; 95% CI: 0,427-0,955). Ein Rezidiv trat bei 30% der Patient*innen auf. Rezidive innerhalb von 6 Monaten nach Einleitung der Remissionsinduktion waren unabhängig von der Dauer des Steroid-Taperings, der Dauer der Induktionsbehandlung und der kumulativen Steroiddosis.

Diese retrospektive Auswertung einer großen europäischen Kohorte belegt, dass Patient*innen mit Typ-1-Autoimmunpankreatitis und erhöhten IgG4-Serumkonzentrationen möglicherweise ein schlechteres Therapieansprechen aufweisen. Zur Remissionsinduktion scheint eine Steroid-Anfangsdosierung von 0,4 mg/kg/Tag für 2 Wochen, gefolgt von einer kurzen Tapering-Periode wirksam zu sein. Diese Studie liefert keine Hinweise auf die Notwendigkeit für aggressivere Therapien.

K.A. Overbeek, Department of Gastroenterology and Hepatology, Erasmus MC, University Medical Center, Rotterdam, Niederlande, E-Mail: k.overbeek@erasmusmc.nl

oder

J. Rosendahl, Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Universitätsklinikum Halle, Halle (Saale), E-Mail: jonas.rosendahl@uk-halle.de

DOI: 10.1016/j.cgh.2023.12.010 ■

Gastroenterology. 2024;166(4):658-66.e6

A randomized controlled phase 2 dose-finding trial to evaluate the efficacy and safety of camostat in the treatment of painful chronic pancreatitis: The TACTIC study

Hart PA, Osypchuk Y, Hovbakh I, Shah RJ, Nieto J, Cote GA, Avgaitis S, Kremzer O, Buxbaum J, Inamdar S, Fass R, Phillips RW, Yadav D, Mendoza Ladd A, Al-Assi MT, Gardner T, Conwell DL, Irani S, Sheikh A, Nuttall J; TACTIC Study Investigators

Eine randomisierte kontrollierte Phase-II-Dosisfindungsstudie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Camostat bei der Behandlung einer schmerzhaften chronischen Pankreatitis: die TACTIC-Studie

Chronische Pankreatitis (CP) verursacht ein Bauchschmerzsyndrom, das mit einer schlechten Lebensqualität einhergeht. In dieser klinischen Studie sollten die Wirksamkeit und Sicherheit von Camostat, einem oralen Serinproteaseinhibitor, der zur Schmerzlinderung bei CP eingesetzt wird, weiter untersucht werden. Es handelte sich um eine doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie, an der Erwachsene mit CP mit einem durchschnittlichen Tagesschmerzwert von ≥ 4 auf einer numerischen Bewertungsskala teilnahmen. Die Teilnehmer*in-

nen wurden randomisiert (1:1:1) und erhielten dreimal täglich 100 mg, 200 mg oder 300 mg Camostat oder Placebo. Der primäre Endpunkt war eine 4-wöchige Änderung des durchschnittlichen Tageswerts der schlimmsten Schmerzintensität (0–10 auf einer numerischen Bewertungsskala) gegenüber dem Ausgangswert unter Verwendung einer gemischten Modellanalyse mit wiederholten Messungen. Zu den sekundären Endpunkten gehörten Veränderungen der alternativen Schmerzendpunkte, der Lebensqualität und der Sicherheit. Insgesamt wurden 264 Teilnehmer*innen mit CP randomisiert. Die Schmerzveränderungen gegenüber dem Ausgangswert waren zwischen den Camostat-Gruppen und der Placebo-Gruppe ähnlich, mit Unterschieden der kleinsten Quadratmittelwerte von -0,11 (95% Konfidenzintervall [CI]: -0,90–0,68), -0,04 (95% CI: -0,85–0,78) und -0,11 (95% CI: -0,94–0,73) für die 100-mg-, 200-mg- bzw. 300-mg-Gruppe. Mehrere Subgruppenanalysen waren für den primären Endpunkt ähnlich und bei keinem der sekundären Endpunkte wurden Unterschiede beobachtet. Bei 42 Teilnehmer*innen (16,0%) wurden behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse festgestellt, die auf das Studienmedikament zurückzuführen waren.

Die Autor*innen konnte die Nullhypothese nicht widerlegen, dass es bei Teilnehmer*innen mit schmerzhafter chronischer Pankreatitis (CP), die Camostat erhielten, im Vergleich zu Placebo keinen Unterschied in der Verbesserung der Schmerzen oder der Lebensqualität gab. Es sind Studien erforderlich, um die Schmerzmechanismen bei CP weiter zu definieren und als Leitfaden für zukünftige klinische Studien zu dienen, einschließlich der Minimierung von Placebo-Reaktionen und der Auswahl gezielter Therapien.

P.A. Hart, Division of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, The Ohio State University Wexner Medical Center, Columbus, OH, USA, E-Mail: philip.hart@osumc.edu

DOI: 10.1053/j.gastro.2023.12.008 ■

United European Gastroenterol J. 2024;12(3):319–25

Clinical features and long-term outcomes of patients with type 2 autoimmune pancreatitis

de Pretis N, Carlin M, Calderini E, Caldart F, Conti Bellocchi MC, Amodio A, De Marchi G, Campagnola P, Crinò SF, Bernardoni L, Gabbrielli A, Martinelli L, Frulloni L

Klinische Merkmale und Langzeitergebnisse von Patient*innen mit Typ-2-Autoimmunpankreatitis

Typ 2 ist eine seltene Form der Autoimmunpankreatitis (AIP). Obwohl es sich um eine gutartige Erkrankung handelt, wurden nur wenige Studien mit begrenzter Stichprobengröße und kurzer Nachbeobachtungszeit zu Typ-2-AIP veröffentlicht. Das Ziel dieser Beobachtungsstudie bestand darin, langfristige Ergebnisse wie das Risiko für einen Rückfall, eine Pankreasinsuffizienz und die Entwicklung eines Pankreaskarzinoms in einer großen Typ-2-AIP-Kohorte mit langer Nachbeobachtungszeit zu bewerten. Patient*innen mit definitiver

oder wahrscheinlicher Diagnose einer Typ-2-AIP gemäß International Consensus Diagnostic Criteria (ICDC), die in der von den Autor*innen prospektiv gepflegten Datenbank seit 1995 bis zum 31.12.2021 vorhanden waren, wurden identifiziert. Alle Patient*innen wurden im Jahr 2022 klinisch untersucht. Klinische, radiologische, serologische und pathologische Daten wurden ausgewertet. Bei 88 der 420 in der Datenbank erfassten Patient*innen (21%) wurde eine Typ-2-AIP diagnostiziert (Durchschnittsalter 33,5 ± 13,5 Jahre). Laut ICDC hatten 21 Patient*innen (23,8%) eine definitive und 67 (76,2%) eine wahrscheinliche Diagnose einer Typ-2-AIP. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 9,2 ± 7,1 Jahre (Bereich 1–27 Jahre). Beim Vergleich von Patient*innen mit definitiver und wahrscheinlicher Typ-2-AIP-Diagnose wurden keine Unterschiede beobachtet. Bei 77 Patient*innen (87,5%) wurde über eine begleitende chronisch entzündliche Darmerkrankung berichtet. Die Wahrscheinlichkeit eines Krankheitsrückfalls war bei Patient*innen, die mit Steroiden behandelt wurden, geringer als bei Patient*innen mit einer Operation (nach 5 Jahren 13% vs. 33%; $p = 0,038$), aber dieser Unterschied war bei der multivariablen Analyse statistisch nicht signifikant. Das Risiko einer endokrinen oder schweren exokrinen Insuffizienz war gering (5% und 25%). Es wurden 4 extrapankreatische Malignome (5%) diagnostiziert, keines jedoch pankreasbedingt. Ein*e Patient*in starb bei einem Autounfall.

Eine Typ-2-Autoimmunpankreatitis hat günstige langfristige klinische Ergebnisse. Die Sterblichkeits- und Krebsraten sind niedrig und nach einer radiologischen Remission ist keine spezifische Nachsorge erforderlich.

N. de Pretis, Department of Medicine, The Pancreas Center, University of Verona, Verona, Italien, E-Mail: nic_depretis@yahoo.it

DOI: 10.1002/ueg2.12504 ■

Gut. 2024;73(5):787–96

Long-term follow-up study of necrotising pancreatitis: Interventions, complications and quality of life

Hollemans RA, Timmerhuis HC, Besselink MG, Bouwense SAW, Bruno M, van Duijvendijk P, van Geenen EJ, Hadithi M, Hofker S, Van-Hooft JE, Kager LM, Manusama ER, Poley JW, Quispel R, Römken T, van der Schelling GP, Schwartz MP, Spanier BWM, Stommel M, Tan A, Venneman NG, Vleggaar F, van Wanrooij RLJ, Bollen TL, Voermans RP, Verdonk RC, van Santvoort HC; Dutch Pancreatitis Study Group

Langzeit-Follow-up-Studie zur nekrotisierenden Pankreatitis: Interventionen, Komplikationen und Lebensqualität

Im Rahmen dieser Arbeit sollten Langzeitfolgen einer nekrotisierenden Pankreatitis einschließlich Komplikationen, der Notwendigkeit von Interventionen und der Lebensqualität untersucht werden. Hierfür wurde eine langfristige Nachbeobachtung einer prospektiven multizentrischen Kohortenstudie von 373 Patient*innen durchgeführt, die zwischen 2005 und 2008 an einer nekrotisierenden Pankreatitis erkrankt waren. Die Pati-

ent*innen wurden prospektiv anhand von Fragebögen ausgewertet und Hospitalisierungen wegen rezidivierender oder chronischer Pankreatitis, Interventionen, das Auftreten einer Pankreasinsuffizienz und die Lebensqualität erfasst und zwischen den Behandlungsgruppen verglichen. Die Behandlungsgruppen hatten entweder eine konservative Therapie, eine alleinige endoskopische/perkutane Drainage oder eine Nekrosektomie erhalten. Die Zusammenhänge zwischen Patienten- und Krankheitsmerkmalen bei der initialen Krankenhausaufnahme und dem weiteren Krankheitsverlauf wurden untersucht. Während einer medianen Nachbeobachtungszeit von 13,5 Jahren (Bereich, 12–15,5) wurden 97 von 373 Patient*innen (26%) wegen eines erneuten Pankreatitisschubs stationär aufgenommen. Eine endoskopische oder perkutane Drainage wurde bei 47 von 373 Patient*innen (13%) durchgeführt. Von diesen 47 Patient*innen waren 21 (45%) zunächst konservativ behandelt worden. Eine Nekrosektomie oder ein operatives Verfahren wurde bei 31 von 373 Patient*innen (8%) durchgeführt, wobei es keine Unterschiede zwischen den Gruppen je nach initialer Behandlung gab. Eine endokrine (126/373 Patient*innen; 34%) und exokrine Pankreasinsuffizienz (90/373 Patient*innen; 38%) entwickelten sich nach einer konservativen Behandlung seltener ($p < 0,001$ bzw. $p = 0,016$). Die Lebensqualität unterschied sich nicht zwischen den Gruppen. Eine Pankreasnekrose bei der Erstaufnahme von mehr als 50% des Pankreasparenchyms war während der Nachbeobachtungszeit mit der Notwendigkeit für eine perkutane/endoskopische Drainage (Odds-Ratio [OR] = 4,3; 95% Konfidenzintervall [CI]: 1,5–12,2), für operative Verfahren (OR = 3,2; 95% CI: 1,1–9,5) und der Entwicklung einer endokrinen (OR = 13,1; 95% CI: 5,3–32,0) und exokrinen Pankreasinsuffizienz assoziiert (OR = 6,1; 95% CI: 2,4–15,5).

Die Auswertung dieser langfristigen Kohortenstudie von Patient*innen mit nekrotisierender Pankreatitis zeigt, dass diese Erkrankung in den folgenden Jahren mit einer erheblichen Morbidität verbunden ist. So kam es häufig zu Rezidiven einer Pankreatitis, der Notwendigkeit von Interventionen und der Entwicklung einer endokrinen und exokrinen Pankreasinsuffizienz. Ausgedehnte Nekrosen des Pankreasparenchyms > 50% bei Erkrankungsbeginn scheinen ein wichtiger Prädiktor für die langfristige Notwendigkeit von Interventionen und das Auftreten von Folgekomplikationen zu sein.

H.C Timmerhuis, Department of Surgery, St. Antonius Hospital, Location Utrecht, Utrecht, Niederlande, E-Mail: h.timmerhuis@antoniuziekenhuis.nl

DOI: 10.1136/gutjnl-2023-329735 ■

Pankreastumoren

J Clin Oncol. 2024;42(9):1055–66

Gemcitabine and paclitaxel versus gemcitabine alone after 5-fluorouracil, oxaliplatin, and irinotecan in metastatic pancreatic adenocarcinoma: A randomized phase 3 PRODIGE 65-UCGI 36-GEMPAX UNICANCER study

De La Fouchardière C, Malka D, Cropet C, Chabaud S, Raimbourg J, Botsen D, Launay S, Evesque L, Vienot A, Perrier H, Jary M, Rinaldi Y, Coutzac C, Bachet JB, Neuzillet C, Williet N, Desgrippes R, Grainville T, Aparicio T, Peytier A, Lecomte T, Roth GS, Thiriot-Bidault A, Lachaux N, Bouché O, Ghiringhelli F

Gemcitabin und Paclitaxel im Vergleich zu Gemcitabin allein nach 5-Fluorouracil, Oxaliplatin und Irinotecan bei metastasiertem Pankreasadenokarzinom: eine randomisierte Phase-III-Studie (PRODIGE 65-UCGI 36-GEMPAX UNICANCER)

GEMPAX war eine offene, randomisierte klinische Phase-III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Gemcitabin plus Paclitaxel gegenüber Gemcitabin allein als Zweitlinienbehandlung für Patient*innen mit metastasiertem duktalem Pankreasadenokarzinom (mPDAC), die zuvor 5-Fluorouracil, Oxaliplatin und Irinotecan erhalten hatten. Patient*innen mit histologisch oder zytologisch bestätigtem mPDAC wurden nach dem Zufallsprinzip (2:1) einer Behandlung mit GEMPAX (Paclitaxel 80 mg/m² + Gemcitabin 1000 mg/m²; i.v.; einmal an Tag (d) 1, d8 und d15 / Arm A) oder Gemcitabin (Arm B) mono (d1, d8 und d15 alle 28 Tage) bis zum Fortschreiten der Krankheit, Toxizität oder Abbruch auf Wunsch der Patient*innen zugewiesen. Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben (overall survival, OS). Zu den sekundären Endpunkten gehörten progressionsfreies Überleben (progression-free survival, PFS), objektive Ansprechrate (objective response rate, ORR), Lebensqualität und Sicherheit. Insgesamt wurden 211 Patient*innen (medianes Alter 64 [30–86] Jahre; 62% männlich) eingeschlossen. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 13,4 versus 13,8 Monaten in Arm A versus Arm B betrug das mediane OS (95% Konfidenzintervall) 6,4 (5,2–7,4) versus 5,9 Monate (4,6–6,9; Hazard-Ratio [HR] = 0,87 [0,63–1,20]; $p = 0,4095$), das mediane PFS betrug 3,1 (2,2–4,3) versus 2,0 Monate (1,9–2,3; HR = 0,64 [0,47–0,89]; $p = 0,0067$) und die ORR betrug 17,1% (11,3–24,4) versus 4,2% (0,9–11,9; $p = 0,008$) in Arm A versus Arm B. Insgesamt brachen 16,7% der Patient*innen in Arm A und 2,9% in Arm B ihre Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen ab. In Arm A wurde ein sowohl mit Gemcitabin als auch mit Paclitaxel assoziiertes unerwünschtes Ereignis von Grad 5 (akutes Atemnotsyndrom) gemeldet, und 58,0% gegenüber 27,1% der Patient*innen in Arm A gegenüber Arm B erlitten behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse von Grad ≥ 3 , darunter Anämie (15,2% vs. 4,3%), Neutropenie (15,9% vs. 15,7%), Thrombozytopenie (19,6% vs. 4,3%), Asthenie (10,1% vs. 2,9%) und Neuropathie (12,3% vs. 0,0%).

Obwohl GEMPAX (Gemcitabin plus Paclitaxel) den primären Endpunkt des Gesamtüberlebens im Ver-

gleich zu Gemcitabin allein bei Patient*innen mit metastasiertem duktalem Pankreasadenokarzinom in der Zweitlinienbehandlung nicht erreichte, wurden sowohl das progressionsfreie Überleben als auch die objektive Ansprechratesignifikant verbessert. Die insgesamt überschaubaren Effekte sind jedoch mit einer erhöhten Rate an Nebenwirkungen assoziiert.

C. De La Fouchardière, Medical Oncology Department, Institut Paoli-Calmettes, Marseille, Frankreich, E-Mail: delafouchardierec@ipc.unicancer.fr

DOI: 10.1200/jco.23.00795 ■

Gut. 2024;73(4):629–38

Revisiting the performance of cyst fluid carcinoembryonic antigen as a diagnostic marker for pancreatic mucinous cysts: A comprehensive 20-year institutional review

Kwan MC, Bishop Pitman M, Fernandez-del Castillo C, Zhang ML

Die diagnostische Wertigkeit des karzinoembryonalen Antigens in der Zystenflüssigkeit als diagnostischer Marker für muzinöse Pankreaszysten: Auswertung eines Zentrums über 20 Jahre

Ein erhöhtes karzinoembryonales Antigen (CEA) in der Pankreaszystenflüssigkeit wird als diagnostisches Kriterium für die Klassifizierung von muzinösen Zysten verwendet. In dieser Arbeit wurden die ursprünglichen Daten, bei denen ein CEA-Wert von ≥ 192 ng/ml als Grenze festgelegt wurde, mit zusätzlichen über einen Zeitraum von über 20 Jahren gewonnenen Befunden zusammengefasst und die diagnostische Wertigkeit der CEA-Bestimmung zur Differenzierung von muzinösen und nicht-muzinösen Pankreaszysten neu bewertet. Es wurden 1169 Pankreaszysten zwischen 1999 und 2021 untersucht und die CEA-Konzentrationen bestimmt. In 394 Fällen erfolgte eine histologische Bestätigung als diagnostischer Goldstandard. Zusätzlich wiesen 237 Zysten ohne histologische Bestätigung in molekularen Tests Mutationen für KRAS, GNAS oder RNF43 auf und wurden mit den histologisch bestätigten Zysten für eine separate Analyse zu einer Gesamtkohorte von 631 Zysten zusammengefasst. Die mediane CEA-Konzentration war bei muzinösen Zysten (323,9 ng/ml, $n = 314$) signifikant höher als bei nicht-muzinösen Zysten (204,6 ng/ml, $n = 80$; $p < 0,001$). Eine Auswertung mittels „Receiver-Operating-Characteristic-Curve“ ergab einen optimalen CEA-Grenzwert von 20 ng/ml (Fläche unter der Kurve: 80%), wenngleich die Spezifität geringer als gewünscht war (Sensitivität 89%, Spezifität 64%). Bei dem zuvor festgelegten Schwellenwert von 192 ng/ml lagen die Sensitivität und Spezifität bei 56% bzw. 78%. Um wie ursprünglich gefordert eine Spezifität von 85% zu erreichen, war ein CEA-Schwellenwert von 250 ng/ml erforderlich; die 13 falsch positiven Fälle bei diesem Schwellenwert umfassten 4 gutartige einfache Zysten, 2 squamoide Zysten, 1 seröses Zystadenom, 1 lymphoepitheliale Zyste und 5 eher seltene Entitäten. Alle Ergebnisse blieben in der Gesamtkohorte ähnlich, wenn zusätzlich die Fälle mit KRAS/GNAS/RNF43-Mutationen einbezogen wurden.

Die Konzentration des karzinoembryonalen Antigens (CEA) in der Zystenflüssigkeit ist nach wie vor ein nützlicher Test für die Diagnose muzinöser Pankreaszysten, scheint aber nicht so spezifisch zu sein wie früher angenommen. Anhand der hier berichteten Ergebnisse kann ein höherer CEA-Grenzwert von 250 ng/ml zur Aufrechterhaltung der Spezifität für die Unterscheidung zwischen muzinösen und nicht-muzinösen Zysten in Betracht gezogen werden.

M.L. Zhang, Department of Pathology, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA, E-Mail: mlzhang@mgh.harvard.edu

DOI: 10.1136/gutjnl-2023-331138 ■



WISSEN BEWEGT

Falk Foundation – Wissenschaftlicher Dialog für therapeutischen Fortschritt

Als wissenschaftlich unabhängige Institution verstehen wir die Vermittlung von Wissen im Bereich der Verdauungs- und Stoffwechselmedizin als unsere zentrale Aufgabe. So fördern wir den wissenschaftlichen Austausch und die interdisziplinäre Zusammenarbeit auf nationaler und internationaler Ebene bei Veranstaltungen, Kongressen und Symposien. Wir stellen ein umfassendes, laufend aktualisiertes Medienangebot sowohl analog wie auch digital für Mediziner und Ärzte in der Praxis zur Verfügung. Ebenso ist uns die Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses ein großes Anliegen, hierfür stiften wir zahlreiche Wissenschaftspreise.

Wir wollen Wissen bewegen: innovativ, initiativ, interaktiv.

Gemeinsam mehr wissen. Gemeinsam mehr bewegen.

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



LEBER UND GALLENWEGE

HBV

Gut. 2024;73(4):649–58

Non-linear association of baseline viral load with on-treatment hepatocellular carcinoma risk in chronic hepatitis B

Choi WM, Kim GA, Choi J, Choi GH, Lee YB, Sinn DH, Lim YS

Nicht-linearer Zusammenhang zwischen der Ausgangsviruslast und dem Risiko für ein hepatozelluläres Karzinom während der Behandlung bei chronischer Hepatitis B

Der Zusammenhang zwischen den Hepatitis-B-Virus(HBV)-DNA-Spiegeln im Serum vor der Behandlung und dem Risiko eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) während der Behandlung bleibt bei Patient*innen mit chronischer Hepatitis B (CHB) umstritten. Ziel dieser Studie war es, den Zusammenhang zwischen der HBV-Viruslast zu Studienbeginn und dem HCC-Risiko während der Behandlung bei CHB-Patient*innen ohne Zirrhose zu untersuchen. Anhand einer multizentrischen historischen Kohortenstudie mit 4693 Hepatitis-B-e-Antigen (HBeAg)-negativen und HBeAg-positiven erwachsenen CHB-Patient*innen ohne Zirrhose, die eine antivirale Behandlung begonnen hatten, wurde das HCC-Risiko anhand der HBV-Viruslast zu Studienbeginn als kategoriale Variable geschätzt. Während einer medianen antiviralen Behandlung von 7,6 Jahren entwickelten 193 Patient*innen ein HCC (0,53 pro 100 Personenjahre). Der HBV-DNA-Ausgangswert war in einem nicht-linearen, parabolischen Muster unabhängig mit dem HCC-Risiko während der Behandlung verbunden. Patient*innen mit moderater Ausgangsviruslast (5,00–7,99 log₁₀ IU/ml) wiesen das höchste HCC-Risiko auf (Hazard-Ratio [HR] = 2,60; p < 0,001), gefolgt von Patient*innen mit niedriger Viruslast (3,30–4,99 log₁₀ IU/ml; HR = 1,66; p = 0,11). Patient*innen mit hoher Viruslast (≥ 8,00 log₁₀ IU/ml) wiesen das geringste HCC-Risiko auf. Insbesondere Patient*innen mit HBV-DNA-Ausgangswerten von 6,00–6,99 log₁₀ IU/ml hatten das höchste HCC-Risiko während der Behandlung (HR = 3,36; p < 0,001) im Vergleich zu Patient*innen mit HBV-DNA-Ausgangswerten von ≥ 8,00 log₁₀ IU/ml. Diese Befunde waren bei HBeAg-positiven Patient*innen, jüngeren Patient*innen oder solchen mit weniger fortgeschrittener Leberfibrose stärker ausgeprägt.

Patient*innen mit einer moderaten Ausgangsviruslast, insbesondere etwa 6 log₁₀ IU/ml, zeigten trotz langfristiger antiviraler Behandlung das höchste Risiko eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) während der Behandlung. Um das HCC-Risiko bei erwachsenen

Patient*innen mit chronischer Hepatitis B ohne Leberzirrhose zu minimieren, sollte ein frühzeitiger Beginn einer antiviralen Behandlung in Betracht gezogen werden, die auf die Viruslast zugeschnitten ist.

Y.-S. Lim, Department of Gastroenterology, Liver Center, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Südkorea, E-Mail: limys@amc.seoul.kr

DOI: 10.1136/gutjnl-2023-330225 ■

J Hepatol. 2024;80(4):553–63

Long-term use of tenofovir disoproxil fumarate increases fracture risk in elderly patients with chronic hepatitis B

Yip TCF, Lai JCT, Yam TF, Tse YK, Hui VWK, Lai MSM, Chan HLY, Wong VWS, Wong GLH

Die Langzeitanwendung von Tenofovir-disoproxilfumarat erhöht das Frakturrisiko bei älteren Patient*innen mit chronischer Hepatitis B

Die Verwendung von Tenofovirdisoproxilfumarat (TDF) ist mit einer Verringerung der Knochenmineraldichte und einem Anstieg der Biomarker des Knochenstoffwechsels verbunden. Allerdings sind die Daten zu klinischen Knochenbrüchen nach wie vor begrenzt. In dieser Studie wurde der Einfluss von TDF im Vergleich zu Entecavir auf das Frakturrisiko bei älteren Patient*innen mit chronischer Hepatitis B (CHB) untersucht. Patient*innen mit CHB im Alter von ≥ 60 Jahren, die zwischen Januar 2008 und Dezember 2022 Entecavir oder TDF erhielten, wurden mithilfe einer landesweiten Datenbank in Hongkong identifiziert. Das Risiko eines Knochenbruchs bei mit Entecavir oder TDF behandelten Patient*innen vor und nach dem 24. Monat wurde mittels Propensity-Score-Matching verglichen. Insgesamt wurden 41.531 Patient*innen mit CHB (Durchschnittsalter 69,8 ± 7,8 Jahre, 61,6% männlich), die Entecavir (n = 39.897 [96,1%]) oder TDF (n = 1634 [3,9%]) erhielten, analysiert. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 25,3 (9,1–58,5) Monaten kam es bei 1733 (4,2%) Patient*innen zu einer Fraktur. Bei Patient*innen mit einer Fraktur war die Wahrscheinlichkeit höher, dass sie an Diabetes, Bluthochdruck, Herzinsuffizienz, rheumatoider Arthritis oder Osteoporose litten und eine Frakturanamnese hatten. Im Vergleich zu den mit Entecavir behandelten Propensity-Score-gematchten Vergleichspatient*innen war das Risiko von Frakturen bei mit TDF behandelten Patient*innen in den ersten 24 Monaten vergleichbar (gewichtete Subdistributions-Hazard-Ratio [sHR] = 0,99, 95% Konfidenzintervall [CI]: 0,56–1,73, p = 0,960), stieg aber nach 24 Monaten an (gewichtete sHR = 1,80, 95% CI: 1,11–2,93, p = 0,019). Die kumulative Inzidenz (95% CI) von Frakturen nach 24, 60 und 96 Monaten bei mit TDF bzw. mit Entecavir behandelten Patient*innen betrug 2,3% (1,6–3,4%) gegenüber 2,6% (1,9–3,5%), 6,4% (5,0–8,2%) gegenüber 4,7% (3,8–6,0%) sowie 10,2% (8,3–12,6%) gegenüber 6,8% (5,4–8,5%).

Bei älteren Patient*innen mit chronischer Hepatitis B erhöhte sich das Frakturrisiko bei einer Behandlung mit Tenofovirdisoproxilfumarat über einen Zeitraum von ≥ 24 Monaten. Die Auswahl von Nukleos(t)id-

Analoga sollte individuell auf der Grundlage von Alter und Komorbiditäten erfolgen.

G.L.-H. Wong, Department of Medicine and Therapeutics, 9/F Prince of Wales Hospital, Shatin, Hongkong, E-Mail: wonglaihung@cuhk.edu.hk

DOI: 10.1016/j.jhep.2023.12.001 ■

HDV

Hepatology. 2024;79(5):1129–40

Association of hepatitis delta virus with liver morbidity and mortality: A systematic literature review and meta-analysis

Gish RG, Wong RJ, Di Tanna GL, Kaushik A, Kim C, Smith NJ, Kennedy PTF

Assoziation von Hepatitis-Delta-Virus mit Lebermorbidity und -mortality: eine systematische Literaturrecherche und Metaanalyse

Studien deuten darauf hin, dass Patient*innen mit chronischer Hepatitis B, die mit dem Hepatitis-Delta-Virus (HDV) entweder ko- oder superinfiziert sind, einen aggressiveren Verlauf der Lebererkrankung aufweisen. Diese systematische Literaturrecherche und Metaanalyse untersuchte, ob der HDV-RNA-Status mit einem erhöhten Risiko für fortgeschrittene Lebererkrankungen bei Patient*innen assoziiert ist, die HBsAg- und HDV-Antikörper-positiv sind. Insgesamt wurden 12 Publikationen einbezogen. Für die Analyse wurden die relativen Progressionsraten bis zum Ereignis einer fortgeschrittenen Lebererkrankung für HDV-RNA-positiv im Vergleich zu HDV-RNA-negativ extrahiert. Die gemeldeten Odds-Ratios (ORs) und Hazard-Ratios (HRs) mit 95%-Konfidenzintervall (CI) wurden unter Verwendung der Hartung-Knapp-Sidik-Jonkman-Methode für Random-Effects-Modelle zusammengefasst. Das Vorhandensein von HDV-RNA war mit einem erhöhten Risiko einer fortgeschrittenen Lebererkrankung verbunden (zufälliger Effekt [95% CI]: Risikoverhältnis [RR] = 1,48 [0,93–2,33]; HR = 2,62 [1,55–4,44]). Im Vergleich zu Patient*innen mit dem Status HDV-RNA-negativ war der Status HDV-RNA-positiv mit einem signifikant höheren Risiko des Fortschreitens zu einer kompensierten Zirrhose (RR = 1,74 [1,24–2,45]), einer dekompenzierten Zirrhose (HR = 3,82 [1,60–9,10]), einem hepatozellulären Karzinom (HCC) (HR = 2,97 [1,87–4,70]), einer Lebertransplantation (HR = 7,07 [1,61–30,99]) und leberbedingter Mortalität (HR = 3,78 [2,18–6,56]) assoziiert.

Patient*innen mit nachweisbarer Hepatitis-Delta-Virus(HDV)-RNA haben ein deutlich höheres Risiko für das Fortschreiten der Lebererkrankung als Patient*innen mit negativer HDV-RNA. Diese Ergebnisse unterstreichen die Notwendigkeit eines verbesserten HDV-Screenings und einer Verknüpfung mit der Behandlung, um das Risiko der leberbedingten Morbidity und Mortalität zu verringern.

C. Kim, Gilead Sciences Inc., Global Value and Access, Foster City, CA, USA, E-Mail: chong.kim9@gilead.com oder

P.T.F. Kennedy, Barts Liver Centre, Blizard Institute, Barts and the London School of Medicine and Dentistry, Queen Mary University of London, London, Großbritannien, E-Mail: p.kennedy@qmul.ac.uk

DOI: 10.1097/hep.0000000000000642 ■

MASH/MASLD

Gut. 2024;73(5):825–34

Serum ferritin levels can predict long-term outcomes in patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease

Armandi A, Sanavia T, Younes R, Caviglia GP, Rosso C, Govaere O, Liguori A, Francione P, Gallego-Durán R, Ampuero J, Pennisi G, Aller R, Tiniakos D, Burt A, David E, Vecchio F, Maggioni M, Cabibi D, McLeod D, Pareja MJ, Zaki MYW, Grieco A, Stål P, Kechagias S, Fracanzani AL, Valenti L, Miele L, Fariselli P, Eslam M, Petta S, Hagström H, George J, Schattenberg JM, Romero-Gómez M, Anstee QM, Bugianesi E

Serumferritinspiegel können den langfristigen Verlauf bei Patient*innen mit metabolischer Dysfunktion-assoziiertes steatotischer Lebererkrankung vorhersagen

Eine Hyperferritinämie ist mit dem Schweregrad der Leberfibrose bei Patient*innen mit metabolischer Dysfunktion-assoziiertes steatotischer Lebererkrankung (MASLD) verbunden, die Langzeitauswirkungen wurden jedoch bisher nicht gründlich untersucht. Diese Studie analysierte die Rolle von Serumferritin bei der Vorhersage langfristiger Folgen oder des Todes. Hierzu wurde die Assoziation zwischen dem Serumferritin zu Beginn und den Langzeitereignissen in einer multizentrischen Kohorte von 1342 Patient*innen analysiert. 4 Überlebensmodelle, die Ferritin mit Confoundern oder nicht-invasiven Bewertungssystemen berücksichtigten, wurden mit einem wiederholten 5-fachen Kreuzvalidierungsschema angewendet. Die Vorhersageleistung wurde anhand des Harrell-C-Index und seiner Verbesserung durch Einbeziehung von Ferritin als Kovariate bewertet. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 96 Monate. Leberbedingte Ereignisse traten bei 7,7%, ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) bei 1,9%, kardiovaskuläre Ereignisse bei 10,9% und extrahepatische Krebserkrankungen bei 8,3% auf. Die Gesamtmortalität lag bei 5,8%. Eine Hyperferritinämie war mit einem um 50% erhöhten Risiko für leberbedingte Ereignisse und einem um 27% höheren Risiko für die Gesamtmortalität verbunden. Ein schrittweiser Anstieg der Ferritin-Ausgangsschwellenwerte war mit einem statistischen Anstieg des C-Index verbunden, der zwischen 0,02 (lasso-penalisierte Cox-Regression) und 0,03 (ridge-penalisierte Cox-Regression) lag. Das Risiko, leberbedingte Ereignisse zu erleiden, stieg hauptsächlich ab einem Schwellenwert von 215,5 µg/l (mediane Hazard-Ratio [HR] = 1,71 und C-Index = 0,71) und das Gesamtmortalitätsrisiko ab einem Schwellenwert von 272 µg/l (mediane HR = 1,49 und C-Index = 0,70). Die Einbeziehung von Serumferritin-Schwellenwerten (215,5 µg/l und 272 µg/l) in die Vorhersagemodelle erhöhte die Leistung des Fibrose-4- und des Fibrose-Scores für nicht-alkoho-

lische Fettlebererkrankungen bei der longitudinalen Risikobewertung von leberbezogenen Ereignissen (C-Indizes > 0,71) und der Gesamtmortalität (C-Indizes > 0,65).

Diese Studie unterstützt die potenzielle Verwendung von Serumferritinwerten zur Vorhersage der Langzeitprognose von Patient*innen mit metabolischer Dysfunktion-assoziiierter steatotischer Lebererkrankung.

A. Armandi, Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medical Sciences, University of Turin, Turin, Italien, E-Mail: angelo.armandi@unito.it

DOI: 10.1136/gutjnl-2023-330815 ■

J Hepatol. 2024;80(5):694-701

Clinical profiles and mortality rates are similar for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and non-alcoholic fatty liver disease

Younossi ZM, Paik JM, Stepanova M, Ong J, Alqahtani S, Henry L

Klinische Profile und Mortalitätsraten sind bei metabolischer Dysfunktion-assoziiierter steatotischer Lebererkrankung und nicht-alkoholischer Fettlebererkrankung ähnlich

Vor Kurzem hat der Begriff „metabolische Dysfunktion-assoziierte steatotische Lebererkrankung“ (MASLD) den Begriff „nicht-alkoholische Fettlebererkrankung“ (NAFLD) ersetzt. Es bestehen weiterhin Bedenken hinsichtlich der Frage, ob die im Rahmen der NAFLD-Definition generierten Daten für die MASLD verwendet werden können. Diese Studie verglich das klinische Profil und die Verläufe von NAFLD mit MASLD anhand von Daten aus der Tertiärversorgung und der Bevölkerung. Vergleichsdaten wurden aus der NAFLD-Datenbank der Autor*innen und der National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) bezogen. Klinische Profile und nicht-invasive Tests (erweiterter Leberfibrose-Score [enhanced liver fibrosis score, ELF], Fibrose-4-Index [FIB-4] und vibrationsgesteuerte transiente Elastografie) wurden verglichen. Die Mortalitätsdaten wurden dem NHANES-National Death Index entnommen. Die Gesamtmortalität wurde durch Cox-proportionale Hazards-Regressionsmodelle und die ursachenspezifische Mortalität durch eine konkurrierende Risikoanalyse bewertet. In der NAFLD-Datenbank befanden sich 6429 Patient*innen (Alter 54 ± 12 Jahre, 42% männlich, Body Mass Index [BMI] 35,4 ± 8,3, Taillenumfang 112 ± 17 cm, 52% Typ-2-Diabetes). Die durchschnittlichen Werte für ELF, FIB-4 und Lebersteifigkeit betrugen 9,6 ± 1,2, 1,69 ± 1,24 bzw. 14,0 ± 11,8 kPa; 99% erfüllten die MASLD-Kriterien; 95% erreichten die MASLD-Kriterien nur anhand des BMI. Die Vorhersagegenauigkeit von ELF und FIB-4 war bei MASLD und NAFLD identisch. Es wurden zudem 12.519 infrage kommende Teilnehmer*innen aus der NHANES-Studie eingeschlossen (Alter 43,00 Jahre, 47,38% männlich, 22,70% adipös, 7,28% Typ-2-Diabetes, 82,51% ≥ 1 kardiometabolisches Kriterium). In der NHANES-Studienpopulation gab es eine hervorragende Übereinstimmung zwischen MASLD- und NAFLD-Diagnosen: Cohen's Kappa-Koeffizient: 0,968 (95% Konfidenzintervall: 0,962-0,973),

wobei 5,29% der NAFLD-Fälle die MASLD-Kriterien nicht erfüllten. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 22,83 Jahren gab es keine Unterschiede in der Mortalität zwischen MASLD- und NAFLD-Diagnosen (p-Werte ≥ 0,05).

Die metabolische Dysfunktion-assoziierte steatotische Lebererkrankung (MASLD) und die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) sind ähnlich, außer dass Personen mit MASLD älter zu sein scheinen und ein etwas höheres Mortalitätsrisiko aufweisen, was wahrscheinlich auf kardiometabolische Risikofaktoren zurückzuführen ist. Klinische Profile und Schwellenwerte für nicht-invasive Tests waren ebenfalls identisch. Diese Daten belegen, dass die Terminologien NAFLD und MASLD austauschbar verwendet werden können. Für den kleinen Anteil der Patient*innen mit NAFLD, die die MASLD-Kriterien nicht erfüllen, sind weitere Überlegungen erforderlich.

Z.M. Younossi, The Global NASH Council, Center for Outcomes Research in Liver Diseases, Washington, DC, USA, E-Mail: zobair.younossi@clidq.org

DOI: 10.1016/j.jhep.2024.01.014 ■

J Hepatol. 2024;80(5):684-93

Randomized trial of anakinra plus zinc vs. prednisone for severe alcohol-associated hepatitis

Gawrieh S, Dasarathy S, Tu W, Kamath PS, Chalasani NP, McClain CJ, Bataller R, Szabo G, Tang Q, Radaeva S, Barton B, Nagy LE, Shah VH, Sanyal AJ, Mitchell MC; AlcHepNet Investigators

Randomisierte Studie zu Anakinra plus Zink versus Prednison bei schwerer Alkohol-assoziiierter Hepatitis

Die schwere Alkohol-assoziierte Hepatitis (SAH) ist mit einer hohen 90-Tage-Mortalität verbunden. Eine 28-tägige Glukokortikoidtherapie verbessert das 30-Tage-Überleben, nicht jedoch das 90-Tage-Überleben. In dieser Studie wurden die Wirksamkeit und die Sicherheit einer Kombination aus Anakinra, einem Interleukin-1-Antagonisten, plus Zink (A+Z) im Vergleich zu Prednison anhand des Tag-7-Lille-Scores als Abbruchregel (siehe unten) bei Patient*innen mit SAH bewertet. In dieser doppelblinden, randomisierten Phase-IIb-Studie mit Erwachsenen mit SAH und einem Model-for-End-stage-Liver-Disease (MELD)-Score von 20-35 wurden die Teilnehmer*innen randomisiert und erhielten entweder täglich 100 mg Anakinra subkutan über 14 Tage plus täglich 220 mg Zinksulfat oral (plus Prednison-Placebo) über 90 Tage oder täglich 40 mg Prednison oral (plus A+Z-Placebo) für 30 Tage. Prednison oder Prednison-Placebo wurden abgesetzt, wenn der Lille-Score an Tag 7 > 0,45 betrug. Alle Studienmedikamente wurden aufgrund einer unkontrollierten Infektion oder eines Anstiegs des MELD-Scores um ≥ 5 Punkte abgesetzt. Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben nach 90 Tagen. 73 Teilnehmer*innen wurden randomisiert der Gruppe mit Prednison und 74 der Gruppe mit A+Z zugeteilt. Die Studie wurde vorzeitig abgebrochen, nachdem eine vorab festgelegte Zwischenanalyse zeigte, dass Prednison mit einem höheren 90-Tage-Gesamtüberleben (90% vs. 70%; Hazard-Ratio [HR] für Tod = 0,34, 95% Konfidenzintervall [CI]:

0,14–0,83, $p = 0,018$) und einem höheren transplantationsfreien Überleben (88% vs. 64%; HR für Transplantation oder Tod = 0,30, 95% CI: 0,13–0,69, $p = 0,004$) als A+Z assoziiert war. Akute Nierenschäden traten bei A+Z (45%) häufiger auf als bei Prednison (22%) ($p = 0,001$), die Raten an Infektionen waren aber ähnlich (31% bei A+Z vs. 27% bei Prednison, $p = 0,389$).

Patient*innen mit schwerer Alkohol-assoziiertes Hepatitis, die mit Prednison unter Verwendung des Tag-7-Lille-Scores als Stoppregel behandelt wurden, hatten ein signifikant höheres Gesamtüberleben und ein signifikant höheres transplantationsfreies 90-Tage-Überleben sowie eine geringere Inzidenz akuter Nierenschäden als Teilnehmer*innen, die mit dem Interleukin-1-Antagonisten Anakinra plus Zink behandelt wurden.

M.C. Mitchell, Division of Digestive and Liver Diseases, U.T. Southwestern Medical Center, Dallas, TX, USA, E-Mail: mack.mitchell@utsouthwestern.edu

DOI: 10.1016/j.jhep.2024.01.031 ■

Clin Gastroenterol Hepatol. 2024;22(4):768–77.e8

Alcoholic foamy degeneration, an entity resembling alcohol-associated hepatitis: Diagnosis, prognosis, and molecular profiling

Gratacós-Ginès J, Avitabile E, Montironi C, Guillamon-Thiery A, Hernández-Évole H, Moreta MJ, Blaya D, Ariño S, Rubio AB, Pérez-Guasch M, Cervera M, Carol M, Fabrellas N, Soria A, Juanola A, Graupera I, Sancho-Bru P, Díaz A, Coll M, Bataller R, Ginès P, Pose E

Alkoholische schaumige Degeneration, eine Entität, die einer Alkohol-assoziierten Hepatitis ähnelt: Diagnose, Prognose und molekulare Profilierung

Die alkoholische Schaumdegeneration (alcoholic foam degeneration, AFD) ist eine Erkrankung mit einem ähnlichen klinischen Erscheinungsbild wie die Alkohol-assoziierte Hepatitis (AH), jedoch mit einem spezifischen histologischen Muster. Informationen zur Prävalenz und zur Prognose der AFD sind rar und es gibt keine Instrumente für eine nicht-invasive Diagnose. Eine Kohorte von Patient*innen, die wegen klinischem Verdacht auf AH in die Klinik von Barcelona eingeliefert wurden und sich einer Leberbiopsie unterzogen, wurde etabliert. Die Patient*innen wurden je nach Histologie als AFD, AH oder als andere Erkrankung klassifiziert. Klinische Merkmale, Histologie und genetische Expression von Leberbiopsien wurden analysiert. Die Kriterien des National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA) sowie Laborparameter wurden für die Differenzialdiagnostik untersucht. Von 230 Patient*innen mit Verdacht auf AH erfüllten 18 (8%) die histologischen Kriterien für AFD, 184 (80%) hatten eine eindeutige AH und 28 (12%) hatten andere Befunde. Bei Patient*innen mit AFD war eine massive Steatose häufiger und das Fibroestadium war niedriger. AFD war durch eine Herunterregulierung der Leberfibrose- und der Entzündungsgene und eine Hochregulierung des Lipidstoffwechsels und der Gene für die Mitochondrienfunktion gekennzeichnet. Patient*innen mit AFD hatten ein deutlich besseres Langzeitüberleben (100% vs. 57% bei AFD

vs. AH; $p = 0,002$), obwohl sie keine Kortikosteroidbehandlung erhielten, selbst in einer an den Model-for-End-stage-Liver-Disease(MELD)-Score angepassten Sensitivitätsanalyse. Die Serumtriglyceridspiegel wiesen eine Fläche unter der Receiver-Operating Charakteristik von 0,886 (95% Konfidenzintervall: 0,807–0,964) für die Diagnose einer AFD auf, wohingegen die Kriterien des NIAAA schlecht abschnitten. Für die Differenzialdiagnose wird ein 1-stufiger Algorithmus vorgeschlagen, der Triglyceridwerte von 225 mg/dl (Sensitivität 0,77, Spezifität 0,90, Youden-Index 0,67) verwendet.

Eine alkoholische Schaumdegeneration (alcoholic foamy degeneration, AFD) im Zusammenhang mit dem Verdacht auf eine Alkohol-assoziierte Hepatitis ist keine Seltenheit. Eine Differenzialdiagnose ist wichtig, da sich Prognose und Behandlung stark unterscheiden. Triglyceridwerte identifizieren die meisten Patient*innen mit AFD erfolgreich und können bei der Entscheidungsfindung hilfreich sein.

E. Pose, Liver Unit, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, Spanien, E-Mail: epose@clinic.cat

DOI: 10.1016/j.jhep.2023.11.031 ■

J Gastroenterol Hepatol. 2024;39(3):560–7

Analyzing the utility of renal replacement therapy to manage hepatorenal syndrome in alcoholic hepatitis without liver transplantation: A nationwide analysis

Farooq U, Tarar ZI, El Alayli A, Kamal F, Niu C, Qureshi K

Analyse des Nutzens einer Nierenersatztherapie zur Behandlung des hepatorenalen Syndroms bei Alkohol-assoziiertes Hepatitis ohne Lebertransplantation: eine landesweite Analyse

Das hepatorenale Syndrom (HRS) verkompliziert häufig eine Alkohol-assoziierte Hepatitis (AH) und weist auf eine schlechte Überlebensrate in dieser Population hin. Die verfügbare Literatur zeigt gemischte Vorteile einer Nierenersatztherapie (renal replacement therapy, RRT) bei HRS, das auf eine medizinische Behandlung nicht anspricht. Daher wurde in dieser Studie versucht, den Einsatz von RRT bei AH und die klinischen Ergebnisse auf nationaler Ebene zu bewerten. Mithilfe der Codes der International Classification of Diseases, Tenth Revision (ICD-10) wurden erwachsene Patient*innen mit AH und gleichzeitiger HRS-Diagnose aus der National Readmission Database 2016 bis 2019 identifiziert. Mortalität, Morbidität und Ressourcennutzung wurden verglichen. Mithilfe des exakten Fisher-Tests wurden die Anteile verglichen und angepasste p -Werte basierend auf einer multivariaten Regressionsanalyse berechnet. Die Analysen wurden mit Stata, Version 14.2, durchgeführt, wobei ein 2-seitiges $p < 0,05$ als statistisch signifikant angesehen wurde. Insgesamt wurden 73.203 Patient*innen mit AH in die Analyse einbezogen (Durchschnittsalter 46,2 Jahre). Bei insgesamt 3620 Personen wurde eine HRS-Diagnose gestellt (5%), von denen 14,7% ($n = 532$) eine RRT erhielten. HRS-Patient*innen, die eine RRT erhielten, hatten eine höhere Mortalitätsrate als diejenigen, die keine RRT erhielten (angepasste Odds-Ratio [aOR] = 1,8, 95% Konfidenzintervall [CI]: 1,3–2,6; $p = 0,01$), zusammen mit einer

höheren Ressourcenauslastung. Nur bei Patient*innen mit HRS, die sich einer Lebertransplantation unterzogen, kam es zu einer Reduktion der Mortalität (24,4% bei denen, die keine RRT erhielten, und 36,5% bei denen, die eine RRT erhielten).

Die Nierenersatztherapie (renal replacement therapy, RRT) ist mit einer höheren Mortalität und Morbidität verbunden, wenn sie Patient*innen mit Alkohol-assoziiertes Hepatitis (AH) und hepatorenalem Syndrom (HRS) angeboten wird, die sich keiner Lebertransplantation unterziehen. Basierend auf den Ergebnissen dieser Arbeit sollte die Indikation zur RRT bei AH-Patient*innen mit HRS sorgfältig abgewogen werden.

K. Qureshi, Division of Gastroenterology and Hepatology, Saint Louis University, St. Louis, MO, USA, E-Mail: kamran.qureshi@health.slu.edu

DOI: 10.1111/jgh.16388 ■

AIH/PBC/PSC

J Hepatol. 2024;80(4):576–85

An open-label randomised-controlled trial of azathioprine vs. mycophenolate mofetil for the induction of remission in treatment-naive autoimmune hepatitis

Snijders RJALM, Stoelinga AEC, Gevers TJG, Pape S, Biewenga M, Tushuizen ME, Verdonk RC, de Jonge HJM, Vrolijk JM, Bakker SF, Vanwolleghe T, de Boer YS, Baven Pronk MAMC, Beuers U, van der Meer AJ, van Gerven NMF, Sijsma MGM, van Eijck BC, van IJzendoorn MC, van Herwaarden M, van den Brand FF, Korkmaz KS, van den Berg AP, Guichelaar MMJ, Levens AD, van Hoek B, Drenth JPH; Dutch Autoimmune Hepatitis Working Group

Eine offene, randomisierte, kontrollierte Studie mit Azathioprin versus Mycophenolat-Mofetil zur Induktion einer Remission bei therapienaiver Autoimmunhepatitis

Patient*innen mit Autoimmunhepatitis (AIH) benötigen fast ausnahmslos eine lebenslange immunsuppressive Behandlung. Es bestehen ernsthafte Bedenken hinsichtlich der Wirksamkeit und Verträglichkeit der aktuellen Standardkombinationstherapie aus Prednisolon und Azathioprin. Als alternative Option hat sich Mycophenolat-Mofetil (MMF) herausgestellt. Ziel dieser Studie war es, MMF mit Azathioprin als Induktionstherapie für die AIH zu vergleichen. In dieser 24-wöchigen, prospektiven, randomisierten, offenen, multizentrischen Überlegenheitsstudie erhielten 70 Patient*innen mit therapienaiver AIH entweder MMF oder Azathioprin, beide in Kombination mit Prednisolon. Der primäre Endpunkt war die biochemische Remission, definiert als Normalisierung der Serumspiegel von Alaninaminotransferase und Immunglobulin G nach 24-wöchiger Behandlung. Zu den sekundären Endpunkten gehörten Sicherheit und Verträglichkeit. 70 Patient*innen (durchschnittlich 57,9 Jahre alt [Standardabweichung 14,0]; 72,9% weiblich) wurden in die MMF-plus-Prednisolon-Gruppe (n = 39) oder die Azathioprin-plus-Prednisolon-Gruppe (n = 31) randomisiert. Der primäre Endpunkt wurde bei 56,4% der Patient*innen in der MMF-Gruppe bzw. bei 29,0%

der Patient*innen in der Azathioprin-Gruppe erreicht (Unterschied 27,4 Prozentpunkte; 95% Konfidenzintervall: 4,0–46,7; p = 0,022). Die MMF-Gruppe zeigte nach 6 Monaten höhere vollständige biochemische Ansprechraten (72,2% vs. 32,3%; p = 0,004). Bei Patient*innen, die MMF erhielten, traten keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden jedoch bei 4 Patient*innen berichtet, die Azathioprin erhielten (12,9%; p = 0,034). Zwei Patient*innen in der MMF-Gruppe (5,1%) und 8 Patient*innen in der Azathioprin-Gruppe (25,8%) brachen die Behandlung aufgrund unerwünschter Ereignisse oder schwerwiegender unerwünschter Ereignisse ab (p = 0,018).

Bei Patient*innen mit therapienaiver Autoimmunhepatitis führte Mycophenolat-Mofetil (MMF) mit Prednisolon nach 24 Wochen zu einer signifikant höheren Rate biochemischer Remission im Vergleich zu Azathioprin in Kombination mit Prednisolon. Die Anwendung von Azathioprin war mit mehr (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen verbunden, die zum Abbruch der Behandlung führten, was auf eine bessere Verträglichkeit von MMF schließen lässt.

J.P.H. Drenth, Department of Gastroenterology and Hepatology, Amsterdam UMC, Amsterdam, Niederlande, E-Mail: joostphdrenth@cs.com

DOI: 10.1016/j.jhep.2023.11.032 ■

Eur J Gastroenterol Hepatol. 2024;36(6):742–9

Long-term outcomes of patients with autoimmune hepatitis-induced cirrhosis after immunosuppressive treatment

Hatoum S, Rockey DC

Langzeitergebnisse von Patient*innen mit einer durch Autoimmunhepatitis verursachten Zirrhose nach immunsuppressiver Behandlung

Die Autoimmunhepatitis (AIH) ist eine immunvermittelte Lebererkrankung, die zu Leberentzündung und anschließender Fibrose führt. Ziel dieser Arbeit war es, den natürlichen Verlauf der AIH bei Patient*innen zu untersuchen, die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung an einer Leberzirrhose litten. Hierzu wurden aufeinanderfolgende Patient*innen mit AIH (basierend auf den überarbeiteten Kriterien der International Autoimmune Hepatitis Group) und Zirrhose, die zwischen 2012 und 2018 eine Langzeitnachbeobachtung hatten, analysiert. Zur Bestimmung der klinischen und biochemischen Verläufe wurden für alle Patient*innen vollständige klinische Daten, einschließlich Längsschnittdaten, erhoben. Dekompensierende Ereignisse wurden als Komplikationen einer portalen Hypertonie definiert. 34 Patient*innen mit einer durch AIH verursachten Zirrhose (Alter 50 [17–81] Jahre; 71% Frauen) wurden durchschnittlich 8 Jahre nach der Diagnose beobachtet. 14 Patient*innen (41%) hatten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ein dekompensierendes Ereignis. Bei allen Patient*innen wurde mit der Behandlung begonnen und zu Beginn vorliegende dekompensierende Ereignisse verschwanden bei allen Patient*innen. Bei 26 Patient*innen (76%)

kam es zu einer Normalisierung der Transaminasen; in dieser Gruppe entwickelten 4 Patient*innen (15%) ein oder mehrere neue dekompensierende Ereignisse und 1 Patient*in (4%) starb. Von den 8 Patient*innen (24%), bei denen keine Normalisierung der Transaminasen beobachtet wurde, entwickelten 6 (75%) ein oder mehrere neue dekompensierende Ereignisse und 5 (62%) starben oder wurden einer Lebertransplantation unterzogen. Es bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Erreichen einer Normalisierung der Transaminasen und dem Schutz vor der Entwicklung eines dekompensierenden Ereignisses ($p = 0,003$) und einer Lebertransplantation oder dem Tod ($p = 0,001$).

Die meisten Patient*innen mit Autoimmunhepatitis und Zirrhose bei Diagnosestellung erreichten eine Normalisierung der Transaminasen durch die Behandlung und entwickelten selten weitere dekompensierende Ereignisse. Die Autorin und der Autor spekulieren daher, dass es bei einigen dieser Patient*innen zu einer Stabilisierung oder Umkehrung der portalen Hypertonie gekommen sein könnte.

D.C. Rockey, Digestive Disease Research Center, Medical University of South Carolina, Charleston, SC, USA, E-Mail: rockey@musc.edu

DOI: 10.1097/meg.0000000000002714 ■

Eur J Gastroenterol Hepatol. 2024;36(5):628-35

A new and simple score to predict adequate and deep response to ursodeoxycholic acid in patients with primary biliary cholangitis: The ALP-A score

Grossi Lopes Cançado G, Mota de Faria Gomes N, Alves Couto C, Cançado ELR, Terrabuio DRB, Alves Villela-Nogueira C, Harriz Braga M, Nardelli MJ, Costa Faria L, Gomes Oliveira EM, Rotman V, Oliveira MB, Muniz Carvalho Fernandes da Cunha S, Ferraz de Campos Mazo D, Sampaio Costa Mendes L, Pontes Ivantes CA, Codes L, Ferreira de Almeida e Borges V, de Lima Pace FH, Guimarães Pessôa M, Venturini Signorelli I, Perdomo Coral G, Lisboa Bittencourt P, Fucuta P, de Carvalho Filho RJ, Gomes Ferraz ML

Ein neuer und einfacher Score zur Vorhersage eines angemessenen und tiefen Ansprechens auf Ursodesoxycholsäure bei Patient*innen mit primär biliärer Cholangitis: der ALP-A-Score

Ursodesoxycholsäure (UDCA) ist die Standardbehandlung bei primär biliärer Cholangitis (PBC), aber ein erheblicher Teil der Patient*innen reagiert darauf nicht angemessen, was zu einem erhöhten Risiko unerwünschter Folgen führt. Ziel dieser Studie ist die Entwicklung eines neuen und unkomplizierten prädiktiven Scores zur Identifizierung von PBC-Patient*innen, bei denen eine vollständige Reaktion auf UDCA wahrscheinlich ist. Eine logistische Regressionsanalyse wurde unter Verwendung einer Ableitungskohorte von PBC-Patient*innen durchgeführt, um Baseline-Variablen zu identifizieren, die mit dem Ansprechen auf UDCA verbunden sind. Diese Analyse führte zur Entwicklung des ALP-A-Scores, der wie folgt berechnet wird: Alter bei Diagnose divi-

diert durch (alkalische Phosphatase [ALP] bei Diagnose/Obergrenze des Normalwerts). Die Genauigkeit des ALP-A-Scores wurde anhand der Fläche unter der Receiver-Operating-Charakteristik(ROC)-Kurve bewertet und mit einer großen externen Kohorte aus Brasilien validiert. Zusätzlich wurde die Korrelation zwischen dem ALP-A-Score und dem zuvor validierten UDCA-Response-Score (URS) bewertet. Der ALP-A-Score hatte eine gute Vorhersagekraft für eine ausreichende (Fläche unter der Kurve [area under the curve, AUC], 0,794; 95% Konfidenzintervall [CI]: 0,737-0,852) und eine tiefe (AUC, 0,76; 95% CI: 0,69-0,83) UDCA-Reaktion nach 1 Behandlungsjahr. Ein Cut-off-Score von 17 bzw. 23 Punkten wurde als optimaler Schwellenwert für die Unterscheidung von angemessenem und tiefem Ansprechen verglichen mit Non-Respondern ermittelt. Der ALP-A-Score zeigte eine Sensitivität von 73%, eine Spezifität von 71%, einen positiven Vorhersagewert von 65%, einen negativen Vorhersagewert von 78% und eine Gesamtgenauigkeit von 72% für die biochemische Reaktion. Der URS zeigte eine ähnliche Unterscheidungsfähigkeit (AUC, 0,798; 95% CI: 0,741-0,855).

Der ALP-A-Score ist vergleichbar mit dem Ursodesoxycholsäure(UDCA)-Response-Score, bietet jedoch den großen Vorteil der Einfachheit für den routinemäßigen klinischen Einsatz. Er könnte als wertvolles Instrument zur Identifizierung von Patient*innen mit primär biliärer Cholangitis dienen, die mit geringerer Wahrscheinlichkeit auf eine UDCA-Behandlung ansprechen, und erleichtert so die frühzeitige Erwägung alternativer Therapieansätze.

G. Grossi Lopes Cançado, Instituto Alfa de Gastroenterologia, Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, Minas Gerais, Brasilien, E-Mail: guilherme.cancado@ebserh.gov.br

DOI: 10.1097/meg.0000000000002744 ■

Zirrhose

J Hepatol. 2024;80(4):603-9

A new clinical and prognostic characterization of the patterns of decompensation of cirrhosis

Tonon M, D'Ambrosio R, Calvino V, Tosetti G, Barone A, Incicco S, Gambino C, Gagliardi R, Borghi M, Zeni N, Piano S, Lampertico P, Angeli P

Eine neue klinische und prognostische Charakterisierung bei Dekompensationsmuster der Zirrhose

Die prognostischen Auswirkungen einer akuten Dekompensation (AD), d.h. der Entwicklung von Komplikationen, die einen Krankenhausaufenthalt erfordern, wurden kürzlich untersucht. Komplikationen einer Zirrhose erfordern jedoch nicht unbedingt einen Krankenhausaufenthalt und können sich voranschreitend entwickeln, wie bei der kürzlich definierten nicht-akuten Dekompensation (NAD). Dennoch liegen keine Daten zur Inzidenz und prognostischen Auswirkung einer NAD vor. Ziel der Studie war es, die Inzidenz und die prognostischen Auswirkungen von NAD und AD bei ambulanten Patient*innen mit Leberzirrhose zu bewerten. Von Januar

2003 bis Juni 2021 wurden insgesamt 617 ambulante Patient*innen mit Zirrhose aus 2 italienischen Tertiärzentren (Padua und Mailand) eingeschlossen und prospektiv bis zum Ende der Studie, zum Tod oder zu einer Lebertransplantation beobachtet. Die während der Nachbeobachtung registrierten Komplikationen wurden als AD eingestuft, wenn sie einen Krankenhausaufenthalt erforderten, oder als NAD, wenn sie ambulant behandelt wurden. Während der Nachbeobachtung entwickelten 154 Patient*innen (25,0% aller Patient*innen) Komplikationen, 69 Patient*innen (44,8%) entwickelten eine NAD und 85 (55,2%) eine AD, während 29 Patient*innen mit NAD (42,0%) im weiteren Verlauf der Nachbeobachtung eine Episode mit einer AD entwickelten. Die 60-Monats-Überlebensrate war bei Patient*innen ohne Dekompensation signifikant höher als bei Patient*innen mit NAD oder AD. Bei der multivariablen Analyse erwies sich eine AD (Hazard-Ratio [HR] = 21,07; $p < 0,001$), eine NAD (HR = 7,13; $p < 0,001$), die ätiologische Heilung der Zirrhose (HR = 0,38; $p < 0,001$) und der Model-for-End-stage-Liver-Disease(MELD)-Score (HR = 1,12; $p = 0,003$) als unabhängige Prädiktoren für die Mortalität.

Die erste Dekompensation ist bei fast 50% der ambulanten Patient*innen nicht akut und kann ambulant behandelt werden. Dennoch sind solche Ereignisse im Vergleich zu keiner Dekompensation mit einer verringerten Überlebensrate verbunden. Patient*innen, die eine nicht-akute Dekompensation entwickeln, müssen mit äußerster Sorgfalt behandelt und engmaschig überwacht werden, um die Entwicklung einer akuten Dekompensation zu verhindern.

P. Angeli, Unit of Internal Medicine and Hepatology (UIMH), Department of Medicine – DIMED, University of Padova, Padua, Italien, E-Mail: pangeli@unipd.it

DOI: 10.1016/j.jhep.2023.12.005 ■

Gut. 2024;73(4):682–90

Endoscopic variceal ligation versus propranolol for the primary prevention of oesophageal variceal bleeding in patients with hepatocellular carcinoma: An open-label, 2-centre, randomised controlled trial

Yang TC, Chen WC, Hou MC, Chen PH, Lee PC, Chang CY, Lu HS, Chen YJ, Hsu SJ, Huang HC, Luo JC, Huang YH, Lee FY

Endoskopische Varizenligatur versus Propranolol zur Primärprävention von Ösophagusvarizenblutungen bei Patient*innen mit hepatozellulärem Karzinom: eine offene, 2-zentrische, randomisierte kontrollierte Studie

In dieser randomisierten Studie sollte untersucht werden, ob die endoskopische Varizenligatur (EVL) oder Propranolol bei der Primärprophylaxe einer Ösophagusvarizenblutung (EVB) bei Patient*innen mit hepatozellulärem Karzinom (HCC) wirksamer ist. Patient*innen mit HCC und mittelgroßen bis großen Ösophagusvarizen, aber ohne vorherige EVB, wurden randomisiert und erhielten eine EVL (alle 3–4 Wochen solange Varizen nachweisbar waren) oder Propranolol (bis zu 320 mg täglich) im Verhältnis 1:1. Langzeit-Follow-up-Daten

zu EVB, anderen oberen gastrointestinalen Blutungen (OGIB), anderen Leberdekompressionsereignissen, Gesamtüberleben und unerwünschten Ereignissen wurden mithilfe der konkurrierenden Risikoregression analysiert. Zwischen Juni 2011 und April 2021 wurden 144 Patient*innen randomisiert und erhielten entweder eine EVL ($n = 72$) oder Propranolol ($n = 72$). In der EVL-Gruppe erlitten 7 Patient*innen eine EVB und 30 starben; in der Propranolol-Gruppe hatten 19 Patient*innen eine EVB und 40 starben. Die EVL-Gruppe hatte eine geringere kumulative Inzidenz von EVB (Gray-Test, $p = 0,009$) als die Propranolol-Gruppe, ohne Unterschied in der Mortalität (Gray-Test, $p = 0,085$). Bei Patient*innen mit Barcelona-Clinic-Liver-Cancer(BCLC)-Stadium A/B war eine EVL besser als Propranolol bei der Reduzierung von EVB ($p < 0,001$) und der Mortalität ($p = 0,003$). Bei Patient*innen jenseits des BCLC-Stadiums B waren die Ergebnisse zwischen den Gruppen ähnlich. Andere OGIB, andere Leberdekompressionsereignisse und unerwünschte Ereignisse unterschieden sich zwischen den Gruppen nicht. Ein konkurrierendes Risikoregressionsmodell bestätigte den prognostischen Wert von EVL.

Die endoskopische Varizenligatur (EVL) ist Propranolol bei der Primärprophylaxe einer Ösophagusvarizenblutung (EVB) bei Patient*innen mit hepatozellulärem Karzinom überlegen. Die Vorteile der EVL auf EVB und das Gesamtüberleben sind möglicherweise auf Patient*innen mit Barcelona-Clinic-Liver-Cancer(BCLC)-Stadium A/B beschränkt und nicht auf Patient*innen mit BCLC-Stadium C/D.

M.-C. Hou, Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine, Taipei Veterans General Hospital, Taipei, Taiwan, E-Mail: mchou@vghtpe.gov.tw

DOI: 10.1136/gutjnl-2023-330419 ■

Hepatology. 2024;79(4):813–28

The clinical and financial burden of non-hepatocellular carcinoma focal lesions detected during the surveillance of patients with cirrhosis

Nahon P, Layese R, Ganne-Carrié N, Moins C, N’Kontchou G, Chaffaut C, Ronot M, Audureau E, Durand-Zaleski I, Natella PA; ANRS CO12 CirVir and CIRRAL groups

Die klinische und finanzielle Belastung durch fokale Läsionen, die bei der Überwachung von Patient*innen mit Leberzirrhose festgestellt wurden und nicht einem hepatozellulären Karzinom entsprechen

Die Überwachung bezüglich eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) wird durch die Erkennung hepatischer fokaler Läsionen (HFL) anderer Art erschwert. Ziel dieser Studie war es, die Häufigkeit, Merkmale, Ergebnisse und Kosten von Nicht-HCC-HFL zu beschreiben, die während der Überwachung festgestellt wurden. Dazu wurden retrospektiv die Daten von französischen Patient*innen analysiert, die in 57 französischen Tertiärzentren (ANRS-CirVir- und CIRRAL-Kohorten, HCC-2000-Studie) an nicht standardisierten HCC-Überwachungsprogrammen teilnahmen. Die Gesamtkosten der Überwachung wurden im Hinblick auf die durchschnittlichen Kosten pro

Patient*in für die gesamte Population und pro erkannter Läsion analysiert. Insgesamt wurden 3295 Patient*innen 59,8 Monate lang nachbeobachtet, 391 Patient*innen (11,9%) entwickelten ein HCC (5-Jahres-Inzidenz: 12,1%) und 633 (19,2%) entwickelten Nicht-HCC-HFL (5-Jahres-Inzidenz: 21,8%). Die Charakterisierung von Nicht-HCC-HFL erforderte durchschnittlich 0,7 zusätzliche Untersuchungen pro Jahr. Insgesamt 11,8% der Nicht-HCC-HFL wurden bei Verlaufskontrollen nicht bestätigt, und 19,6% der Nicht-HCC-HFL blieben ätiologisch ungeklärt. Bei 65,1% wurde die sichere Diagnose gutartiger Leberläsionen gestellt, bei 3,5% wurden bösartige Tumoren diagnostiziert. Das Überleben von Patient*innen mit gutartigem oder unbestimmtem Nicht-HCC-HFL war ähnlich dem von Patient*innen, die nie ein HFL entwickelten (5-Jahres-Überlebensrate: 92% vs. 88%, $p = 0,07$). Die durchschnittlichen Kosten für die diagnostische Aufarbeitung betragen 1087 € für Nicht-HCC-HFL und 1572 € für HCC.

Hepatische fokale Läsionen, die nicht einem hepatzellulären Karzinom entsprechen, werden häufig bei Patient*innen mit Leberzirrhose festgestellt und haben keinen Einfluss auf die Prognose, verursachen jedoch erhebliche Kosten. Diese Belastung muss bei Kostenwirksamkeitsanalysen zukünftiger personalisierter Überwachungsstrategien berücksichtigt werden.

P. Nahon, Service d'Hépatologie, Hôpital Avicenne, Bobigny, Frankreich, E-Mail: pierre.nahon@aphp.fr

DOI: 10.1097/hep.0000000000000615 ■

Hepatology. 2024;79(4):844-56

Refractory hepatic hydrothorax is associated with increased mortality with death occurring at lower MELD-Na compared to cirrhosis and refractory ascites

Chin A, Bastaich DR, Dahman B, Kaplan DE, Taddei TH, John BV

Refraktärer hepatischer Hydrothorax ist im Vergleich zu Leberzirrhose und refraktärem Aszites mit einer erhöhten Mortalität verbunden, wobei der Tod bei niedrigerem MELD-Na auftritt

Obwohl der refraktäre hepatische Hydrothorax (RH) eine schwerwiegende Komplikation der Leberzirrhose darstellt, erhalten Patient*innen auf der Warteliste für eine Lebertransplantation keine Ausnahme vom standardisierten Model-for-End-stage-Liver-Disease(MELD)-Score, da keine hinreichenden Beweise dafür vorliegen, dass eine Mortalität über dem biochemischen MELD liegt. Ziel dieser retrospektiven Kohortenstudie an Veteran*innen mit Leberzirrhose war es, den mit RH verbundenen leberbedingten Tod (liver-related death, LRD) im Vergleich zu refraktärem Aszites (RA) zu untersuchen. Eingeschlossen wurden Patient*innen mit RH oder RA, die von der ersten therapeutischen Thorakozentese/zweiten Parazentese bis zum Tod oder zur Transplantation begleitet wurden. Der primäre Endpunkt war LRD mit Nicht-LRD oder Transplantation als konkurrierendem Risiko. Von 2552 Patient*innen mit Leberzirrhose, die sich einer therapeutischen Thorakozentese/Parazentese unterzogen, erfüllten 177 die Kriterien für RH und 422 für RA. RH war insgesamt (angepasste Hazard-Ratio

[aHR] = 4,63, 95% Konfidenzintervall [CI]: 3,31-6,48) und in allen MELD-Natrium(MELD-Na)-Bereichen (MELD-Na < 10, aHR = 4,08, 95% CI: 2,30-7,24; MELD-Na 10-14,9, aHR = 5,68, 95% CI: 2,63-12,28; MELD-Na 15-24,9, aHR = 4,14, 95% CI: 2,34-7,34; MELD-Na \geq 25, aHR = 7,75, 95% CI: 2,99-20,12) mit einem signifikant höheren Risiko für LRD verbunden als RA. RD war bei den Patient*innen mit RH, die 1 (aHR = 3,54, 95% CI: 2,29-5,48), 2-3 (aHR = 4,39, 95% CI: 2,91-6,63) und \geq 4 (aHR = 7,89, 95% CI: 4,82-12,93) Thorakozentesen benötigten, verglichen mit RA höher. Obwohl Patient*innen mit RH und RA einen ähnlichen MELD-Na-Ausgangswert hatten, trat LRD bei RH im Vergleich zu RA bei einem niedrigeren MELD-Na (16,5 vs. 21,82, $p = 0,002$), aber einem höheren MELD 3,0 (27,85 vs. 22,48, $p < 0,0001$) auf.

Das Vorliegen eines refraktären hepatischen Hydrothorax (RH) war bei gleichwertigem Model-for-End-stage-Liver-Disease(MELD)-Natrium-Score mit einem höheren Risiko für leberbedingten Tod verbunden als refraktärer Aszites. Im Gegensatz dazu kann MELD 3.0 das Risiko einer leberbedingten Mortalität bei RH besser vorhersagen.

B.V. John, Division of Medical Education, University of Miami Miller School of Medicine, Miami VA Medical Center, Miami, FL, USA, E-Mail: binu.john@miami.edu

DOI: 10.1097/hep.0000000000000577 ■

J Hepatol. 2024;80(4):596-602

Episodic overt hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt does not increase mortality in patients with cirrhosis

Nardelli S, Riggio O, Marra F, Gioia S, Saltini D, Bellafante D, Adotti V, Guasconi T, Ridola L, Rosi M, Caporali C, Fanelli F, Roccarina D, Bianchini M, Indulti F, Spagnoli A, Merli M, Vizzutti F, Schepis F

Eine episodische overte hepatische Enzephalopathie nach einem transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunt erhöht die Mortalität bei Patient*innen mit Leberzirrhose nicht

Die overte hepatische Enzephalopathie (OHE) ist eine Hauptkomplikation nach Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS), da sie häufig vorkommt und möglicherweise auf eine medizinische Behandlung nicht anspricht. Dennoch wurde der Einfluss der OHE nach TIPS auf die Mortalität bisher in keiner großen Population untersucht. In dieser multi-zentrischen, Nichtunterlegenheits-Beobachtungsstudie wurde die Sterblichkeitsrate nach 30 Monaten bei Patient*innen mit und ohne OHE nach TIPS bewertet. Hierzu wurde eine Datenbank von 614 Patient*innen, die sich in 3 italienischen Zentren einem TIPS unterzogen, ausgewertet und die kumulative Inzidenz von OHE und Mortalität mithilfe kompetitiver Risikoanalysen geschätzt, wobei die Nichtunterlegenheitsgrenze auf 0,12 festgelegt wurde. Während einer medianen Nachbeobachtungszeit von 30 Monaten (Interquartilenabstand, 12-30) entwickelten 293 Patient*innen mindestens 1 OHE-Episode. 27 (9,2%) von ihnen erlitten eine wiederkehrende/anhaltende OHE. Patient*innen mit OHE waren älter (64 [57-71] vs. 59 [50-67] Jahre, $p < 0,001$), hatten

niedrigere Albuminwerte (3,1 [2,8–3,5] vs. 3,25 [2,9–3,6] g/dl, $p = 0,023$) und eine höhere Prävalenz einer OHE vor TIPS (15,4% vs. 9,0%, $p = 0,023$). Child-Pugh- und Model-for-End-stage-Liver-Disease(MELD)-Score waren ähnlich. Der 30-Monats-Unterschied in der Mortalität zwischen Patient*innen mit und ohne OHE nach TIPS betrug 0,03 (95% Konfidenzintervall [CI]: -0,042–0,102). Die multivariable Analyse ergab, dass das Alter (Subdistributions-Hazard-Ratio [SHR] = 1,04, 95% CI: 1,02–1,05, $p < 0,001$) und der MELD-Score (SHR = 1,09, 95% CI: 1,05–1,13, $p < 0,001$), jedoch nicht eine OHE nach TIPS, mit einer höheren Sterblichkeitsrate verbunden waren. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich, wenn Patient*innen, die sich einem TIPS zur Varizen-Rezidiv-Blutungsprophylaxe ($n = 356$) oder wegen refraktärem Aszites ($n = 258$) unterzogen, separat analysiert wurden. Der Anteil der Patient*innen mit persistierender OHE nach TIPS war in der Gruppe der verstorbenen Patient*innen signifikant höher. Die Robustheit dieser Ergebnisse wurde durch ein Propensity-Score-Matching erhöht.

Eine episodische overte hepatische Enzephalopathie nach transjugulärem intrahepatischem portosystemischem Shunt ist unabhängig von der Indikation nicht mit der Mortalität assoziiert.

S. Nardelli, Department of Translational and Precision Medicine, Sapienza University of Rome, Rom, Italien, E-Mail: nardelli.silvia@gmail.com

DOI: 10.1016/j.jhep.2023.11.033 ■

Hepatology. 2024;79(5):1019–32

Determinants of clinical response to empirical antibiotic treatment in patients with cirrhosis and bacterial and fungal infections – Results from the ICA “Global Study” (EABCIR-Global Study)

Maiwall R, Piano S, Singh V, Caraceni P, Alessandria C, Fernandez J, Cotrim Soares E, Kim DJ, Kim SE, Marino M, Vorobioff J, de Cassia Ribeiro Barea R, Merli M, Elkrif L, Vargas V, Krag A, Singh SP, Lesmana LA, Toledo C, Marciano S, Verhelst X, Wong F, Intagliata N, Rabinowich L, Colombato L, Kim SG, Gerbes A, Durand F, Roblero JP, Bhamidimarri KR, Maevskaia M, Fassio E, Kim HS, Hwang JS, Gines P, Bruns T, Gadano A, Angeli P, Sarin SK; International Club of Ascites Global Study Group

Determinanten des klinischen Ansprechens auf eine empirische Antibiotikabehandlung bei Patient*innen mit Leberzirrhose sowie bakteriellen und Pilzinfektionen – Ergebnisse der ICA „Global Study“ (EABCIR-Global-Studie)

Die Verabreichung einer geeigneten empirischen Antibiotikabehandlung ist bei Leberzirrhose und schweren bakteriellen Infektionen unerlässlich. Ziel dieser Studie war es, die Prädiktoren für das klinische Ansprechen einer empirischen Antibiotikabehandlung in einer prospektiven Kohorte von Patient*innen mit Leberzirrhose sowie bakteriellen und Pilzinfektionen zu untersuchen, die in der „Global Study“ des International Club of Ascites enthalten waren. Patient*innen, die mit Leberzirrhose und bakterieller oder Pilzinfektion ins Krankenhaus eingeliefert wurden, wurden prospektiv an 46 Zentren

eingeschlossen. Das klinische Ansprechen auf eine Antibiotikabehandlung wurde anhand der Veränderungen der Infektions-/Entzündungsmarker, der Vitalfunktionen, der Verbesserung des Organversagens und der Ergebnisse der mikrobiologischen Kulturen definiert. Von Oktober 2015 bis September 2016 wurden 1302 Patient*innen an 46 Zentren eingeschlossen. Ein klinisches Ansprechen wurde nur in 61% der Fälle erreicht. Unabhängige Prädiktoren für mangelndes klinisches Ansprechen auf die empirische Behandlung waren C-reaktives Protein (Odds-Ratio [OR] = 1,16; 95% Konfidenzintervall [CI]: 1,02–1,31), Blutleukozytenzahl (OR = 1,39; 95% CI: 1,09–1,77), Serumalbumin (OR = 0,70; 95% CI: 0,55–0,88), nosokomiale Infektionen (OR = 1,96; 95% CI: 1,20–2,38), Pneumonie (OR = 1,75; 95% CI: 1,22–2,53) und ineffektive Behandlung entsprechend der Antibiogramme (OR = 5,32; 95% CI: 3,47–8,57). Patient*innen mit fehlendem klinischem Ansprechen auf die Erstlinien-Antibiotikabehandlung hatten eine deutlich geringere Ausheilungsrate der Infektionen (55% vs. 96%; $p < 0,001$) und eine höhere Inzidenz von Zweitinfektionen (29% vs. 15%; $p < 0,001$), Schock (35% vs. 7%; $p < 0,001$) und neuem Organversagen (52% vs. 19%; $p < 0,001$) als Patient*innen mit Ansprechen. Das klinische Ansprechen auf die empirische Behandlung war ein unabhängiger Prädiktor für das 28-Tage-Überleben (Subdistributions-Hazard-Ratio = 0,20; 95% CI: 0,14–0,27).

Vier von 10 Patient*innen mit Leberzirrhose sprechen nicht auf die Erstlinien-Antibiotikatherapie an, was zu einer geringeren Ausheilung der Infektionen und einer höheren Mortalität führt. Breitbandantibiotika und Strategien zur Bekämpfung systemischer Entzündungen können die Prognose bei Patient*innen mit hohem Entzündungsgrad, niedrigem Serumalbuminspiegel und schwerer Leberfunktionsstörung verbessern.

S.K. Sarin, Department of Hepatology, Institute of Liver and Biliary Sciences, Neu Delhi, Indien, E-Mail: sksarin@ilbs.in

oder

P. Angeli, Unit of Internal Medicine and Hepatology (UIMH), Department of Medicine – DIMED, University of Padova, Padua, Italien, E-Mail: pangeli@unipd.it

DOI: 10.1097/hep.0000000000000653 ■

Dig Liver Dis. 2024;56(5):810–7

Prognostic value of procalcitonin in patients with cirrhosis hospitalized for acute infection

Girardi P, Buono R, Bisazza C, Marchi L, Angeli P, Di Pascoli M

Prognostischer Wert von Procalcitonin bei Patient*innen mit Leberzirrhose bei stationärer Aufnahme aufgrund einer akuten Infektion

Bei Patient*innen mit Leberzirrhose erhöhen Infektionen das Risiko einer kurz- und langfristigen Mortalität deutlich. Während einer Infektion steigt der Procalcitoninspiegel an, sein prognostischer Wert bei Patient*innen mit Leberzirrhose ist jedoch noch nicht geklärt. Ziel dieser Studie war es daher, die prognostische Rolle von

Procalcitonin bei Patient*innen mit Leberzirrhose zu bewerten, die wegen einer akuten Infektion ins Krankenhaus eingeliefert wurden, und sie mit anderen Infektionsmarkern zu vergleichen. 279 Patient*innen, die wegen einer Infektion ins Krankenhaus eingeliefert wurden, wurden eingeschlossen, davon 133 mit Leberzirrhose. Bei der Aufnahme wurden die Werte der wichtigsten biochemischen Infektionsparameter, d. h. Leukozyten, Procalcitonin, C-reaktives Protein und Laktat, berücksichtigt. Die Dauer des Krankenhausaufenthalts und der Antibiotikatherapie war bei Patient*innen mit Leberzirrhose länger, während bei der Mortalität kein Unterschied beobachtet wurde. In beiden Gruppen wurde für hohe Procalcitoninspiegel ein Zusammenhang mit der Dauer des Krankenhausaufenthalts und der Antibiotikatherapie beobachtet. Insbesondere in der Gruppe mit Leberzirrhose waren höhere Procalcitoninwerte mit einer längeren Dauer des Krankenhausaufenthalts und der Antibiotikatherapie assoziiert, was auf einen noch

größeren Vorhersagewert für diese Patient*innen schließen lässt. Hohe Leukozyten- und Laktatwerte waren positiv mit der Dauer des Krankenhausaufenthalts assoziiert, nicht jedoch mit der Dauer der Antibiotikatherapie. Für die Mortalität wurde die stärkste Korrelation für hohe Serumlaktatwerte gefunden, unabhängig vom Vorliegen einer Leberzirrhose.

Bei Patient*innen mit Leberzirrhose und akuter Infektion ist der Wert von Procalcitonin bei Aufnahme ein guter prognostischer Indikator für den Verlauf des Krankenhausaufenthalts und könnte für das Management und die Therapie von Krankenhauspatient*innen nützlich sein.

M. Di Pascoli, Unit of Internal Medicine and Hepatology (UIMH), Department of Medicine – DIMED, University of Padova, Padua, Italien, E-Mail: marco.dipascoli@unipd.it

DOI: 10.1016/j.dld.2023.10.004 ■



FALK-MEDIATHEK

Hier finden Sie Videos zu verschiedenen Bereichen
der Gastroenterologie und Hepatologie:
www.falkfoundation.org/de/videos/



Evaluation of terlipressin-related patient outcomes in hepatorenal syndrome-acute kidney injury using point-of-care echocardiography

Premkumar M, Kajal K, Reddy KR, Izzy M, Kulkarni AV, Duseja AK, Sihag KB, Divyaveer S, Gupta A, Taneja S, De A, Verma N, Rathi S, Bhujade H, Chaluvashetty SB, Roy A, Kumar V, Siddhartha V, Singh V, Bahl A

Bewertung des Terlipressin-bedingten klinischen Verlaufs bei akutem Nierenversagen bei hepatorenalem Syndrom mittels Point-of-Care-Echokardiografie

Die Behandlung des hepatorenalen Syndroms-akuten Nierenversagens (acute kidney injury, AKI) (HRS-AKI) mit Terlipressin und Albumin bietet Überlebensvorteile, kann jedoch mit kardiopulmonalen Komplikationen verbunden sein. In dieser Studie wurden Prädiktoren für das Terlipressin-Ansprechen und die Mortalität mithilfe der Point-of-Care-Echokardiografie (POC-Echo) sowie kardialen und renalen Biomarkern analysiert. Zwischen Dezember 2021 und Januar 2023 wurden hierfür Patient*innen mit HRS-AKI innerhalb von 6 Stunden nach der Aufnahme, zu Beginn der Terlipressin-Therapie (48 Stunden) und nach 72 Stunden mit POC-Echo und Lungensonographie untersucht. Die Volumenexpansion erfolgte mit 20%igem Albumin, gefolgt von einer Terlipressin-Infusion. Klinische Daten, POC-Echo-Daten und Serumbiomarker wurden prospektiv gesammelt. Die zirrhotische Kardiomyopathie (CCM) wurde gemäß den Kriterien von 2020 definiert. 140 Patient*innen wurden eingeschlossen (84% Männer, 59% alkoholbedingte Erkrankungen, mittlerer MELD-Na $25 \pm$ Standardabweichung [SD] 5,6). Die mediane Tagesdosis an infundiertem Terlipressin betrug 4,3 (Interquartilenabstand, 3,9-4,6) mg/Tag, die mittlere Dauer $6,4 \pm$ SD 1,9 Tage. Eine vollständige Remission kam bei 62% und eine teilweise Remission bei 11% vor. Die Gesamtmortalität betrug 14% nach 30 Tagen bzw. 16% nach 90 Tagen. Grenzwerte für die Vorhersage eines Nichtansprechens auf Terlipressin waren kardiale Variablen: Verhältnis der frühen Mitraleinflussgeschwindigkeit und der mitralen ringförmigen frühen diastolischen Gewebe-Doppler-Geschwindigkeit $> 12,5$ (was auf erhöhte linke Fülldrücke hinweist, C-Statistik: 0,774), Gewebe-Doppler-Mitralgeschwindigkeit < 7 cm/s (was auf eine beeinträchtigte Entspannung hinweist, C-Statistik: 0,791), $> 20,5\%$ Reduktion des Herzindex nach 72 Stunden (C-Statistik: 0,885; $p < 0,001$) und Biomarker vor der Behandlung (CysC $> 2,2$ mg/l, C-Statistik: 0,640 und N-terminales proBNP > 350 pg/ml, C-Statistik: 0,655; $p < 0,050$). Etwa 6% aller Patient*innen mit HRS-AKI und 26% der Patient*innen mit CCM hatten ein Lungenödem. Das Vorhandensein einer CCM (angepasste Hazard-Ratio [aHR] = 1,9; 95% Konfidenzintervall [CI]: 1,8-4,5; $p = 0,009$) und Terlipressin-Nichtansprechen (aHR = 5,2; 95% CI: 2,2-12,2; $p < 0,001$) waren Prädiktoren für die Mortalität unabhängig von Alter, Geschlecht, Adipositas, Diabetes mellitus Typ 2, Ätiologie und Basis-Kreatinin.

Zirrhotische Kardiomyopathie (CCM) und Verringerung des Herzindex sagen zuverlässig ein Nichtansprechen auf Terlipressin voraus. Eine CCM ist unabhängig davon mit einem schlechten Überleben bei hepatorenalem Syndrom-akutem Nierenversagen assoziiert.

M. Premkumar, Department of Hepatology, Postgraduate Institute of Medical Education and Research, Chandigarh, Indien, E-Mail: drmadhumitap@gmail.com

DOI: 10.1097/hep.0000000000000691 ■

J Gastroenterol Hepatol. 2024;39(5):955-63

Statin use in cirrhosis and its association with incidence of portal vein thrombosis

Amjad W, Jiang Z, Lai M

Statineinnahme bei Leberzirrhose und ihre Assoziation mit der Inzidenz von Pfortaderthrombosen

Der Einsatz von Statinen hat eine Verringerung der Leberdekompensation und der portalen Hypertonie gezeigt. Der Zusammenhang mit der Inzidenz von Pfortaderthrombosen (portal vein thrombosis, PVT) ist nicht bekannt. Ziel dieser Studie war es, die Inzidenz von PVT bei Patient*innen mit und ohne Statineinnahme zu vergleichen. Patient*innen mit einer Vorgeschichte von hepatozellulärem Karzinom, Lebertransplantation, Budd-Chiari-Syndrom und intraabdominalen Malignomen wurden ausgeschlossen. Patient*innen mit Leberzirrhose wurden ab ihrer ersten Vorstellung bei einem Hepatologen / einer Hepatologin (Januar 2016 bis Januar 2021) 180 Tage lang beobachtet, um die PVT-Inzidenz zu bestimmen. Die Assoziation zwischen Statineinnahme und PVT wurde mithilfe von 1:1-Propensity-Score-Matching und Cox-proportionaler Hazard-Regression analysiert. 2785 Patient*innen mit Leberzirrhose wurden analysiert (Durchschnittsalter $61,0 \pm 12,3$ Jahre; 44,3% weiblich; 63,8% Weiße; mittlerer MELD-Na-Score $11,7 \pm 6,1$; Statineinnahme 23,1%). Insgesamt 89 Patient*innen entwickelten während der Nachbeobachtung eine PVT; dies war bei Patient*innen mit Statineinnahme seltener als bei Patient*innen ohne Statineinnahme (1,3% vs. 3,8%; $p = 0,001$; unangepasste Hazard-Ratio [HR] = 0,28; 95% Konfidenzintervall [CI]: 0,13-0,62; $p = 0,001$). Nach dem Abgleich mit demografischen Merkmalen, Komorbiditäten und hepatischen Dekompensationsereignissen hatten Patient*innen mit Statineinnahme während der 180-tägigen Nachbeobachtung ein geringeres Risiko für die Entwicklung einer PVT als Patient*innen ohne Statineinnahme (HR = 0,24; 95% CI: 0,10-0,55; $p = 0,001$). Die Subgruppenanalyse zeigte, dass die Einnahme von Statinen mit einer geringeren PVT-Inzidenz bei Patient*innen ohne metabolische Dysfunktion-assoziierte Steatohepatitis (MASH) (HR = 0,20; 95% CI: 0,07-0,54; $p = 0,002$) und bei Patient*innen mit dekompensierter Zirrhose (HR = 0,12; 95% CI: 0,03-0,53; $p = 0,005$) assoziiert war.

Die Inzidenz einer Pfortaderthrombose war bei Patient*innen mit dekompensierter Zirrhose und Statineinnahme geringer als bei Patient*innen ohne Statineinnahme. Dieser Befund muss jedoch in kontrollierten randomisierten Studien weiter überprüft werden.

W. Amjad, Department of Liver Disease, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, MA, USA, E-Mail: waseemonline001@gmail.com oder wamjad@bidmc.harvard.edu

DOI: 10.1111/jgh.16495 ■

Prognostic performance of non-invasive tests for portal hypertension is comparable to that of hepatic venous pressure gradient

Jachs M, Hartl L, Simbrunner B, Semmler G, Balcar L, Hofer BS, Schwarz M, Bauer D, Stättermayer AF, Pinter M, Trauner M, Reiberger T, Mandorfer M

Die prognostische Leistung nicht-invasiver Tests auf eine portale Hypertonie ist vergleichbar mit der des hepatischen Venendruckgradienten

Nicht-invasive Tests zur Beurteilung der Wahrscheinlichkeit einer klinisch signifikanten portalen Hypertonie (clinically significant portal hypertension, CSPH) – einschließlich der ANTICIPATE±NASH*-Modelle basierend auf Lebersteifigkeitsmessung und Thrombozytenzahl±Body Mass Index sowie dem Verhältnis des Von-Willebrand-Faktor-Antigens zu Thrombozytenzahl (VITRO) – haben die Behandlung der kompensierten fortgeschrittenen chronischen Lebererkrankung (compensated advanced chronic liver disease, cACLD) grundlegend verändert. Ihr prognostischer Nutzen wurde jedoch nicht direkt mit dem Goldstandard für die Prognose bei cACLD, d. h. dem hepatischen Venendruckgradienten (hepatic venous pressure gradient, HVPG), verglichen. In diese Studie wurden Patient*innen mit cACLD (Lebersteifigkeitsmessung ≥ 10 kPa), die sich zwischen 2007 und 2022 einer erweiterten Charakterisierung mittels HVPG sowie nicht-invasiver Tests am selben Tag unterzogen, retrospektiv eingeschlossen. Es wurden Langzeit-Nachbeobachtungsdaten zur Leberdekompensation aufgezeichnet. Eingeschlossen wurden 420 Patient*innen mit cACLD unterschiedlicher Genese und einer CSPH-Prävalenz von 67,6%. Die kumulative Inzidenz einer Leberdekompensation nach 1 und 2 Jahren betrug 4,7% bzw. 8,0%. HVPG, VITRO und ANTICIPATE±NASH-CSPH-Wahrscheinlichkeit zeigten einen ähnlichen zeitabhängigen prognostischen Wert (Fläche unter der Grenzwertoptimierungskurve [area under the receiver-operating characteristic, AUROC] 0,683–0,811 nach 1 Jahr und 0,699–0,801 nach 2 Jahren). In konkurrierenden Risikoanalysen, angepasst an Model-for-End-stage-Liver-Disease(MELD)-Score und Albumin, sagten HVPG (angepasste Subdistributions-Hazard-Ratio [aSHR] = 1,099 [95% Konfidenzintervall {CI}: 1,054–1,150] pro mmHg; $p < 0,001$), VITRO (aSHR = 1,134 [95% CI: 1,062–1,211] pro Einheit; $p < 0,001$) oder ANTICIPATE±NASH-CSPH-Wahrscheinlichkeit (aSHR = 1,232 [95% CI: 1,094–1,387] pro 10%; $p < 0,001$) alle eine erste Dekompensation während der Nachbeobachtung voraus. Zuvor vorgeschlagene Grenzwerte (HVPG ≥ 10 mmHg vs. < 10 mmHg, VITRO $\geq 2,5$ vs. $< 2,5$ und ANTICIPATE-CSPH-Wahrscheinlichkeit $\geq 60\%$ vs. $< 60\%$) unterschieden alle genau zwischen Patient*innen mit vernachlässigbarem Risiko und solchen mit erheblichem Risiko einer Leberdekompensation.

Die prognostische Leistung etablierter nicht-invasiver Tests (ANTICIPATE±NASH-CSPH-Wahrscheinlichkeit und VITRO) ist mit der des hepatischen Venendruckgradienten (HVPG) vergleichbar; dies unterstreicht ihren Nutzen für die Identifizierung von Patient*innen, die von medizinischen Therapien zur Verhinderung einer ersten Leberdekompensation profitieren könnten.

*Nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH) = Metabolische Dysfunktion-assoziierte Steatohepatitis (MASH). Der neue internationale Begriff „MASH“ wurde im Juni 2023 von einem Multi-Society Delphi Panel eingeführt. Die offizielle deutsche Übersetzung des Begriffs wurde im März 2024 durch die DGVS veröffentlicht.

M. Mandorfer, Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich, E-Mail: mattias.mandorfer@meduniwien.ac.at

DOI: 10.1016/j.jhep.2023.12.028 ■

Clin Gastroenterol Hepatol. 2024;22(5):1037–47.e9

Screening for fibrosis promotes lifestyle changes: A prospective cohort study in 4796 individuals

Kjaergaard M, Prier Lindvig K, Holtz Thorhauge K, Johansen S, Kragh Hansen J, Andersen P, Dalby Hansen C, Lindholm Schnefeld H, Tholstrup Bech K, Torp N, Israelsen M, Detlefsen S, Graupera I, Gines P, Krag A, Thiele M

Ein Screening auf Fibrose fördert Änderungen des Lebensstils: eine prospektive Kohortenstudie an 4796 Personen

Es wird angenommen, dass die Früherkennung von Leberfibrose Änderungen des Lebensstils fördert. Diese Studie bewertete selbstberichtete Veränderungen in Bezug auf Alkoholkonsum, Ernährung, Bewegung und Gewicht nach der Teilnahme an einer Screening-Studie zur Leberfibrose. Es erfolgte eine prospektive Screening-Studie mit Personen, bei denen das Risiko einer alkoholbedingten Lebererkrankung (ALD) oder einer metabolischen Dysfunktion-assoziierten steatotischen Lebererkrankung (MASLD) bestand. Alle Teilnehmer*innen erhielten Ratschläge zum Lebensstil und bewerteten Änderungen des Lebensstils anhand von Fragebögen nach 1 Woche und nach 6 Monaten, wobei eine Untergruppe nach 2 Jahren erneut untersucht wurde. Insgesamt wurden 1850 ALD-Risikopatient*innen und 2946 MASLD-Risikopatient*innen eingeschlossen, von denen 383 (8%) ein positives Screening aufwiesen (transiente Elastografie ≥ 8 kPa). Insgesamt antworteten 84% auf den 6-Monats-Fragebogen. Bei ALD-Teilnehmer*innen sank der übermäßige Alkoholkonsum nach 6 Monaten von 46% auf 32%. Nur 15% gaben einen erhöhten Alkoholkonsum an, ohne Unterschied zwischen positiv und negativ getesteten Personen ($p = 0,698$). Bei Hochrisikotrinker*innen sagte ein positiver Screening-Test Abstinenz oder einen verringerten Alkoholkonsum nach 6 Monaten voraus (Odds-Ratio [OR] = 2,45; 95% Konfidenzintervall [CI]: 1,32–4,57; $p = 0,005$). Nach 2 Jahren sank der übermäßige Alkoholkonsum in einer Untergruppe von 752 Personen von 52% auf 41%, und ein positiver Screening-Test sagte eine Abstinenz oder einen verringerten Alkoholkonsum nach 2 Jahren voraus (OR = 1,84; 95% CI: 1,09–3,11, $p = 0,023$). MASLD-Teilnehmer*innen zeigten ähnliche Verbesserungen: 35% verbesserten ihre Ernährung, 22% trieben mehr Sport und 13% berichteten nach 6 Monaten einen Gewichtsverlust von $\geq 5\%$.

Ein Screening auf Leberfibrose bei Patient*innen mit Risiko für eine alkoholbedingte Lebererkrankung (ALD) oder eine metabolische Dysfunktion-assoziierte steatotische Lebererkrankung (MASLD) ist mit nachhaltigen

Verbesserungen in Bezug auf Alkoholkonsum, Ernährung, Gewicht und Bewegung assoziiert. Die Veränderungen sind bei Teilnehmer*innen mit positivem Screening-Ergebnis (Nachweis einer Fibrose) am deutlichsten, jedoch nicht auf diese Gruppe beschränkt.

A. Krag, FLASH Liver Research Centre, Odense University Hospital, Odense, Dänemark, E-Mail: aleksander.krag@rsyd.dk

DOI: 10.1016/j.cgh.2023.12.018 ■

Hereditäre Lebererkrankungen

Gastroenterology. 2024;166(5):902-14

Sex, genotype, and liver volume progression as risk of hospitalization determinants in autosomal dominant polycystic liver disease

Schönauer R, Sierks D, Boerrigter M, Jawaid T, Caroff L, Audrezet MP, Friedrich A, Shaw M, Degenhardt J, Forberger M, de Fallois J, Bläker H, Bergmann C, Gödiker J, Schindler P, Schlevogt B, Müller RU, Berg T, Patterson I, Griffiths WJ, Sayer JA, Popp B, Torres VE, Hogan MC, Somlo S, Watnick TJ, Nevens F, Besse W, Cornec-Le Gall E, Harris PC, Drenth JPH, Halbritter J; Genomics England Research Consortium

Geschlecht, Genotyp und Lebervolumenzunahme als Risikofaktoren für einen Krankenhausaufenthalt bei autosomal-dominant vererbter polyzystischer Lebererkrankung

Die autosomal-dominante polyzystische Lebererkrankung ist eine seltene Erkrankung mit weiblicher Dominanz, die hauptsächlich auf pathogenen Varianten in 2 Genen, PRKCSH und SEC63, beruht. Klinisch ist die autosomal-dominante polyzystische Lebererkrankung durch eine große Heterogenität gekennzeichnet, die von asymptomatischer bis hin zu hochsymptomatischer Hepatomegalie reicht. Bisher ist wenig über die Vorhersage des Krankheitsverlaufs in frühen Stadien bekannt, was das klinische Management, die genetische Beratung und die Konzeption randomisierter kontrollierter Studien erschwert. Um die Vorhersage der Krankheitsprognose zu verbessern, wurde hier ein Konsortium europäischer und US-amerikanischer Zentren aufgebaut, um die größte Kohorte von Patient*innen mit PRKCSH- und SEC63-Lebererkrankungen zu rekrutieren. In dieser Studie wurde eine internationale multizentrische Kohorte von 265 Patient*innen mit autosomal-dominant vererbter polyzystischer Lebererkrankung, die pathogene Varianten in PRKCSH oder SEC63 aufwiesen, auf Genotyp-Phänotyp-Korrelationen untersucht. Dabei wurden die normalisierten altersbereinigten Gesamtlebervolumina und Krankenhauseinweisungen im Zusammenhang mit polyzystischen Lebererkrankungen (Leberereignisse) als primäre klinische Endpunkte analysiert. Die Klassifizierung individueller Gesamtlebervolumina in vordefinierte Progressionsgruppen ergab eine prädiktive Risikounterscheidung für zukünftige Leberereignisse, unabhängig vom Geschlecht und den zugrunde liegenden genetischen Defekten. Darüber hinaus war der Schweregrad der Erkrankung, definiert durch das Alter

beim ersten Leberereignis, bei weiblichen Patienten sowie bei männlichen Patienten mit PRKCSH-Varianten deutlich ausgeprägter als bei Patient*innen mit SEC63-Varianten. Ein neu entwickelter Geschlecht-Gen-Score war zusätzlich zur bildgebenden Prognoseabschätzung effektiv bei der Unterscheidung leichter, mittelschwerer und schwerer Erkrankungen.

Sowohl die Bildgebung als auch die klinisch-genetische Evaluation haben das Potenzial, Patient*innen mit autosomal-dominanter polyzystischer Lebererkrankung über das Risiko aufzuklären, im Laufe ihres Lebens eine symptomatische Erkrankung zu entwickeln. Die Kombination aus weiblichem Geschlecht, Keimbahn-PRKCSH-Veränderung und schnellem Fortschreiten des Gesamtlebervolumens ist mit der größten Wahrscheinlichkeit einer Krankenhauseinweisung im Zusammenhang mit einer polyzystischen Lebererkrankung assoziiert.

J. Halbritter, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und Internistische Intensivmedizin, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, E-Mail: jan.halbritter@charite.de

oder

J.P.H. Drenth, Department of Gastroenterology and Hepatology, Amsterdam UMC, Amsterdam, Niederlande, E-Mail: joostphdrenth@cs.com

DOI: 10.1053/j.gastro.2023.12.007 ■

Kongresse 2024

30. September – 5. Oktober 2024, Leipzig
(+ online: 30.09. + 01.10.)

Viszeralmedizin 2024
78. Jahrestagung der DGVS und
15. Herbsttagung der DGAV
E-Mail: kongress@dgvs.de
<https://www.viszeralmedizin.com>

2.–4. Oktober 2024, London, Großbritannien
Basic Science School 2024: Precision Cut Liver Slices and
Liver Organoids – versatile ex-vivo models of liver disease
E-Mail: easloffice@easloffice.eu
<http://www.easl.eu>
<https://easl.eu/event/basic-science-school-2024/>

3.–4. Oktober 2024, Bad Ischl, Österreich
9. Österreichisches Crohn Colitis Symposium
E-Mail: oecco-ced@media.co.at
<http://www.oecco-ced.at>

8.–11. Oktober 2024, Harrogate, Großbritannien
BASL Annual Meeting 2024
E-Mail: admin@basl.org.uk
<https://www.basl.org.uk>

12.–15. Oktober 2024, Wien, Österreich
32nd United European Gastroenterology Week (UEG Week)
E-Mail: office@ueg.eu
<https://ueg.eu/week>

17.–19. Oktober 2024, Toronto, ON, Kanada
ILCA 2024 – 18th Annual Conference
E-Mail: info@ilca-online.org
E-Mail: events@ilca-online.com
<https://www.ilca-online.org>
<https://ilcalive.org/annual-conference-2024-front/>

25.–30. Oktober 2024, Philadelphia, PA, USA
ACG 2024 Annual Scientific Meeting & Postgraduate Course
E-Mail: registration@gi.org
<https://acgmeetings.gi.org>

31. Oktober – 3. November 2024, Kobe, Japan (+ online)
Japan Digestive Disease Week (JDDW) 2024
E-Mail: kobe2024en@jddw.jp
<https://www.jddw.jp/jddw2024/en/>

6.–9. November 2024, Hollywood, FL, USA
2024 NASPGHAN Single Topic Symposium,
Postgraduate Course and Annual Meeting
E-Mail: naspghan@naspghan.org
<https://members.naspghan.org/annualmeeting>
<https://www.naspghan.org>

8.–9. November 2024, Florenz, Italien
Symposium 238
Immuno-Mediated Diseases of the GI Tract:
Where Do We Stand?
E-Mail: meeting@falkfoundation.org
<https://falkfoundation.org>

8.–9. November 2024, Hamburg
ENDOCLUBNORD 2024
E-Mail: endoclubnord@interplan.de
<https://endoclubnord.de>

15.–16. November 2024, Frankfurt
CED 2024 – Herbstsymposium
Woran sollen sich Diagnostik und Therapie bei CED ausrichten?
E-Mail: sekretariat@kompetenznetz-darmerkrankungen.de
<https://www.kompetenznetz-darmerkrankungen.de/ced-herbstsymposium-frankfurt>

15.–16. November 2024, Bad Kreuznach
37. Jahrestagung der Gastroenterologischen
Arbeitsgemeinschaft Rheinland-Pfalz/Saar (GARPS)
E-Mail: gk_organ@t-online.de
<https://www.garps.de>
<https://www.gk-organisation.de>

15.–19. November 2024, San Diego, CA, USA

The Liver Meeting 2024
E-Mail: education@aasld.org
E-Mail: meetings@aasld.org
<https://www.aasld.org/the-liver-meeting>

21.–24. November 2024, Bali, Indonesien
Asian Pacific Digestive Disease Week (APDW) 2024
E-Mail: sekretariat@apdw2024bali.com
<https://www.apdw2024bali.com/>

23. November 2024, Düsseldorf
Falk Gastro-Forum
Gastroenterologie und Hepatologie im Wandel
E-Mail: veranstaltung@falkfoundation.org
<https://falkfoundation.org>

28.–30. November 2024, Garmisch-Partenkirchen
endo-update 2024
E-Mail: endoupdate@coocs.de
<http://www.coocs.de>
<http://www.endoupdate.de>

29.–30. November 2024, Hamburg
19. Kursus der klinischen Hepatologie 2024
E-Mail: veranstaltung@falkfoundation.org
<https://falkfoundation.org>

7.–8. Dezember 2024, Savannah, GA, USA
EASL-AASLD Masterclass 2024
E-Mail: easloffice@easloffice.eu
<http://www.easl.eu>
<https://easl.eu/event/aasld-easl-masterclass-2024/>

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

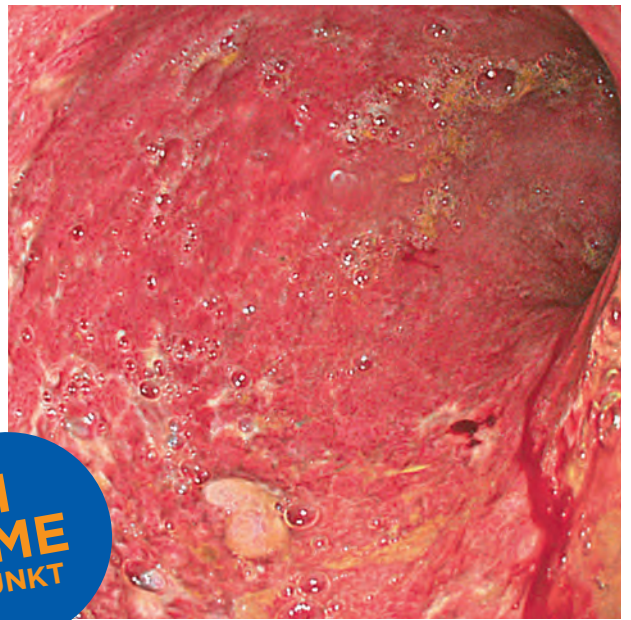
ISSN 1863-3218



FALK GASTRO KOLLEG



ÖSOPHAGUS
BIS DÜNNDARM



Therapie des Morbus Crohn – State of the Art 2024

Zusammenfassung

In den letzten 30 Jahren ist die Anzahl der für die Therapie des Morbus Crohn zugelassenen Wirkstoffe stark angewachsen. War zu Beginn der medikamentösen Therapie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) der Einsatz von Steroiden das einzige Mittel, die akute Entzündung zu bekämpfen, stehen heute zahlreiche weitere Medikamente für die Remissionsinduktion und -erhaltung zur Verfügung. Neben Immunmodulatoren (Purinanaloga, MTX) kommen Biologika wie die Anti-TNF- α -Antikörper, Integrin-Inhibitoren und IL-12/23- bzw. IL-23-Blocker im klinischen Alltag von CED-Behandler*innen zum Einsatz. Auch aus der Gruppe der small molecules ist mittlerweile ein Wirkstoff zur Therapie des M. Crohn zugelassen. Absehbar ist, dass mittelfristig noch mehr Wirkstoffe und auch neue Wirkstoffklassen zur Verfügung stehen werden, die sich aktuell in verschiedenen Stadien der Erprobung befinden.

Umso wichtiger ist es, einen Überblick über diese zahlreichen Präparate zu behalten. Unter Betrachtung des individuellen Krankheitsverlaufs und der medikamenten- und patientenspezifischen Risikofaktoren kann und muss sowohl bei Biologika-naiven als auch bei vorbehandelten Patient*innen mit M. Crohn sinnvoll eine spezifische Therapie ausgewählt werden. So sollte der Nutzen einer immunmodulierenden Therapie deren potenzielle Risiken und Nebenwirkungen überwiegen.

Schlüsselwörter:

Morbus Crohn | chronisch entzündliche Darmerkrankung | Immunmodulatoren | Biologika | small molecules | Remissionsinduktion | Screening und Prävention



Dr. Tanja Kaltenbach



PD Dr. Jochen Klaus

Dr. Tanja Kaltenbach*
PD Dr. Jochen Klaus
Klinik für Innere Medizin I
Zentrum für Innere Medizin
Universitätsklinikum Ulm
Albert-Einstein-Allee 23
89081 Ulm
E-Mail: tanja.kaltenbach@uniklinik-ulm.de

*Korrespondierende Autorin

Titelbild: Endoskopiebild eines M. Crohn (mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. Benjamin M. Walter, Leiter der Zentralen Endoskopie des Universitätsklinikums Ulm).

Therapie des Morbus Crohn – State of the Art 2024

1. Glucocorticoide

Synthetische Glucocorticoide hemmen Entzündungsreaktionen auf allen Ebenen, indem sie den Zellstoffwechsel u. a. von Immunzellen beeinflussen. Seit der Entdeckung der Steroide in den 1950er-Jahren konnte erstmals eine Remissionsinduktion beim aktiven M. Crohn erreicht werden. Auch heute noch werden Glucocorticoide klassischerweise im akuten Schub einer CED in hoher Dosierung (0,5-1 mg/kg KG Prednisolonäquivalent pro Tag; in der Regel max. 60 mg/Tag, selten bis zu 100 mg/Tag) zur Remissionsinduktion über wenige Wochen ausschleichend eingesetzt. Hierbei stehen kosmetische Nebenwirkungen (Akne, Ödeme, Striae, Mondgesicht), sowie Schlafstörungen, Stimmungsschwankungen, Dyspepsie und Glukoseintoleranz im Vordergrund. Aufgrund fehlender Effektivität bei längerer Therapiedauer und schwerwiegender Nebenwirkungen bei langfristiger Einnahme (Katarakt, Osteoporose, Myopathie, Infektrisiko etc.) muss eine systemische Steroidtherapie zum Remissionserhalt vermieden werden. Werden Glucocorticoide abrupt abgesetzt, droht eine sekundäre Nebenniereninsuffizienz; daher ist grundsätzlich ein langsames Ausschleichen erforderlich. Budesonid als lokal wirksames Glucocorticoid ist mit weniger ausgeprägten Nebenwirkungen verbunden, sollte aber ebenfalls nicht zur Dauertherapie über 6 Monate dienen, da auch hierdurch kein dauerhafter Remissionserhalt zu erwarten ist.

Bereits beim Ansetzen einer Steroidtherapie im akuten Schub sollte, je nach patientenspezifischer Risikokonstellation, eine remissionserhaltende Therapie erwogen und deren Induktion ggf. schon geplant werden.

2. Thiopurine und Methotrexat (MTX)

Die Purinanaloga Azathioprin (AZA)/6-Mercaptopurin (6-MP) kommen i.R. der konventionellen Therapie des M. Crohn zum Einsatz, wenn mittels Steroidstoßtherapie keine anhaltende Remission erzielt werden kann und wenn eine Therapie mit Biologika, small molecules o.Ä. (noch) nicht zum Einsatz kommen soll oder kann. Azathioprin wird zum Remissionserhalt in Tagesdosen von 1,5-2,5 mg/kg KG/Tag eingenommen.

Die gleichzeitige Einnahme von Azathioprin und Allopurinol wird aufgrund von Interaktionen nicht empfohlen. Falls doch beide Medikamente eingenommen werden müssen, muss die Azathioprin-Dosis auf 25% reduziert werden unter engmaschigen laborchemischen Kontrollen. Bei Azathioprin-Unverträglichkeit (häufig Übelkeit/Unwohlsein) kann eine Therapie mit 6-MP in der Hälfte der o.g. Dosis versucht werden. Erst nach 6-12 Wochen ist ein Wirkungseintritt zu erwarten. Zur Therapiesteuerung und -optimierung kann im Vorfeld ein Thiopurin-Methyltransferase (TPMT)-Mangel ausgeschlossen werden. Das Enzym TPMT ist maßgeblich am Abbau der Thiopurine beteiligt. Bei ca. 10% der Menschen liegt aufgrund einer Genmutation eine stark reduzierte TPMT-Aktivität vor, bei < 1% ist nahezu keine Aktivität nachweisbar. Entsprechend muss bei TPMT-Mangel die AZA/6-MP-Dosis stark reduziert werden, um Nebenwirkungen zu vermeiden. Im Falle einer Azathioprin-induzierten Pankreatitis oder einer ausgeprägten Azathioprin-induzierten (in der Regel reversiblen) Knochenmarkstoxizität oder Hepatotoxizität bzw. bei komplettem TPMT-Mangel ist eine AZA/6-MP-Therapie obsolet. Entsprechende klinische und laborchemische Kontrollen in Therapiewoche 2-4 und später in größeren Abständen sind unverzichtbar. Insbesondere bei älteren Patient*innen ab dem 60. Lebensjahr ist mit einem überproportionalen Anstieg der Therapienebenwirkungen zu rechnen (insb. Neoplasien der Haut/Schleimhaut, opportunistische Infektionen).

Anstelle von AZA/6-MP kann Methotrexat (MTX) in einer Dosierung von 25 mg i.m./Woche (mit nach 24h folgender Folsäure-Supplementation) infrage kommen. Die Effektivität von MTX in der Remissionsinduktion bei M. Crohn ist vergleichsweise gering und mit relativ häufigen Nebenwirkungen verbunden. Akut treten häufig gastrointestinale Beschwerden auf, bei längerer Therapie kann eine Pneumonitis oder Hepatotoxizität eintreten; daher sind auch hier Laborkontrollen regelmäßig durchzuführen. Bei CED im relativ jungen Patientenkollektiv muss zudem die Kontraindikation gegen MTX bei Kinderwunsch bedacht werden. Heutzutage muss der Einsatz von AZA/6-MP bzw. MTX gut abgewogen werden,

► Glucocorticoide nur zeitlich befristet zur Remissionsinduktion nutzen, nicht zum Remissionserhalt!

► Bei Patient*innen über 60 sollte keine remissionserhaltende Therapie mit AZA durchgeführt werden, da nebenwirkungsarme biologische Therapien zur Verfügung stehen.

weil mit der Entwicklung der Biologika vorteilhafte und potente Therapiealternativen aufgekommen sind. Im Falle von extraintestinalen Gelenkmanifestationen des M. Crohn kann MTX ein sinnvoller Ansatz sein, um die Enteropathie-assoziierten Gelenkbeschwerden mitzubehandeln, dann in der Regel in Kombination mit einem Biologikum.

3. Biologika

3.1 Anti-Tumor-Nekrose-Faktor- α (TNF- α)-Antikörper

Es besteht eine klare Evidenz für die gute Wirksamkeit der TNF- α -Blocker in der Therapie des M. Crohn bei sehr geringem Risiko für schwere Nebenwirkungen. TNF- α -Blocker sind die ersten bei M. Crohn zugelassenen Biologika und seit über 20 Jahren im Einsatz. In Deutschland für M. Crohn zugelassen sind Infliximab (IFX; i.v. und s.c. Applikation möglich) sowie das s.c. applizierbare Adalimumab (ADA). Für Infliximab und Adalimumab sind mittlerweile zahlreiche kostengünstige Biosimilars auf dem Markt und im breiten klinischen Einsatz angekommen. TNF- α -Blocker sind humane monoklonale IgG1-Antikörper, die hochselektiv an TNF- α binden und diesen neutralisieren. TNF- α ist ein zentraler, multifunktionaler Regulator des Immunsystems, der u. a. die Bildung von weiteren Zytokinen veranlasst. TNF- α wird hauptsächlich von Immunzellen sezerniert (Makrophagen, TH1-Zellen, TH17-Zellen, neutrophile Granulozyten) und verursacht u. a. Inflammation. Anti-TNF- α -Antikörper werden zur Remissionsinduktion und zum Remissionserhalt eingesetzt bei steroidabhängigem/-refraktärem Verlauf des M. Crohn. Bei Risikokonstellationen, die einen schweren Verlauf absehbar machen (z. B. junges Erkrankungsalter, Dünndarmbefall, fistulierender/abszedierender Verlauf, perianaler Befall), oder bei Haut- oder Gelenkmanifestationen des M. Crohn sollte niederschwellig eine frühzeitige Therapieintensivierung mit TNF- α -Blockern geplant werden.

Die Induktion von Adalimumab erfolgt mittels s.c. Gabe von 160 mg ADA in Woche 0, von 80 mg ADA s.c. in Woche 2, danach werden 40 mg s.c. alle 14 Tage verabreicht. Ab Woche 2 kann, nach entsprechender Schulung, die Verabreichung in der Regel durch die Patient*innen selbst zu Hause erfolgen mit klinischen und laborchemischen Kontrollen alle 8-12 Wochen beim Behandler / bei der Behandlerin.

Bei hoher Krankheitsaktivität ist der Einsatz von Infliximab aufgrund des schnellen und potenten Wirkeintritts eine probate Therapiemöglichkeit im stationären oder im ambulanten Setting. Das standardmäßige Induktionsschema entspricht einer i.v. Gabe von 5 mg/kg KG in Woche 0, in Woche 2 und in Woche 6. Danach wird je nach Ansprechen das Infusionsintervall angepasst, in der Regel erfolgen 8-wöchentliche i.v. Gaben.

Bei mangelhaftem Ansprechen oder Verlust des Ansprechens im Verlauf sollte mittels Therapeutic Drug Monitoring (TDM) das Therapieregime überprüft werden. Bei niedrigen IFX-Wirkspiegeln am Intervallende können die Infusionsintervalle angepasst (q4w-q8w) oder die Dosis erhöht werden (5-10 mg/kg KG). Beim Auftreten von hochtitrigen IFX-Antikörpern mit Spiegelverlust sollte die Therapie umgestellt werden.

Analoges gilt für die Therapie mit Adalimumab. Bei niedrigem Spiegel kann eine Verkürzung des Intervalls auf Applikation alle 7 oder 10 Tage bzw. die Dosiserhöhung auf 80 mg s.c. weiterhelfen.

Zur primären Eindämmung der Immunogenität einer Infliximab-Therapie kann erwogen werden, in den ersten 6-12 Monaten einer neu begonnenen Infliximab-Therapie niedrig dosiert Azathioprin (1,0-1,5 mg/kg KG/Tag) parallel zu Infliximab einzusetzen. Langfristig ist jedoch eine Monotherapie anzustreben, da unter Kombinationstherapie die Nebenwirkungsrate erhöht ist (Infektionen, Malignome). Für Adalimumab gibt es bislang keine Evidenz für den Nutzen einer Kombination mit Thiopurinen.

Im fulminanten Schub mit hohem Remissionsdruck ist ein beschleunigtes Infliximab-Induktionsschema ratsam („IFX rapid induction scheme“) mit i.v. IFX-Gabe in Woche 0, Woche 1 und Woche 3 unter Messung des Medikamentenspiegels und unter Ausgleich einer Hypalbuminämie, welche die IFX-Clearance fördert. Seit 2020 ist die s.c. Applikation von IFX bei M. Crohn zugelassen. Nach mindestens zwei IFX-Infusionen in Woche 0 und Woche 2 kann die erste s.c. Gabe 4 Wochen nach letzter i.v. Gabe erfolgen mit anschließender Fortführung von 120 mg IFX s.c. alle 2 Wochen. Unter s.c. IFX-Applikation kommt es in der Regel zu etwas höheren und stabileren IFX-Wirkspiegeln. Dies kann sich günstig auswirken, wenn unter intravenösem IFX zu niedrige Wirkspiegel mit klinisch mangelhaftem Ansprechen vorliegen.

► Der Stellenwert von MTX bei M. Crohn ist beschränkt auf dessen Kombination mit Biologika im Falle von unter Monotherapie nicht beherrschbaren mit M. Crohn assoziierten Arthralgien/Arthritiden.

► Bei Verdacht auf Wirkverlust von IFX/ADA (Zunahme klinischer Symptomatik am Intervallende) TDM durchführen und ggf. Anpassung von IFX/ADA-Dosis oder -Intervall. Bei hochtitrigen IFX/ADA-Antikörpern und Spiegelverlust: Therapiewechsel!

► Zur Minderung der Immunogenität von IFX ist in den ersten 6-12 Therapiemonaten die Kombination mit Azathioprin 1,0-1,5 mg/kg KG zu erwägen.

► Bei hohem Remissionsdruck ist die IFX-Induktion im rapid induction scheme (IFX i.v. in Woche 0, 1 und 3) durchführbar.

► Bei unter i.v. IFX-Therapie zu niedrigen Wirkspiegeln mit klinischem Korrelat kann die Umstellung auf IFX s.c. versucht werden.

Bei Patient*innen in stabiler klinischer Remission unter IFX i.v. scheint eine elektive Umstellung auf IFX s.c. hinsichtlich des Outcomes gleichwertig zu sein. Die unter s.c. Gabe deutlich höheren IFX-Spiegel schienen hier keinen Einfluss auf klinische und laborchemisch messbare Endpunkte zu haben [1]. Eine zeitlich begrenzte Kombination von IFX mit Thiopurinen ist unter laufender Therapie wieder möglich, falls durch IFX-Monotherapie keine ausreichende Wirkung erzielt wird. Zudem kann eine Kombinationstherapie IFX + AZA wieder erwogen werden, wenn bei klinisch (noch) ausreichendem Ansprechen, aber niedrigem IFX-Spiegel auch (niedrig-titrig) Anti-IFX-Antikörper nachgewiesen werden. Bei 20–40% der Patient*innen kommt es unter Infliximab mit der Zeit zur Bildung von Anti-Infliximab-Antikörpern mit folgendem Wirkverlust und u. U. einer erhöhten Rate an Infusionsreaktionen. In dieser Situation muss die Therapie in der Regel gewechselt werden, was stets ein erhöhtes Schuberisiko birgt.

3.2 Integrin-Antagonisten

Vedolizumab (VDZ) ist ein monoklonaler IgG1-Antikörper, der an die $\alpha 4\beta 7$ -Untereinheit von Integrinen (Adhäsionsmoleküle) auf darmspezifischen T-Helferzellen bindet. Damit wird deren Eindringen in die Darmwand blockiert und Entzündungsprozesse im Magen-Darm-Trakt werden gehemmt. VDZ kann bei M. Crohn als Erstlinientherapie oder nach Versagen von Steroiden oder anderen Biologika angewandt werden.

VDZ wird in der Induktionsphase intravenös, in der Erhaltungstherapie intravenös oder subkutan verabreicht. Zur Induktion werden 300 mg i.v. in Woche 0, Woche 2 und Woche 6 gegeben. Danach wird zum Remissionserhalt bei weiterhin intravenösem Therapieschema 300 mg im Abstand von 8 Wochen gegeben. Bei Präferenz einer subkutanen Gabe werden nach zwei Infusionen alle 14 Tage 108 mg VDZ s.c. verabreicht. Da ein Therapieansprechen häufig erst nach bis zu 12 Wochen zu erwarten ist, muss der Einsatz von Vedolizumab von der Krankheitsaktivität abhängig gemacht werden. Bei hoher Inflammationslast sollte dementsprechend z. B. eine überbrückende Steroidstoßtherapie durchgeführt werden. Vorteile der Substanz sind ein sehr günstiges Nebenwirkungsprofil auch bei kardiovaskulär Vorerkrankten oder hochbetagten Patient*innen. Außerdem ist nach aktuellem Wissensstand unter Integrin-Antagonisten wahrscheinlich kein erhöhtes Infektionsrisiko (außer gastrointestinale Infekte) oder Malignitätsrisiko zu erwarten [2].

Zu beachten ist, dass bei M. Crohn nach stattgehabter Therapie mit TNF- α -Blockern eine geringere Ansprechrate auf Vedolizumab zu beobachten ist [3]. Hinsichtlich des TDM ergibt sich bei VDZ eine Besonderheit, da hier kein lineares Dosis-Wirkungsprinzip vorzuliegen scheint. Ebenso wie zu niedrige VDZ-Talspiegel können sich höchste VDZ-Talspiegel ($> 50 \mu\text{g/ml}$) negativ auf das klinische Outcome auswirken, insbesondere Gelenkschmerzen können hierbei neu auftreten. Sehr hohe VDZ-Talspiegel fallen unter s.c. VDZ-Gabe häufiger auf als unter i.v. Gabe. Eine plötzliche klinische Verschlechterung unter sehr hohen VDZ-Spiegeln kann auf eine Störung der Darmhomöostase zurückzuführen sein durch ein gestörtes Homing von regulatorischen T-Zellen [4]. Das optimale therapeutische Fenster zur Optimierung der VDZ-Therapie bei M. Crohn muss mittels prospektiver klinischer Studien noch festgelegt werden.

3.3 Interleukin-12/23- und Interleukin-23-Antagonisten

Interleukine (IL) sind Botenstoffe von Abwehrzellen (Makrophagen, Leukozyten) und dienen zur Steuerung von Immunreaktionen. Unter anderem IL-12 und IL-23 werden in chronisch entzündlichen Erkrankungen überexprimiert und stimulieren T-Zellen, sich in TH1- und TH17-Zellen zu differenzieren. Diese produzieren daraufhin weitere proinflammatorische Zytokine, darunter auch TNF- α . Die IL-12/23- und reinen IL-23-Antagonisten werden bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und schon länger bei chronisch entzündlichen Hauterkrankungen wie der Psoriasis eingesetzt. Bei Patient*innen mit Psoriasis können die selektiver ansetzenden IL-23-Blocker bessere klinische Outcomes erzeugen als durch IL-12/23-Inhibition zu erreichen ist. Für die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen lässt sich ein solcher Vergleich aktuell noch nicht machen.

Ustekinumab (UST) ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der an die p40-Untereinheit der Zytokine IL-12 und IL-23 bindet und sie neutralisiert, sodass der gesamte Entzündungsvorgang gebremst wird. Ustekinumab ist zur Behandlung von M. Crohn seit 2016 in der EU zugelassen und wird im klinischen Alltag häufig nach Versagen oder Unverträglichkeit der konventionellen Therapie oder anderer Biologika eingesetzt. Das Präparat kann und darf aber auch als Erstlinientherapie sehr erfolgreich eingesetzt werden.

Die UST-Erstgabe wird grundsätzlich intravenös gewichtsadaptiert verabreicht ($< 55 \text{ kg}$: 260 mg i.v.; 55–85 kg: 390 mg i.v.; $> 85 \text{ kg}$: 520 mg i.v.). Danach erfolgt

► Falls nach Umstellung von VDZ i.v. auf VDZ s.c. plötzlich eine klinische Verschlechterung eintritt und der VDZ-Spiegel dabei sehr hoch ist, sollte eine Rückumstellung auf VDZ i.v. versucht werden

► IL-12/23-Blocker und IL-23-Blocker sind für Patient*innen mit CED und Psoriasis die Therapie der Wahl.

► Ustekinumab ist wirksam und sicher und sowohl als Erstlinientherapie bei M. Crohn einsetzbar, als auch bei therapierefraktärem Verlauf.

eine subkutane Injektion von 90 mg (Fertigspritze oder Fertigpen) alle 8-12 Wochen. Ustekinumab ist in der Regel gut verträglich und weist ein sehr gutes Sicherheitsprofil auf. Auch bei mit mehreren Biologika vorbehandelten Patient*innen und bei langen Krankheitsverläufen lassen sich mit Ustekinumab häufig zufriedenstellende Erfolge in der Remissionsinduktion und -erhaltung erzielen bei zugleich hohen Raten an Therapieadhärenz.

Risankizumab (RISA) ist ein IL-23p19-Inhibitor, der zur Therapie des M. Crohn seit 11/2022 zugelassen und seit Mitte 2023 auch verfügbar ist. RISA wird bei Plaque-Psoriasis bereits häufig und erfolgreich eingesetzt. Die Induktionsphase bei M. Crohn umfasst 8 Wochen mit drei Infusionen à 600 mg (Woche 0, 4 und 8), in Woche 12 wird die Therapie mittels On-Body-Injektor à 360 mg im 8-wöchentlichen Intervall fortgeführt. Es zeichnet sich ein Vorteil für die IL-23-Antikörper gegenüber den IL-12/23-Antikörpern bei TNF- α -vorbehandelten Patient*innen in der Zweitlinientherapie ab, hier wäre eine entsprechende Therapieauswahl sinnvoll.

Beachtenswert ist die nachhaltige Wirkung von RISA. So konnte gezeigt werden, dass auch 1 Jahr nach Absetzen des Präparates noch klinische Remissionsraten von über 40% verzeichnet werden können [5].

Guselkumab (ebenfalls ein IL-23-Blocker) befindet sich für M. Crohn in später Erprobungsphase, die Zulassung steht aus. Die Entwicklung des initial erfolgversprechenden IL-23-Blockers Brazikumab wurde jüngst aufgrund wirtschaftlicher Überlegungen jäh abgebrochen und wird nicht in die Therapielandschaft bei M. Crohn aufgenommen werden können.

4. Small molecules

Die Entwicklung der small molecules (Januskinase-Inhibitoren, Sphingosin-1-Rezeptor-Modulatoren, perspektivisch weitere Tyrosin-Kinase-Inhibitoren) erweitert die CED-Therapie um einige wichtige Facetten. Deren orale Verabreichung birgt Vorteile. Den Patient*innen können zeit- und ressourcenintensive Vorstellungen beim behandelnden Arzt / bei der behandelnden Ärztin für Infusionstherapien erspart werden, was die Lebensqualität und Arbeitsproduktivität steigern dürfte. Zudem reduzieren sich der zeitliche und personelle Aufwand seitens des verordnenden Arztes / der verordnenden Ärztin und damit die Gesundheitskosten insgesamt. Eine stark reduzierte Anwesenheitsdauer des einzelnen Patienten / der einzelnen Patientin in Klinik oder Praxis ist insbesondere in der Erkältungssaison oder gar während Pandemieepisoden wünschenswert.

Die kurze Halbwertszeit der small molecules bringt Flexibilität in der Therapiegestaltung mit sich. So ist beispielsweise im Falle der Notwendigkeit einer Operation das Absetzen des small molecules nur wenige Tage präoperativ unbedenklich. Falls Nebenwirkungen eintreten, kann deren Ursache durch Therapiepausierung relativ rasch beseitigt werden. Die Empfängnisverhütung muss bei Patientinnen im reproduktionsfähigen Alter aufgrund beim Menschen fehlender Daten zur Sicherheit in Schwangerschaft und Stillzeit gewährleistet sein. Bei Männern kann bei Kinderwunsch zur Optimierung der Zeugungsfähigkeit eine Therapiepause erwogen werden. Die Spermio-genese scheint im Tiermodell unter JAKi-Therapie eingeschränkt. Eine Therapiepause muss allerdings in jedem Einzelfall kritisch überdacht werden, da hierdurch das Schubrisiko ansteigt. Patient*innen unter JAKi-Therapie sind in der Regel einem schwierig therapierbaren Patientenkollektiv angehörig, daher sollte eine Therapiefortsetzung insbesondere bei instabiler oder unvollständiger Remission erwogen werden. In der klinischen Praxis scheint die Zeugungsfähigkeit von Männern unter JAKi-Therapie bislang nicht relevant eingeschränkt zu sein.

4.1 Januskinase-Inhibitoren

Januskinasen (JAK) zählen zu den zytoplasmatischen Tyrosinkinase und werden aktiviert, wenn Zytokine an Rezeptoren auf der Zellmembran binden. Januskinasen aktivieren über den STAT-Signalweg (Signaltransduktoren und Aktivatoren der Transkription) die Transkription von Proteinen im Zellkern, die u. a. Entzündungsreaktionen anheizen. Der JAK-STAT-Signalweg wird bei verschiedenen chronisch entzündlichen Erkrankungen adressiert, z. B. in der Therapie der rheumatoiden Arthritis, bei myeloproliferativen Erkrankungen oder soliden Tumoren. Mit dem Wirkstoff Tofacitinib trat die Wirkstoffklasse der JAK-Inhibitoren ab 2018 in die Therapielandschaft der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen ein. Für diesen bei Colitis ulcerosa seit 2018 verwendeten (Pan-)JAK-Inhibitor wird es für M. Crohn nach enttäuschenden Ergebnissen hinsichtlich der Remissionsraten gegenüber Placebo in einer Phase-II-Studie keine Zulassung geben [6]. Auch für Filgotinib, bereits zugelassen zur Therapie der Colitis ulcerosa, wurde

aufgrund enttäuschender Ergebnisse in den Phase-III-Studien bei M. Crohn keine Zulassung beauftragt.

4.1.1 Upadacitinib (UPA)

Unter den insgesamt drei in der Therapie der Colitis ulcerosa angewandten Januskinase-Inhibitoren (JAKi) ist bislang nur der selektive JAK1-Inhibitor Upadacitinib (UPA) seit April 2023 auch für M. Crohn zugelassen.

In der Induktionsphase wird UPA bei M. Crohn in den ersten 12 Therapiewochen mit 45 mg/Tag dosiert, bei unzureichendem Ansprechen wird die Therapie für weitere 12 Wochen mit 30 mg/Tag fortgeführt. In der anschließenden Erhaltungstherapie sollte mit der niedrigst wirksamen Dosierung gearbeitet werden; die niedrigst mögliche Dosis in dieser Indikation sind 15 mg/Tag. Bei hierunter unzureichender Wirkung sind auch während der Erhaltungstherapie 30 mg/Tag möglich. Die bisherigen Erfahrungen aus dem klinischen Alltag lassen vermuten, dass bei M. Crohn Dosierungen unter 30 mg/Tag keine ausreichende Wirkung erzielen können, sodass hier zur Vorsicht bei der Dosisreduktion auf 15 mg/Tag geraten werden muss.

Die bisherige Datenlage zur Wirksamkeit von Upadacitinib bei M. Crohn im Real-World-Setting ist vergleichsweise dünn. In den Zulassungsstudien zeigten sich unter Anbetracht eines sehr schwierig behandelbaren Patientenkollektivs jedoch gute Ansprechraten von ca. 60% bei günstigem Nebenwirkungsprofil [7]. Gemessen am Nebenwirkungsprofil des Pan-JAK-Inhibitors Tofacitinib (vgl. Rote-Hand-Brief Tofacitinib Juni 2021, mehr dazu im Abschnitt 4.1.3) ließ sich in den Zulassungsstudien von UPA bei M. Crohn keine erhöhte Rate an Tuberkulose-Reaktivierungen, an MACE (major adverse cardiac events) oder an Malignomen nachweisen. Weiterhin fällt jedoch auch hier unter UPA eine dosisabhängig erhöhte Rate an Herpes-Zoster-Erkrankungen auf.

In einer aktuellen Metaanalyse u. a. an Patient*innen mit M. Crohn konnte bestätigt werden, dass in den gängigen Dosierungen von UPA über einen Beobachtungszeitraum von 1 Jahr zwar Erhöhungen von LDL und HDL auftreten, jedoch ohne eine erhöhte Rate an MACE [8].

Aktuelle Untersuchungen des Sicherheitsprofils von UPA aus Langzeit-Nachbeobachtungen bei Patient*innen mit rheumatoider Arthritis ergaben keine neuen Sicherheitsbedenken bei der Anwendung über 3 Jahre hinweg. Die kürzlich präsentierten 2-Jahres-Daten aus der Long-Term-Extension-Studie „U-ENDURE“ bei Patient*innen mit M. Crohn zeigen positive Ergebnisse hinsichtlich klinischer und endoskopischer Endpunkte bei unverändertem Sicherheitsprofil. Künftige Langzeitdaten zur Anwendung von UPA bei M. Crohn werden zeigen, ob auch nach längerer Anwendung von UPA der Nutzen die Risiken überwiegt [9].

4.1.2 Nebenwirkungsprofil der JAKi

In der großen randomisierten kontrollierten ORAL Surveillance Study bei über 50-jährigen Patient*innen mit rheumatoider Arthritis und mindestens einem kardiovaskulären Risikofaktor wurde unter Tofacitinib eine erhöhte Rate an Myokardinfarkten und ein gehäuftes Auftreten von Krebserkrankungen beobachtet (insb. Lungenkrebs und Lymphome ausschließlich NMSC) verglichen mit Patient*innen unter TNF- α -Blockade.

Als Reaktion darauf erließ die EMA bereits im Juni 2021 einen Rote-Hand-Brief für Tofacitinib [10] und im März 2023 einen weiteren, der alle JAKi einschließt. Aufgrund des Klasseneffektes muss das bei Patient*innen mit rheumatoider Arthritis beschriebene Risikoprofil auch für selektive JAK-Inhibitoren und in allen Indikationen berücksichtigt werden. Verstärkt wird diese Haltung durch neue Daten zu UPA, die zeigen, dass mit steigender Dosis die Selektivität der JAK1-Inhibition schwimmt und sich in hohen Dosierungen einer Pan-JAK-Inhibition annähert [11].

Vorsicht bei der Nutzung aller JAKi ist geboten aufgrund eines dosisabhängig erhöhten Risikos hinsichtlich Infektionen (führend: H. Zoster) und Dyslipidämien. Dies fiel erstmals im Zusammenhang mit dem Pan-JAK-Inhibitor Tofacitinib in der Therapie der Colitis ulcerosa auf [12], aber auch wie schon o. g. dosisabhängig im Zusammenhang mit selektiver JAK1-Inhibition.

Unter Pan-JAK-Inhibition wurde bei Colitis ulcerosa eine erhöhte Rate an venösen Thromboembolien beobachtet [13]. Diese wurde so noch nicht bei den selektiven JAKi gezeigt, das Risikopotenzial darf aber nicht ausgeblendet werden, insbesondere bei Patient*innen mit erhöhtem Risiko für die Entstehung von VTE.

Dementsprechend muss weiterhin empfohlen werden, JAK-Inhibitoren bei Patient*innen über 65 Jahren, bei (Ex-)Raucher*innen und bei bestehendem Risikoprofil für kardiovaskuläre oder maligne Erkrankungen sowie bei Patient*innen mit Risikofaktoren für VTE nur einzusetzen, wenn eine andere Therapieoption (inkl. OP) nicht zur Verfügung steht.

► Bei M. Crohn sind UPA-Dosierungen unter 30 mg/Tag möglicherweise nicht ausreichend wirksam.

► Unter UPA dosisabhängig steigendes Risiko für Herpes Zoster und HLP.

► Auch bei Patient*innen mit Risikoprofil dürfen JAKi eingesetzt werden, wenn keine Behandlungsalternative zur Verfügung steht und nach guter Aufklärung des Patienten / der Patientin.

Übersicht über die aktuell zur Therapie des Morbus Crohn zugelassenen Biologika und small molecules

Wirkstoff	Adalimumab	Infliximab	Vedolizumab	Ustekinumab	Risankizumab	Upadacitinib
Molekül	Anti-TNF-α-AK (rekombinanter, humaner monoklonaler AK)	Anti-TNF-α-AK (chimerer, human-muriner, monoklonaler IgG1-AK)	α4β7-Integrin-AK (humanisierter, monoklonaler IgG1-AK)	IL-12/23-AK (humanisierter, monoklonaler IgG1-AK)	IL-23-AK (humanisierter, monoklonaler IgG1-AK)	JAK-Inhibitor (selektiver, reversibler JAK1-Inhibitor)
Zulassung für M. Crohn	2007	1999	2014	2016	2022	2023
Darreichungsform	s.c. als Fertigspritze oder -pen	i.v. oder s.c. als Fertigspritze oder -pen (Induktionsdosis 1 + 2 immer i.v.)	i.v. oder s.c. als Fertigspritze oder -pen (Induktionsdosis 1 + 2 immer i.v.)	Erstgabe i.v., dann weiter s.c. als Fertigspritze oder -pen	Induktion i.v. (s.u.), dann weiter s.c. als Fertigspritze oder -pen	oral (Retardtablette)
Dosierschema	Induktion: Erstgabe 160 mg s.c. in Woche 0, 80 mg s.c. in Woche 2, dann weiter 40 mg s.c. q2w Erhaltungstherapie: 40 mg s.c. q2w Bei unzureichendem/nachlassendem Ansprechen / je nach TDM Intervallverkürzung auf wöchentliche s.c. Gabe von 40 mg oder Dosisverdopplung auf 80 mg s.c. q2w	Induktion: in Woche 0, 2, 6 je i.v. 5 mg/kg KG Erhaltungstherapie: 5 mg/kg i.v. q8w oder Intervallverkürzung q4w bzw. Dosisverdopplung auf 10 mg/kg KG. Alternativ: nach mind. 2 i.v. Gaben i.R. Induktion ab Woche 6 weiter s.c. 108 mg q2w	Induktion: in Woche 0, 2, 6 je i.v. 5 mg/kg KG Erhaltungstherapie: 5 mg/kg i.v. q8w oder Intervallverkürzung q4w bzw. Dosisverdopplung auf 10 mg/kg KG. Alternativ: nach mind. 2 i.v. Gaben i.R. Induktion ab Woche 6 weiter s.c. 108 mg q2w	Induktion: Zum Therapiestart eine i.v. Einzelgabe KG-adaptiert: • \leq 55 kg: 260 mg • $>$ 55 kg bis \leq 85 kg: 390 mg • $>$ 85 kg: 520 mg Erhaltungstherapie: 90 mg s.c. in Woche 8, dann weiter q12w. Bei unzureichendem/nachlassendem Ansprechen Intervallverkürzung q4w. Alternativ: nach mind. 2 i.v. Gaben i.R. Induktion ab Woche 6 weiter s.c. 108 mg q2w	Induktion: In Woche 0, 4, 8 je 600 mg i.v. Erhaltungstherapie: in Woche 12 s.c. 360 mg, dann weiter q8w	Induktion: 45 mg/Tag p.o. für 12 Wochen; bei unzureichendem Ansprechen weitere 12 Wochen 30 mg/Tag Erhaltungstherapie: 15 mg/Tag empfohlen; bei unzureichendem Ansprechen 30 mg/Tag
Anwendung bei besonderen Patient*innen (Nieren-/ Leber-Funktionsstörungen, Herzinsuffizienz, ältere Patient*innen, maligne Vorerkrankungen)	Bei Pat. \geq 65 Jahre ist das Infektionsrisiko besonders zu beachten (keine Dosisanpassung). Bei Pat. mit HI NYHA I-II engmaschige Überwachung. Bei HI NYHA III-IV kontraindiziert	Bei Pat. \geq 65 Jahre ist das Infektionsrisiko besonders zu beachten (keine Dosisanpassung). Bei Pat. mit HI NYHA I-II engmaschige Überwachung. Bei HI NYHA III-IV kontraindiziert	keine Dosisanpassung üblich	keine Dosisanpassung üblich	keine Dosisanpassung üblich	Bei Pat. \geq 65 Jahre / bei Personen mit Risikofaktoren oder Vorerkrankungen (kardiovaskuläre & thromboembolische, schwere Infektionen, Malignität, Nikotinkonsum) Vorsicht / nur anwenden, falls keine Behandlungsalternative vorhanden. Bei GFR 15-30 ml/min Dosisreduktion, bei GFR $<$ 15 ml/min nicht empfohlen. Bei Leberzirrhose Child A+B keine Dosisanpassung, bei Child-C-Zirrhose kontraindiziert
Gut zu wissen	TDM + ggf. Anpassung von Dosis oder Intervall üblich bei klinischem V. a. Wirkverlust / bei unzureichendem Ansprechen. Bei hochtrigem AK-Nachweis mit Spiegelverlust Therapiewechsel. Induktion gemäß dem „Rapid induction scheme“ bei hohem Remissionsdruck sinnvoll. Zeitlich begrenzte Kombination mit Azathioprin zur Eindämmung der Immunogenität üblich.	TDM + ggf. Anpassung von Dosis oder Intervall üblich bei klinischem V. a. Wirkverlust / bei unzureichendem Ansprechen. Bei hochtrigem AK-Nachweis mit Spiegelverlust Therapiewechsel. Induktion gemäß dem „Rapid induction scheme“ bei hohem Remissionsdruck sinnvoll. Zeitlich begrenzte Kombination mit Azathioprin zur Eindämmung der Immunogenität üblich.	Bei mit TNF- α -AK vorbehandelten Pat. möglicherweise kein ausreichendes Ansprechen. TDM sinnvoll bei V. a. Wirkverlust / bei unzureichendem Ansprechen. Sehr hohe Wirkspiegel ($>$ 50 μ g/ml) können zu klinischer Verschlechterung/ Gelenkschmerzen führen. Als Erstlinientherapie zugelassen.	Bei gleichzeitig vorliegender Psoriasis und M. Crohn sinnvoll einsetzbar. TDM sinnvoll bei V. a. Wirkverlust / bei unzureichendem Ansprechen. Als Erstlinientherapie zugelassen	Bei mit TNF- α -AK vorbehandelten Pat. möglicherweise besser wirksam als IL-12/23-AK. Bei Psoriasis + M. Crohn Therapie der Wahl	Bei M. Crohn möglicherweise Dosis $<$ 30 mg/Tag nicht ausreichend wirksam. Erhöhtes und dosisabhängig steigendes Risiko für H. Zoster und HLP. Klinische + laborchemische Kontrolle in Therapiewoche 0, 2, 6, dann mind. q12w. Strikte Kontrazeption unter Therapie!
AK, Antikörper; Anti-TNF- α -AK, Anti-Tumor-Nekrose-Faktor- α -Antikörper; gFR, glomeruläre Filtrationsrate; HI, Herzinsuffizienz; HLP, Hyperlipoproteinämie; H. Zoster, Herpes Zoster; i. d. R., in der Regel; IL, Interleukin; i. R., im Rahmen; i.v., intravenös; JAK, Janus-Kinase; KG, Körpergewicht; NYHA, NYHA-Klassifikation; p.o., peroral; s.c., subcutan; TDM, Therapeutic Drug Monitoring; V. a., Verdacht auf						

► Tab. 1

▶ Unter JAKi-Einnahme in Therapiewoche 0, 2, 6, 12, dann alle 12 Wochen klinische und laborchemische Kontrollen durchführen!

▶ Vor Start von Ozanimod zum Ausschluss bradykarder Herzrhythmusstörungen EKG durchführen und langsame Aufdosierung.

▶ Bei lokal begrenzter Ileitis terminalis Crohn und Versagen von Steroiden/Immunmodulatoren gilt die primäre Ileocoecalresektion als gleichwertig zur TNF- α -Blockade.

▶ Bereits bei Erstdiagnose an Screening-Labor (TB, virale Hepatitiden, HIV, EBV, VZV, CMV, Stuhlkulturen) denken, spätestens vor Start einer Immunmodulation/biologischen Therapie durchführen!

Verordnende Ärzte/Ärztinnen sollten mit allen Patient*innen, die von einer JAKi-Therapie profitieren können, die bekannten Risiken besprechen, die mit der Anwendung von JAKi verbunden sind. Insbesondere Patient*innen, die einem Risikokollektiv angehören und die keine Behandlungsalternativen mehr haben, müssen gut über Pro und Kontra der JAKi-Therapie aufgeklärt sein. Das Bewusstsein für Anzeichen von Nebenwirkungen sollte geschärft werden. Durch gute prophylaktische Vorkehrungen wie Impfungen und Lebensstilmodifikation (dazu mehr im Abschnitt Prävention) und enges Therapiemonitoring können die bekannten Risiken eingedämmt werden.

So sollten unter JAKi-Therapie klinische und laborchemische Kontrollen (inkl. CK, Leberwerte, Blutfettwerte, Nierenwerte, Blutbild) initial häufig erfolgen und im Verlauf regelmäßig bleiben, z. B. in Therapiewoche 2, 6, 12 und anschließend alle 8–12 Wochen bzw. anlassbezogen.

4.2 Sphingosin-1-Rezeptor-Modulatoren

Ozanimod (OZA) ist als Sphingosin-1-Rezeptor-Modulator ein weiterer Player aus der Reihe der small molecules und als effektive und sichere orale Therapie für Colitis ulcerosa seit 2021 zugelassen. Der Wirkmechanismus ist ein neuer, erweitert somit die therapeutischen Optionen in der CED-Therapie und zielt auf die S1P-Rezeptoren in Lymphozyten. OZA bindet mit hoher Affinität an S1P-Rezeptoren der Typen 1 und 5 und führt zu deren Internalisierung, sodass Lymphozyten nicht mehr aus Lymphknoten mobilisierbar sind. In der Therapie der Multiplen Sklerose findet der Wirkstoff seit 2020 erfolgreich Anwendung.

Zu beachten ist, dass OZA über 1 Woche langsam aufdosiert werden muss, um Bradyarrhythmien zu vermeiden. Kardiale Vorerkrankungen (Bradykardien, AV-Block, QTc-Verlängerungen) sollten vor Therapiestart mittels EKG abgeklärt und diese Patient*innen dann unter Therapie besonders überwacht werden.

Für Colitis ulcerosa wurde gezeigt, dass OZA wirksam und sicher ist [14]. Die Wirksamkeit und Sicherheit von OZA in der Therapie des M. Crohn werden aktuell im YELLOWSTONE-Programm in mehreren klinischen Studien erforscht und es muss sich noch zeigen, wie sich OZA künftig in der Therapie des M. Crohn einreihen wird.

5. Operationen in der Therapie des M. Crohn

Die Behandlung des M. Crohn beruht hauptsächlich auf der medikamentösen Therapie.

Chirurgische Interventionen sind in ausgewählten Situationen ein wichtiger und manchmal unausweichlicher Bestandteil der Versorgung.

Hier soll auf die absoluten OP-Indikationen (Komplikationen wie Fisteln, Abszesse, Stenosen/Ileus, toxisches Megacolon) und die chirurgischen Interventionen bei therapierefraktärem Verlauf nicht näher eingegangen werden.

Ein Sonderfall sind Situationen, in denen eine primäre Operation als echte Alternative zur medikamentösen Therapie erwogen werden kann. So wurde in der LIRIC-Studie [15] bereits gezeigt und durch aktuelle Daten bestätigt, dass die primäre Ileocoecalresektion (ICR) beim lokal begrenzten M. Crohn insbesondere innerhalb früher Erkrankungsstadien nach Versagen der konventionellen Therapie (Steroidstoß, Immunmodulatoren) durchaus als gleichwertige Alternative zur biologischen Therapie mit TNF- α -Blockern angesehen werden kann [16].

6. Prävention und Screening – auch in der Therapie des M. Crohn 2024 „State of the Art“

6.1 Screening bei Erstdiagnose

Bei Erstdiagnose eines M. Crohn / einer CED, spätestens aber vor Beginn einer immunsuppressiven Therapie, soll ein Screening auf Tuberkulose, HIV, EBV, CMV, VZV und Hepatitis B, C durchgeführt werden. Hierzu sollen IgG-Messungen für HBV, HCV, HIV, EBV, VZV und CMV erfolgen. Das Hepatitis-B-Screening soll mittels Bestimmung von HBsAg und Anti-HBc-Antikörpern durchgeführt werden. Vor Start oder Wechsel einer Therapie mit Biologika oder small molecules (idealerweise auch vor jeder Steroidstoßtherapie) soll das Tuberkulose-Screening, insbesondere bei Risikopersonen (Reise- und Berufsanamnese!), wiederholt werden. Zum Tuberkulose-Screening steht der Interferon-Gamma Release Assay (IGRA) und ggf. zusätzlich eine Röntgendiagnostik der Lunge zur Verfügung. Bei TB-Verdacht soll ein mikroskopischer bzw. kultureller Nachweis (je nachdem aus Blut, Sputum, Urin) mit Resistenztestung erbracht werden.

6.2 Medikamentöse Prophylaxe

Das Risiko einer Tuberkulose (TB)-Reaktivierung ist schon unter Steroidtherapie bis zu fünffach erhöht. Unter Anti-TNF- α -Antikörper-Therapie wurden Konversionsraten von TB-Negativität zu TB-Positivität von bis zu 30% beobachtet [17]. Für die JAK-Inhibitoren ist ebenfalls eine relevante Risikoerhöhung nachgewiesen. Zu beachten ist, dass TB-Reaktivierungen unter TNF- α -Blockern und JAKi häufig extrapulmonal auftreten und somit eine diagnostische Herausforderung darstellen. Patient*innen mit latenter TB sollten für 9 Monate mit Isoniazid oder einem vergleichbaren Therapie-Regime (z. B. Rifampicin + Isoniazid über 3–4 Monate) behandelt werden (Start mind. 4 Wochen vor Einleitung der Biologika- oder small-molecule-Therapie). Patient*innen mit aktiver Tuberkulose dürfen keinerlei Immunsuppression erhalten.

Patient*innen mit M. Crohn und chronischer Hepatitis B sollen mindestens 2 Wochen vor Start bis 12 Monate nach dem Ende einer immunsuppressiven Therapie eine antivirale Therapie (Tenofovir oder Entecavir) erhalten.

Bei Patient*innen mit ausgeheilter Hepatitis B ist aktuell keine antivirale Therapie empfohlen, wohl aber engmaschige laborchemische Kontrollen von HBsAg oder HBV-DNA.

Im Falle einer chronischen Hepatitis C bei Patient*innen mit M. Crohn sollte eine leitliniengerechte Therapie mit DAA (direkt wirkende antivirale Medikamente) erfolgen.

Patient*innen mit Hepatitis E sollten unter Immunsuppression eine Therapie mit Ribavirin erhalten, wenn eine Virämie für über 3 Monate fortbesteht. Details sind zu finden in der ECCO-Leitlinie für opportunistische Infektionen bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen [18].

Bei Patient*innen mit M. Crohn unter dreifacher Immunsuppression kann eine PJP-Prophylaxe mit Cotrimoxazol durchgeführt werden. Diese ist auch unter zweifacher Immunsuppression zu erwägen, falls in Kombination hoch dosiert Steroide, JAKi oder eine Lymphopenie involviert sind.

6.3 Impfungen

M. Crohn bzw. CED im Allgemeinen bringen per se nach aktuellem Kenntnisstand keinen Immundefekt mit sich. Erst eine immunsuppressive Therapie, ein akuter Schub und bei schwerem Verlauf die resultierende Mangelernährung führen zu einer erhöhten Infektanfälligkeit.

Bei allen CED-Patient*innen soll daher bei Diagnosestellung bzw. rechtzeitig vor Beginn einer immunsuppressiven Therapie der Impfstatus überprüft und ggf. vervollständigt/aufgefrischt werden. Danach ist jährlich die Überprüfung des Impfstatus nach den aktuellen Empfehlungen des RKI (www.rki.de/impfen) angezeigt. Lebendimpfungen sind unter systemischer Immunsuppression kontraindiziert, Totimpfungen stellen kein Risiko dar. Lebendimpfungen sollten aus Sicherheitsgründen mindestens 4 Wochen vor Beginn bzw. 3 Monate nach Beendigung der immunsuppressiven Therapie verabreicht werden. Wenn Totimpfungen unter laufender Immunsuppression verabreicht werden müssen, besteht das Risiko eines unvollständigen Impfansprechens. Trotzdem sollte in jedem Fall geimpft werden, da in der Regel das Ansprechen auf die Impfung trotz Immunsuppression ausreichend hoch ist und vor einer schweren Ausprägung der jeweiligen Infektionskrankheit schützt. Bei Biologika mit langen Intervallen von 6, 8 oder 12 Wochen zwischen den Gaben wäre die Impfung mittig im Intervall ein pragmatisches Vorgehen, um das Impfansprechen zu begünstigen.

Die Regelimpfungen sollten gemäß dem Impfschema des RKI durchgeführt werden. Die Hepatitis-B-Impfung ist erst seit 1995 im Impfkatalog, sodass diese bei vielen Patient*innen nachzuholen ist. Eine Hepatitis-A-Impfung ist bei Immunsuppression ebenfalls angezeigt. Eine laborchemische Überprüfung des Impfansprechens ist (nur) bei der Hepatitis-B-Impfung sinnvoll. VZV-seronegative Patient*innen haben bei akuter VZV-Infektion unter Immunsuppression ein hohes Komplikationsrisiko mit erhöhter Mortalität. Daher soll eine fehlende VZV-Impfung bei Erstdiagnose nachgeholt werden. Saisonale Impfungen (Influenza A/B, Corona-Impfung) sind bei allen Patient*innen durchzuführen. Ebenso die Indikationsimpfungen gegen Pneumokokken, Meningokokken und Hämophilus influenzae. Mädchen und Jungen sollen die HPV-Impfung erhalten. Außerdem muss an spezifische Reiseimpfungen gedacht werden.

Das Risiko, an Herpes Zoster schwer oder komplikativ zu erkranken, steigt mit dem Alter stark an und ist bei CED-Patient*innen um ca. das Doppelte im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöht [19]. Diese Tendenz wird verschärft durch Einnahme von Glucocorticoiden, von JAK-Inhibitoren und unter Azathioprin (allein oder in Kombination mit TNF- α -Antikörpern). Die Rate für Herpes-Zoster-Rezidive steigt zudem auf das Fünffache an. Daher ist die Herpes-Zoster-Impfung bei CED-Patient*innen besonders wichtig und als solche auch in den aktuellen

► Bei latenter TB Isoniazid über 9 Monate, Start mindestens 4 Wochen vor Beginn einer Immunsuppression!

► Vor Start einer Immunsuppression sind eine chronische Hepatitis C und B zu therapieren!

► Bei zwei- oder dreifacher Immunsuppression an die PJP-Prophylaxe denken!

► Impfstatus schon bei Erstdiagnose vervollständigen und auffrischen: Regelimpfungen + Saisonimpfungen gemäß RKI inklusive HBV und Herpes Zoster; bei Jungen und Mädchen zusätzlich HPV-Impfungen! Keine Lebendimpfungen unter Immunsuppression!

► Der seit 2018 zugelassene Herpes-Zoster-Totimpfstoff ist für CED-Patient*innen aufgrund des erhöhten Risikos für Herpes Zoster bereits ab dem 18. Lebensjahr zugelassen und wird ab dem 50. Lebensjahr von der STIKO empfohlen. Insbesondere unter JAKi-Therapie sollte früher geimpft werden.

► Empfehlung zu striktem Sonnenschutz, jährlicher dermatologischer Kontrolle und jährlichem gynäkologischem Dysplasie-Screening unter Immunsuppression!

► Alle Patient*innen mit M. Crohn sollten (mindestens) eine Ernährungsberatung erhalten.

► Screening hinsichtlich Mangelernährung mit ggf. Supplementation mindestens jährlich oder anlassbezogen.

Impfempfehlungen des RKI gewürdigt. Bei Säuglingen, die intrauterin TNF- α -Antikörpern exponiert waren, sollte auf Lebendimpfungen bis zum 12. Lebensmonat verzichtet werden. Alternativ kann mittels Bluttest beim Kind ein nachweisbarer Medikamentenspiegel ausgeschlossen und dann geimpft werden. Für die Integrin-Antikörper und die IL-12/23-Antikörper gilt es, mit Lebendimpfungen bis zum 6. Lebensmonat abzuwarten.

6.4 Vorsorgemaßnahmen

Unter Immunsuppression muss auf striktem Sonnenschutz geachtet werden. Insbesondere unter AZA-Therapie muss jährlich eine dermatologische Kontrolle zum Hautkrebscreening durchgeführt werden. Bei Frauen sollen regelmäßige gynäkologische Kontrollen mit HPV-Screening mittels PAP-Abstrich vor und während immunsuppressiver Therapie durchgeführt werden. Prokarzinogenes Risikoverhalten wie Nikotin- und Alkoholkonsum ist zu vermeiden.

6.5 Ernährung

Allen Patient*innen unter Immunsuppression sollte zur Prävention von durch Lebensmittel übertragbaren Erkrankungen (Salmonellen, Listerien, Hepatitis E etc.) nahegelegt werden, auf strenge Auswahl und Hygiene der Lebensmittel zu achten (Vermeidung roher Eier, rohen Fleisches, roher Meeresfrüchte, rohen Fisches, unpasteurisierter Milch/Milchprodukte).

Für die Anwendung von Probiotika (lebende Mikroorganismen) bei Patient*innen mit M. Crohn kann aus der dünnen Datenlage keine klare Empfehlung zum Für oder Wider gegeben werden. Bei immunsupprimierten Patient*innen ist hier jedoch ein (sehr geringes) Risiko einer bakteriellen Translokation mit Sepsis gegeben und Probiotika sollten deshalb aufgrund des zweifelhaften Nutzens vermieden werden.

Alle Patient*innen sollten auf individuelle Bedürfnisse und Unverträglichkeiten zugeschnittene Ernährungsberatung(en) erhalten.

Ein Screening hinsichtlich Mangelernährung sollte bei CED unter immunsuppressiver Therapie regelmäßig erfolgen und ggf. sollte supplementiert werden (Eisen-, Zink-, Vitamin-B12-, Folsäure-, Vitamin-D-Mangel). Unter Steroidtherapie sollen unabhängig vom Vitaminstatus täglich mindestens 1000 IE 25-OH-Vitamin D supplementiert werden. Auch außerhalb einer Steroidtherapie sollte ein hochnormaler Vitamin-D-Spiegel angestrebt werden, da hierdurch positive Effekte für den Therapieverlauf und im Gesamtoutcome zu erwarten sind [20]. Ernährungstherapeutische Ansätze als Ergänzung zur medikamentösen Therapie (in manchen Fällen auch als Monotherapie erfolgreich) können bei interessierten und motivierten Patient*innen in Zusammenarbeit mit entsprechend geschulten Diätassistent*innen angewandt werden. Die CDED (Crohn's Disease Exclusion Diet) zeigt sich effektiv in der Remissionsinduktion und -erhaltung nicht nur bei pädiatrischen, sondern auch bei erwachsenen CED-Patient*innen. Patient*innen sollten prinzipiell auf hoch verarbeitete Lebensmittel verzichten und am besten schon bei Erstdiagnose (und jederzeit erneut auf Wunsch) eine fokussierte Ernährungsberatung erhalten.

Fazit

Der Morbus Crohn ist eine chronisch entzündliche Darmerkrankung, die seit Aufkommen der Biologika in den 90er-Jahren und dank der später hinzugekommenen Integrin-Antagonisten, Interleukin-Blockern und small molecules in langanhaltende Remissionsphasen überführt werden kann. Die kluge Auswahl des passenden Wirkstoffs nach individueller Risikostratifizierung und unter Kenntnis des bisherigen Krankheitsverlaufs ist wichtig für den Therapieerfolg. Zur Verringerung von Therapienebenwirkungen sollten die Wirkstoffe und deren potenzielle Risiken genau gekannt werden. Klinische und laborchemische Screening-Untersuchungen sowie Vorsorgemaßnahmen vor Therapiestart und unter laufender Therapie sind obligat. Chirurgische Interventionen kommen in ausgesuchten Fällen zum Einsatz. Die ehemals bei Jung und Alt mit hoher Morbidität und Mortalität verbundene Crohn-Erkrankung ist heute dank der zahlreichen Therapeutika in den allermeisten Fällen beherrschbar geworden. Oberstes Ziel dabei ist die Wiederherstellung der Lebensqualität betroffener Patient*innen, was glücklicherweise häufig gut gelingt.

Interessenkonflikte

Die Verfassenenden erklären, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

Zu empfehlende Literatur

- 1** Smith PJ, Critchley L, Storey D, Gregg B, Stenson J, Kneebone A, et al. Efficacy and safety of elective switching from intravenous to subcutaneous infliximab [CT-P13]: A multicenter cohort study. *J Crohns Colitis*. 2022;16(9):1436–46. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjac053.
- 2** Loftus EV Jr, Feagan BG, Panaccione R, Colombel JF, Sandborn WJ, Sands BE, et al. Long-term safety of vedolizumab for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52(8):1353–65. doi: 10.1111/apt.16060.
- 3** Sands BE, Sandborn WJ, Van Assche G, Lukas M, Xu J, James A, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease in patients naïve to or who have failed tumor necrosis factor antagonist therapy. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(1):97–106. doi: 10.1097/mib.0000000000000979.
- 4** Becker E, Dedden M, Gall C, Wiendl M, Ekici AB, Schulz-Kuhnt A, et al. Residual homing of $\alpha 4\beta 7$ -expressing $\beta 1+PI16+$ regulatory T cells with potent suppressive activity correlates with exposure-efficacy of vedolizumab. *Gut*. 2022;71(8):1551–66. doi: 10.1136/gutjnl-2021-324868.
- 5** Ferrante M, Panaccione R, Baert F, Bossuyt P, Colombel JF, Danese S, et al. Risankizumab as maintenance therapy for moderately to severely active Crohn's disease: Results from the multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase 3 FORTIFY maintenance trial. *Lancet*. 2022;399(10340):2031–46. doi: 10.1016/s0140-6736(22)00466-4.
- 6** Panés J, Sandborn WJ, Schreiber S, Sands BE, Vermeire S, D'Haens G, et al. Tofacitinib for induction and maintenance therapy of Crohn's disease: Results of two phase IIb randomized placebo-controlled trials. *Gut*. 2017;66(6):1049–59. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312735.
- 7** Sandborn WJ, Feagan BG, Loftus EV Jr, Peyrin-Biroulet L, Van Assche G, D'Haens G, et al. Efficacy and safety of upadacitinib in a randomized trial of patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2020;158(8):2123–38.e8. doi: 10.1053/j.gastro.2020.01.047.
- 8** Makris A, Barkas F, Sfrikakis PP, Liberopoulos E, Agouridis AP. The effect of upadacitinib on lipid profile and cardiovascular events: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Med*. 2022;11(23):6894. doi: 10.3390/jcm11236894
- 9** D'Haens G, Louis E, Loftus EV Jr, Regueiro M, Jairath V, Magro F, et al. OP10 efficacy and safety of upadacitinib in patients with moderately to severely active Crohn's Disease: Results from the U-ENDURE long-term extension [Abstract]. *J Crohns Colitis*. 2024;18(Suppl 1):i17-8. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjad212.0010.
- 10** BfArM – Risikoinformationen – Rote-Hand-Brief zu Xeljanz (Tofacitinib): Erhöhtes Risiko für schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse und maligne Erkrankungen bei Anwendung von Tofacitinib im Vergleich zu TNF-alpha-Inhibitoren (abgerufen am 01.07.2023 um 14:42 Uhr)
- 11** Loftus EV Jr, Panés J, Lacerda AP, Peyrin-Biroulet L, D'Haens G, Panaccione R, et al. Upadacitinib induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2023;388(21):1966–80. doi: 10.1056/nejmoa2212728.
- 12** Sandborn WJ, Panés J, D'Haens GR, Sands BE, Su C, Moscariello M, et al. Safety of tofacitinib for treatment of ulcerative colitis, based on 4.4 years of data from global clinical trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(8):1541–50. doi: 10.1016/j.cgh.2018.11.035.
- 13** Deepak P, Alayo QA, Khatiwada A, Lin B, Fenster M, Dimopoulos C, et al. Safety of tofacitinib in a real-world cohort of patients with ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(8):1592–601.e3. doi: 10.1016/j.cgh.2020.06.050.

- 14** 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.
- 15** Stevens TW, Haasnoot ML, D'Haens GR, Buskens CJ, de Groof EJ, Eshuis EJ, et al. Laparoscopic ileocaecal resection versus infliximab for terminal ileitis in Crohn's disease: Retrospective long-term follow-up of the LIRIC trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(10):900–7. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30117-5.
- 16** Agrawal M, Ebert AC, Poulsen G, Ungaro RC, Faye AS, Jess T, et al. 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. *Gastroenterology.* 2023;165(4):976–85.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2023.05.051.
- 17** Hatzara C, Hadziyannis E, Kandili A, Koutsianas C, Makris A, Georgiopoulos G, et al. Frequent conversion of tuberculosis screening tests during anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(10):1848–53. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205376.
- 18** Kucharzik T, Ellul P, Greuter T, Rahier JF, Verstockt B, Abreu C, et al. ECCO Guidelines on the Prevention, Diagnosis, and Management of Infections in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* 2021;15(6):879–913. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjab052.
- 19** Irving PM, de Lusignan S, Tang D, Nijher M, Barrett K. Risk of common infections in people with inflammatory bowel disease in primary care: A population-based cohort study. *BMJ Open Gastroenterol.* 2021;8(1):e000573. doi: 10.1136/bmjgast-2020-000573.
- 20** Wu Y, Liu C, Dong W. Adjunctive therapeutic effects of micronutrient supplementation in inflammatory bowel disease. *Front Immunol.* 2023;14:1143123. doi: 10.3389/fimmu.2023.1143123.

FALK GASTRO KOLLEG



ÖSOPHAGUS
BIS DÜNNDARM

Fragen zur Therapie des Morbus Crohn – State of the Art 2024

Frage 1:

Eine 70-jährige Patientin erlitt den ersten Schub einer bislang nicht diagnostizierten Ileocolitis Crohn, seither steroidabhängiger Verlauf. Vorbekannt sind eine Osteoporose, aHT, Z. n. Apoplex (keine Residuen), Nikotinabusus und eine Plaque-Psoriasis. Was schlagen Sie der Patientin vor?

- Budesonid statt systemischem Steroid wegen der bekannten Osteoporose, ggf. TNF-Blockade i.v.
- Mesalazin-Therapie ansetzen und optimieren
- Nikotinkonsum beenden, dann Reevaluation der Therapieeskalation
- Bei mehreren autoimmunen Erkrankungen sollte eine Januskinase-Inhibitor (JAKi)-Therapie erwogen werden, um eine breite Abdeckung zu erreichen
- Eine IL-23-Blockade bietet sich aufgrund der Vorerkrankungen und des günstigen Nebenwirkungsprofils hier an

Frage 2:

Bei einem 63-jährigen Patienten mit ischämischer Herzinsuffizienz (Z. n. NSTEMI) besteht bei bekannter Ileitis terminalis Crohn (bisher therapiert mit rezidivierend Budesonid + Azathioprin) Indikation für eine Therapieeskalation. Was empfehlen Sie dem Patienten?

- Bei bestehender Komorbidität ist eine Ileocolicresection die einzig vernünftige Therapiemöglichkeit
- Bei bestehender Komorbidität und daher eingeschränkter Mobilität ist eine zu Hause durchführbare orale Therapie mit Upadacitinib (JAK-Inhibitor) einem i.v. Biologikum vorzuziehen
- Vor Therapieeskalation auf ein Biologikum sollte eine Therapie mit Methotrexat (MTX) (2,5 mg/kg KG p.o.) versucht werden
- Eine Vedolizumab-Therapie (Integrin-Inhibitor) ist zu empfehlen
- Biologika verbieten sich prinzipiell bei bestehender kardiovaskulärer Vorerkrankung. Niedrig dosierte systemische Steroide sind eine gute Therapiemöglichkeit

► 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 3:

Was raten Sie einem 42-jährigen bionativen und langjährig therapiefreien CED-Patienten, der eine Gürtelrose entwickelt hat?

- Dermatologische Kontrolle in 6 Monaten
- Empfehlung zur Impfung mit dem Herpes-Zoster-Totimpfstoff beim Hausarzt / bei der Hausärztin nach kompletter Abheilung
- Bei schon durchgemachtem Herpes Zoster erübrigt sich eine Herpes-Zoster-Impfung
- Veranlassung einer umfassenden Überprüfung des Immunstatus und Vorstellung beim Hämatologen / bei der Hämatologin
- Überprüfung von VZV-IgG und -IgM nach klinischer Abheilung um sicherzustellen, dass die Herpes-Zoster-Infektion vollständig abgeklungen ist

Frage 4:

Was raten Sie einer Patientin mit M. Crohn, die unter Adalimumab-Therapie (TNF- α -Inhibitor) in stabiler Remission ist und Kinderwunsch äußert?

- Der Kinderwunsch sollte kritisch überdacht werden, da eine Konzeption bei Patientinnen mit M. Crohn erwartungsgemäß schwierig ist
- Sie raten der Patientin, zwei sichere Verhütungsmethoden zu benutzen, da unter TNF- α -Blockern eine Schwangerschaft nicht eintreten soll wegen der Risiken für den Fetus
- Die Patientin darf unter Fortführung genannter Therapie und bei aktueller stabiler Remission schwanger werden und sollte das Kind möglichst auch stillen
- Sie raten der Patientin, mit der Schwangerschaft sicherheitshalber noch abzuwarten, bis die Anti-TNF- α -Therapie in einigen Jahren beendet werden kann
- Sie beenden die Anti-TNF- α -Therapie. Im Falle eines Schubes während der Schwangerschaft kann mit systemischen Steroiden weiterbehandelt werden

Frage 5:

Eine 25-jährige bionative M. Crohn-Patientin hat unter Therapie mit Azathioprin (AZA) seit 12 Monaten eine steroidfreie klinische und laborchemische Remission erreicht. Was ist falsch?

- AZA muss nach 6-12 Monaten auf ein Biologikum oder auf MTX umgestellt werden, da es sich nicht zum Remissionserhalt eignet
- Unter AZA müssen regelmäßige Laborkontrollen erfolgen (Blutbild, Leberwerte etc.)
- Unter AZA muss einmal jährlich ein Hautkrebsscreening erfolgen
- Bei gastrointestinalen Beschwerden unter AZA kann eine Umstellung auf 6-Mercaptopurin versucht werden
- AZA kann bei steigender Krankheitsaktivität i.v. mit Infliximab kombiniert werden

Frage 6:

Bei therapierefraktärem Verlauf einer Colitis Crohn mit Z. n. nach Wirkverlust von AZA, TNF-Blockade, IL-12/23-Blockade und nun zufriedenstellendem Ansprechen auf Upadacitinib (UPA) 45 mg/Tag in Woche 12 soll nun die Therapie fortgeführt werden. Was ist nicht sinnvoll?

- Zur Komplettierung des Ansprechens sollte eine Steroidstoßtherapie parallel zu UPA durchgeführt werden
- Jährliches Hautscreening
- Fortführung mit 30 mg/Tag, klinische Kontrolle in 4 Wochen
- Fortführung mit 45 mg/Tag, klinische Kontrolle in 4 Wochen
- Screening hinsichtlich Mangelernährung jährlich

Frage 7:

Eine 89-jährige bionative Patientin erleidet einen Schub ihrer Ileitis neoterminalis Crohn mit vorwiegend entzündlicher Stenose. Aktuell gutes Ansprechen auf eine Steroidstoßtherapie. Die Patientin möchte aufgrund von orthopädischen Komorbiditäten möglichst selten Arztbesuche vornehmen. Was schlagen Sie vor?

- Integrin-Antikörper-Therapie mit Umstellung auf s.c. Applikation nach i.v. Induktion
- Azathioprin 2,5 mg/kg KG als steroidsparende orale Therapie
- Upadacitinib als potente orale Therapie nach ausführlicher Aufklärung über die Risiken der JAKi-Therapie (keine kardiovaskulären Risikofaktoren bekannt)
- Anastomosens-Resektion
- Bedarfsgerecht dosierte Steroidtherapie

Frage 8:

Ein Patient spricht auf Upadacitinib stabil gut an seit mehreren Monaten, der Patient merkt kaum noch Einschränkungen durch die CED im Alltag. Laborchemisch fällt eine progrediente Dyslipidämie auf, der Patient ist übergewichtig und Ex-Raucher. Was wäre nun nicht ratsam?

- Abbruch der Therapie aufgrund von Nebenwirkungen bei kardiovaskulärem Risikoprofil
- Therapiefortführung und weiteres Watch and Wait nach Aufklärung über Lifestyle-Optimierung
- Ernährungsberatung
- Statintherapie
- Ermutigung zur moderaten regelmäßigen körperlichen Betätigung

Frage 9:

Ein besorgter CED-Patient fragt Sie nach allgemeinen Ratschlägen zur Minderung der Risiken einer immunsuppressiven Therapie. Was ist falsch?

- Ausreichende körperliche Aktivität und ausgewogene Ernährung sind grundsätzlich empfehlenswert
- Impfungen unter laufender immunsuppressiver Therapie sind nahezu wirkungslos und müssen auf therapiefreie Intervalle verschoben werden
- Auf Alkohol- und Tabakkonsum soll verzichtet werden
- Auf strikten Sonnenschutz soll immer geachtet werden
- Verzehr von rohem Fleisch, rohem Fisch, rohen Eiern und unpasteurisierten Milchprodukten soll vermieden werden

Frage 10:

Eine junge Patientin erhält die Erstdiagnose einer Ileitis terminalis Crohn i.R. eines akuten Schubes. Unter Budesonid tritt keine vollständige Remission ein. Was sind die Optionen?

- Primäre Ileocecalresektion
- Induktion Vedolizumab + Erhaltungstherapie
- Induktion Adalimumab + Erhaltungstherapie
- Induktion Ustekinumab + Erhaltungstherapie
- Alle Antworten sind richtig



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