FALK GASTRO REVIEW JOURNAL

www.falkfoundation.org

DE

ÖSOPHAGUS BIS DÜNNDARM
Seite 3–15

DICKDARM BIS REKTUM
Seite 16–28

PANKREAS
Seite 29–31

LEBER UND GALLENWEGE
Seite 34–49

TRANSLATIONAL SCIENCE CORNER
Seite 50–53

Zertifizierte Fortbildung
HEPATITIS D
Seite 57–71

01 2025

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
	ÖSOPHAGUS BIS DÜNNDARM	3 – 15
	Falk Literatur aktuell	15
	DICKDARM BIS REKTUM	16 – 28
	PANKREAS	29 – 31
	Verleihung des Internationalen Adolf-Windaus-Preises 2024	32 – 33
	LEBER UND GALLENWEGE	34 – 49
	TRANSLATIONAL SCIENCE CORNER	50 – 53
	Kongresse 2025	54 – 55
	Falk Gastro-Kolleg **Hepatitis D**	57 – 71

Editorial

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

in dieser Ausgabe des FGR erwarten Sie einige interessante Veränderungen, auch inhaltlich wurden neue Schwerpunkte gesetzt. Ab dieser Ausgabe verantwortet Prof. Tobias Böttler, Leiter des Gerok-Leberzentrums am Universitätsklinikum Freiburg, als Co-Chefredakteur den Bereich Leber und Gallenwege. Er folgt auf Prof. Christoph Neumann-Haefelin, der seit September die Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie am Universitätsklinikum Köln leitet. Neben der bewährten Literaturübersicht werden fortan ausgewählte Arbeiten von Expert*innen unserer Klinik für Sie kritisch diskutiert und im Hinblick auf ihren Wert für die Praxis eingeordnet. Um translationale Therapieansätze von morgen besser zu verstehen, sollen zudem ausgewählte Arbeiten im Rahmen einer „Translational Science Corner“ für Sie verständlich beleuchtet werden.

Wie gewohnt möchten wir Ihnen im Editorial 10 wichtige Arbeiten besonders ans Herz legen:

Zusammenhänge zwischen einer Infektion mit ***Helicobacter pylori*** und der Entstehung von **Magenkarzinomen** sind lange bekannt. In einer einzigartigen großen populationsbasierten Studie in China konnte nun aber erstmals gezeigt werden, dass ein Massenscreening auf eine *H.-pylori*-Infektion und nachfolgende Eradikation das Risiko, an Magenkarzinomen zu erkranken, senkt (Pan et al., S. 4). Die Diagnosestellung der Zöliakie erfolgt mithilfe der Serologie und Duodenalbiopsien. Kürzlich wurde eine Unterform der Zöliakie beschrieben, bei der die Entzündung auf den Bulbus duodeni beschränkt ist **(„ultrakurze Zöliakie“).** In der ersten prospektiven und multizentrischen Kohorte von Betroffenen mit „ultrakurzer Zöliakie“ war die klinische Symptomatik vergleichbar mit der bei „herkömmlicher“ Zöliakie. Dies unterstreicht die Notwendigkeit, dass im Rahmen der Zöliakiediagnostik auch aus dem Bulbus duodeni Biopsien entnommen werden sollen, wie es aktuelle Leitlinien auch empfehlen (Raju et al., S. 3). Der Nutzen einer **Stressulkusprophylaxe mit Protonenpumpeninhibitoren** bei beatmeten Patient*innen war bisher durch Studien nicht eindeutig belegt. In einer großen randomisierten Studie mit über 4800 invasiv beatmeten Patient*innen traten unter einer Behandlung mit Pantoprazol signifikant weniger gastrointestinale Blutungen auf als unter Placebo. Die Mortalität blieb aber ebenso unverändert wie die Raten an Beatmungspneumonien oder Infektionen mit *Clostridioides difficile* (Cook et al., S. 10).

Eine **Immuncheckpointblockade** kann bei **Kolonkarzinomen mit Mismatch-Reparaturdefizit** zu hervorragendem Ansprechen führen. Im **neoadjuvanten** Setting konnte durch eine Immuntherapie mit Nivolumab und Ipilimumab in einer Phase-II-Studie bei 95% der Fälle ein pathologisches Ansprechen (verbleibendes Tumorgewebe < 10%) bzw. bei 68% ein komplettes pathologisches Ansprechen (kein Tumor mehr nachweisbar) erreicht werden (Chalabi et al., S. 22). Die **Pathogenese des Reizdarmsyndroms** ist komplex. In einer großen prospektiven und populationsbasierten britischen Kohortenstudie war eine **gesunde Lebensweise** (bestehend aus Nichtrauchen, optimalen Schlafgewohnheiten, physischer Aktivität, qualitativ hochwertiger Ernährung und moderatem Alkoholkonsum) mit einem signifikant geringeren Risiko assoziiert, an einem Reizdarmsyndrom zu erkranken (Ho et al., S. 22). Besonders verweisen möchten wir auch auf die „Translational Science Corner“ CED. Ausgehend von Mausmodellen konnten Mechanismen gezeigt werden, wie eine **primär sklerosierende Cholangitis** möglicherweise mit einem **günstigeren Krankheitsverlauf** von **chronisch entzündlichen Darmerkrankungen** assoziiert ist (Bedke et al., S. 51).

Intraduktale papillär-muzinöse Neoplasien (**IPMN**) des Pankreas sind häufig Zufallsbefunde bei älteren Menschen, die wiederholte Kontrolluntersuchungen nach sich ziehen. Oft stellt sich die Frage, in welchem Alter die Vorsorge beendet werden sollte. Basierend auf einer gesundheitsökonomischen Modellierung könnte bei Männern die Vorsorge unabhängig von der Art der IPMN im Alter von 76–78 Jahren beendet werden. Bei Frauen war dies abhängig von der Größe und Art der IPMN (Hamada et al., S. 29).

Viel Bewegung ist auch auf dem Gebiet der **metabolische Dysfunktion-assoziierten steatotischen Lebererkrankung und Steatohepatitis (MASLD bzw. MASH).** Im Hinblick auf neue medikamentöse Therapieoptionen scheinen GLP-1-Rezeptoragonisten bzw. sogenannte Co-Agonisten, die zusätzlich an den GIP(glukoseabhängiges insulinotropes Peptid)- bzw. den Glucagonrezeptor binden, vielversprechende Therapieoptionen zu sein. In zwei Phase-II-Studien war die Therapie mit Tirzepatid (Loomba et al., S. 38) bzw. Survodutid (Sanyal et al., S. 38) einer Placebo-Therapie in Bezug auf die Resolution einer MASH deutlich überlegen. Die Wirksamkeit von **Tranexamsäure bei gastrointestinalen Blutungen** bleibt umstritten. In einer randomisierten Studie aus Indien bei Personen mit einer Leberzirrhose konnte die Häufigkeit eines Blutungsrezidivs (z. B. Ligaturulkusblutungen nach Ösophagusvarizenligatur) durch den Einsatz von Tranexamsäure reduziert werden (Kumar et al., S. 44).

Wir hoffen sehr, dass Ihnen diese neue inhaltliche Ausrichtung zusagt und Ihnen hilft, die für Sie praxisrelevanten Neuigkeiten in der Fülle der Neuerscheinungen zu finden! Kontaktieren Sie uns gerne unter peter.hasselblatt@uniklinik-freiburg.de oder tobias.boettler@uniklinik-freiburg.de, wenn Sie Vorschläge für weitere Anpassungen haben!

Mit besten Grüßen

Ihre

Peter Hasselblatt und Tobias Böttler
Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Freiburg

ÖSOPHAGUS BIS DÜNNDARM

Zöliakie, Glutenunverträglichkeit und Nahrungsmittelallergie

Gut. 2024;73(7):1124–30

New entity of adult ultra-short coeliac disease: The first international cohort and case-control study

Raju SA, Greenaway EA, Schiepatti A, Arpa G, Vecchione N, Jian CLA, Grobler C, Maregatti M, Green O, Bowker-Howell FJ, Shiha MG, Penny HA, Cross SS, Ciacci C, Rostami K, Ahmadipour S, Moradi A, Rostami-Nejad M, Biagi F, Volta U, Fiorentino M, Lebwohl B, Green PHR, Lewis S, Molina-Infante J, Mata-Romero P, Vaira V, Elli L, Soykan I, Ensari A, Sanders DS

Neue Entität der ultrakurzen Zöliakie bei Erwachsenen: die erste internationale Kohorten- und Fallkontrollstudie

Hintergrund: Die ultrakurze Zöliakie (ultra-short coeliac disease, USCD) ist definiert als auf die Zwölffingerdarmbirne (D1) beschränkte villöse Atrophie bei gleichzeitigem serologischem Nachweis einer Zöliakie. Die Autor*innen stellen hier die erste internationale, multizentrische Studie zu Patient*innen mit USCD vor.
Methoden: Die Patient*innen mit USCD wurden in 10 Krankenhäusern der Tertiärversorgung (6 in Europa, 2 in Asien, 1 in Nordamerika und 1 in Australasien) identifiziert und mit nach Alter und Geschlecht gematchten Patient*innen mit herkömmlicher Zöliakie verglichen.
Erkenntnisse: Die Patient*innen mit USCD (n = 137, medianes Alter: 27 Jahre, Interquartilenabstand [IQR]: 21–43 Jahre; 73% weiblich) waren jünger als jene mit herkömmlicher Zöliakie (27 vs. 38 Jahre, p < 0,001). Die Titer der Immunglobulin-A(IgA)-Antikörper gegen Gewebstransglutaminase (tTG-IgA) bei der Index-Gastroskopie waren bei einer USCD niedriger als bei der herkömmlichen Zöliakie (1,8 x Obergrenze des Normalbereichs [upper limit of normal, ULN] [IQR: 1,1–5,9] vs. 12,6 x ULN [IQR: 3,3–18,3], p < 0,001). Die Patient*innen mit USCD wiesen insgesamt die gleiche Anzahl an Symptomen auf (Median: 3 [IQR: 2–4] vs. 3 [IQR: 1–4], p = 0,875). Eisenmangel trat bei Patient*innen mit USCD seltener auf (41,8% vs. 22,4%, p = 0,006). Bei der USCD und der herkömmlichen Zöliakie wiesen die intraepithelialen Lymphozyten das gleiche immunphänotypische Färbemuster auf: positiv für CD3 und CD8, nicht aber für CD4. Bei der Nachbeobachtung zeigte sich nach Umstellung auf eine glutenfreie Ernährung (Median: 1181 Tage, IQR: 440–2160 Tage) sowohl bei den Patient*innen mit USCD als auch in der nach Alter und Geschlecht gematchten Kontrollgruppe eine vergleichbare Reduktion des tTG-IgA-Titers (0,5 ULN [IQR: 0,2–1,4) vs. 0,7 ULN [IQR: 0,2–2,6], p = 0,312).
Bei 95,7% der Patient*innen mit USCD kam es zu einer klinischen Verbesserung der Symptome.

Interpretation: Patient*innen mit ultrakurzer Zöliakie sind jünger, weisen eine ähnliche Symptomlast auf und profitieren von einer glutenfreien Ernährung. Diese Studie unterstützt die Empfehlung, im Rahmen der endoskopischen Diagnostik der Zöliakie auch Proben aus der Zwölffingerdarmbirne zu entnehmen.

S.A. Raju, Academic Unit of Gastroenterology, Sheffield Teaching Hospitals NHS Foundation Trust, Sheffield, Großbritannien, E-Mail: suneilraju@gmail.com

DOI: 10.1136/gutjnl-2023-330913 ■

EXPERTENMEINUNG

Prof. Dr. Peter Hasselblatt

Ultrakurze Zöliakie – eine neue klinische Entität?

Die sogenannte ultrakurze Zöliakie beschreibt eine Krankheitsmanifestation, bei der Entzündung und Zottenatrophie auf den Bulbus duodeni beschränkt sind. Dieses Krankheitsbild wurde bereits vor einigen Jahren beschrieben. Jetzt legen die Autor*innen die Auswertungen der ersten multizentrischen Patientenkohorte vor. Betroffene mit ultrakurzer Zöliakie waren im Vergleich zu solchen mit herkömmlicher Krankheitsmanifestation jünger, aber hatten vergleichbare Beschwerden. Laborchemisch waren die Titer der Transglutaminase-Antikörper signifikant geringer und es lag nur selten ein relevanter Eisenmangel vor. Alle Patient*innen sprachen sehr gut auf eine glutenfreie Diät an. Es bleibt unklar, ob die ultrakurze Zöliakie wirklich eine distinkte Krankheitsentität darstellt, oder ob es sich nicht vielmehr um einen Übergang aus einer potenziellen Zöliakie (Vorliegen von Transglutaminase-Antikörpern ohne Beschwerden und intestinale Entzündung) in eine manifeste konventionelle Zöliakie handelt. Immerhin hatte ein relevanter Anteil der Patient*innen auch im postbulbären Duodenum bereits Hinweise auf eine zumindest lymphozelluläre Entzündung, wenn auch ohne Zottenatrophie. Für den klinischen Alltag ist eine wichtige Beobachtung, dass fast die Hälfte der Betroffenen vor der Diagnosestellung bereits endoskopiert worden war, wobei die Zöliakiediagnose wegen mangelnder Biopsieentnahme aus dem Bulbus nicht gestellt worden war. Vor diesem Hintergrund fordern die aktuellen Zöliakie-Leitlinien zu Recht die Entnahme von 6 Biopsien aus allen Abschnitten des Duodenums inkl. Bulbus. Die Transglutaminase-Antikörper waren in dieser Kohorte meist nur mäßig erhöht (< 10-fach). Vor diesem Hintergrund sollte bei klinischen Beschwerden großzügig die Indikation zur Endoskopie und Biopsieentnahme gestellt werden. Dabei sollte aber nicht die Tatsache aus den Augen verloren werden, dass zumindest in Deutschland die serologische Diagnostik oft zu spät durchgeführt oder ganz vergessen wird (z. B. bei erstgradigen Verwandten von Zöliakie-Betroffenen). Diese Arbeit sollte daher vor allem unser Bewusstsein für eine adäquate Zöliakiediagnostik schärfen – das würde die Versorgung der Betroffenen deutlich verbessern. ■

Clin Gastroenterol Hepatol. 2024;22(7):1404–15.e20

Association between celiac disease and irritable bowel syndrome: A nationwide cohort study

Mårild K, Söderling J, Lebwohl B, Green PHR, Törnblom H, Simrén M, Staller K, Olén O, Ludvigsson JF

Zusammenhang zwischen Zöliakie und Reizdarmsyndrom: eine landesweite Kohortenstudie

Hintergrund und Ziele: Diese Studie hatte zum Ziel, das Risiko eines Reizdarmsyndroms (RDS) bei Patient*innen mit Zöliakie gegenüber Vergleichspersonen aus der Allgemeinbevölkerung zu ermitteln.
Methoden: Anhand von histopathologischen Daten und Registerdaten aus Schweden identifizierte das Autorenteam 27.262 Patient*innen, bei denen im Zeitraum von 2002–2017 eine Zöliakie diagnostiziert worden war, und von 132.922 nach Alter und Geschlecht gematchten Vergleichspersonen aus der Allgemeinbevölkerung. Die Daten zur Diagnose des RDS wurden einem landesweiten Register entnommen, in dem stationär und nicht primär ambulant behandelte Patient*innen geführt werden. Mittels Cox-Regressionsanalyse wurden für das RDS angepasste Hazard-Ratios (aHRs) anhand des Bildungsstands und des Charlson-Komorbiditätsindexes berechnet. Um mögliche überwachungsbedingte Verzerrungen zu reduzieren, berücksichtigten die Autor*innen bei ihren Analysen die Diagnose des aufgetretenen RDS ≥ 1 Jahr nach der Diagnose der Zöliakie. Unter Anwendung der bedingten logistischen Regression wurden Sekundäranalysen durchgeführt, um die Odds-Ratios (ORs) für die Diagnose des RDS ≥ 1 Jahr vor der Diagnose der Zöliakie zu schätzen.
Ergebnisse: Während einer durchschnittlichen Follow-up-Phase von 11,1 Jahren wurde bei 732 Zöliakie-Patient*innen (2,7%) ein RDS diagnostiziert, im Vergleich dazu waren es 1131 (0,9%) in der Allgemeinbevölkerung (gematchte Vergleichspersonen). Insgesamt (nach ≥ 1 Jahr Follow-up) betrug die aHR für das RDS 3,11 (95% Konfidenzintervall [CI]: 2,83–3,42), mit einer aHR von 2,00 (95% CI: 1,63–2,45) nach ≥ 10 Jahren Follow-up. Im Vergleich zu ihren Geschwistern (n = 32.010) hatten Zöliakie-Patient*innen (n = 19.211) ein ≥ 2-fach erhöhtes Risiko, später ein RDS zu entwickeln (aHR = 2,42; 95% CI: 2,08–2,82). Verglichen mit Zöliakie-Patient*innen mit Schleimhautheilung war die Wahrscheinlichkeit einer RDS-Diagnose im Lauf des Follow-up bei denen mit persistierender Zottenatrophie geringer (aHR = 0,66; 95% CI: 0,46–0,95). Es zeigte sich, dass die Zöliakie-Erkrankung auch mit einer früheren RDS-Diagnose in Verbindung gebracht werden kann (OR = 3,62; 95% CI: 3,03–4,34).

Schlussfolgerungen: Bei Zöliakie-Patient*innen ist lange vor und nach der Diagnose das Risiko eines Reizdarmsyndroms erhöht. Behandelnde Ärztinnen und Ärzte sollten diese langfristigen Zusammenhänge und deren Konsequenzen für das Patienten-Management im Hinterkopf behalten.

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

DOI: 10.1016/j.cgh.2024.01.048

Gastritis und Helicobacter pylori

Nat Med. 2024;30(11):3250–60

Gastric cancer prevention by community eradication of Helicobacter pylori: A cluster-randomized controlled trial

Pan KF, Li WQ, Zhang L, Liu WD, Ma JL, Zhang Y, Ulm K, Wang JX, Zhang L, Bajbouj M, Zhang LF, Li M, Vieth M, Quante M, Wang LH, Suchanek S, Mejías-Luque R, Xu HM, Fan XH, Han X, Liu ZC, Zhou T, Guan WX, Schmid RM, Gerhard M, Classen M, You WC

Magenkarzinom-Prävention durch eine Helicobacter-pylori-Eradikation in der Bevölkerung: eine clusterrandomisierte kontrollierte Studie

Das Magenkarzinom ist eine der häufigsten krebsbedingten Todesursachen in China. Helicobacter pylori betrifft mehr als 40% der Weltbevölkerung und stellt daher einen wesentlichen Risikofaktor für ein Magenkarzinom dar. Frühere klinische Studien lassen darauf schließen, dass die Eradikation von H. pylori das Risiko, an einem Magenkarzinom zu erkranken, verringern könnte. Dies muss allerdings noch mit einem bevölkerungsbasierten Ansatz bestätigt werden. Die Autor*innen führten eine gemeindebasierte, clusterrandomisierte, kontrollierte, interventionelle Überlegenheitsstudie in Linqu County in China durch. Dabei wurden Personen, die mittels ^{13}C-Atemtest positiv auf H. pylori getestet wurden, nach dem Zufallsprinzip entweder (1) einer 10-tägigen H.-pylori-Vierfachtherapie (bestehend aus 20 mg Omeprazol, 750 mg Tetrazyklin, 400 mg Metronidazol und 300 mg Bismutcitrat) oder (2) einer Behandlung zur Linderung der Symptome mit einer Einzel-Tagesdosis Omeprazol und Bismutcitrat zugewiesen. Negativ auf H. pylori getestete Personen erhielten keine Behandlung. Als primärer Endpunkt wurde die Inzidenz des Magenkarzinoms untersucht. Insgesamt wurden 180.284 geeignete Personen aus 980 Dörfern eingeschlossen und 11,8 Jahre lang nachbeobachtet. In Summe wurden 1035 Fälle eines inzidenten Magenkarzinoms dokumentiert. Bei den Personen, die eine H.-pylori-Therapie erhielten, zeigte sich in den Intention-to-Treat-Analysen (Hazard-Ratio [HR] = 0,86; 95% Konfidenzintervall [CI]: 0,74–0,99) ein geringfügiger Rückgang der Magenkarzinom-Inzidenz, wobei der Effekt nach einer erfolgreichen H.-pylori-Eradikation (HR = 0,81; 95% CI: 0,69–0,96) stärker war als nach Therapieversagen. Bei 1345 Teilnehmer*innen wurden während der 10-tägigen Behandlung moderate Nebenwirkungen berichtet. Die Autor*innen beobachteten keine schwerwiegenden, unerträglichen Nebenwirkungen während der Behandlung und der Nachbeobachtung.

Diese Erkenntnisse weisen auf das Potenzial von Massen-Screenings und die Eradikation von Helicobacter pylori als Maßnahme der öffentlichen Gesundheitspolitik zur Prävention des Magenkarzinoms hin.

K.-F. Pan oder W.-Q. Li, State Key Laboratory of Holistic Integrative Management of Gastrointestinal Cancers, Beijing Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research, Department of Cancer Epidemiology, Peking University Cancer Hospital & Institute, Peking, China, E-Mail: pan-kf@263.net oder E-Mail: wenqing_li@bjmu.edu.cn

oder

M. Gerhard, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Immunologie, TUM School of Medicine and Health, München, E-Mail: markus.gerhard@tum.de

oder

W.-C. You, Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education), Department of Cancer Epidemiology, Peking University Cancer Hospital & Institute, Peking, China, E-Mail: weichengyou2022@outlook.com

DOI: 10.1038/s41591-024-03153-w ■

Gastroenterology. 2024;167(3):485–92.e3

Risk of esophageal adenocarcinoma after Helicobacter pylori eradication treatment in a population-based multinational cohort study

Wiklund AK, Santoni G, Yan J, Radkiewicz C, Xie S, Birgisson H, Ness-Jensen E, von Euler-Chelpin M, Kauppila JH, Lagergren J

Risiko eines Ösophagus-Adenokarzinoms nach Helicobacter-pylori-Eradikations-therapie in einer bevölkerungsbasierten multinationalen Kohortenstudie

Hintergrund und Ziele: Die Infektion mit Helicobacter pylori ist verbunden mit einem verringerten Risiko eines Ösophagus-Adenokarzinoms (esophageal adenocarcinoma, EAC), und die abnehmende Prävalenz einer solchen Infektion könnte dazu beitragen, dass die Inzidenz dieser Tumorerkrankung steigt. Die Autor*innen gingen der Hypothese nach, dass eine H.-pylori-Eradikations-therapie das Risiko eines EAC erhöht.
Methoden: In diese bevölkerungsbasierte multinationale Kohortenstudie mit dem Titel „Nordic Helicobacter Pylori Eradication Project" (NordHePEP) wurden sämtliche Erwachsenen (≥ 18 Jahre) eingeschlossen, die zwischen 1995 und 2018 in einem der 5 skandinavischen Staaten (Dänemark, Finnland, Island, Norwegen und Schweden) eine H.-pylori-Eradikationstherapie erhalten hatten und bis einschließlich 2019 nachbeobachtet worden waren. Die Daten stammten aus nationalen Registern. Die standardisierten Inzidenzverhältnisse (standardized incidence ratios, SIRs) mit 95% Konfidenz-intervallen (CIs) wurden berechnet, indem die Inzidenz der Krebserkrankungen in der exponierten Kohorte durch die Inzidenzrate in der Gesamtpopulation der skandinavischen Staaten unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht, Kalenderzeitraum und Land geteilt wurde. Die Analysen wurden nach Faktoren stratifiziert, die mit dem EAC in Verbindung gebracht werden (Bildungsgrad, Komorbiditäten, gastroösophagealer Reflux und bestimmte Medikamente).
Ergebnisse: Unter den 661.987 Teilnehmer*innen, durch die sich 5.495.552 Personenjahre nach einer Eradikations-therapie ergaben (mediane Nachbeobachtung: 7,8 Jahre; Bereich: 1–24 Jahre), entwickelten sich 550 Fälle eines EAC. Das Gesamt-SIR des EAC war nicht erhöht (SIR = 0,89; 95% CI: 0,82–0,97). Das SIR wurde im Lauf der Zeit nach der Eradikationstherapie nicht höher, sondern niedriger und lag 11–24 Jahre nach der Therapie bei 0,73 (95% CI: 0,61–0,86). In den stratifizierten Analysen gab es keine wesentlichen Unterschiede. Das Gesamt-SIR des Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus, das zum Vergleich berechnet wurde, ergab keinen Zusammenhang (SIR = 0,99; 95% CI: 0,89–1,11).

Schlussfolgerungen: Die Tatsache, dass nach der Helicobacter-pylori-Eradikationstherapie kein erhöhtes Risiko eines Ösophagus-Adenokarzinoms besteht, legt nahe, dass die Eradikationstherapie im Hinblick auf Krebserkrankungen unbedenklich ist.

J. Lagergren, Department of Molecular Medicine and Surgery, Karolinska Institutet, Stockholm, Schweden, E-Mail: jesper.lagergren@ki.se

DOI: 10.1053/j.gastro.2024.03.016 ■

Gut. 2024;73(9):1414–20

Simplified Helicobacter pylori therapy for patients with penicillin allergy: A randomised controlled trial of vonoprazan-tetracycline dual therapy

Gao W, Liu J, Wang X, Li J, Zhang X, Ye H, Li J, Dong X, Liu B, Wang C, Xu Y, Teng G, Tian Y, Dong J, Ge C, Cheng H

Vereinfachte Helicobacter-pylori-Therapie bei Patient*innen mit Penicillin-Allergie: eine randomisierte, kontrollierte Studie zur Zweifachtherapie mit Vonoprazan und Tetracyclin

Hintergrund und Ziele: Diese Studie wurde durchgeführt, um die Wirksamkeit und Sicherheit einer Zweifach-therapie mit Vonoprazan und Tetracyclin (VT) als Erst-linientherapie einer Infektion mit Helicobacter pylori bei Patient*innen mit Penicillin-Allergie zu beurteilen.
Methoden: In dieser randomisierten, kontrollierten Studie wurden behandlungsnaive Erwachsene mit H.-pylori-Infektion und Penicillin-Allergie nach dem Zufallsprinzip im Verhältnis 1:1 für einen Zeitraum von 14 Tagen unverblindet entweder einer VT-Zweifach-therapie (Vonoprazan 20 mg 2-mal täglich + Tetracyclin 500 mg 3-mal täglich) oder einer Bismut-Vierfachthe-rapie (bismuth quadruple therapy [BQT]; Lansoprazol 30 mg 2-mal täglich + kolloidales Bismut 150 mg 3-mal täglich + Tetracyclin 500 mg 3-mal täglich + Metronida-zol 400 mg 3-mal täglich) zugewiesen. Primärer End-punkt war die Nichtunterlegenheit der Gruppe mit VT-Zweifachtherapie gegenüber der BQT-Gruppe im Hinblick auf die Eradikationsraten. Zu den sekundären Endpunkten zählte die Beurteilung der Nebenwirkungen.
Ergebnisse: 300 Patient*innen wurden randomisiert. In der VT-Gruppe wurden im Vergleich zur BQT-Gruppe folgende Eradikationsraten erreicht: 92,0% (138/150; 95% Konfidenzintervall [CI]: 86,1–95,6%) versus 89,3% (134/150; 95% CI: 83,0–93,6%) in der Intention-to-Treat-Analyse (Differenz: 2,7%; 95% CI: -4,6–10,0%; Nichtunter-legenheit: p = 0,000); 94,5% (138/146; 95% CI: 89,1–97,4%) versus 93,1% (134/144; 95% CI: 87,3–96,4%) in der mo-difizierten Intention-to-Treat-Analyse (Differenz: 1,5%; 95% CI: -4,9–8,0%; Nichtunterlegenheit: p = 0,001); 95,1% (135/142; 95% CI: 89,7–97,8%) versus 97,7% (128/131; 95% CI: 92,9–99,4%) in der Per-Protocol-Analyse (Diffe-renz: 2,6%; 95% CI: -2,9–8,3%; Nichtunterlegenheit: p = 0,000). Die Inzidenz Therapie-assoziierter Neben-wirkungen (treatment-emergent adverse events

[TEAEs]) war signifikant geringer in der VT-Gruppe (14,0% vs. 48,0%; p = 0,000) und es kam zu weniger Therapieabbrüchen aufgrund von TEAEs (2,0% vs. 8,7%; p = 0,010).

Schlussfolgerungen: Die Zweifachtherapie mit Vonoprazan und Tetracyclin erwies sich als wirksame und sichere Erstlinientherapie der Helicobacter-pylori-Infektion in einer Population mit Penicillin-Allergie, wobei die Wirksamkeit vergleichbar und die Inzidenz der Therapie-assoziierten Nebenwirkungen geringer war als unter der herkömmlichen Bismut-Vierfachtherapie.

H. Cheng, GI Department, Peking University First Hospital, Peking, China, E-Mail: chenghong1969@163.com

DOI: 10.1136/gutjnl-2024-332640

Eosinophile Ösophagitis

N Engl J Med. 2024;390(24):2239–51

Dupilumab for eosinophilic esophagitis in patients 1–11 years of age

Chehade M, Dellon ES, Spergel JM, Collins MH, Rothenberg ME, Pesek RD, Hirano I, Liu R, Laws E, Mortensen E, Martincova R, Shabbir A, McCann E, Kamal MA, Kosloski MP, Hamilton JD, Samuely C, Lim WK, Wipperman MF, Farrell A, Patel N, Yancopoulos GD, Glotfelty L, Maloney J

Dupilumab zur Behandlung der eosinophilen Ösophagitis bei Patient*innen im Alter von 1–11 Jahren

Hintergrund: Dupilumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der die Interleukin-4- und Interleukin-13-Signalwege hemmt und sich bei 5 verschiedenen atopischen Erkrankungen mit Typ-2-Inflammation als wirksam erwiesen hat, einschließlich der eosinophilen Ösophagitis (EoE) bei Erwachsenen und Jugendlichen.
Methoden: In dieser Phase-III-Studie verteilte das Autorenteam Patient*innen im Alter von 1–11 Jahren mit aktiver EoE, die auf Protonenpumpeninhibitoren nicht angesprochen hatten, per Randomisierung im Verhältnis 2:2:1:1 auf ein 16-wöchiges Behandlungsregime mit einer höheren bzw. niedrigeren Dosierung von subkutanem Dupilumab oder Placebo (2 Gruppen) (Teil A). Am Ende von Teil A setzten geeignete Patient*innen beider Dupilumab-Gruppen das gleiche Regime fort; diejenigen in den Placebo-Gruppen wurden für 36 Wochen entweder der Gruppe mit der höheren oder der niedrigeren Dosierung zugewiesen (Teil B). Bei jedem Dosisregime wurde Dupilumab jeweils in 1 von 4 Dosierungen verabreicht, gestaffelt nach dem Körpergewicht bei Studienbeginn. Der primäre Endpunkt war eine histologische Remission (Spitzenspiegel der intraepithelialen Eosinophile im Ösophagus: ≤ 6 pro hochauflösendem Gesichtsfeld) in Woche 16. Die wichtigsten sekundären Endpunkte wurden hierarchisch getestet.
Ergebnisse: Zu einer histologischen Remission kam es in Teil A bei 25 der 37 Patient*innen (68%) in der Gruppe mit höherer Dosierung, bei 18 der 31 Patient*innen (58%) in der Gruppe mit niedrigerer Dosierung und bei 1 der 34 Patient*innen (3%) in der Placebo-Gruppe (Differenz zwischen dem Regime mit höherer Dosierung und Placebo: 65 Prozentpunkte [95% Konfidenzintervall {CI}: 48–81; p < 0,001]; Differenz zwischen dem Regime mit niedrigerer Dosierung und Placebo: 55 Prozentpunkte [95% CI: 37–73; p < 0,001]). Das Dupilumab-Regime mit höherer Dosierung führte zu signifikanten Verbesserungen der histologischen, endoskopischen und transkriptomischen Werte gegenüber Placebo. Die Verbesserungen der histologischen, endoskopischen und transkriptomischen Werte zwischen dem Ausgangswert und Woche 52 bei allen Patient*innen entsprachen weitgehend den Verbesserungen zwischen dem Ausgangswert und Woche 16 bei den Patient*innen, die in Teil A Dupilumab erhielten. In Teil A traten die Covid-19-Erkrankung, Übelkeit, Schmerzen an der Injektionsstelle und Kopfschmerzen bei den Patient*innen, die mit Dupilumab (in jeder Dosierung) behandelt wurden, mit einer um mindestens 10 Prozentpunkte höheren Inzidenz auf als bei den Patient*innen, die Placebo erhielten. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden bei 3 Patient*innen berichtet, die in Teil A Dupilumab erhielten, und bei 6 Patient*innen insgesamt in Teil B.

Schlussfolgerungen: Dupilumab führte bei Kindern mit eosinophiler Ösophagitis in einem signifikant höheren Prozentsatz zu einer histologischen Remission als Placebo. Unter dem Regime mit der höheren Dupilumab-Dosierung kam es außerdem zu Verbesserungen bei Werten der wichtigsten sekundären Endpunkte im Vergleich zu Placebo.

M. Chehade, Mount Sinai Center for Eosinophilic Disorders, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA, E-Mail: mirna.chehade@mssm.edu

DOI: 10.1056/nejmoa2312282

N Engl J Med. 2024;390(24):2252–63

Eosinophil depletion with benralizumab for eosinophilic esophagitis

Rothenberg ME, Dellon ES, Collins MH, Bredenoord AJ, Hirano I, Peterson KA, Brooks L, Caldwell JM, Fjällbrant H, Grindebacke H, Ho CN, Keith M, McCrae C, Sinibaldi D, White WI, Datto CJ; MESSINA Trial Investigators

Depletion der Eosinophilen mit Benralizumab bei eosinophiler Ösophagitis

Hintergrund: Benralizumab ist ein monoklonaler Antikörper, der auf die Depletion der Eosinophilen und gegen die α-Kette des Interleukin-5-Rezeptors (IL-5Rα) gerichtet ist. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Benralizumab bei Patient*innen mit eosinophiler Ösophagitis (EoE) sind nicht bekannt.
Methoden: In einer multizentrischen, doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studie verteilte das Autorenteam Patient*innen im Alter von 12–65 Jahren mit symptomatischer und histologisch aktiver EoE im Verhältnis 1:1 auf 2 Gruppen, die alle 4 Wochen entweder subkutan Benralizumab (30 mg) oder Placebo erhielten. Die 2 primären Wirksamkeitsendpunkte waren histologisches Ansprechen (≤ 6 Eosinophile pro hochauflösendem Gesichtsfeld) und eine Veränderung gegenüber dem Ausgangswert im Score des Dysphagia Symptom Questionnaire (DSQ; Bereich:

0–84, wobei höhere Werte für eine häufigere oder schwerere Dysphagie stehen) in Woche 24.
Ergebnisse: Insgesamt wurden 211 Patient*innen randomisiert: 104 wurden der Benralizumab-Gruppe und 107 der Placebo-Gruppe zugewiesen. In Woche 24 war bei mehr Patient*innen unter Benralizumab ein histologisches Ansprechen zu verzeichnen als unter Placebo (87,4% vs. 6,5%; Differenz: 80,8 Prozentpunkte; 95% Konfidenzintervall [CI]: 72,9–88,8; p < 0,001). Allerdings gab es beim DSQ Score zwischen den beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (Differenz der Mittelwerte der kleinsten Quadrate: 3,0 Punkte; 95% CI: -1,4–7,4; p = 0,18). Zwischen den Gruppen war kein wesentlicher Unterschied in der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert beim Eosinophilic Esophagitis Endoscopic Reference Score festzustellen. Mit diesem Score werden Auffälligkeiten bei der Endoskopie beurteilt. Unerwünschte Ereignisse wurden bei 64,1% der Patient*innen in der Benralizumab-Gruppe und 61,7% in der Placebo-Gruppe berichtet. Es gab keine Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen.

Schlussfolgerungen: In dieser Studie zu Patient*innen im Alter von 12–65 Jahren mit eosinophiler Ösophagitis kam es in der Benralizumab-Gruppe bei signifikant mehr Patient*innen zu einem histologischen Ansprechen (≤ 6 Eosinophile pro hochauflösendem Gesichtsfeld) als in der Placebo-Gruppe. Unter der Behandlung mit Benralizumab traten aber nicht weniger oder weniger schwerwiegende Dysphagie-Symptome auf als unter Placebo.

M.E. Rothenberg, Division of Allergy and Immunology, University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, OH, USA, E-Mail: marc.rothenberg@cchmc.org

DOI: 10.1056/nejmoa2313318 ■

Am J Gastroenterol. 2024;119(6):1066–73

Outcomes of serum food-specific immunoglobulin G4 to guide elimination diet in patients with eosinophilic esophagitis

Lim AHW, Ngoi B, Perkins GB, Wong S, Whitelock G, Hurtado P, Ruszkiewicz A, Le TA, Hissaria P, Nguyen NQ

Serumwerte des nahrungsmittelspezifischen Immunglobulins G4 als Orientierungshilfe für die Eliminationsdiät bei Patient*innen mit eosinophiler Ösophagitis

Einführung: Eosinophile Ösophagitis (EoE) geht mit Atopie einher; in jüngsten Studien zeigte sich allerdings, dass sie eher mit dem nahrungsmittelspezifischen Antikörper Immunglobulin G4 (food-specific [FS]-IgG4) als mit Immunglobulin E assoziiert ist. Ziel der Studie war die Auswertung der Rolle des FS-IgG4-Serumwerts bei einer Eliminationsdiät sowie deren Ergebnisse.
Methoden: In diese prospektive, kontrollierte monozentrische Studie in einer Einrichtung der Tertiärversorgung wurden Personen mit und ohne EoE eingeschlossen. Untersucht wurden die Serumtiter von FS-IgG4, die Anzahl der ösophagealen eosinophilen Granulozyten und der Dysphagia Symptom Questionnaire (DSQ) Score, daraufhin begannen Teilnehmer*innen mit erhöhten FS-IgG4-Werten (Cut-off-Wert 10 mgA/l) eine 6-wöchige gezielte Eliminationsdiät. Beim Follow-up nach 6 Wochen wurden erneut die FS-IgG4-Werte im Serum ermittelt, und es wurde eine endoskopische sowie histologische Untersuchung durchgeführt.
Ergebnisse: Es wurden 22 Patient*innen mit aktiver EoE und 13 Kontrollen rekrutiert. In der EoE-Gruppe war der FS-IgG4-Serumtiter gegen Milch, Weizen, Soja, Eier und Nüsse signifikant höher (p = 0,0002, p = 0,002, p = 0,003, p = 0,012 bzw. p < 0,001). Erhöhte FS-IgG4-Serumtiter bei 1 oder mehreren Nahrungsmittelgruppen (Median 2) wurden bei 21 von 22 Patient*innen in der EoE-Gruppe identifiziert (95,4%); 20 von 21 führten eine 6-wöchige Eliminationsdiät durch. Im Median sanken der DSQ Score und der Eosinophilic Esophagitis Endoscopic Reference Score nach der Eliminationsphase um 8 (p = 0,0007) bzw. 1 (p = 0,002). Bei 9 Patient*innen (45%) zeigte sich eine histologisch feststellbare Remission (< 15 Eosinophile pro hochauflösendem Gesichtsfeld). Der Rückgang der medianen Eosinophilenzahl im Ösophagus war statistisch nicht signifikant (50 vs. 23; p = 0,068). Der FS-IgG4-Serumtiter war bis zum Follow-up nach 6 Wochen nicht gesunken.

Diskussion: Der nahrungsmittelspezifische Antikörper Immunglobulin G4 (food-specific [FS]-IgG4) gegen Milch, Weizen, Soja, Eier und Nüsse war bei Patient*innen mit eosinophiler Ösophagitis (EoE) im Serum erhöht, und durch eine gezielte Eliminationsdiät konnte eine histologisch nachweisbare Remissionsrate von 45% erreicht werden. Bei EoE hat der FS-IgG4-Serumtiter ein Potenzial als nicht-invasiver Biomarker. Bei einer erfolgreichen an FS-IgG4 ausgerichteten Eliminationsdiät kommt man möglicherweise ganz ohne Arzneimittel aus und kann die Belastung für die Betroffenen auch dadurch senken, dass im Vergleich zu einer empirischen Eliminationsdiät weniger endoskopische Untersuchungen erforderlich sind.

N.Q. Nguyen, Department of Gastroenterology and Hepatology, Royal Adelaide Hospital, Adelaide, SA, Australien, E-Mail: quocnam.nguyen@sa.gov.au

DOI: 10.14309/ajg.0000000000002678 ■

Barrett-Ösophagus, Ösophagus- und Magenkarzinom

BMJ. 2024;385:e078876

Tislelizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy as first-line treatment for advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: RATIONALE-305 randomised, double blind, phase 3 trial

Qiu MZ, Oh DY, Kato K, Arkenau T, Tabernero J, Correa MC, Zimina AV, Bai Y, Shi J, Lee KW, Wang J, Poddubskaya E, Pan H, Rha SY, Zhang R, Hirano H, Spigel D, Yamaguchi K, Chao Y, Wyrwicz L, Disel U, Cid RP, Fornaro L, Evesque L, Wang H, Xu Y, Li J, Sheng T, Yang S, Li L, Moehler M, Xu RH; RATIONALE-305 Investigators

Tislelizumab plus Chemotherapie versus Placebo plus Chemotherapie als Erstlinientherapie bei fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs: RATIONALE-305, eine randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie

Zielsetzung: Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Tislelizumab zusätzlich zur Chemotherapie als Erstlinientherapie (Primärbehandlung) bei fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs im Vergleich zu Placebo plus Chemotherapie.
Studiendesign: Randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie.
Studiensetting: 146 medizinische Zentren in Asien, Europa und Nordamerika, vom 13. Dezember 2018 bis zum 28. Februar 2023.
Teilnehmende Patient*innen: 1657 Patient*innen im Alter von ≥ 18 Jahren mit einem lokal fortgeschrittenen, inoperablen oder metastasierten HER2(humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2)-negativen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, unabhängig vom PD-L1(Programmed cell death ligand 1)-Expressionsstatus, die noch keine systemische Krebstherapie für die fortgeschrittene Erkrankung erhalten hatten.
Interventionen: Die Patient*innen erhielten nach dem Zufallsprinzip (1:1) entweder Tislelizumab 200 mg oder Placebo, intravenös verabreicht alle 3 Wochen in Kombination mit einer Chemotherapie (nach Ermessen der Prüfärztin / des Prüfarztes Oxaliplatin und Capecitabin oder Cisplatin und 5-Fluorouracil) und stratifiziert nach Region, PD-L1-Expression, dem Vorliegen oder Fehlen von peritonealen Metastasen und der von der Prüfärztin / dem Prüfarzt gewählten Chemotherapie. Die Behandlung wurde bis zur Krankheitsprogression oder einer inakzeptablen Toxizität fortgesetzt.
Wichtige Endpunkte: Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben, sowohl bei Patient*innen mit einem Tumor Area Positivity (TAP) Score der PD-L1-Expression von ≥ 5% als auch bei allen randomisierten Patient*innen. Die Sicherheit wurde bei allen Patient*innen beurteilt, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.
Ergebnisse: Von 1657 zwischen dem 13. Dezember 2018 und dem 9. Februar 2021 gescreenten Patient*innen wurden 660 ausgeschlossen, da sie die Einschlusskriterien nicht erfüllten, ihre Einwilligung zurückzogen, unerwünschte Ereignisse auftraten oder andere Gründe vorlagen. Insgesamt wurden 997 Patient*innen randomisiert entweder der Behandlungsgruppe mit Tislelizumab plus Chemotherapie (n = 501) oder der Behandlungsgruppe mit Placebo plus Chemotherapie (n = 496) zugewiesen. Unter Tislelizumab plus Chemotherapie zeigten sich gegenüber Placebo plus Chemotherapie statistisch signifikante Verbesserungen des Gesamtüberlebens bei Patient*innen mit einem PD-L1-TAP Score von ≥ 5% (median: 17,2 Monate vs. 12,6 Monate; Hazard-Ratio [HR] = 0,74 [95% Konfidenzintervall {CI}: 0,59–0,94]; p = 0,006 [Zwischenanalyse]) sowie bei allen randomisierten Patient*innen (median: 15,0 Monate vs. 12,9 Monate; HR = 0,80 [95% CI: 0,70–0,92]; p = 0,001 [abschließende Analyse]). Therapie-assoziierte Nebenwirkungen des Grades 3 oder höher wurden bei 54% (268/498) der Patient*innen in der Gruppe mit Tislelizumab plus Chemotherapie und bei 50% (246/494) in der Gruppe mit Placebo plus Chemotherapie beobachtet.

Schlussfolgerungen: Die Gabe von Tislelizumab zusätzlich zur Chemotherapie als Erstlinientherapie bei fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs führte zu einem besseren Gesamtüberleben mit einem kontrollierbaren Sicherheitsprofil im Vergleich zu Placebo plus Chemotherapie bei Patient*innen mit einem Tumour Area Positivity Score der Programmed cell death ligand 1-Expression von ≥ 5% sowie bei allen randomisierten Patient*innen.

R.-H. Xu, Department of Medical Oncology, Sun Yat-sen University Cancer Center, Guangzhou, China,
E-Mail: xurh@sysucc.org.cn

DOI: 10.1136/bmj-2023-078876 ■

Lancet Gastroenterol Hepatol. 2024;9(8):705–17

Adjuvant nivolumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for stage III gastric or gastro-oesophageal junction cancer after gastrectomy with D2 or more extensive lymph-node dissection (ATTRACTION-5): A randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial

Kang YK, Terashima M, Kim YW, Boku N, Chung HC, Chen JS, Ji J, Yeh TS, Chen LT, Ryu MH, Kim JG, Omori T, Rha SY, Kim TY, Ryu KW, Sakuramoto S, Nishida Y, Fukushima N, Yamada T, Bai LY, Hirashima Y, Hagihara S, Nakada T, Sasako M

Adjuvante Therapie mit Nivolumab plus Chemotherapie versus Placebo plus Chemotherapie bei Stadium-III-Karzinomen des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs nach Gastrektomie mit ausgedehnter Lymphadenektomie ≥ D2 (ATTRACTION-5): eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte multizentrische Phase-III-Studie

Hintergrund: In Asien gilt bei Stadium-III-Karzinomen des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs nach Gastrektomie mit ausgedehnter Lymphadenekto-

mie ≥ D2 eine adjuvante Chemotherapie als Standardverfahren. Die Autor*innen hatten zum Ziel, in diesem Rahmen die Wirksamkeit und Sicherheit einer adjuvanten Verabreichung von Nivolumab plus Chemotherapie mit der Kombination Placebo plus Chemotherapie zu vergleichen.
Methoden: ATTRACTION-5 war eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie, die in 96 Krankenhäusern in Japan, Südkorea, Taiwan und China durchgeführt wurde. Für die Teilnahme geeignet waren Patient*innen im Alter von 20–80 Jahren mit histologisch gesichertem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs Stadium IIIA–C nach Gastrektomie mit ausgedehnter Lymphadenektomie ≥ D2, die einen Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status von 0 oder 1 hatten und von denen Tumorgewebe für einen Test auf PD-L1(Programmed cell death ligand 1)-Expression vorlag. Die Patient*innen wurden nach dem Zufallsprinzip (1:1) über ein interaktives Web-Response-System mittels Blockrandomisierung (Blocklänge 4) zugeteilt und erhielten entweder Nivolumab plus Chemotherapie oder Placebo plus Chemotherapie. Das Prüfpräparat, entweder Nivolumab 360 mg oder Placebo, wurde alle 3 Wochen mit einer Infusionsdauer von 30 Minuten i.v. verabreicht. Als adjuvante Chemotherapie wurde entweder Tegafur/Gimeracil/Oteracil (S-1) mit einer oralen Initialdosis von zweimal täglich 40 mg/m^2 an 28 aufeinanderfolgenden Tagen gegeben, gefolgt von einer 14-tägigen Behandlungspause pro Zyklus, oder Capecitabin plus Oxaliplatin, bestehend aus einer alle 21 Tage intravenös verabreichten Initialdosis von 130 mg/m^2 Oxaliplatin mit einer Infusionsdauer von 2 Stunden, und zweimal täglich an 14 aufeinanderfolgenden Tagen oral verabreichten 1000 mg/m^2 Capecitabin, gefolgt von einer 7-tägigen Behandlungspause. Der primäre Endpunkt war rezidivfreies Überleben zum Zeitpunkt der zentralen Auswertung. Die Daten der aus allen nach dem Zufallsprinzip zugeteilten Patient*innen bestehenden Intention-to-Treat-Population wurden für die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte verwendet. Die Daten der Sicherheitspopulation, definiert als diejenigen Patient*innen, die wenigstens 1 Dosis des Prüfpräparats erhalten hatten, wurden für die Analyse der Sicherheitsendpunkte herangezogen.
Erkenntnisse: Zwischen dem 1. Februar 2017 und dem 15. August 2019 wurden 755 Patient*innen in 2 Gruppen randomisiert, von denen eine als adjuvante Therapie Nivolumab plus Chemotherapie (n = 377) und die andere Placebo plus Chemotherapie (n = 378) erhielt. 267 (71%) der 377 Patient*innen in der Nivolumab-Gruppe und 263 (70%) der 378 Patient*innen in der Placebo-Gruppe waren männlich; 110 (29%) der 377 Patient*innen in der Nivolumab-Gruppe und 115 (31%) der 378 Patient*innen in der Placebo-Gruppe waren weiblich. 745 Patient*innen erhielten die ihnen zugeteilte Behandlung (371 davon Nivolumab plus Chemotherapie; 374 davon Placebo plus Chemotherapie) und bildeten somit die Sicherheitspopulation. Die mediane Zeit von der ersten Dosis bis zum Daten-Cutoff betrug 49,1 Monate (Interquartilenabstand: 43,1–56,7). Das rezidivfreie 3-Jahres-Überleben lag bei 68,4% (95% Konfidenzintervall [CI]: 63,0–73,2) in der Gruppe unter Nivolumab plus Chemotherapie und 65,3% (95% CI: 59,9–70,2) in der Gruppe unter Placebo plus Chemotherapie; die Hazard-Ratio für das rezidivfreie Überleben war 0,90 (95,72% CI: 0,69–1,18; p = 0,44). Therapie-assoziierte Nebenwirkungen traten bei 366 (99%) von 371 Patient*innen in der Gruppe unter Nivolumab plus Chemotherapie und bei 364 (98%) von 374 Patient*innen in der Gruppe unter Placebo plus Chemotherapie auf. In der Gruppe unter Nivolumab plus Chemotherapie gab es mehr Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen (34 [9%] von 371 Patient*innen) als in der Gruppe unter Placebo plus Chemotherapie (13 [4%] von 374 Patient*innen). Die am häufigsten auftretenden Therapie-assoziierten unerwünschten Ereignisse waren verminderter Appetit, Übelkeit, Diarrhö, verringerte Neutrophilenzahl und periphere sensorische Neuropathie.

Interpretation: Die Ergebnisse dieser Studie sprechen nicht für die zusätzliche Gabe von Nivolumab bei der postoperativen adjuvanten Therapie bei Patient*innen mit unbehandeltem, lokal fortgeschrittenem, resezierbarem Karzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs.

M. Sasako, Department of Surgery,
Yodogawa Christian Hospital, Osaka, Japan,
E-Mail: msasako2010@yahoo.co.jp

DOI: 10.1016/s2468-1253(24)00156-0 ■

Lancet. 2024;404(10447):55–66

Doublet chemotherapy, triplet chemotherapy, or doublet chemotherapy combined with radiotherapy as neoadjuvant treatment for locally advanced oesophageal cancer (JCOG1109 NExT): A randomised, controlled, open-label, phase 3 trial

Kato K, Machida R, Ito Y, Daiko H, Ozawa S, Ogata T, Hara H, Kojima T, Abe T, Bamba T, Watanabe M, Kawakubo H, Shibuya Y, Tsubosa Y, Takegawa N, Kajiwara T, Baba H, Ueno M, Takeuchi H, Nakamura K, Kitagawa Y; JCOG1109 investigators

Doublet-Chemotherapie, Triplet-Chemotherapie oder Doublet-Chemotherapie in Kombination mit Strahlentherapie als neoadjuvante Therapie von lokal fortgeschrittenem Ösophaguskarzinom (JCOG1109 NExT): eine randomisierte, kontrollierte, offene Phase-III-Studie

Hintergrund: Die neoadjuvante Therapie ist die Standardbehandlung bei lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus (esophageal squamous cell carcinoma, ESCC). Die Prognose ist aber nach wie vor schlecht, und es bedarf möglicherweise intensiverer neoadjuvanter Therapien, um bessere Behandlungsergebnisse zu erzielen. Ziel der Autor*innen war daher, die Wirksamkeit und Sicherheit von neoadjuvanter Doublet-Chemotherapie, Triplet-Chemotherapie und Doublet-Chemotherapie in Kombination mit Strahlentherapie bei Patient*innen mit zuvor unbehandeltem lokal fortgeschrittenem ESCC miteinander zu vergleichen.
Methoden: In dieser randomisierten, offenen Phase-III-Studie wurden aus 44 Kliniken in Japan Patient*innen im Alter zwischen 20 und 75 Jahren mit zuvor unbehandeltem, lokal fortgeschrittenem ESCC und einem Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status von 0 oder 1 rekrutiert. Die Patient*innen wurden zentral über ein webbasiertes System in 3 Gruppen randomisiert (1:1:1) und erhielten als neoadjuvante Therapie

entweder eine Doublet-Chemotherapie (2 Zyklen Fluorouracil [800 mg/m² pro Tag, intravenös verabreicht an Tag 1–5] und Cisplatin [80 mg/m² pro Tag an Tag 1] mit 3 Wochen Pause [NeoCF]), eine Triplet-Chemotherapie (3 Zyklen Fluorouracil [750 mg/m² pro Tag an Tag 1–5], Cisplatin [70 mg/m² pro Tag an Tag 1] und Docetaxel [70 mg/m² pro Tag an Tag 1], alle 3 Wochen wiederholt [NeoCF+D]), oder eine Doublet-Chemotherapie (2 Zyklen Fluorouracil [1000 mg/m² pro Tag an Tag 1–4] und Cisplatin [75 mg/m² pro Tag an Tag 1] mit einer Pause von 4 Wochen in Kombination mit einer Strahlendosis von 41,4 Gy [NeoCF+RT]), gefolgt von einer Ösophagektomie mit regionaler Lymphadenektomie. Die Randomisierung war stratifiziert nach T-Stadium und Einrichtung. Die Gruppenzuteilung war für die Teilnehmer*innen, die Prüfärztinnen und -ärzte und die für die Bewertung der Behandlungsergebnisse zuständigen Personen nicht verblindet. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben, ausgewertet nach Intention-to-Treat. Die Sicherheitsanalyse umfasste alle Patient*innen, die mindestens 1 Chemotherapie-Zyklus erhalten hatten, und in die Auswertung der chirurgischen Komplikationen wurden diejenigen eingeschlossen, bei denen auch eine Operation durchgeführt wurde.
Erkenntnisse: Insgesamt 601 Patient*innen (529 Männer und 72 Frauen) wurden zwischen dem 5. Dezember 2012 und dem 20. Juli 2018 randomisiert, wobei 199 Patient*innen der NeoCF-Gruppe, 202 der NeoCF+D-Gruppe und 200 der NeoCF+RT-Gruppe zugewiesen wurden. Im Vergleich zur NeoCF-Gruppe war die 3-Jahres-Gesamtüberlebensrate bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 50,7 Monaten (Interquartilenabstand: 23,8–70,7) in der NeoCF+D-Gruppe signifikant höher (72,1% [95% Konfidenzintervall {CI}: 65,4–77,8] vs. 62,6% [95% CI: 55,5–68,9]; Hazard-Ratio [HR] = 0,68, 95% CI: 0,50–0,92; p = 0,006), nicht jedoch in der NeoCF+RT-Gruppe (68,3% [95% CI: 61,3–74,3]; HR = 0,84, 95% CI: 0,63–1,12; p = 0,12). Zu einer febrilen Neutropenie Grad 3 oder höher kam es bei 2 (1%) von 193 Patient*innen in der NeoCF-Gruppe, 32 (16%) von 196 Patient*innen in der NeoCF+D-Gruppe und 9 (5%) von 191 Patient*innen in der NeoCF+RT-Gruppe. Therapie-assoziierte Nebenwirkungen, die zu einem Abbruch der neoadjuvanten Therapie führten, traten in der NeoCF+D-Gruppe häufiger auf (18 [9%] von 202 Teilnehmer*innen) als in der NeoCF+RT-Gruppe (12 [6%] von 200 Teilnehmer*innen) und in der NeoCF-Gruppe (8 [4%] von 199 Teilnehmer*innen). Im Verlauf der neoadjuvanten Therapie kam es in der NeoCF-Gruppe zu 3 (2%), in der NeoCF+D-Gruppe zu 4 (2%) und in der NeoCF+RT-Gruppe zu 2 (1%) Therapie-assoziierten Todesfällen. Postoperative Pneumonien Grad 2 oder höher, Anastomosenlecks und Paralysen des Nervus laryngeus recurrens wurden bei 19 (10%), 19 (10%) bzw. 28 (15%) von 185 Patient*innen in der NeoCF-Gruppe berichtet. In der NeoCF+D-Gruppe kam es bei 18 (10%), 16 (9%) bzw. 19 (10%) von 183 Patient*innen zu diesen Nebenwirkungen, und in der NeoCF+RT-Gruppe bei 23 (13%), 23 (13%) bzw. 17 (10%) von 178 Patient*innen. Postoperativ verstarben in der NeoCF-Gruppe 3 und in der NeoCF+D-Gruppe 2 Patient*innen im Krankenhaus, und in der NeoCF+RT-Gruppe gab es 1 solchen Todesfall.

Interpretation: Die neoadjuvante Triplet-Chemotherapie mit anschließender Ösophagektomie führte zu einem statistisch signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben im Vergleich zur Doublet-Chemotherapie und könnte in Japan die neue Standardtherapie bei lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus bei Patient*innen in gutem Allgemeinzustand werden. Bei der neoadjuvanten Doublet-Chemotherapie in Kombination mit Strahlentherapie zeigte sich kein signifikanter Überlebensvorteil gegenüber der Doublet-Chemotherapie.

K. Kato, Department of Head and Neck, Esophageal Medical Oncology, National Cancer Center Hospital, Tokio, Japan, E-Mail: kenkato@ncc.go.jp

DOI: 10.1016/s0140-6736(24)00745-1

Obere und mittlere gastrointestinale Blutung

N Engl J Med. 2024;391(1):9–20

Stress ulcer prophylaxis during invasive mechanical ventilation

Cook D, Deane A, Lauzier F, Zytaruk N, Guyatt G, Saunders L, Hardie M, Heels-Ansdell D, Alhazzani W, Marshall J, Muscedere J, Myburgh J, English S, Arabi YM, Ostermann M, Knowles S, Hammond N, Byrne KM, Chapman M, Venkatesh B, Young P, Rajbhandari D, Poole A, Al-Fares A, Reis G, Johnson D, Iqbal M, Hall R, Meade M, Hand L, Duan E, Clarke F, Dionne JC, Tsang JLY, Rochwerg B, Karachi T, Lamontagne F, D'Aragon F, St. Arnaud C, Reeve B, Geagea A, Niven D, Vazquez-Grande G, Zarychanski R, Ovakim D, Wood G, Burns KEA, Goffi A, Wilcox ME, Henderson W, Forrest D, Fowler R, Adhikari NKJ, Ball I, Mele T, Binnie A, Trop S, Mehta S, Morgan I, Loubani O, Vanstone M, Fiest K, Charbonney E, Cavayas YA, Archambault P, Rewa OG, Lau V, Kristof AS, Khwaja K, Williamson D, Kanji S, Sy E, Dennis B, Reynolds S, Marquis F, Lellouche F, Rahman A, Hosek P, Barletta JF, Cirrone R, Tutschka M, Xie F, Billot L, Thabane L, Finfer S; REVISE Investigators

Stressulkusprophylaxe bei invasiver Beatmung

Hintergrund: Es ist unklar, ob Protonenpumpeninhibitoren zur Stressulkusprophylaxe bei kritisch kranken Patient*innen, die invasiv beatmet werden, nützlich oder schädlich sind.
Methoden: In dieser internationalen, randomisierten Studie wiesen die Autor*innen kritisch kranken Erwachsenen, die invasiv beatmet wurden, intravenöses Pantoprazol (in einer Dosis von 40 mg täglich) oder ein entsprechendes Placebo zu. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war eine klinisch relevante Blutung im oberen Gastrointestinaltrakt auf der Intensivstation (ITS) innerhalb von 90 Tagen, und der primäre Sicherheitsendpunkt war der Tod jeglicher Ursache innerhalb von 90 Tagen. Zu den multiplizitätsangepassten sekundären Endpunkten gehörten Beatmungspneumonie, Clostridioides-difficile-Infektion und patientenrelevante Blutungen.
Ergebnisse: Insgesamt wurden 4821 Patient*innen auf 68 Intensivstationen randomisiert. Klinisch relevante Blutungen im oberen Gastrointestinaltrakt traten bei 25 von 2385 Patient*innen (1,0%) unter Pantoprazol und bei 84 von 2377 Patient*innen (3,5%) unter Placebo auf (Hazard-Ratio [HR] = 0,30; 95% Konfidenzintervall [CI]: 0,19–0,47; p < 0,001). Nach 90 Tagen waren 696 von

2390 Patient*innen (29,1%) in der Pantoprazol-Gruppe und 734 von 2379 Patient*innen (30,9%) in der Placebo-Gruppe verstorben (HR = 0,94; 95% CI: 0,85–1,04; p = 0,25). Patientenrelevante Blutungen wurden durch Pantoprazol reduziert; alle anderen sekundären Endpunkte waren in beiden Gruppen ähnlich.

Schlussfolgerungen: Bei invasiv beatmeten Patient*innen führte Pantoprazol zu einem signifikant geringeren Risiko für klinisch relevante Blutungen im oberen Gastrointestinaltrakt als Placebo, ohne signifikante Auswirkungen auf die Mortalität.

D. Cook, Academic Critical Care Office D176, St. Joseph's Healthcare Hamilton, Hamilton, ON, Kanada, E-Mail: debcook@mcmaster.ca

DOI: 10.1056/nejmoa2404245

Endoskopie des oberen GI-Trakts

Endoscopy. 2024;56(9):641–9

Influence of artificial intelligence on the diagnostic performance of endoscopists in the assessment of Barrett's esophagus: A tandem randomized and video trial

Meinikheim M, Mendel R, Palm C, Probst A, Muzalyova A, Scheppach MW, Nagl S, Schnoy E, Römmele C, Schulz DAH, Schlottmann J, Prinz F, Rauber D, Rückert T, Matsumura T, Fernández-Esparrach G, Parsa N, Byrne MF, Messmann H, Ebigbo A

Einfluss der künstlichen Intelligenz auf die diagnostische Leistung von Endoskopiker*innen bei der Beurteilung des Barrett-Ösophagus: eine randomisierte Tandem-Studie mit Videos

Hintergrund: In dieser Studie wurden die Auswirkungen eines auf künstlicher Intelligenz (KI) basierenden klinischen Systems zur Unterstützung der Entscheidungsfindung auf die Leistung und Diagnosesicherheit von Endoskopiker*innen bei der Beurteilung des Barrett-Ösophagus untersucht.
Methoden: 96 standardisierte Endoskopie-Videos wurden von 22 Endoskopiker*innen aus 12 Zentren und mit unterschiedlichen Graden an Erfahrung mit Barrett-Ösophagus beurteilt. Die Beurteilung wurde randomisiert in 2 Gruppen mit unterschiedlichen Video-Abfolgen: Gruppe A (Überprüfung zuerst ohne KI und im Anschluss mit KI) und Gruppe B (Überprüfung zuerst mit KI und im Anschluss ohne KI). Die Endoskopiker*innen sollten bei jedem Video darauf achten, ob eine mit Barrett-Ösophagus assoziierte Neoplasie vorlag, und dann eine geeignete Stelle für eine gezielte Biopsie auswählen. Nach der zweiten Beurteilung durften sie ihre klinische Entscheidung und das Konfidenzniveau ändern.
Ergebnisse: Die KI allein wies eine Sensitivität, Spezifität und Genauigkeit von 92,2%, 68,9% bzw. 81,3% auf. Ohne KI lagen die Sensitivität, Spezifität und Genauigkeit von auf Barrett-Ösophagus Spezialisierten insgesamt bei 83,3%, 58,1% bzw. 71,5%. Mit KI zeigte sich bei nicht auf Barrett-Ösophagus Spezialisierten eine signifikante Verbesserung bei der Sensitivität und Spezifität, wenn die Videos beim zweiten Mal mit KI beurteilt wurden (Sensitivität: 69,8% [95% Konfidenzintervall {CI}: 65,2–74,2%] bis 78,0% [95% CI: 74,0–82,0%]; Spezifität: 67,3% [95% CI: 62,5–72,2%] bis 72,7% [95% CI: 68,2–77,3%]). Darüber hinaus verbesserte sich die Diagnosesicherheit bei nicht auf Barrett-Ösophagus Spezialisierten unter Einsatz von KI signifikant.

Schlussfolgerung: Nicht auf Barrett-Ösophagus Spezialisierte profitierten signifikant vom zusätzlichen Einsatz künstlicher Intelligenz (KI). Sowohl auf Barrett-Ösophagus spezialisierte als auch nicht spezialisierte Endoskopiker*innen blieben signifikant hinter der Leistung von KI allein zurück, was darauf schließen lässt, dass noch andere Faktoren beeinflussen, ob Endoskopiker*innen den Empfehlungen der KI folgen oder nicht.

M. Meinikheim, III. Medizinische Klinik, Universitätsklinikum Augsburg, Augsburg, E-Mail: michael.meinikheim@med.uni-augsburg.de

DOI: 10.1055/a-2296-5696

Gastrointest Endosc. 2024;100(2):177–82

Marijuana and endoscopy: The effects of marijuana on sedation

Kosirog J, Bouvette C, Pannu J, Gondal J, Madhoun M

Marihuana und Endoskopie: die Auswirkungen von Marihuana auf die Sedierung

Hintergrund und Ziele: Der Konsum von Marihuana hat erheblich zugenommen, seit es in vielen Staaten der USA leichter verfügbar und legal ist, sei es für den Freizeitgebrauch oder für medizinische Zwecke. Es wird vermutet, dass der Konsum von Marihuana einen erhöhten Sedierungsbedarf bei medizinischen Eingriffen nach sich zieht. Daten zu einem solchen Zusammenhang gibt es jedoch nur äußerst wenige. Die Autor*innen wollten deshalb den Zusammenhang zwischen dem Konsum von Marihuana und dem Sedierungsbedarf während einer Endoskopie ermitteln.
Methoden: Es handelte sich hierbei um eine prospektive monozentrische Studie mit Patient*innen, die sich im Oklahoma City Veterans Affairs Medical Center einer ambulanten Endoskopie unterzogen (sowohl Personen mit überwachter Anästhesie [monitored anesthesia care, MAC] als auch solche mit moderater Sedierung). Der Marihuanakonsum wurde durch eine freiwillige, anonymisierte Umfrage vor der Endoskopie ermittelt. Die Angaben zur verwendeten Sedierung, die Endoskopieergebnisse, die demografischen Daten, die Komorbiditäten, die Anamnese sowie die angewendeten Medikamente wurden aus der Patientenakte entnommen. Es wurde eine univariate und stratifizierte Analyse des Alkoholkonsums durchgeführt. Ein p-Wert von $< 0,05$ galt als signifikant.
Ergebnisse: Insgesamt wurden 976 Patient*innen analysiert, von denen 21,5% (210/976) angaben, Marihuana zu konsumieren. Die Personen, die einen Marihuanakonsum angaben, waren jünger ($p = 0,0002$), schlanker ($p < 0,0001$) und hatten seltener Diabetes ($p = 0,002$), obstruktive Schlafapnoe ($p = 0,0002$) und Bluthochdruck ($p = 0,04$). Auch bestand bei ihnen eine höhere Wahrscheinlichkeit, zu rauchen ($p < 0,0001$) bzw. E-Zigaretten

zu verwenden (p < 0,0001). Der Konsum von Marihuana war mit einem höheren Sedierungsbedarf (Fentanyl [p = 0,003], Midazolam [p = 0,05], Propofol [p = 0,02]) und einem erhöhten Bedarf an ergänzenden Sedativa (Diphenhydramin bei moderater Sedierung [p = 0,0003]) verbunden. Zum Ausgleichen möglicher Störfaktoren wurden weitere multivariate Analysen durchgeführt. Der Konsum von Marihuana galt dennoch als unabhängiger Prädiktor für einen hohen Propofol-Bedarf bei MAC-Sedierung (Odds-Ratio [OR] = 1,77; 95% Konfidenzintervall [CI]: 1,00–3,12). Ebenso erwies sich der Konsum von Marihuana als unabhängiger Prädiktor für einen hohen Bedarf an Midazolam (OR = 1,57; 95% CI: 1,02–2,42) und Fentanyl (OR = 1,54; 95% CI: 0,98–2,38), wobei in der Fentanyl-Gruppe keine statistische Signifikanz erreicht wurde.

Schlussfolgerungen: Der Konsum von Marihuana geht mit einem signifikant erhöhten Bedarf an Sedativa einher sowie mit einem signifikant erhöhten Bedarf an ergänzenden Sedativa. Bei der Auswahl der Sedierungsmethode für die Endoskopie sollte ein anamnestisch erhobener Marihuanakonsum des Patienten bzw. der Patientin berücksichtigt werden.

M. Madhoun, Department of Internal Medicine, The University of Oklahoma Health Sciences Center, Oklahoma City, OK, USA,
E-Mail: mohammad-madhoun@ouhsc.edu

DOI: 10.1016/j.gie.2024.01.013 ■

Morbus Crohn

Aliment Pharmacol Ther. 2024;60(2):224–32

Enteral nutrition compared with corticosteroids in children with Crohn's disease: A long-term nationwide study from the epi-IIRN

Plotkin L, Buchuk R, Lujan R, Focht G, Greenfeld S, Kariv R, Loewenberg Weisband Y, Lederman N, Matz E, Dotan I, Reifen R, Turner D

Enterale Ernährung im Vergleich zu Kortikosteroiden bei Kindern mit Morbus Crohn: eine landesweite Langzeitstudie auf Basis der epi-IIRN-Kohorte

Hintergrund: Als Induktionstherapie bei Kindern mit Morbus Crohn werden sowohl Kortikosteroide als auch eine exklusive enterale Ernährung (EEN) verwendet.
Ziel: In einer landesweiten Studie sollten die Langzeitergebnisse von Kindern mit einem M. Crohn verglichen werden, die entweder eine EEN oder Kortikosteroide als Induktionstherapie erhielten.
Methoden: Die Autor*innen zogen aus der (epi-IIRN-) Kohorte des Israeli Inflammatory Bowel Disease (IBD) Research Nucleus, die 98% der israelischen Bevölkerung abdeckt, die Daten aller Kinder heran, bei denen (im Zeitraum 2005–2020) ein M. Crohn diagnostiziert wurde. Der primäre Endpunkt war die Zeit bis zum Beginn eines komplizierten Krankheitsverlaufs (d. h. Operation, Steroidabhängigkeit oder Anwendung von mindestens 2 Biologika-Klassen). Die Patient*innen wurden anhand des Propensity-Scores individuell gematcht.

Ergebnisse: Eingeschlossen wurden 410 Kinder, die eine EEN erhielten, und 375 Kinder, die mit Kortikosteroiden behandelt wurden und keine anderen Therapien erhielten (mediane Nachbeobachtungszeit: 4,73 [Interquartilenabstand: 2,2–7,2] Jahre [1433 Patientenjahre]). Bei 274 gematchten Kindern war die Wahrscheinlichkeit eines komplizierten Verlaufs unter Kortikosteroidtherapie nach 0,5, 3 und 5 Jahren trotz ähnlicher Anwendung von Biologika höher als mit EEN (14% vs. 4%, 42% vs. 27% bzw. 54% vs. 41%, p = 0,0066). Eine Steroidabhängigkeit (10% vs. 2%, 15% vs. 3% bzw. 20% vs. 5%, p = 0,00018) und Krankenhauseinweisungen (20% vs. 11%, 37% vs. 26% bzw. 55% vs. 38%, p = 0,002) waren unter Kortikosteroiden häufiger. Während des Nachbeobachtungszeitraums wurden Kinder, die als Induktionsbehandlung Kortikosteroide erhalten hatten, öfter weiter mit Kortikosteroiden behandelt, und Kinder, die eine EEN erhalten hatten, häufiger mit einer Ernährungstherapie (p < 0,001). Die Induktionstherapie mit einer EEN hatte keinen Vorteil gegenüber Kortikosteroiden in Bezug auf die Überlebenswahrscheinlichkeit bei Operationen, auf die Verwendung von Biologika und das Wachstum.

Schlussfolgerungen: Die exklusive enterale Ernährung bei pädiatrischem Morbus Crohn ist mit einem geringeren Langzeitrisiko für Kortikosteroidabhängigkeit und weniger Krankenhausaufenthalten verbunden als die Kortikosteroidtherapie. Diese Ergebnisse sprechen möglicherweise dafür, bei Kindern mit M. Crohn eine Ernährungstherapie zu bevorzugen.

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

DOI: 10.1111/apt.18028 ■

Lancet Gastroenterol Hepatol. 2024;9(9):793–801

Effect of mesenteric sparing or extended resection in primary ileocolic resection for Crohn's disease on postoperative endoscopic recurrence (SPICY): An international, randomised controlled trial

van der Does de Willebois EML, Bellato V, Duijvestein M, van der Bilt JDW, van Dongen K, Spinelli A, D'Haens GR, Mundt MW, Furfaro F, Danese S, Vignali A, Bemelman WA, Buskens CJ; SPICY collaborator group

Auswirkungen der Mesenterium-schonenden Resektion im Vergleich zur erweiterten Mesenterium-Resektion im Rahmen der primären Ileozökalresektion bei Morbus Crohn auf die Rate an postoperativ endoskopisch nachweisbaren Rezidiven (SPICY): eine internationale, randomisierte, kontrollierte Studie

Hintergrund: Retrospektive Untersuchungen legen nahe, dass beim Morbus Crohn durch die Exzision des betroffenen Mesenteriums nach einer Ileozökalresektion bessere Behandlungsresultate erzielt werden können. Allerdings gibt es dazu kaum retrospektive Daten aus randomisierten, kontrollierten Studien. Ziel der Autor*innen war eine vergleichende Analyse der Rate an post-

operativen Rezidiven bei Patient*innen mit M. Crohn, die sich einer erweiterten Resektion des Mesenteriums unterzogen hatten.
Methoden: Diese internationale, randomisierte, kontrollierte Studie wurde an 6 Krankenhäusern und Tertiärversorgungszentren in den Niederlanden und Italien durchgeführt. Geeignete Patient*innen waren mindestens 16 Jahre alt und litten an einem zuvor endoskopisch bestätigten M. Crohn im terminalen Ileum oder im Ileozökalbereich (L1 oder L3), zu dem innerhalb der letzten 3 Monate eine erneute Bildgebung (Ultraschall-, MRT- oder CT-Enterografie) erhoben worden war. Bei den geeigneten Patient*innen war eine primäre Ileozökalresektion mit ileokolischer Anastomose geplant. Die eingeschlossenen Patient*innen wurden durch eine einfache Randomisierung (1:1) entweder der erweiterten Resektion des Mesenteriums (Intervention) oder der herkömmlichen Resektion unter Schonung des Mesenteriums (Kontrollgruppe) zugewiesen. Primärer Endpunkt war ein endoskopisch nachweisbares Rezidiv innerhalb von 6 Monaten nach dem Eingriff. In die Analysen wurden alle Patient*innen eingeschlossen, zu denen Daten zum primären Endpunkt vorlagen, es sei denn, es wurde keine Anastomose durchgeführt, postoperativ wurde eine andere Diagnose als M. Crohn gestellt oder die Einwilligung wurde zurückgezogen.
Erkenntnisse: Zwischen dem 19. Februar 2020 und dem 24. April 2023 prüfte das Autorenteam 217 Patient*innen auf ihre Eignung für die Studienteilnahme. 78 Patient*innen erfüllten entweder die Einschlusskriterien nicht oder entschieden sich gegen eine Teilnahme und wurden daher ausgeschlossen. 139 Patient*innen wurden eingeschlossen und erhielten nach dem Zufallsprinzip entweder eine erweiterte Resektion des Mesenteriums (n = 71) oder eine Resektion unter Schonung des Mesenteriums (n = 68). Alle 139 Patient*innen wurden operiert. Sechs Patient*innen wurden nach der Randomisierung von der Studie ausgeschlossen, weil sie ihre Einwilligung zurückzogen (n = 2), postoperativ eine andere Diagnose als M. Crohn gestellt (n = 2) oder keine Anastomose durchgeführt wurde (bei einem Stoma; n = 2). Zwei Patient*innen konnten nicht nachbeobachtet werden („Lost to Follow-up"), und 2 weitere verstießen gegen das Protokoll, indem sie zusätzlich zur Endoskopie nach 6 Monaten weitere Untersuchungen durchführen ließen. 133 Patient*innen wurden in die Baseline-Analyse aufgenommen (67 in die Gruppe mit erweiterter Resektion und 66 in die Gruppe mit Resektion unter Schonung des Mesenteriums); 57 (43%) davon waren männlichen Geschlechts. Die Gruppen waren hinsichtlich der Charakteristika zu Studienbeginn vergleichbar; das mediane Alter der Patient*innen betrug 36 Jahre (Interquartilenabstand: 25–54). Die Daten von 131 Patient*innen wurden für den primären Endpunkt ausgewertet. Es gab zwischen den Gruppen keinen Unterschied bei der Rate an endoskopisch nachweisbaren Rezidiven innerhalb von 6 Monaten nach dem Eingriff (28 [42%] der 66 Patient*innen mit erweiterter Resektion des Mesenteriums vs. 28 [43%] der 65 Patient*innen mit Resektion unter Schonung des Mesenteriums; relatives Risiko = 0,985; 95% Konfidenzintervall [CI]: 0,663–1,464; p = 1,0). Bei 5 (8%) der 66 Patient*innen in der Gruppe mit erweiterter Resektion des Mesenteriums ebenso wie bei 1 (2%) der 65 Patient*innen in der Gruppe mit Resektion unter Schonung des Mesenteriums kam es innerhalb von 30 Tagen nach dem Eingriff zu einem Anastomosenleck. Zu postoperativen Komplikationen nach Clavien-Dindo Grad IIIa oder höher kam es bei 7 (11%) Patient*innen in der Gruppe mit erweiterter Resektion des Mesenteriums und bei 5 (8%) in der Gruppe mit Resektion unter Schonung des Mesenteriums.

Interpretation: Die erweiterte Resektion des Mesenteriums erwies sich in Bezug auf endoskopisch nachweisbare Rezidive des Morbus Crohn als nicht überlegen gegenüber der herkömmlichen Resektion. Diese Daten sprechen für den in den Leitlinien empfohlenen Ansatz der Schonung des Mesenteriums.

C.J. Buskens, Department of Surgery, Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Amsterdam, Niederlande, E-Mail: c.j.buskens@amsterdamumc.nl

DOI: 10.1016/s2468-1253(24)00097-9 ■

Aliment Pharmacol Ther. 2024;59(12):1510–20

Randomised clinical trial: First-line infliximab biosimilar is cost-effective compared to conventional treatment in paediatric Crohn's disease

Vuijk SA, Jongsma MME, Hoeven BM, Cozijnsen MA, van Pieterson M, de Meij TGJ, Norbruis OF, Groeneweg M, Wolters VM, van Wering H, Hummel T, Stapelbroek J, van der Feen C, van Rheenen PF, van Wijk MP, Teklenburg S, Rizopoulos D, Poley MJ, Escher JC, de Ridder L

Randomisierte klinische Studie: Als Erstlinientherapie erweist sich das Biosimilar Infliximab bei Kindern mit Morbus Crohn im Vergleich zur herkömmlichen Therapie als kosteneffizient

Hintergrund: Über die Kosteneffizienz von Infliximab als Erstlinientherapie bei Kindern mit Morbus Crohn liegen nur wenige Daten vor. Es gilt, diese Wissenslücke zu schließen, da Biologika immer häufiger verordnet werden, was mit hohen Kosten verbunden ist.
Ziel: Untersuchung der Kosteneffizienz von Infliximab als Erstlinientherapie im Vergleich zur herkömmlichen Therapie bei Kindern mit mittelschwerem bis schwerem M. Crohn.
Methoden: Die Autor*innen untersuchten die Daten von Kindern mit M. Crohn, die an der randomisierten, kontrollierten Top-down Infliximab Study in Kids (TISKids) teilgenommen hatten. Kinder mit neu diagnostiziertem mittelschwerem bis schwerem M. Crohn erhielten als Erhaltungsmedikation Azathioprin und entweder 5 Infusionen Infliximab (Biosimilar) als Induktionstherapie oder eine herkömmliche Induktionstherapie (exklusive enterale Ernährung oder Kortikosteroide). Dabei wurden die direkte Inanspruchnahme der Gesundheitsversorgung sowie die direkten Krankheitskosten pro Patient*in innerhalb von 104 Wochen ermittelt. Berücksichtigt wurden die Daten zu ambulanter und stationärer Behandlung, Arzneimittelkosten, endoskopischen und chirurgischen Eingriffen. Der primäre Gesundheitsendpunkt war die Odds-Ratio der klinischen Remission (Paediatric Crohn's Disease Activity Index < 12,5) im Laufe von 104 Wochen.
Ergebnisse: Es wurden 89 Patient*innen eingeschlossen (44 in der Gruppe, die Infliximab als Erstlinientherapie erhielten, und 45 in der Gruppe unter herkömmlicher Behandlung). Der Mittelwert der direkten Gesundheitskosten pro Patient*in betrug im Lauf von 2 Jahren 36.784 EUR für die Erstlinientherapie mit Infliximab bzw.

36.874 EUR für die herkömmliche Therapie (p = 0,981). Im Lauf von 104 Wochen lag die Odds-Ratio der klinischen Remission in der Gruppe unter Infliximab als Erstlinientherapie gegenüber der unter herkömmlicher Behandlung bei 1,56 (95% Konfidenzintervall: 1,03–2,35, p = 0,036).

Schlussfolgerungen: Bei Infliximab als Erstlinientherapie für Kinder mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn war in den ersten 2 Jahren nach der Diagnose die Wahrscheinlichkeit einer klinischen Remission höher als bei der herkömmlichen Therapie, ohne dass höhere Kosten anfielen, weshalb es in dieser Population als überlegene Behandlungsstrategie anzusehen ist.

L. de Ridder, Department of Paediatric Gastroenterology, Erasmus Medical Center – Sophia Children's Hospital, Rotterdam, Niederlande,
E-Mail: l.deridder@erasmusmc.nl

DOI: 10.1111/apt.18000 ■

Clin Gastroenterol Hepatol. 2024;22(6):1286–94.e4

Impact of treatment response on risk of serious infections in patients with Crohn's disease: Secondary analysis of the PYRAMID registry

Ahuja D, Luo J, Qi Y, Syal G, Boland BS, Chang J, Ma C, Jairath V, Xu R, Singh S

Einfluss des Behandlungsansprechens auf das Risiko schwerer Infektionen bei Patient*innen mit Morbus Crohn: Sekundäranalyse des PYRAMID-Registers

Hintergrund und Ziele: Herkömmliche Risikofaktoren für schwere Infektionen unter neuartigen Therapien bei Patient*innen mit Morbus Crohn wurden vor dem Beginn der Behandlung beurteilt. Anhand einer Sekundäranalyse des PYRAMID-Registers untersuchte die Autor*innen die Auswirkungen des Behandlungsansprechens auf das Risiko schwerer Infektionen bei Patient*innen mit M. Crohn, die mit Adalimumab behandelt wurden.
Methoden: Es wurden Patient*innen mit M. Crohn eingeschlossen, die eine Adalimumab-Behandlung begannen, und diese wurden 6 Monate nach Behandlungsbeginn (Meilenstein) entweder als Responder (die – laut patientenberichteten Ergebnissen – eine steroidfreie klinische Remission erreichten) oder als Non-Responder (die keine steroidfreie klinische Remission erreichten) klassifiziert. Die Autor*innen verglichen das Risiko schwerwiegender Infektionen bei Respondern und Non-Respondern zwischen 6 und 36 Monaten nach Behandlungsbeginn anhand des stabilisierten proportionalen Hazard-Modells (Cox-Regression) mit inverser Wahrscheinlichkeitsgewichtung der Behandlung.
Ergebnisse: Von 1515 mit Adalimumab behandelten Patient*innen wurden 763 (50,4%) nach 6 Monaten als Responder eingestuft (37 ± 13 Jahre; 56% weiblich; Krankheitsdauer: 9,5 ± 8,5 Jahre). Im Vergleich zu Non-Respondern bestand bei Respondern zu Beginn der Studie eine geringere Wahrscheinlichkeit des Vorliegens seltener mittelschwerer bis schwerer Symptome (55,6% vs. 33%) oder eines Bedarfs an Steroiden (45,5% vs. 17,3%) oder Opiaten (6,6% vs. 1,3%), wohingegen es keine Unterschiede bei der Lokalisation der Erkrankung, der perianalen Manifestation und früheren Morbus-Crohn-Komplikationen gab. Bei der Beurteilung im Rahmen des Follow-ups unter Verwendung einer stabilisierten inversen Wahrscheinlichkeitsgewichtung der Behandlung waren Responder im Vergleich zu Non-Respondern um 34% seltener von schweren Infektionen betroffen (Hazard-Ratio = 0,66; 95% Konfidenzintervall: 0,46–0,96). Das Risiko für gastrointestinale und extraintestinale Infektionen war bei Respondern geringer als bei Non-Respondern.

Schlussfolgerungen: Patient*innen mit Morbus Crohn, die auf Adalimumab ansprechen, haben ein geringeres Risiko, schwere Infektionen zu entwickeln, als Patient*innen, die nicht darauf ansprechen. Diese Ergebnisse unterstreichen, dass das Einleiten neuartiger Therapien bei M. Crohn das Risiko schwerer Infektionen durch eine effektive Krankheitskontrolle und die Vermeidung von Kortikosteroiden senken kann.

S. Singh, Division of Gastroenterology, Department of Medicine, University of California San Diego, La Jolla, CA, USA, E-Mail: sis040@ucsd.edu

DOI: 10.1016/j.cgh.2024.01.003 ■

N Engl J Med. 2024;391(3):213–23

Risankizumab versus ustekinumab for moderate-to-severe Crohn's disease

Peyrin-Biroulet L, Chapman JC, Colombel JF, Caprioli F, D'Haens G, Ferrante M, Schreiber S, Atreya R, Danese S, Lindsay JO, Bossuyt P, Siegmund B, Irving PM, Panaccione R, Cao Q, Neimark E, Wallace K, Anschutz T, Kligys K, Duan WR, Pivorunas V, Huang X, Berg S, Shu L, Dubinsky M; SEQUENCE Study Group

Risankizumab versus Ustekinumab bei mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn

Hintergrund: Die Wirksamkeit und Sicherheit von Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab bei Patient*innen mit Morbus Crohn sind nicht bekannt.
Methoden: In dieser multizentrischen, offenen, randomisierten, kontrollierten Phase-IIIb-Studie mit verblindeter Bewertung der Endpunkte wurden Patient*innen mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn, die auf eine Therapie mit Anti-Tumor-Nekrose-Faktor unzureichend angesprochen hatten oder bei denen unter einer solchen Therapie inakzeptable Nebenwirkungen aufgetreten waren, nach dem Zufallsprinzip einer 48-wöchigen Behandlung mit Risankizumab oder Ustekinumab in einer Standarddosierung zugewiesen. Die beiden primären Endpunkte, welche nacheinander untersucht wurden, waren die klinische Remission in Woche 24 (definiert als ein Crohn's Disease Activity Index [CDAI] Score von < 150 [Bereich: 0–600, wobei höhere Scores ein aktiveres Krankheitsgeschehen anzeigen]), die bei den ersten 50% der Patient*innen analysiert wurde, welche den Studienbesuch in Woche 24 absolvierten – bei einer Grenze für Nichtunterlegenheit von 10 Prozentpunkten; und die endoskopische Remission in Woche 48 (definiert als ein Score ≤ 4, eine Verringerung des Scores gegenüber dem Ausgangswert um ≥ 2 Punkte und kein Sub-Score > 1 in allen Einzelvariablen des Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease

[SES-CD; Bereich: 0–56, wobei höhere Scores eine schwerere Erkrankung anzeigen]) – die bei 100% der Patient*innen hinsichtlich einer Überlegenheit analysiert wurde. Die Sicherheit wurde bei allen Patient*innen untersucht, die mindestens 1 Dosis Risankizumab oder Ustekinumab erhielten.
Ergebnisse: In der vollständigen Intention-to-Treat-Population für die Wirksamkeitsanalyse schlossen 230 von 255 Patient*innen (90,2%), die Risankizumab erhielten, und 193 von 265 Patient*innen (72,8%), die Ustekinumab erhielten, alle zugewiesenen Behandlungen ab. Beide primären Endpunkte wurden erreicht; Risankizumab war Ustekinumab in Bezug auf die klinische Remission in Woche 24 nicht unterlegen (58,6% vs. 39,5%; angepasste Differenz: 18,4 Prozentpunkte; 95% Konfidenzintervall [CI]: 6,6–30,3) und Ustekinumab in Bezug auf die endoskopische Remission in Woche 48 überlegen (31,8% vs. 16,2%; angepasste Differenz: 15,6 Prozentpunkte; 95% CI: 8,4–22,9; p < 0,001). Die Häufigkeit der unerwünschten Ereignisse schien in den beiden Gruppen ähnlich zu sein.

Schlussfolgerungen: In dieser klinischen Studie mit direktem Vergleich von Risankizumab und Ustekinumab bei Patient*innen mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn, bei denen unter einer Therapie mit Anti-Tumor-Nekrose-Faktor inakzeptable Nebenwirkungen auftraten oder die unzureichend auf eine solche Behandlung ansprachen, war Risankizumab Ustekinumab in Bezug auf die klinische Remission in Woche 24 nicht unterlegen und in Bezug auf die endoskopische Remission in Woche 48 überlegen.

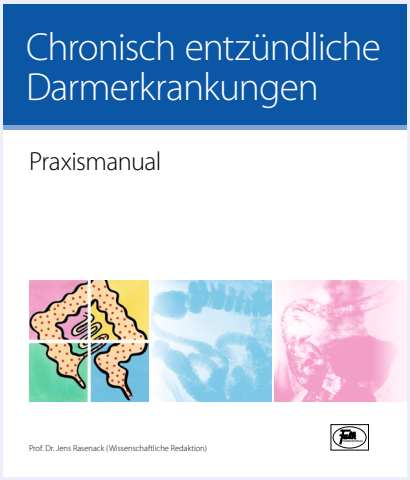
L. Peyrin-Biroulet, Department of Gastroenterology, Nancy University Hospital, Vandœuvre-lès-Nancy, Frankreich, E-Mail: l.peyrin-biroulet@chru-nancy.fr

DOI: 10.1056/nejmoa2314585 ■

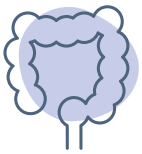
Falk Literatur aktuell

aus dem Medienangebot der Falk Foundation

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



Praxismanual
Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
S3 (56 Seiten)
26. aktualisierte Auflage 2024



DICKDARM BIS REKTUM

Colitis ulcerosa, Crohn-Colitis

Aliment Pharmacol Ther. 2024;60(5):604–12

Need for therapeutic escalation in patients with refractory ulcerative proctitis: Results from the PROCU study of the ENEIDA registry

Ferreiro-Iglesias R, Porto Silva S, Marín S, Casanova MJ, Mañosa M, González-Muñoza C, de Francisco R, Caballol B, Arias L, Piqueras M, Zabana Y, Rivero M, Calvet X, Mesonero F, Varela Trastoy P, Busta Nistal R, Gómez Perosanz R, Vega P, Gonzalez-Vivo M, Iborra M, Bermejo F, Madero L, Rodríguez-Lago I, Rodríguez Gonzalez M, Vera I, Ponferrada Díaz Á, Vela M, Torrealba Medina L, Van Domselaar M, Gomollón F, Iglesias E, Gisbert JP, Calafat M, Giordano A, Pérez-Martínez I, Ricart E, Sicilia B, Mena R, Esteve M, Rivas C, Brunet-Mas E, Fernández C, de Jorge Turrión MÁ, Velayos Jiménez B, Quiñones Calvo M, Regueiro Expósito C, Márquez-Mosquera L, Nos P, Granja A, Gutiérrez A, Cabriada JL, Hervías Cruz D, Calvo M, Pérez Pérez J, Rodríguez Díaz Y, Busquets Casal D, Menacho M, Leal C, Lucendo AJ, Royo V, Olivares S, Álvarez Herrero B, Carrillo-Palau M, Gilabert Álvarez P, Manceñido Marcos N, de Jesús Martínez-Pérez T, Muñoz Villafranca MC, Almela P, Argüelles-Arias F, Legido J, Fuentes Coronel AM, Nieto L, Domènech E, Barreiro-de Acosta M; ENEIDA project sponsored by GETECCU

Eskalation der Therapie bei Patient*innen mit refraktärer Proktitis ulcerosa: Ergebnisse der PROCU-Studie des ENEIDA-Registers

Hintergrund: Eine Proktitis ulcerosa (PU) kann einen milderen, weniger aggressiven Verlauf nehmen als die linksseitige Colitis oder eine ausgedehnte Colitis. Daher werden Immunsuppressiva bei dieser Erkrankung tendenziell weniger eingesetzt. Es gibt dazu jedoch kaum Evidenz, da die Betroffenen von randomisierten kontrollierten klinischen Studien ausgeschlossen werden. Die vorliegende Studie hatte zum Ziel, die Merkmale von Patient*innen mit refraktärer PU und die bei diesen krankheitsbezogen auftretenden Komplikationen zu beschreiben sowie den Bedarf an einer Behandlung mit Immunsuppressiva zu ermitteln.
Methoden: Die Autor*innen identifizierten Patient*innen mit PU aus dem von der GETECCU gesponserten prospektiven ENEIDA-Register. Ausgewertet wurden soziodemografische Daten und mit einer Immunsuppression assoziierte Komplikationen, wobei Immunsuppression als die Anwendung von Immunmodulatoren, Biologika und/oder kleinen Molekülen definiert war. Zum Ermitteln der mit der Gabe von Immunsuppressiva assoziierten Faktoren wurde die logistische Regression angewendet.
Ergebnisse: Von insgesamt 34.716 Patient*innen mit Colitis ulcerosa wurden 6281 (18,1%) mit PU identifiziert. Das Durchschnittsalter lag bei 53 (Standardabweichung [SD]: 15) Jahren, die durchschnittliche Krankheitsdauer betrug 12 (SD: 9) Jahre. Eine Immunsuppression war bei 11% der Patient*innen verordnet worden, 4,2% benötigten 1 Biologikum, und 1% benötigte 2 Biologika; 2% der Patient*innen benötigten eine stationäre Behandlung und 0,5% unterzogen sich einer Proktokolektomie oder einer subtotalen Kolektomie. Die Autor*innen identifizierten 0,2% kolorektale Tumoren und 5% Tumoren außerhalb des Kolons. Patient*innen mit Polyarthritis (Odds-Ratio = 3,56, 95% Konfidenzintervall: 1,86–6,69; p = 0,001) benötigten Immunsuppressiva.

Schlussfolgerungen: Von den Patient*innen mit refraktärer Proktitis ulcerosa benötigten 11% eine Therapie mit Immunsuppressiva, und 4,2% benötigten mindestens 1 Biologikum.

R. Ferreiro-Iglesias, Gastroenterology Department, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spanien, E-Mail: rocioferstg@hotmail.com

DOI: 10.1111/apt.18133 ■

Gastroenterology. 2024;167(2):315–32

Comprehensive association analyses of extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease

Khrom M, Long M, Dube S, Robbins L, Botwin GJ, Yang S, Mengesha E, Li D, Naito T, Bonthala NN, Ha C, Melmed G, Rabizadeh S, Syal G, Vasiliauskas E, Ziring D, Brant SR, Cho J, Duerr RH, Rioux J, Schumm P, Silverberg M, Ananthakrishnan AN, Faubion WA, Jabri B, Lira SA, Newberry RD, Sandler RS, Xavier RJ, Kugathasan S, Hercules D, Targan SR, Sartor RB, Haritunians T, McGovern DPB

Umfassende Analysen der Zusammenhänge bei extraintestinalen Manifestationen bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

Hintergrund und Ziele: Bei Patient*innen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) entstehen häufig extraintestinale Manifestationen (EIM), welche sich erheblich auf die Morbidität auswirken. Die Autor*innen stellten die bisher größte Multikohorten-Datenbasis zusammen, um die klinischen, serologischen und genetischen Faktoren im Zusammenhang mit EIM-bedingten Komplikationen zu untersuchen.
Methoden: Die Daten stammten von 12.083 CED-Fällen bei Patient*innen europäischer Abstammung mit oder ohne EIM (z. B. Spondylitis ankylosans [Spondylitis ankylosans und Sacroiliitis], primär sklerosierende Cholangitis [PSC], periphere Spondyloarthritis sowie dermale und okuläre Manifestationen) aus 4 Kohorten (Cedars-Sinai Medical Center, National Institute for Diabetes and Digestive and Kidney Diseases IBD Genetics Consortium, Sinai Helmsley Alliance for Research Excellence Consortium, sowie der Kohorte „Risk Stratification and Identification of Immunogenetic and Microbial Markers of Rapid Disease Progression in Children with Crohn's Disease"). Die klinischen und serologischen Parameter wurden mit univariaten und multivariaten Regressions-

analysen anhand eines gemischten Modells ausgewertet. Zur Beurteilung der genetischen Zusammenhänge wurde die fallbezogene logistische Regression herangezogen.
Ergebnisse: Die meisten EIM traten häufiger bei Frauen auf (EIM insgesamt: $p = 9{,}0 \times 10^{-05}$; Odds-Ratio [OR] = 1,2; 95% Konfidenzintervall [CI]: 1,1–1,4), mit Morbus Crohn (insbesondere im Kolon: $p = 9{,}8 \times 10^{-09}$; OR = 1,7; 95% CI: 1,4–2,0), und bei Menschen, bei denen ein operativer Eingriff erforderlich war (sowohl bei Morbus Crohn als auch bei Colitis ulcerosa: $p = 3{,}6 \times 10^{-19}$; OR = 1,7; 95% CI: 1,5–1,9). Rauchen erhöhte das Risiko für EIM – außer bei PSC, wo sich eine „protektive" Wirkung zeigte. Es wurden mehrere serologische Zusammenhänge beobachtet, darunter mit PSC (antinukleäre zytoplasmatische Antikörper, Immunglobulin G und Immunglobulin A, anti-Saccharomyces cerevisiae sowie anti-Flagellin) und mit EIM (antinukleäre zytoplasmatische Antikörper, Immunglobulin G und Immunglobulin A, anti-Saccharomyces cerevisiae sowie anti-Pseudomonas-fluorescens-assoziierte Sequenz). Die Autor*innen identifizierten genomweite signifikante Zusammenhänge innerhalb des Haupthistokompatibilitätskomplexes (Spondylitis ankylosans und Sacroiliitis: $p = 1{,}4 \times 10^{-15}$; OR = 2,5; 95% CI: 2,0–3,1; PSC: $p = 2{,}7 \times 10^{-10}$; OR = 2,8; 95% CI: 2,0–3,8; okulär: $p = 2 \times 10^{-08}$; OR = 3,6; 95% CI: 2,3–5,6; und EIM insgesamt: $p = 8{,}4 \times 10^{-09}$; OR = 2,2; 95% CI: 1,7–2,9) und CPEB4 (Haut: $p = 2{,}7 \times 10^{-08}$; OR = 1,5; 95% CI: 1,3–1,8). Bei den genetischen Faktoren wurde ein Zusammenhang mit Tumor-Nekrose-Faktor, JAK-STAT und Interleukin-6 als potenzielle Targets für EIM gesehen. Anders als in bisherigen Berichten waren bei nur 2% der Patient*innen mehrere EIM gleichzeitig aufgetreten und bei den meisten zeigte sich eine negative Korrelation.

Schlussfolgerungen: Die Autor*innen hatten demografische, klinische und genetische Zusammenhänge mit extraintestinalen Manifestationen identifiziert, die zugrunde liegende Mechanismen aufzeigten und neuartige und bestehende Drug Targets nahelegten – wichtige Schritte auf dem Weg zu einem stärker personalisierten Ansatz bei der Behandlung von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen.

D.P.B. McGovern, F. Widjaja Inflammatory Bowel Disease Institute, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, CA, USA,
E-Mail: dermot.mcgovern@cshs.org

DOI: 10.1053/j.gastro.2024.02.026 ■

Clin Gastroenterol Hepatol. 2024;22(8):1678–86.e8

Antibiotic use in the 12 months prior to ileal pouch-anal anastomosis increases the risk for pouchitis

Barnes EL, Karachalia Sandri A, Herfarth HH, Jess T

Die Anwendung von Antibiotika innerhalb von 12 Monaten vor Anlage eines ileoanalen Pouchs erhöht das Risiko einer Pouchitis

Hintergrund und Ziele: Pouchitis ist die häufigste Komplikation nach Anlage eines ileoanalen Pouchs (IAP) bei Colitis ulcerosa (CU); klinische und umweltbedingte Risikofaktoren für eine Pouchitis sind bisher jedoch weitgehend unklar. Die Autor*innen erforschten das Verhältnis von bestimmten klinischen Faktoren und der Inzidenz von Pouchitis.
Methoden: Es wurde eine populationsbasierte Kohorte aller Erwachsenen mit IAP wegen CU in Dänemark angelegt, bei denen im Zeitraum von 1996–2020 eine Proktokolektomie vorgenommen wurde. Zur Bewertung der Auswirkungen von Antibiotika, nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) und einer Appendektomie auf die Diagnose einer akuten Pouchitis in den ersten 2 Jahren nach Anlage eines IAP wurde eine Cox-Regression (proportionales Hazard-Modell) angewendet.
Ergebnisse: Unter 1616 geeigneten Patient*innen trat bei 46% in den ersten 2 Jahren nach Anlage des IAP eine Pouchitis auf. Eine Antibiotika-Exposition in den 12 Monaten vor Anlage des IAP war mit einem erhöhten Pouchitis-Risiko assoziiert (angepasste Hazard-Ratio [aHR] = 1,41; 95% Konfidenzintervall [CI]: 1,22–1,64), wie sich nach Ausgleich für Geschlecht und Gabe von Anti-Tumor-Nekrose-Faktor α ergab. Im Vergleich zu Personen, denen in den 12 Monaten vor Anlage des IAP keinerlei Antibiotika verordnet worden waren, war das Risiko einer Pouchitis bei denen mit 1 oder 2 Antibiotika-Zyklen in diesem Zeitraum (aHR = 1,30; 95% CI: 1,11–1,52) und 3 oder mehr Zyklen (aHR = 1,77; 95% CI: 1,41–2,21) erhöht. Eine NSAR-Exposition in den 12 Monaten vor der Anlage des IAP und eine Appendektomie waren nicht mit dem Risiko einer akuten Pouchitis assoziiert (p = 0,201 bzw. p = 0,865).

Schlussfolgerungen: In dieser populationsbasierten Kohortenstudie konnte gezeigt werden, dass eine Antibiotika-Exposition in den 12 Monaten vor Anlage eines ileoanalen Pouchs mit einem erhöhten Risiko einer akuten Pouchitis assoziiert ist. In künftigen prospektiven Studien wird möglicherweise untersucht, welche spezifischen mikrobiellen Veränderungen bei Risikopatient*innen auftreten, um frühere Interventionen voranzutreiben.

E.L. Barnes, Division of Gastroenterology and Hepatology, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, NC, USA, E-Mail: edward_barnes@med.unc.edu

DOI: 10.1016/j.cgh.2024.03.012 ■

Inflamm Bowel Dis. 2024;30(8):1233–40

Micronutrient status and prediction of disease outcome in adults with inflammatory bowel disease receiving biologic therapy

Brownson E, Saunders J, Jatkowska A, White B, Gerasimidis K, Seenan JP, Macdonald J

Mikronährstoffstatus und Vorhersage des Therapieergebnisses bei Erwachsenen mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung unter Biologika-Therapie

Hintergrund und Ziele: Mikronährstoffmangel tritt bei Patient*innen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) häufig auf, aber es ist weitgehend unbekannt, ob er in Zusammenhang mit den Therapieergebnissen steht. In dieser Studie wurden der Mikronährstoffstatus von Erwachsenen mit CED unter Biologika-Therapie ermittelt und prädiktive Zusammenhänge mit den Therapieergebnissen untersucht.

Methoden: Im Blut von 216 erwachsenen CED-Patient*innen unter Biologika-Therapie wurden 17 Mikronährstoffe gemessen. 127 (58%) davon hatten Morbus Crohn und die Mehrheit (70%) erhielt eine Behandlung mit Infliximab. Die Patient*innen wurden 12 Monate lang nachbeobachtet. Dabei wurden Daten zum Auftreten von unerwünschten klinischen Ergebnissen (z. B. erforderliche Behandlung mit Kortikosteroiden, stationäre Behandlung oder operativer Eingriff) aufgezeichnet und in Verbindung mit dem Mikronährstoffstatus beurteilt.
Ergebnisse: In der gesamten Studienpopulation wurde ein Mangel am häufigsten bei Vitamin C (n = 35/212 [16,5%]), Ferritin (n = 27/189 [14,3%]), Folat (n = 24/171 [14,0%]) und Zink (n = 27/210 [12,9%]) verzeichnet. Während des Nachbeobachtungszeitraums trat bei 22 (10%) der 216 Patient*innen mindestens 1 unerwünschtes klinisches Ergebnis auf. Patient*innen mit M. Crohn und Zinkmangel benötigten signifikant eher einen operativen Eingriff (p = 0,002) oder eine Behandlung mit Kortikosteroiden (p < 0,001). Dagegen trat bei Patient*innen mit Colitis ulcerosa und Selenmangel signifikant eher ein klinischer Krankheitsschub auf (p = 0,001), während das bei den Patient*innen mit M. Crohn nicht der Fall war. Dieser Zusammenhang mit Selen war auch nach Ausgleich für Störfaktoren noch signifikant.

Schlussfolgerungen: Bei einem wesentlichen Anteil der Erwachsenen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) liegt ein Mangel an bestimmten Mikronährstoffen vor. Dabei sind Selen- und Zinkmangel Prädiktoren für unerwünschte Therapieergebnisse. Bei anderen Mikronährstoffen trat ein Mangel seltener auf, weshalb ein routinemäßiges Screening nicht gerechtfertigt sein dürfte. Die Wirkung einer Ergänzung von Mikronährstoffen hinsichtlich einer Veränderung der Therapieergebnisse bei CED sollte in Interventionsstudien näher untersucht werden.

E. Brownson, Department of Gastroenterology, Queen Elizabeth University Hospital, Glasgow, Schottland, E-Mail: emily.brownson@ggc.scot.nhs.uk

DOI: 10.1093/ibd/izad174 ■

Aliment Pharmacol Ther. 2024;60(3):357–68

Clinical course of ulcerative colitis: Frequent use of biologics and low colectomy rate first year after diagnosis – Results from the IBSEN III inception cohort

Strande V, Lund C, Hagen M, Bengtson MB, Cetinkaya RB, Detlie TE, Frigstad SO, Høie O, Medhus AW, Henriksen M, Aass Holten KI, Hovde Ø, Huppertz-Hauss G, Johansen I, Olsen BC, Opheim R, Ricanek P, Torp R, Tønnessen T, Vatn S, Aabrekk TB, Høivik ML, Kristensen VA

Der klinische Verlauf der Colitis ulcerosa: häufige Anwendung von Biologika und geringe Kolektomie-Rate im ersten Jahr nach der Diagnose – Ergebnisse der Anfangskohorte in der IBSEN-III-Studie

Hintergrund: Die Einführung biologischer Therapien und die Behandlungsstrategie „Treat-to-Target“ hat möglicherweise den Krankheitsverlauf der Colitis ulcerosa (CU) verändert.
Ziele: Beschreibung des frühen Krankheitsverlaufs und des Therapieergebnisses beim Follow-up nach 1 Jahr in einer populationsbasierten Anfangskohorte erwachsener Patient*innen mit neu diagnostizierter CU.
Methoden: Die Inflammatory Bowel Disease in South-Eastern Norway (IBSEN) III Studie ist eine populationsbasierte Anfangskohortenstudie mit prospektivem Follow-up. Eingeschlossen wurden Patient*innen mit neu diagnostizierter chronisch entzündlicher Darmerkrankung im Zeitraum von 2017–2019. Ausgewertet wurden die Daten von Patient*innen im Alter ≥ 18 Jahren zum Zeitpunkt der CU-Diagnose, die an der Follow-up-Untersuchung nach 1 Jahr teilgenommen hatten. Die Autor*innen erhoben demografische, klinische und endoskopische Daten zum Zeitpunkt der Diagnose und beim Follow-up nach 1 Jahr.
Ergebnisse: Eingeschlossen wurden 877 Patient*innen mit CU (medianes Alter: 36 Jahre [Bereich: 18–84], 45,8% Frauen). Bei der Diagnosestellung hatten 39,2% eine Proktitis, 24,7% eine linksseitige Colitis und 36,0% eine ausgedehnte Colitis. Beim Follow-up nach 1 Jahr war die Krankheit bei 13,9% weiter fortgeschritten und 14,5% hatten eine Therapie mit mindestens 1 Biologikum erhalten. Die Kolektomie-Rate betrug 0,9%. Unter steroidfreier Behandlung zeigte sich bei 76,6% eine klinische Remission und bei 68,7% eine endoskopische Remission. Anämie und die Einleitung einer systemischen Steroid-Behandlung zum Zeitpunkt der Diagnose standen im Zusammenhang mit einer Biologika-Therapie innerhalb des ersten Jahrs nach der Diagnose.

Schlussfolgerung: In dieser populationsbasierten Anfangskohorte war die Kolektomie-Rate im ersten Jahr nach der Diagnose niedrig und bei einem hohen Anteil der Patient*innen war beim Follow-up nach 1 Jahr eine Remission festzustellen. Übereinstimmend mit den Erkenntnissen aus früheren Studien nimmt der Einsatz von Biologika-Therapien zu.

V. Strande, Department of Gastroenterology, Unger-Vetlesen Institute, Lovisenberg Diaconal Hospital, Oslo, Norwegen, E-Mail: vibeke.strande@lds.no

DOI: 10.1111/apt.18097 ■

Inflamm Bowel Dis. 2024;30(7):1055–61

The impact of cannabis use on clinical outcomes in inflammatory bowel disease: A population-based longitudinal cohort study

Glickman D, Dalessio S, Raup-Konsavage WM, Vrana KE, Coates MD

Die Auswirkungen von Cannabiskonsum auf die klinischen Ergebnisse bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen: eine populationsbasierte Kohortenstudie

Hintergrund: Cannabiskonsum ist bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) weit verbreitet. Jüngste Studien haben gezeigt, dass der Konsum von Cannabis Symptome lindern kann. Es ist jedoch noch unklar, wie unbedenklich Cannabis und dessen Derivate für CED-Patient*innen sind. Die Autor*innen führten diese Studie durch, um die Auswirkungen des Cannabiskonsums auf mehrere wichtige klinische Endpunkte bei CED zu beurteilen.

Methoden: Die Autor*innen führten eine retrospektive Studie anhand des TriNetX Diamond Network durch. Für folgende 3 Patientengruppen wurden Subkohorten mit und ohne Cannabiskonsum identifiziert: (1) CED, (2) Morbus Crohn (MC) und (3) Colitis ulcerosa (CU). Unterschiede zwischen den Subkohorten jeder Gruppe bei Studienbeginn wurden durch Propensity-Score-Matching ausgeglichen. In jeder Gruppe wurde die relative Häufigkeit von Besuchen in der Notaufnahme (NA), Krankenhausaufenthalten, Kortikosteroidbedarf, Opioidbedarf sowie von CED-bedingten Operationen und Todesfällen zwischen Personen mit und ohne Cannabiskonsum verglichen.
Ergebnisse: Cannabiskonsument*innen mit einer CED hatten ein erhöhtes Risiko für eine Kortikosteroidtherapie (Risikoverhältnis [risk ratio, RR] = 1,095; 95% Konfidenzintervall [CI]: 1,021–1,174; p = 0,011), NA-Besuche (RR = 2,143; 95% CI: 2,034–2,257; p < 0,001), Krankenhausaufenthalte (RR = 1,925; 95% CI: 1,783–2,079; p < 0,001) und einen Opioidbedarf (RR = 1,35; 95% CI: 1,14–1,6; p < 0,001), aber kein erhöhtes Risiko für CED-bedingte Eingriffe oder Tod. Die Gruppen mit MC und CU wiesen ähnliche Ergebnisse auf, außer, dass sich nur in der Gruppe der Patient*innen mit MC ein erhöhtes Risiko für Kortikosteroid- und Opioidbedarf zeigte.

Schlussfolgerungen: Cannabiskonsum ist bei Patient*innen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) mit mehreren negativen klinischen Behandlungsergebnissen assoziiert, unter anderem mit einem erhöhten Risiko für eine Kortikosteroid- und Opioidbehandlung, für Besuche in der Notaufnahme und für Krankenhausaufenthalte, jedoch nicht für CED-bedingte Operationen oder Todesfälle. Es ist unklar, wodurch diese Risiken verursacht werden oder ob sie direkt mit der CED-assoziierten Krankheitsaktivität oder anderen Faktoren zusammenhängen. Um diese Zusammenhänge genauer zu untersuchen, sind weitere prospektive Studien erforderlich.

M.D. Coates, Division of Gastroenterology and Hepatology, Penn State College of Medicine, Hershey, PA, USA, E-Mail: mcoates@pennstatehealth.psu.edu

DOI: 10.1093/ibd/izad151

J Crohns Colitis. 2024;18(8):1270–82

Efficacy and safety of etrasimod in patients with moderately to severely active isolated proctitis: Results from the phase 3 ELEVATE UC clinical programme

Peyrin-Biroulet L, Dubinsky MC, Sands BE, Panés J, Schreiber S, Reinisch W, Feagan BG, Danese S, Yarur AJ, D'Haens GR, Goetsch M, Wosik K, Keating M, Lazin K, Wu J, Modesto I, McDonnell A, Bartolome L, Vermeire S

Wirksamkeit und Sicherheit von Etrasimod bei Patient*innen mit mittel- bis hochgradig aktiver isolierter Proktitis: Ergebnisse aus dem Phase-III-Studienprogramm ELEVATE UC

Hintergrund und Ziele: Patient*innen mit isolierter Proktitis wurden in der Vergangenheit aus zulassungsrelevanten Studien zu Colitis ulcerosa ausgeschlossen. Etrasimod ist ein einmal täglich oral einzunehmender, selektiver Sphingosin-1-Phosphat$_{1,4,5}$-Rezeptor-Modulator zur Behandlung von mittel- bis hochgradig aktiver Colitis ulcerosa. Diese Post-hoc-Auswertung diente der Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Etrasimod 2 mg einmal täglich bei Patient*innen mit isolierter Proktitis (zentral ausgewertet) aus den Phase-III-Studien ELEVATE UC 52 und ELEVATE UC 12.
Methoden: Patient*innen, einschließlich solche mit isolierter Proktitis (< 10 cm rektaler Befall), die alle anderen Einschlusskriterien der ELEVATE UC 52 und ELEVATE UC 12 erfüllten, wurden im Verhältnis 2:1 nach dem Zufallsprinzip einer Behandlung mit Etrasimod oder Placebo zugeteilt. Es wurden primäre, sekundäre und andere identifizierte Wirksamkeitsendpunkte sowie die Sicherheit bewertet.
Ergebnisse: Die Autor*innen analysierten die Daten von 64 bzw. 723 Patient*innen mit isolierter Proktitis bzw. ausgedehnterer Colitis (≥ 10 cm rektale Beteiligung) in Woche 12 (beide Studien gepoolt) und von 36 bzw. 397 entsprechenden Patient*innen in Woche 52 (nur ELEVATE UC 52). Patient*innen mit isolierter Proktitis, die Etrasimod erhielten, zeigten signifikante Verbesserungen im Vergleich zu Placebo, einschließlich der Raten der klinischen Remission in Woche 12 (42,9% vs. 13,6%) und Woche 52 (44,4% vs. 11,1%), der endoskopischen Verbesserung (52,4% vs. 22,7%) in Woche 12 und der Werte auf der numerischen Bewertungsskala für den Stuhldrang in Woche 12 (alle p < 0,01). Im Allgemeinen wurden ähnliche Trends auch bei Patient*innen mit ausgedehnterer Colitis beobachtet. Die Sicherheit war in allen Untergruppen gleich, es gab keine neuen Erkenntnisse.

Schlussfolgerungen: Etrasimod zeigte bei Patient*innen mit isolierter Proktitis und bei Patient*innen mit ausgedehnterer Erkrankung bei den meisten Wirksamkeitsendpunkten in Woche 12 und Woche 52 signifikante Verbesserungen gegenüber Placebo.

L. Peyrin-Biroulet, Department of Gastroenterology, Nancy University Hospital, Vandœuvre-lès-Nancy, Frankreich, E-Mail: l.peyrin-biroulet@chru-nancy.fr

DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjae038

Clin Gastroenterol Hepatol. 2024;22(6):1295–306.e7

Coconut water induces clinical remission in mild-to-moderate ulcerative colitis: Double-blind placebo-controlled trial

Kedia S, Virmani S, Bajaj A, Markandey M, Singh N, Madan D, Kaushal K, Sahu P, Vuyyuru SK, Kante B, Kumar P, Thomas DM, Mundhra SK, Singh MK, Verma M, Sharma R, Das P, Dash NR, Monga N, Awasthi A, Makharia G, Ahuja V

Kokoswasser führt bei leichter bis mittelschwerer Colitis ulcerosa zu einer klinischen Remission: placebokontrollierte Doppelblindstudie

Hintergrund und Ziele: Kokoswasser (KW) wirkt antiinflammatorisch, kann das Mikrobiom im Darm beeinflussen und ist eine gute Kaliumquelle. Die Modulation des Mikrobioms im Darm verbessert die Outcomes bei Colitis ulcerosa (CU) und Kalium hat in vitro antiinflammatorische Eigenschaften. Die Autor*innen untersuchten die Wirkung von KW als Begleittherapie bei Patient*innen mit leichter bis mittelschwerer CU.

Methoden: Für diese monozentrische, placebokontrollierte Doppelblindstudie wurden Patient*innen mit leichter bis mittelschwerer (Simple Clinical Colitis Activity Index [SCCAI]: 3–9) und endoskopisch nachgewiesener aktiver CU (Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity [UCEIS] > 1) im Verhältnis 1:1 für KW + medikamentöse Standardtherapie (MST) bzw. Placebo + MST randomisiert. Es wurden 400 ml KW über einen Zeitraum von 8 Wochen gegeben. Der primäre Zielparameter war definiert als klinische Remission (SCCAI ≤ 2) und die sekundären Zielparameter als klinisches Ansprechen (Rückgang des SCCAI ≥ 3) und unerwünschte Ereignisse nach 8 Wochen. Das Mikrobiom wurde bei Studienbeginn und nach 8 Wochen untersucht.
Ergebnisse: Von 121 gescreenten Patient*innen wurden 95 in eine modifizierte Intention-to-Treat-Analyse einbezogen (KW: n = 49; Placebo: n = 46) (Durchschnittsalter: 37,2 ± 11,2 Jahre; Männer: 54,1%; Krankheitsdauer: 48 Monate [Interquartilenabstand {IQR}: 24–90 Monate]; Pancolitis: 26,1%; SCCAI: 5 [IQR: 4–6]; UCEIS: 4 [IQR: 3–5]). Die klinische Ansprechrate (57,1% vs. 28,3%; Odds-Ratio [OR] = 3,4; 95% Konfidenzintervall [CI]: 1,4–7,9; p = 0,01), die Remissionsrate (53,1% vs. 28,3%; OR = 2,9; 95% CI: 1,2–6,7; p = 0,02) und der Anteil der Patient*innen mit fäkalem Calprotectin (FC) < 150 µg/g (30,6% vs. 6,5%; OR = 6,3; 95% CI: 1,7–23,6; p = 0,003) waren in der KW-Gruppe signifikant höher. Die relativ große Anzahl von Bakterientaxa, bei denen eine signifikante negative Korrelation mit SCCAI, UCEIS oder FC oder zumindest eine solche Tendenz zu verzeichnen war, erhöhte sich bis zur 8. Woche in der KW-Gruppe. Dieser Effekt trat unabhängig von der Krankheitsaktivität und vom Ballaststoffgehalt der Ernährung auf. Die unerwünschten Ereignisse waren vergleichbar. Es gab keinen Fall von Hyperkaliämie.

Schlussfolgerungen: Kokoswasser führte im Vergleich zu Placebo bei Patient*innen mit leichter bis mittelschwerer Colitis ulcerosa wirksamer zu einer klinischen Remission.

V. Ahuja, Department of Gastroenterology, All India Institute of Medical Sciences, Neu Delhi, Indien, E-Mail: vineet.aiims@gmail.com

DOI: 10.1016/j.cgh.2024.01.013 ■

JAMA. 2024;332(11):881–97

Risankizumab for ulcerative colitis: Two randomized clinical trials

Louis E, Schreiber S, Panaccione R, Bossuyt P, Biedermann L, Colombel JF, Parkes G, Peyrin-Biroulet L, D'Haens G, Hisamatsu T, Siegmund B, Wu K, Boland BS, Melmed GY, Armuzzi A, Levine P, Kalabic J, Chen S, Cheng L, Shu L, Duan WR, Pivorunas V, Sanchez Gonzalez Y, D'Cunha R, Neimark E, Wallace K, Atreya R, Ferrante M, Loftus EV, Jr.; INSPIRE and COMMAND Study Group

Risankizumab bei Colitis ulcerosa: zwei randomisierte klinische Studien

Hintergrund: Die klinischen Auswirkungen von Risankizumab (einem monoklonalen Antikörper, der selektiv auf die p19-Untereinheit von Interleukin-23 abzielt) zur Behandlung von Colitis ulcerosa sind nicht bekannt.
Zielsetzung: Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Risankizumab als Induktions- und Erhaltungstherapie bei Patient*innen mit Colitis ulcerosa.
Design, Setting und Teilnehmende: Es wurden 2 randomisierte klinische Phase-III-Studien durchgeführt. Die Induktionsstudie wurde an 261 klinischen Zentren (in 41 Ländern) durchgeführt und umfasste 977 Patient*innen. Durchgeführt wurde sie vom 5. November 2020 bis zum 4. August 2022 (letzte Nachuntersuchung am 16. Mai 2023). Die Erhaltungsstudie wurde an 238 klinischen Zentren (in 37 Ländern) durchgeführt und umfasste 754 Patient*innen. Durchgeführt wurde sie vom 28. August 2018 bis zum 30. März 2022 (letzte Nachuntersuchung am 11. April 2023). Geeignete Patient*innen hatten eine mittel- bis hochgradig aktive Colitis ulcerosa, eine Anamnese mit Unverträglichkeit oder unzureichendem Ansprechen auf eine oder mehrere konventionelle Therapien, neuartige Therapien oder beide Arten von Therapien und keine vorherige Behandlung mit Risankizumab.
Interventionen: Für die Induktionsstudie wurden die Patient*innen im Verhältnis 2:1 randomisiert einer intravenösen Verabreichung von entweder 1200 mg Risankizumab oder Placebo in den Wochen 0, 4 und 8 zugeteilt. Für die Erhaltungsstudie wurden Patient*innen, die auf die intravenöse Behandlung mit Risankizumab klinisch ansprachen (ermittelt anhand des angepassten Mayo-Scores), im Verhältnis 1:1:1 randomisiert einer subkutanen Behandlung mit 180 mg oder 360 mg Risankizumab oder aber Placebo (kein Risankizumab mehr) alle 8 Wochen für einen Zeitraum von 52 Wochen zugeteilt.
Primäre Endpunkte und Ergebnisparameter: Der primäre Endpunkt war die klinische Remission (Stuhlfrequenz-Score ≤ 1 und nicht größer als der Ausgangswert, ein Score für rektale Blutungen von 0 und ein endoskopischer Subscore ≤ 1 ohne Mukosa-Friabilität) in Woche 12 für die Induktionsstudie und in Woche 52 für die Erhaltungsstudie.
Ergebnisse: Unter den 975 in der Induktionsstudie analysierten Patient*innen (im Alter von 42,1 [Standardabweichung {SD}: 13,8] Jahren; 586/973 [60,1%] Männer; und 677 [69,6%] mit kaukasischer Abstammung) betrugen die Raten der klinischen Remission in Woche 12 jeweils 132/650 (20,3%) für 1200 mg Risankizumab und 20/325 (6,2%) für Placebo (angepasste Differenz zwischen den Gruppen: 14,0% [95% Konfidenzintervall {CI}: 10,0–18,0%], p < 0,001). Unter den 548 in der Erhaltungsstudie analysierten Patient*innen (im Alter von 40,9 [SD: 14,0] Jahren; 313 [57,1%] Männer; und 407 [74,3%] mit kaukasischer Abstammung) betrugen die Raten der klinischen Remission in Woche 52 72/179 (40,2%) für 180 mg Risankizumab, 70/186 (37,6%) für 360 mg Risankizumab und 46/183 (25,1%) für Placebo (angepasste Differenz zwischen den Gruppen für 180 mg Risankizumab vs. Placebo: 16,3% [97,5% CI: 6,1–26,6%], p < 0,001; angepasste Differenz zwischen den Gruppen für 360 mg Risankizumab vs. Placebo: 14,2% [97,5% CI: 4,0–24,5%], p = 0,002). In den Behandlungsgruppen wurden keine Signale für unerwünschte Ereignisse festgestellt.

Schlussfolgerung und Relevanz: Im Vergleich zu Placebo verbesserte Risankizumab die Raten der klinischen Remission in einer Induktionsstudie und in einer Erhaltungsstudie bei Patient*innen mit mittel- bis hochgradig aktiver Colitis ulcerosa. Weitere Studien sind erforderlich, um den Nutzen über die 52-wöchige Nachbeobachtungszeit hinaus zu ermitteln.

E. Louis, Department of Hepato-Gastroenterology and Digestive Oncology, University Hospital CHU of Liège, Liège, Belgien, E-Mail: edouard.louis@uliege.be

DOI: 10.1001/jama.2024.12414

J Crohns Colitis. 2024;18(8):1215–21

Accuracy of information given by ChatGPT for patients with inflammatory bowel disease in relation to ECCO guidelines

Sciberras M, Farrugia Y, Gordon H, Furfaro F, Allocca M, Torres J, Arebi N, Fiorino G, Iacucci M, Verstockt B, Magro F, Katsanos K, Busuttil J, De Giovanni K, Fenech VA, Chetcuti Zammit S, Ellul P

Richtigkeit der von ChatGPT ausgegebenen Informationen für Patient*innen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen in Bezug auf die Leitlinien der ECCO

Hintergrund: Da die Akzeptanz von Plattformen mit künstlicher Intelligenz (KI) zunimmt, werden mehr Patient*innen diese als Informationsquellen in Betracht ziehen. Die ChatGPT-Architektur verwendet ein neuronales Netzwerk zur Verarbeitung natürlicher Sprache und generiert so Antworten, die auf dem Kontext des eingegebenen Textes basieren. Die Richtigkeit und Vollständigkeit der Antworten von ChatGPT3.5 im Zusammenhang mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) bleibt unklar.
Methoden: In dieser prospektiven Studie wurden 38 von CED-Patient*innen formulierte Fragen in ChatGPT3.5 eingegeben. Die folgenden Themen wurden behandelt: (1) Morbus Crohn (MC), Colitis ulcerosa (CU) und Tumorerkrankungen; (2) Müttergesundheit; (3) Infektionen und Impfungen sowie (4) Komplementärmedizin. Die von ChatGPT gegebenen Antworten wurden von 14 erfahrenen Gastroenterolog*innen auf Richtigkeit (1 – völlig falsch bis 5 – völlig richtig) und Vollständigkeit (3-Punkte-Likert-Skala; Bereich 1 – unvollständig bis 3 – vollständig) im Vergleich zu den einschlägigen Leitlinien der European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) bewertet.
Ergebnisse: Was die Richtigkeit betrifft, so hatten die meisten Antworten (84,2%) einen medianen Score von ≥ 4 (Interquartilenabstand [IQR]: 2) und einen mittleren Score von 3,87 (Standardabweichung [SD]: ± 0,6). Was die Vollständigkeit betrifft, so hatten 34,2% der Antworten einen medianen Score von 3 und 55,3% einen medianen Score zwischen 2 und < 3. Insgesamt betrug der Mittelwert der Bewertung 2,24 (SD: ± 0,4; Median: 2; IQR: 1). Die Gruppen 3 und 4 wiesen zwar sowohl bei der Richtigkeit als auch bei der Vollständigkeit einen höheren Mittelwert auf, es gab jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen der Bewertung der 4 Fragengruppen (Kruskal-Wallis-Test p > 0,05). Die statistische Analyse der verschiedenen Einzelfragen ergab allerdings einen signifikanten Unterschied sowohl bei der Richtigkeit (p < 0,001) als auch bei der Vollständigkeit (p < 0,001). Die Antworten auf Fragen, die sowohl bei der Richtigkeit als auch bei der Vollständigkeit am höchsten bewertet wurden, bezogen sich auf das Rauchen, während die niedrigste Bewertung auf die Früherkennung von bösartigen Tumorerkrankungen und Impfungen entfiel, insbesondere im Zusammenhang mit Immunsuppression und Familienplanung.
Schlussfolgerung: Dies ist die erste Studie, die zeigt, dass ein auf künstlicher Intelligenz (KI) basierendes System in der Lage ist, richtige und umfassende Antworten auf reale Patientenanfragen bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen zu geben. KI-Systeme können für Patient*innen eine nützliche Ergänzung zur Standardversorgung in Kliniken und zu validierten patientengerichteten Informationsquellen sein. Allerdings können die Antworten in Spezialbereichen von den evidenzbasierten Leitlinien abweichen und die Antworten müssen konkretere Ratschläge enthalten.

M. Sciberras, Department of Medicine, Division of Gastroenterology, Mater Dei Hospital, Msida, Malta, E-Mail: martina.sciberras.2@gov.mt

DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjae040

Reizdarmsyndrom, funktionelle und motorische Störungen

Gastroenterology. 2024;167(2):333–42

Efficacy and findings of a blinded randomized reintroduction phase for the low FODMAP diet in irritable bowel syndrome

Van den Houte K, Colomier E, Routhiaux K, Mariën Z, Schol J, Van den Bergh J, Vanderstappen J, Pauwels N, Joos A, Arts J, Caenepeel P, De Clerck F, Matthys C, Meulemans A, Jones M, Vanuytsel T, Carbone F, Tack J

Wirksamkeit einer FODMAP-armen Ernährung und Erkenntnisse aus einer verblindeten, randomisierten Wiedereinführungsphase beim Reizdarmsyndrom

Hintergrund und Ziele: Die Wirksamkeit einer FODMAP-armen Ernährung (FODMAP = fermentierbare Oligo-, Di-, Monosaccharide und Polyole) beim Reizdarmsyndrom (RDS) ist umfassend belegt. Nach der Eliminierungsphase folgt eine Wiedereinführungsphase, in der Trigger für Beschwerden ermittelt werden sollen. Die Autor*innen untersuchten die Auswirkungen einer verblindeten Wiedereinführung mit FODMAP-Pulvern, um Trigger objektiv zu ermitteln, und beurteilten die Wirkung auf Symptome, Lebensqualität und psychosoziale Begleiterkrankungen.
Methoden: Patient*innen, die auf eine 6-wöchige FODMAP-arme Ernährung angesprochen haben – definiert als Rückgang im Irritable Bowel Syndrome Symptom Severity Score (IBS-SSS) gegenüber dem Ausgangswert –, nahmen an einer 9-wöchigen, verblindeten, randomisierten Wiedereinführungsphase mit 6 FODMAP-Pulvern (Fruktane, Fructose, Galactooligosaccharide, Lactose, Mannitol, Sorbitol) oder einem Kontrollpräparat (Glucose) teil. Ein Anstieg im IBS-SSS (≥ 50 Punkte) war als FODMAP-Trigger definiert. Die Patient*innen führten ein Symptomtagebuch und füllten täglich Fragebögen zur Lebensqualität und zu psychosozialen Begleiterkrankungen aus.
Ergebnisse: Bei 117 rekrutierten RDS-Patient*innen verbesserte sich der IBS-SSS nach der Eliminierungsphase signifikant gegenüber dem Ausgangswert (150 ± 116 vs. 301 ± 97; p < 0,0001, 80% Ansprechrate). Ein Wiederauf-

treten von Symptomen wurde durch 85% der FODMAP-Pulver ausgelöst, im Durchschnitt bei 2,5 ± 2 FODMAPs/Patient*in. Die Trigger mit der höchsten Prävalenz waren Fruktane (56%) und Mannitol (54%), gefolgt von Galactooligosacchariden, Lactose, Fructose, Sorbitol und Glucose (35%, 28%, 27%, 23% bzw. 26%), wobei die Bauchschmerzen an Tag 1 unter Sorbitol/Mannitol, an Tag 2 unter Fruktanen/Galactooligosacchariden und an Tag 3 unter Lactose signifikant zunahmen.

Schlussfolgerung: Die Autor*innen konnten den signifikanten Nutzen einer FODMAP-armen Ernährung (FODMAP = fermentierbare Oligo-, Di-, Monosaccharide und Polyole) beim Reizdarmsyndrom in der Tertiärversorgung bestätigen. Eine verblindete Wiedereinführung zeigte ein individuelles Muster für das Wiederauftreten von Symptomen, wobei die Prävalenz bei Fruktanen und Mannitol am höchsten war. Auf dieser Grundlage lassen sich die individuellen FODMAP-Trigger am besten objektiv ermitteln.

J. Tack, Translational Research Center for Gastrointestinal Diseases (TARGID), University of Leuven, University Hospital Gasthuisberg, Leuven, Belgien, E-Mail: jan.tack@kuleuven.be

DOI: 10.1053/j.gastro.2024.02.008

Gut. 2024;73(6):922–31

Association of healthy lifestyle behaviours with incident irritable bowel syndrome: A large population-based prospective cohort study

Ho FF, Sun H, Zheng H, Wong DCN, Gao YY, Mao C, Cheung YT, Lam CS, Wang MH, Wu IXY, Wu JCY, Chung VCH

Zusammenhang zwischen gesundem Lebensstil und dem Auftreten eines Reizdarmsyndroms: eine große populationsbasierte prospektive Kohortenstudie

Zielsetzung: Untersuchung des Zusammenhangs zwischen einem gesunden Lebensstil und dem Auftreten des Reizdarmsyndroms (RDS).
Studiendesign: Populationsbasierte prospektive Kohortenstudie.
Studiensetting: Basierend auf Daten der UK Biobank.
Teilnehmende Patient*innen: Zwischen 2006 und 2010 wurden 64.268 Erwachsene im Alter von 37–73 Jahren, bei denen zu Studienbeginn kein RDS diagnostiziert worden war, in die Studie aufgenommen und bis zum Jahr 2022 nachbeobachtet.
Hauptbelastungen / Betrachtete Parameter: Die 5 Verhaltensweisen für einen gesunden Lebensstil waren Nichtrauchen, optimale Schlafgewohnheiten, ein hohes Maß an intensiver körperlicher Aktivität, hochwertige Ernährung und moderater Alkoholkonsum.
Primärer Endpunkt: Das Auftreten eines RDS.
Ergebnisse: Während einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 12,6 Jahren wurden 961 Fälle von RDS (1,5%) erfasst. Von den 64.268 Teilnehmer*innen (Durchschnittsalter: 55,9 Jahre, 35.342 weiblich [55,0%]) gaben bei Studienbeginn 7604 (11,8%) keine der 5 gesunden Verhaltensweisen an, 20.662 (32,1%) gaben 1 Verhaltensweise an, 21.901 (34,1%) gaben 2 Verhaltensweisen an und 14.101 (21,9%) gaben 3–5 Verhaltensweisen an. Die multivariablen angepassten Hazard-Ratios, die jeweils mit 1, 2 und 3–5 Verhaltensweisen für das Auftreten eines RDS assoziiert waren, betrugen 0,79 (95% Konfidenzintervall [CI]: 0,65–0,96), 0,64 (95% CI: 0,53–0,78) bzw. 0,58 (95% CI: 0,46–0,72) (p_{Trend} < 0,001). Nichtrauchen (0,86, 95% CI: 0,76–0,98, p = 0,02), ein hohes Maß an intensiver körperlicher Aktivität (0,83, 95% CI: 0,73–0,95, p = 0,006) und optimale Schlafgewohnheiten (0,73, 95% CI: 0,60–0,88, p = 0,001) zeigten eine signifikante unabhängige inverse Assoziation mit dem Auftreten eines RDS. Es wurden keine signifikanten wechselseitigen Auswirkungen zwischen diesen Zusammenhängen und dem Alter, dem Geschlecht, dem Beschäftigungsstatus, der geografischen Region, gastrointestinalen Infektionen, Endometriose, RDS in der Familienanamnese oder den Verhaltensweisen festgestellt.

Schlussfolgerungen: Eine höhere Anzahl an gesunden Verhaltensweisen ist signifikant mit einem geringeren Risiko assoziiert, an einem Reizdarmsyndrom (RDS) zu erkranken. Diese Ergebnisse verdeutlichen das Potenzial einer Änderung des Lebensstils als primäre Präventionsstrategie für das RDS.

I.X.-Y. Wu, Xiangya School of Public Health, Central South University, Changsha, Hunan, China, E-Mail: irenexywu@csu.edu.cn

DOI: 10.1136/gutjnl-2023-331254

Kolonkarzinom

N Engl J Med. 2024;390(21):1949–58

Neoadjuvant immunotherapy in locally advanced mismatch repair-deficient colon cancer

Chalabi M, Verschoor YL, Tan PB, Balduzzi S, Van Lent AU, Grootscholten C, Dokter S, Büller NV, Grotenhuis BA, Kuhlmann K, Burger JW, Huibregtse IL, Aukema TS, Hendriks ER, Oosterling SJ, Snaebjornsson P, Voest EE, Wessels LF, Beets-Tan RG, Van Leerdam ME, Schumacher TN, van den Berg JG, Beets GL, Haanen JB

Neoadjuvante Immuntherapie bei lokal fortgeschrittenem Mismatch-Reparatur-defizientem Kolonkarzinom

Hintergrund: Tumoren mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) treten bei 10–15% der Patient*innen mit nicht-metastasiertem Kolonkarzinom auf. Bei diesen Patient*innen ist die Wirksamkeit der Chemotherapie eingeschränkt. Die Anwendung einer neoadjuvanten Immuntherapie hat vielversprechende Ergebnisse gezeigt, wobei die Datenlage aus Studien zu diesem Ansatz noch dünn ist.
Methoden: Die Autor*innen führten eine Phase-II-Studie durch, in der Patient*innen mit nicht-metastasiertem, lokal fortgeschrittenem, nicht vorbehandeltem dMMR-Kolonkarzinom eine neoadjuvante Therapie mit Nivolumab plus Ipilimumab erhielten. Die 2 primären Endpunkte waren Sicherheit, definiert als zeitnahe Operation (d. h. Verschiebung der geplanten Operation um ≤ 2 Wochen aufgrund Therapie-assoziierter toxischer Ereignisse), und ein krankheitsfreies Überleben von 3 Jahren. Zu den sekundären Endpunkten zählten ein

pathologisches Ansprechen sowie die Ergebnisse von Genomanalysen.
Ergebnisse: Von 115 eingeschlossenen Patient*innen wurden 113 (98%; 97,5% Konfidenzintervall [CI]: 93–100) zeitnah operiert; bei 2 Patient*innen wurde die Operation um mehr als 2 Wochen verschoben. Immunologische Nebenwirkungen des Grades 3 oder 4 traten bei 5 Patient*innen (4%) auf. Es gab keine Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen. Von den in die Wirksamkeitsanalyse eingeschlossenen 111 Patient*innen wurde bei 109 (98%; 95% CI: 94–100) ein pathologisches Ansprechen beobachtet, darunter bei 105 (95%) ein starkes pathologisches Ansprechen (definiert als ≤ 10% vitaler Resttumor) und bei 75 (68%) ein komplettes pathologisches Ansprechen (0% vitaler Resttumor). Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 26 Monaten (Bereich: 9–65) kam es zu keinen Rezidiven.

Schlussfolgerungen: Bei Patient*innen mit lokal fortgeschrittenem Mismatch-Reparatur-defizientem Kolonkarzinom zeigte die neoadjuvante Therapie mit Nivolumab plus Ipilimumab ein akzeptables Sicherheitsprofil und führte bei einem Großteil der Patient*innen zu einem pathologischen Ansprechen.

M. Chalabi, Department of Gastrointestinal Oncology, Netherlands Cancer Institute, Amsterdam, Niederlande, E-Mail: m.chalabi@nki.nl

DOI: 10.1056/nejmoa2400634 ■

EXPERTENMEINUNG

Prof. Dr. Michael Quante

Neoadjuvante Immuntherapie bei Kolonkarzinom – MSI-Status testen!

Immun-Checkpoint-Inhibitoren haben eine Wirksamkeit bei Patient*innen mit Mikrosatelliteninstabilität (MSI) bzw. Mismatch-Reparatur-defizientem (dMMR) metastasiertem kolorektalem Karzinom gezeigt, was in einer verbesserten progressionsfreien Überlebenszeit resultiert. dMMR-Tumoren treten bei etwa 8–15% der Patient*innen mit nicht-metastasiertem kolorektalem Karzinom auf. In dieser Subgruppe zeigt die Chemotherapie eine eingeschränkte Wirksamkeit. Selbst mit adjuvanter Chemotherapie haben Patient*innen mit dMMR-Tumoren, insbesondere solche im Stadium T4 oder mit Lymphknotenbefall, ein hohes Rezidivrisiko.
Die Phase-II-Studie NICHE-2 aus dem Netherlands Cancer Institute untersuchte die Sicherheit und Wirksamkeit einer neoadjuvanten Immuntherapie bei Patient*innen mit lokal fortgeschrittenem dMMR-Kolonkarzinom. Die Teilnehmer*innen erhielten eine Einzeldosis des CTLA4-Inhibitors Ipilimumab und 2 Dosen des PD1-Inhibitors Nivolumab, gefolgt von einer Operation innerhalb von 4 Wochen. Von den 115 eingeschriebenen Patient*innen unterzogen sich 98% (97,5% Konfidenzintervall [CI]: 93–100) planmäßig der Operation. In der Wirksamkeitsanalyse von 111 Patient*innen zeigten 98% (95% CI: 94–100) eine pathologische Response, wobei 95% eine major pathologische Response und 68% eine vollständige pathologische Response erreichten. Keine Patient*innen brachen die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen ab, und nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 26 Monaten wurde kein Krankheitsrückfall beobachtet.
Obwohl diese Ergebnisse darauf hindeuten, dass die neoadjuvante Therapie mit Nivolumab und Ipilimumab eine neue Behandlungsoption für Patient*innen mit lokal fortgeschrittenem dMMR-Kolonkarzinom darstellt, reichen sie derzeit nicht aus, um diese Therapie als Standardbehandlung für alle Patient*innen mit frühem dMMR-Kolonkarzinom zu etablieren. Eine chirurgische Resektion allein ist bei den meisten Patient*innen mit dMMR im Stadium II kurativ, und eine adjuvante Therapie wird hauptsächlich für Patient*innen im Stadium III empfohlen. Eine genaue präoperative Stadieneinteilung von dMMR-Kolonkarzinomen ist allerdings erschwert, da Tumoren mit Mikrosatelliteninstabilität häufig mit vergrößerten Lymphknoten assoziiert sind, die durch Immuninfiltration bedingt sind, was zu einer möglichen Überbehandlung führen könnte. Dies ist relevant, da 11% der Patient*innen langfristige endokrine Funktionsstörungen entwickeln, obwohl die Inzidenz von Nebenwirkungen der Grade 3 oder 4 durch Immun-Checkpoint-Inhibitoren in dieser Studie insgesamt bei nur 4% lag. Eine randomisierte Studie, die neoadjuvante Immuntherapie plus Operation mit alleiniger Operation oder Operation gefolgt von adjuvanter Immuntherapie bei Patient*innen mit Lymphknotenbefall vergleicht, würde helfen, das Verhältnis von Risiko und Nutzen besser zu verstehen. Die wichtigste Erkenntnis bleibt jedoch die Notwendigkeit, bei allen Patient*innen mit Kolonkarzinom den MMR-/MSI-Status zu testen, um im fortgeschrittenen Stadium eine gezielte Therapie zu ermöglichen. ■

J Clin Oncol. 2024;42(25):2978–88

Neoadjuvant chemotherapy with oxaliplatin and fluoropyrimidine versus upfront surgery for locally advanced colon cancer: The randomized, phase 3 OPTICAL trial

Hu H, Zhang J, Li Y, Wang X, Wang Z, Wang H, Kang L, Liu P, Lan P, Wu X, Zhen Y, Pei H, Huang Z, Zhang H, Chen W, Zeng Y, Lai J, Wei H, Huang X, Chen J, Chen J, Tao K, Xu Q, Peng X, Liang J, Cai G, Ding K, Ding Z, Hu M, Zhang W, Tang B, Hong C, Cao J, Huang Z, Cao W, Li F, Wang X, Wang C, Huang Y, Zhao Y, Cai Y, Ling J, Xie X, Wu Z, Shi L, Ling L, Liu H, Wang J, Huang M, Deng Y; OPTICAL study group

Neoadjuvante Chemotherapie mit Oxaliplatin und Fluoropyrimidin versus vorangehende Operation bei lokal fortgeschrittenem Kolonkarzinom: die randomisierte OPTICAL Phase-III-Studie

Zweck: Die Rolle der neoadjuvanten Chemotherapie (NAC) beim Kolonkarzinom ist nach wie vor ungeklärt. In dieser Studie wurde untersucht, ob unter einer 3-monatigen NAC aus modifiziertem infusionalem Fluorouracil, Leucovorin und Oxaliplatin (mFOLFOX6) oder Capecitabin plus Oxaliplatin (CAPOX) bessere Behandlungsergebnisse bei Patient*innen mit lokal fortgeschrittenem Kolonkarzinom erzielt werden können als mit einer vorangehenden Operation.
Patient*innen und Methoden: OPTICAL war eine randomisierte Phase-III-Studie bei Patient*innen mit in klinische Stadien eingeteiltem lokal fortgeschrittenem Kolonkarzinom (T3 mit extramuraler Ausbreitung in das meso-

kolische Fettgewebe ≥ 5 mm oder T4). Die Patient*innen erhielten nach Randomisierung im Verhältnis 1:1 entweder 6 präoperative Zyklen mFOLFOX6 oder 4 Zyklen CAPOX, gefolgt von einer Operation und adjuvanter Chemotherapie (NAC-Gruppe), oder zuerst eine Operation und dann eine adjuvante Chemotherapie nach Ermessen der Ärztin oder des Arztes (Gruppe mit vorangehender Operation). Primärer Endpunkt war das krankheitsfreie Überleben (disease-free survival, DFS) nach 3 Jahren, beurteilt in der modifizierten Intention-to-Treat(mITT-)Population.
Ergebnisse: Zwischen Januar 2016 und April 2021 wurden 744 der 752 eingeschlossenen Patient*innen in die mITT-Analyse aufgenommen (371 aus der NAC-Gruppe; 373 aus der Gruppe mit vorangehender Operation). Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 48,0 Monaten (Interquartilenabstand: 46,0–50,1) betrug die 3-Jahres-DFS-Rate 82,1% in der NAC-Gruppe und 77,5% in der Gruppe mit vorangehender Operation (stratifizierte Hazard-Ratio = 0,74 [95% Konfidenzintervall {CI}: 0,54–1,03]). Eine R0-Resektion wurde bei 98% der operierten Patient*innen in beiden Gruppen erreicht. Im Vergleich zur vorangehenden Operation führte die NAC zu einem kompletten pathologischen Ansprechen bei 7% der Patient*innen sowie zu signifikant niedrigeren Raten an fortgeschrittenen Tumorstadien (pT3–4: 77% vs. 94%), Lymphknotenmetastasen (pN1–2: 31% vs. 46%) und potenziell zu einem besseren Gesamtüberleben (stratifizierte HR = 0,44 [95% CI: 0,25–0,77]).

Schlussfolgerung: Die neoadjuvante Chemotherapie mit modifiziertem infusionalem Fluorouracil, Leucovorin und Oxaliplatin oder mit Capecitabin plus Oxaliplatin zeigte keinen signifikanten Vorteil im krankheitsfreien Überleben. Allerdings erwies sich dieser neoadjuvante Ansatz als sicher, führte zu einem deutlichen pathologischen Downstaging und scheint eine sinnvolle Behandlungsoption bei lokal fortgeschrittenem Kolonkarzinom zu sein.

Y. Deng, Department of Medical Oncology, The Sixth Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou, China, E-Mail: dengyanh@mail.sysu.edu.cn

DOI: 10.1200/jco.23.01889

Darmkrebsvorsorge/Endoskopie

Gut. 2024;73(8):1313–20

Optimal glycaemic control and the reduced risk of colorectal adenoma and cancer in patients with diabetes: A population-based cohort study

Mao X, Cheung KS, Tan JT, Mak LY, Lee CH, Chiang CL, Cheng HM, Hui RWH, Yuen MF, Leung WK, Seto WK

Optimale glykämische Kontrolle und das verringerte Risiko eines kolorektalen Adenoms und Karzinoms bei Patient*innen mit Diabetes: eine populationsbasierte Kohortenstudie

Zielsetzung: Ob unterschiedliche Grade der glykämischen Kontrolle einen Einfluss auf das Risiko von Neoplasien des Kolons bei Patient*innen mit Diabetes mellitus (DM) haben, ist nach wie vor ungeklärt.

Studiendesign: Die Daten von Patient*innen mit kürzlich diagnostiziertem DM aus den Jahren 2005 bis 2013 wurden herangezogen. Eine optimale glykämische Kontrolle bei Baseline war definiert als Hämoglobin A1c (HbA1c) < 7%. Zu den Endpunkten von Interesse zählte die Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms (KRK) oder eines Kolonadenoms. Die Autor*innen verwendete Propensity-Score(PS)-Matching mit Modellen der konkurrierenden Risiken, um die Subdistributions-Hazard-Ratios (SHRs) einzuschätzen. Weiter analysierten sie die kombinierte Wirkung der glykämischen Kontrolle bei und nach Baseline auf Grundlage des zeitgewichteten mittleren HbA1c-Werts bei der Nachbeobachtung.
Ergebnisse: Von 88.468 PS-gematchten Patient*innen mit DM (mittleres Alter 61,5 [Standardabweichung: ± 11,7] Jahre; männlich: 47.127 [53,3%]) entwickelten 1229 (1,4%) während einer medianen Nachbeobachtungszeit von 7,2 (Interquartilenabstand: 5,5–9,4) Jahren ein KRK. Eine optimale glykämische Kontrolle ging mit einem niedrigeren KRK-Risiko einher (SHR = 0,72; 95% Konfidenzintervall [CI]: 0,65–0,81). Der positive Effekt war auf das linksseitige Kolon (SHR = 0,71; 95% CI: 0,59–0,85) und das Rektum (SHR = 0,71; 95% CI: 0,57–0,89) beschränkt und galt nicht für das rechtsseitige Kolon (SHR = 0,86; 95% CI: 0,67–1,10). Mit dem suboptimalen Wert der glykämischen Kontrolle bei bzw. nach Baseline als Bezugspunkt wurde bei einer optimalen Kontrolle nach Baseline (SHR = 0,79), bei Baseline (SHR = 0,71) und zu beiden Zeitpunkten (SHR = 0,61) ein geringeres KRK-Risiko festgestellt. Ähnliche Zusammenhänge wurden mit der glykämischen Kontrolle als zeitabhängige Kovariable (HR = 0,75) nachgewiesen. Das KRK-Risiko erhöhte sich schrittweise (p_{Trend} < 0,001) mit zunehmendem HbA1c (SHRs = 1,34; 1,30; 1,44 bzw. 1,58 bei HbA1c 7,0% bis < 7,5%; 7,5% bis < 8,0%; 8,0% bis < 8,5% bzw. ≥ 8,5%). Eine optimale glykämische Kontrolle war mit einem geringeren Risiko für jede Art des nicht-fortgeschrittenen und fortgeschrittenen Kolonadenoms verbunden (SHRs = 0,73–0,87).

Schlussfolgerung: Die glykämische Kontrolle bei Patient*innen mit Diabetes mellitus war unabhängig mit einem Risiko für ein Kolonadenom oder ein kolorektales Karzinom assoziiert, mit einem biologischen Gradienten.

K.S. Cheung oder W.-K. Seto, Department of Medicine, The University of Hong Kong, Hongkong, E-Mail: cks634@hku.hk oder E-Mail: wkseto@hku.hk

DOI: 10.1136/gutjnl-2023-331701

Am J Gastroenterol. 2024;119(6):1154–7

Effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on bowel preparation for colonoscopy

Yao R, Gala KS, Ghusn W, Abboud DM, Wallace FK, Vargas EJ

Wirkung von Glucagon-like-Peptid-1-Rezeptor-Agonisten bei der Darmvorbereitung für die Koloskopie

Einführung: Eine unzureichende Darmvorbereitung kann die diagnostische Genauigkeit und therapeutische Sicherheit der Koloskopie bei der Darmkrebsvorsorge

vermindern. Die Boston Bowel Preparation Scale (BBPS) wurde verwendet, um die Qualität der Darmvorbereitung zu beurteilen. Glucagon-like-Peptid-1-Rezeptor-Agonisten (GLP-1RAs) sind Medikamente, die häufig bei Diabetes mellitus und Adipositas eingesetzt werden und die Magen-Darm-Motilität nachweislich verlangsamen. Die Autor*innen stellten die Hypothese auf, dass die Anwendung von GLP-1RAs mit einer verminderten Qualität der Darmvorbereitung einhergehen würde.
Methoden: Es wurde eine retrospektive Kohortenstudie bei Patient*innen durchgeführt, bei denen zwischen Dezember 2021 und Dezember 2022 an einem großen Universitätsklinikum eine Vorsorge- oder Überwachungskoloskopie durchgeführt worden war. Patient*innen, die aufgrund von Diabetes mellitus oder Adipositas während der Koloskopie einen GLP-1RA erhielten, wurden eingeschlossen und als Fälle definiert, während Patient*innen, denen GLP-1RAs zu 1 Zeitpunkt, nicht aber innerhalb von 3 Monaten vor oder nach der Koloskopie verordnet wurden, als Kontrollen definiert wurden. Patient*innen, die motilitätsfördernde oder -hemmende Wirkstoffe erhielten, oder deren BBPS-Score nicht im Untersuchungsbefund dokumentiert war, wurden ausgeschlossen. Mit unabhängigen t-Tests wurden die statistischen Unterschiede in der Fall- und der Kontrollgruppe beurteilt, um die Qualität der Darmvorbereitung hinsichtlich stetiger Variablen zu vergleichen. Für kategoriale Variablen wurde ein Chi-Quadrat-Test verwendet. Für stetige Variablen wurden außerdem eine multivariate lineare Regression mit Diabetes mellitus als Kovariate durchgeführt – und eine multivariate logistische Regression für kategoriale Variablen.
Ergebnisse: Insgesamt wurden 446 Patient*innen in die Studie eingeschlossen: 265 (59%) als Fälle und 181 (41%) als Kontrollen. Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Ausgangswerten der Gruppen; lediglich Diabetes wurde bei einem größeren Anteil ($p = 0{,}001$) der Patient*innen in der Fälle-Gruppe diagnostiziert. Der mittlere BBPS-Score war in der Kontrollgruppe nach Ausgleich für Diabetes signifikant höher ($7{,}0 \pm 1{,}9$ vs. $7{,}5 \pm 2{,}4$; $p = 0{,}046$). Der prozentuale Anteil der Patient*innen mit einem BBPS-Gesamtscore von < 5 war signifikant höher in der Gruppe der Fälle (15,5% vs. 6,6%; $p = 0{,}01$). Der Anteil der Patient*innen, die aufgrund einer schlechten Darmvorbereitung eine erneute Koloskopie benötigten, war ebenfalls signifikant höher in der Gruppe der Fälle (18,9% vs. 11,1%; $p = 0{,}041$).

Diskussion: Die Anwendung von Glucagon-like-Peptid-1-Rezeptor-Agonisten ging mit einer statistisch signifikant niedrigeren Qualität der Darmvorbereitung einher. Von zusätzlicher klinischer Signifikanz war ein bedeutender Unterschied in der Notwendigkeit einer erneuten Koloskopie. Die kumulativen Auswirkungen von Medikamenten, die eine Magenentleerung verzögern könnten, auf die Qualität der Darmvorbereitung müssen unbedingt

erforscht werden, um besser zu verstehen, welche Maßnahmen und Beratungsgespräche vor einer ambulanten Koloskopie erforderlich sind.

E.J. Vargas, Division of Gastroenterology and Hepatology, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA, E-Mail: vargas.eric@mayo.edu

DOI: 10.14309/ajg.0000000000002564 ■

Gastroenterology. 2024;167(2):378–91

Comparative effectiveness and cost-effectiveness of colorectal cancer screening with blood-based biomarkers (liquid biopsy) vs. fecal tests or colonoscopy

Ladabaum U, Mannalithara A, Weng Y, Schoen RE, Dominitz JA, Desai M, Lieberman D

Vergleichbare Wirksamkeit und Kosteneffizienz der Darmkrebsvorsorge mit Biomarkern im Blut (Liquid Biopsy) versus Stuhlproben oder Koloskopie

Hintergrund und Ziele: Die Früherkennung beim Darmkrebs (kolorektales Karzinom, KRK) ist hochwirksam, wird aber zu selten genutzt. Die Teilnahme an Vorsorgeprogrammen könnte durch Tests auf Biomarker im Blut (Liquid Biopsy) verbessert werden.
Methoden: Auf Basis des bewährten Markov-Modells wurden Vorsorgeuntersuchungen, die alle 3 Jahre anhand eines blutbasierten Tests mit dem untersten von den Centers for Medicare & Medicaid Services akzeptierten Schwellenwert (CMS_{min}; Sensitivität für KRK: 74%, Spezifität: 90%) durchgeführt wurden, mit anderen etablierten Methoden verglichen. Bei der Beurteilung der Sensitivität wurden verschiedene Testattribute verwendet.
Ergebnisse: Bei Anwendung des CMS_{min} war die Inzidenz des KRK um 40% und die KRK-bedingte Mortalität um 52% geringer als ohne Vorsorgeuntersuchung. Diese Rückgänge waren nicht so deutlich wie die 68–79% bzw. 73–81%, die mit Multi-Target-Stool-DNA-Tests alle 3 Jahre, einem jährlichen immunchemischen Stuhltest (fecal immunochemical test, FIT) oder einer Koloskopie alle 10 Jahre erreicht werden. Wenn man von den gleichen Kosten wie bei Multi-Target-Stool-DNA-Tests ausgeht, lagen die Kosten des auf CMS_{min} basierenden Vorsorgetests bei 28.500 US-Dollar/gewonnenem qualitätsadjustiertem Lebensjahr, wobei FIT, Koloskopie und Multi-Target-Stool-DNA-Tests weniger kosten und effektiver sind. Bei einer Teilnahmerate, die um das 1,4- bis 1,8-Fache höher ist als die beim FIT-Screening, könnten mit einem auf CMS_{min} basierenden Vorsorgetest die gleichen klinischen Ergebnisse wie mit FIT erreicht werden. Die Sensitivität für fortgeschrittene präkanzeröse Läsionen (advanced precancerous lesions, APLs) war von entscheidender Aussagekraft für die Wirksamkeit eines Tests. Ein zu einem Paradigmenwechsel führender blutbasierter Test (Sensitivität: > 90% bei KRK und 80% bei APLs; Spezifität: 90%; Kosten ≤ 120–140 US-Dollar) wäre kosteneffizienter als FIT bei einer vergleichbaren Teilnahmerate.

Schlussfolgerungen: Programme für die Darmkrebsvorsorge mit Tests mit dem untersten von den Centers for Medicare & Medicaid Services akzeptierten Schwellenwert (CMS_{min}) könnten zu einer besseren Darmkrebsbekämpfung beitragen, indem sie auch Personen erreichen, die etablierte Methoden nicht nutzen. Wenn blutbasierte Tests anstelle der etablierten wirksamen Programme für die Darmkrebsvorsorge eingesetzt werden, muss eine höhere Sensitivität für kolorektale Karzinome (KRK) und fortgeschrittene präkanzeröse Läsionen (advanced precancerous lesions, APLs) gewährleistet sein, um einen gleichwertigen Nutzen des Programms wie immunchemische Stuhltests zu erzielen. Eine hohe Sensitivität für APLs, die zu einer Darmkrebsprävention führen kann, sollte für die Entwickler der Screening-Tests absolut vorrangig sein. Der Nachweis von APLs sollte auf keinen Fall zugunsten einer Definition der Spezifität eines Tests geopfert werden, die sich ausschließlich auf KRK bezieht.

U. Ladabaum, Division of Gastroenterology and Hepatology, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA, USA, E-Mail: uri.ladabaum@stanford.edu

DOI: 10.1053/j.gastro.2024.03.011 ■

EXPERTENMEINUNG

PD Dr. Armin Küllmer

Liquid Biopsy in der Darmkrebsvorsorge – Hype oder Hoffnung? Beides!

Die Tatsache, dass Kolonkarzinomvorsorge wichtig und prognostisch relevant ist, haben mittlerweile viele Studien eindrucksvoll bewiesen. Trotz dieser Erkenntnis ist die Akzeptanz insbesondere der Vorsorgekoloskopie nach wie vor unzureichend. Bluttests könnten die Bereitschaft zum Screening bei den Betroffenen erhöhen, Kosten einsparen und letztlich auch (sehr seltene) prozedurbedingte Komplikationen der Koloskopie vermeiden. Die vorliegende Studie untersucht daher die mögliche Einführung eines noch hypothetischen Bluttests als Screening-Methode, der die Mindestanforderungen der U.S. Food and Drug Administration zur Zulassung erfüllen würde, was letztlich die Voraussetzung zur Kostenübernahme durch die Krankenkassen ermöglichen würde. Die verwendeten aufwendigen gesundheitsökonomischen Modellierungen erlauben, verschiedene gesundheitspolitische Szenarien durchzuspielen und zu bewerten, ob die Einführung dieses neuen Screening-Tests sinnvoll wäre. Die Ergebnisse belegen jedoch eindrucksvoll, dass der Bluttest dem Vergleich mit den bestehenden Alternativmethoden nicht standhält, da diese wirksamer und auch kosteneffektiver sind. Auch eine bessere Teilnahme am Blut-basierten Screening könnte nur einen Teil der geringeren Effektivität kompensieren. Hingegen zeigt die Auswertung auch, dass ein deutlich verbesserter Test, der auch Krebsvorstufen detektieren würde und nicht erst Karzinome (paradoxerweise würden diese in der momentanen Bewertung als „falsch-positive“ Befunde deklariert), ähnliche Ergebnisse hervorbringen würde wie der DNA-Stuhltest. Die Arbeit zeigt einerseits das große Potenzial von Bluttests („liquid-biopsy“) auf, belegt jedoch auch, dass bis zum alltagstauglichen und kompetitiven Einsatz noch ein langer Weg vor uns liegt. Zu-

dem fand der therapeutische Effekt einer Polypektomie im Rahmen der Detektion bei der Koloskopie keine Berücksichtigung. Die verfrühte Einführung noch minderwertiger Testverfahren birgt zudem die Gefahr, dass sich Patient*innen aus Bequemlichkeit auf unterlegene Tests verlassen und die besseren und etablierten Methoden wie die Vorsorgekoloskopie nicht wahrnehmen. Dann wäre dem Ziel einer Verbesserung der Vorsorge ein Bärendienst erwiesen worden. ■

Gastroenterology. 2024;167(4):764–77

Cold versus hot snare endoscopic resection of large non-pedunculated colorectal polyps: Randomized controlled German CHRONICLE trial

Steinbrück I, Ebigbo A, Kuellmer A, Schmidt A, Kouladouros K, Brand M, Koenen T, Rempel V, Wannhoff A, Faiss S, Pech O, Möschler O, Dumoulin FL, Kirstein MM, von Hahn T, Allescher HD, Gölder SK, Götz M, Hollerbach S, Lewerenz B, Meining A, Messmann H, Rösch T, Allgaier HP

Resektion von großen, nicht-gestielten Polypen im Kolorektum mit kalter versus heißer Schlinge: CHRONICLE – eine randomisierte, kontrollierte deutsche Studie

Hintergrund und Ziele: Die endoskopische Mukosaresektion (EMR) ist die Standardtherapie zur Behandlung nicht-gestielter kolorektaler Polypen ≥ 20 mm. In letzter Zeit wurde die Vermutung geäußert, eine Polypenresektion ohne Strom (kalte EMR) könnte dem Standardverfahren mittels Schnitt/Koagulationsstrom (heiße EMR) überlegen sein, da weniger unerwünschte Ereignisse (adverse events, AEs) damit verbunden sind. Daten aus einer randomisierten Studie liegen aber bisher nicht vor.
Methoden: In dieser randomisierten, kontrollierten Multizenterstudie an 19 Zentren wurden nicht-gestielte kolorektale Polypen ≥ 20 mm nach dem Zufallsprinzip entweder mit kalter oder mit heißer EMR abgetragen. Primärer Endpunkt war ein schwerwiegendes AE (z. B. Perforation oder postendoskopische Blutung). Von den sekundären Endpunkten waren das Postpolypektomiesyndrom und das residuale Adenom als Unterkategorien der schwerwiegenden AEs als am relevantesten eingestuft.
Ergebnisse: Zwischen 2021 und 2023 wurden 363 Patient*innen (48,2% weiblich) mit insgesamt 396 Polypen in die Intention-to-Treat-Analyse eingeschlossen. Schwerwiegende AEs traten bei 1,0% in der Gruppe mit kalter und bei 7,9% in der Gruppe mit heißer EMR auf (p = 0,001; Odds-Ratio [OR] = 0,12; 95% Konfidenzintervall [CI]: 0,03–0,54). In der Gruppe mit kalter EMR waren die Raten für Perforation und postendoskopische Blutungen mit 0% versus 3,9% (p = 0,007) bzw. 1,0% versus 4,4% (p = 0,040) signifikant niedriger. Ein Postpolypektomiesyndrom trat ähnlich häufig auf (3,1% vs. 4,4%; p = 0,490). Ein residuales Adenom wurde nach der kalten EMR mit 23,7% versus 13,8% (p = 0,020; OR = 1,94; 95% CI: 1,12–3,38) häufiger beobachtet. In der multivariaten Analyse erwies sich ein Läsionsdurchmesser von ≥ 4 cm als unabhängiger Prädiktor sowohl für schwerwiegende AEs (OR = 3,37) als auch für ein residuales Adenom (OR = 2,47), und eine hochgradige Dysplasie oder ein hochgradiges Karzinom als unabhängiger Prädiktor für ein residuales Adenom (OR = 2,92).
Schlussfolgerungen: Die kalte Resektion großer, nicht-gestielter Polypen im Kolorektum scheint beträchtlich sicherer zu sein als die heiße endoskopische Mukosaresektion, wenn auch auf Kosten einer höheren Rate an residualen Adenomen. In weiteren Studien muss bestätigt werden, in welchem Ausmaß Größe und Histologie der Polypen für einen individualisierten Ansatz bestimmend sein können.

I. Steinbrück, Medizinische Klinik, Gastroenterologie, Evangelisches Diakoniekrankenhaus Freiburg, Freiburg, E-Mail: ingo.steinbrueck@diak-fr.de

DOI: 10.1053/j.gastro.2024.05.013 ■

Lancet Gastroenterol Hepatol. 2024;9(9):802–10

An artificial intelligence-assisted system versus white light endoscopy alone for adenoma detection in individuals with Lynch syndrome (TIMELY): An international, multicentre, randomised controlled trial

Ortiz O, Daca-Alvarez M, Rivero-Sanchez L, Gimeno-Garcia AZ, Carrillo-Palau M, Alvarez V, Ledo-Rodriguez A, Ricciardiello L, Pierantoni C, Hüneburg R, Nattermann J, Bisschops R, Tejpar S, Huerta A, Riu Pons F, Alvarez-Urturi C, López-Vicente J, Repici A, Hassan C, Cid L, Cavestro GM, Romero-Mascarell C, Gordillo J, Puig I, Herraiz M, Betes M, Herrero J, Jover R, Balaguer F, Pellisé M; TIMELY study group

Ein von künstlicher Intelligenz unterstütztes System im Vergleich zur alleinigen Weißlicht-Endoskopie zur Adenomdetektion bei Patient*innen mit Lynch-Syndrom (TIMELY): eine internationale, multizentrische, randomisierte, kontrollierte Studie

Hintergrund: Es hat sich gezeigt, dass Systeme zur computergestützten Erkennung (computer-aided detection, CADe) bei der Koloskopie die Detektion von kleinen Polypen in der Allgemeinbevölkerung erhöhen. Patient*innen mit Lynch-Syndrom stellen eine ideale Zielpopulation für die CADe-unterstützte Koloskopie dar, da Adenome, die bedeutendsten Krebsvorstufen, durch ihre geringe Größe und die erhöhte Wahrscheinlichkeit einer fortgeschrittenen Histologie gekennzeichnet sind. Ziel der Autor*innen war die Beurteilung der Leistungsfähigkeit der CADe-unterstützten Koloskopie bei der Detektion von Adenomen bei Patient*innen mit Lynch-Syndrom.
Methoden: TIMELY war eine internationale, multizentrische, randomisierte, kontrollierte Parallelgruppenstudie, die an 11 Lehrkrankenhäusern und 6 medizinischen Versorgungszentren in Belgien, Deutschland, Italien und Spanien durchgeführt wurde. Eingeschlossen wurden Personen ab einem Alter von 18 Jahren mit pathogenen oder wahrscheinlich pathogenen Varianten im MLH1-, MSH2-, MSH6- oder EPCAM-Gen. Die Teilnehmer*innen wurden nacheinander randomisiert (1:1) einer CADe-gestützten Weißlicht-Endoskopie (WLE) oder einer herkömmlichen WLE zugeteilt. Eine nach Zentren stratifizierte Randomisierungssequenz wurde durch ein computergeneriertes System mit einer separaten Randomisierungsliste pro Zentrum gemäß einer blockweisen Randomisierung erzeugt (Blockgröße: 26 Patient*innen

pro Zentrum). Die Zuteilung wurde automatisch über die Online-Datenbank AEG-REDCap ausgeführt. Die Randomisierung war für die teilnehmenden Patient*innen verblindet, nicht aber für die Endoskopiker*innen. Primärer Endpunkt war die mittlere Anzahl an Adenomen pro Koloskopie, berechnet durch Division der Gesamtzahl an detektierten Adenomen durch die Gesamtzahl an Koloskopien und beurteilt in der Intention-to-Treat-Population.
Erkenntnisse: Zwischen dem 13. September 2021 und dem 6. April 2023 wurden 456 Patient*innen hinsichtlich ihrer Eignung für die Studienteilnahme geprüft. 430 davon wurden per Randomisierung entweder einer CADe-gestützten Koloskopie (n = 214) oder einer WLE (n = 216) zugewiesen. 256 (60%) der teilnehmenden Patient*innen waren weiblich und 174 (40%) männlich. In der Intention-to-Treat-Analyse betrug die mittlere Anzahl an Adenomen pro Koloskopie 0,64 (Standardabweichung [SD]: 1,57) in der CADe-Gruppe und 0,64 (SD: 1,17) in der WLE-Gruppe (angepasstes Ratenverhältnis = 1,03 [95% Konfidenzintervall: 0,72–1,47]; p = 0,87). Im Verlauf der Studie wurden keine unerwünschten Ereignisse berichtet.

Interpretation: In dieser internationalen Multizenterstudie wurde bei Patient*innen mit Lynch-Syndrom mithilfe von computergestützter Erkennung keine bessere Detektion von Adenomen erreicht. Qualitativ hochwertige Verfahren und eine gründliche Untersuchung und Exposition der Kolonmukosa sind nach wie vor die tragenden Säulen der Überwachung eines Lynch-Syndroms.

M. Pellisé, Gastroenterology Department,
Hospital Clinic Barcelona, Barcelona, Spanien,
E-Mail: mpellise@clinic.cat

DOI: 10.1016/s2468-1253(24)00187-0 ■

Kurzdarmsyndrom

Aliment Pharmacol Ther. 2024;60(6):727–36

Clinical trial: The effectiveness of long-acting somatostatin analogue for output reduction of high-output intestinal fistula or small bowel enterostomy.
A randomized controlled trial

Timmer AS, de Vries F, Gans SL, Zwanenburg PR, Bemelman WA, Dijkgraaf MGW, Dijkstra G, van der Heide F, Haveman JW, Serlie MJ, Boermeester MA

Klinische Studie: Die Wirksamkeit langwirkender Somatostatin-Analoga zur Reduktion der Sekretmenge bei High-Output-Darmfisteln oder High-Output-Ileostomata: eine randomisierte, kontrollierte Studie

Hintergrund: High-Output(HO)-Darmfisteln und HO-Ileostomata sind mit Morbidität und Mortalität verbunden. Derzeit besteht die Standardbehandlung zur Reduktion der Sekretmenge aus einer eingeschränkten Flüssigkeits- und Nahrungsaufnahme und einer medikamentösen Therapie. Es gibt eine widersprüchliche Datenlage zur Anwendung von Somatostatin-Analoga zur Reduktion der Sekretmenge.
Ziel: In dieser Studie sollte nun untersucht werden, ob ein Zusatz von Lanreotid zur derzeitigen Standardbehandlung die Sekretmenge bei Patient*innen mit HO-Darmfistel oder HO-Ileostoma weiter reduziert.
Methoden: Es handelte sich hierbei um eine unverblindete, randomisierte, kontrollierte Multizenterstudie. Erwachsene Patient*innen, bei denen mehr als 4 Wochen nach einer Operation eine HO-Darmfistel (> 500 ml/24 h) oder ein HO-Ileostoma (> 1500 ml/24 h) über mehr als 2 Wochen vorlag, und die eine Standardbehandlung erhielten (eingeschränkte Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme, Protonenpumpeninhibitoren, Loperamid und Codein), waren für die Teilnahme geeignet. Die Autor*innen teilten die Patient*innen im Verhältnis 1:1 randomisiert entweder einer Gruppe mit fortgesetzter Standardbehandlung (Kontrolle) zu oder einer Gruppe mit subkutanem Lanreotid 120 mg alle 4 Wochen zusätzlich zur Standardbehandlung. Primärer Endpunkt war die Anzahl an Respondern, wobei ein Ansprechen auf die Behandlung als Reduktion der Sekretmenge um ≥ 25% innerhalb von 8 Wochen nach der Randomisierung definiert war. Auch die proportionale Veränderung der Sekretmenge wurde untersucht.
Ergebnisse: 40 Patient*innen wurden randomisiert; 17 hatten eine Fistel und 23 ein Ileostoma. Neun von 20 Patient*innen in der Interventionsgruppe und 2 von 20 in der Kontrollgruppe sprachen auf die Behandlung an (p = 0,013). Die proportionale Reduktion der Sekretmenge betrug -26% (Interquartilenabstand [IQR]: -4 bis -38) in der Interventionsgruppe. In der Kontrollgruppe kam es zu einer Zunahme von 4% (IQR: 20 bis -13) (p = 0,004).

Schlussfolgerungen: Bei Patient*innen mit einer High-Output-Darmfistel oder einem High-Output-Ileostoma kann durch Zugabe von Lanreotid zur aktuellen Standardbehandlung eine klinisch relevante Reduktion der Sekretmenge erreicht werden.

M.A. Boermeester, Department of Surgery, Amsterdam UMC location AMC, Amsterdam, Niederlande,
E-Mail: m.a.boermeester@amsterdamumc.nl

DOI: 10.1111/apt.18166 ■

PANKREAS

Akute und chronische Pankreatitis

Endoscopy. 2024;56(9):676–83

Impact of long-term transmural plastic stents on recurrence after endoscopic treatment of walled-off pancreatic necrosis

de Jong DM, Stassen PMC, Schoots IG, Verdonk RC, Bruno MJ, Voermans RP, de Jonge PJF

Auswirkung dauerhaft implantierter transmuraler Kunststoffstents auf ein Rezidiv nach endoskopischer Behandlung einer abgekapselten Nekrose des Pankreas

Hintergrund: Die endoskopische transmurale Drainage (ETD) unter Verwendung von Doppel-Pigtail-Stents (DPSs) ist eine bewährte Behandlung für eine abgekapselte Nekrose des Pankreas (walled-off necrosis, WON). Diese Studie zielte auf den Vergleich der Therapieergebnisse bei Patient*innen mit ETD ab, bei denen die DPSs im Körper verweilten versus denen mit Entfernung oder Migration der Stents.
Methoden: Diese retrospektive multizentrische Kohortenstudie schloss Patient*innen mit WON ein, die sich zwischen Juli 2001 und Dezember 2019 einer ETD mithilfe von DPSs unterzogen. Der primäre Endpunkt war das Wiederauftreten einer pankreatischen Flüssigkeitsansammlung (pancreatic fluid collection, PFC). Sekundäre Endpunkte umfassten Langzeitkomplikationen und Faktoren, die mit dem Wiederauftreten einer PFC assoziiert waren. In der konkurrierenden Risikoregressionsanalyse galt eine Entfernung oder Migration des DPS als zeitabhängige Kovariable.
Ergebnisse: Unter den 320 Patient*innen (medianes Alter: 58 Jahre; 36% Frauen) wurde eine Entfernung der DPSs bei 153 (47,8%), eine spontane Migration bei 27 (8,4%) und ein Verweilen bei 140 (43,8%) Patient*innen verzeichnet. Ein Wiederauftreten der PFC wurde bei 57 (17,8%) Patient*innen beobachtet: nach Entfernung (n = 39; 25,5%); nach Migration (n = 4; 14,8%); bei Patient*innen mit Verweil-DPSs (n = 14; 10,0%). Bei 25 (7,8%) Patient*innen war eine Drainage der wiederauftretenden PFC angezeigt. Risikofaktoren für ein Wiederauftreten der PFC umfassten die Entfernung oder Migration des DPS (Hazard-Ratio [HR] = 3,45, 95% Konfidenzintervall [CI]: 1,37–8,70) und das Vorliegen eines komplett unterbrochenen Pankreasgangs (HR = 5,08, 95% CI: 1,84–14,0).

Schlussfolgerungen: Bei Patient*innen, bei denen eine endoskopische transmurale Drainage einer abgekapselten Nekrose des Pankreas durchgeführt wird, scheint das Risiko wiederauftretender Flüssigkeitsansammlungen zu sinken, wenn Doppel-Pigtail-Stents (DPSs) in situ verweilen, ohne dass es dabei zu langfristigen DPS-assoziierten Komplikationen kommt. Diese Ergebnisse legen nahe, dass DPSs nicht routinemäßig entfernt werden sollten und auf unbestimmte Zeit sicher im Körper verweilen können.

P.J.F. de Jonge, Department of Gastroenterology and Hepatology, Erasmus Medical Center, University Medical Center, Rotterdam, Niederlande,
E-Mail: p.dejonge@erasmusmc.nl

DOI: 10.1055/a-2307-7123

Pankreastumoren

Gut. 2024;73(6):955–65

Optimal age to discontinue long-term surveillance of intraductal papillary mucinous neoplasms: Comparative cost-effectiveness of surveillance by age

Hamada T, Oyama H, Igarashi A, Kawaguchi Y, Lee M, Matsui H, Michihata N, Nakai Y, Fushimi K, Yasunaga H, Fujishiro M

Optimales Alter für eine Beendigung der Langzeitüberwachung von intraduktalen papillär-muzinösen Neoplasien: Kosten-Effektivitäts-Analyse der Überwachung nach Alter

Zielsetzung: Aktuelle Leitlinien empfehlen bei Patient*innen mit intraduktalen papillär-muzinösen Neoplasien (IPMNs) mit niedrigem Malignomrisiko (Niedrigrisiko-IPMNs) eine Langzeitüberwachung mit Bildgebung. Ziel dieser Simulationsstudie war ein Vergleich der Kosten-Effektivität einer fortgesetzten versus einer beendeten Überwachung in verschiedenen Altersstufen sowie die Bestimmung des optimalen Alters für eine Beendigung der Überwachung.
Studiendesign: Die Autor*innen erstellten ein Markov-Modell mit einem Lebenszeit-Horizont, um den klinischen Verlauf der Patient*innen mit IPMNs zu simulieren, die per Bildgebung überwacht werden. Sie berechneten das inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Verhältnis (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) einer fortgesetzten versus einer beendeten Überwachung in verschiedenen Altersstufen für das Ende der Überwachung, stratifiziert nach Geschlecht und IPMN-Typ (Nebengangtyp vs. gemischter Typ). Die Autor*innen bestimmten als das optimale Alter, um die Überwachung zu beenden, das niedrigste Alter, in dem das ICER den Schwellenwert der Zahlungsbereitschaft von 100.000 US-Dollar pro qualitätskorrigiertem Lebensjahr überschritt. Als Basis für die Schätzung der Modellparameter dienten eine klinische Kohorte von 3000 Patient*innen mit IPMNs, eine nationale Datenbank mit 40.166 Patient*innen mit Pankreaskarzinom, bei denen eine Pankreatektomie durchgeführt wurde, sowie publizierte Daten.
Ergebnisse: Das optimale Alter, um die Überwachung zu beenden, lag bei Männern unabhängig vom IPMN-Typ bei 76–78 Jahren. Bei Frauen hing das optimale Alter vom IPMN-Typ ab: Nebengang-IPMN < 20 mm: 70 Jahre, 20–29 mm: 73 Jahre, ≥ 30 mm: 81 Jahre, und Mischtyp-IPMN: 84 Jahre. Das empfohlene Alter sank mit einer

Zunahme an Komorbiditäten. Bei einer hohen Komorbiditätsbelastung lagen die ICERs unabhängig vom Geschlecht und von der Größe der Nebengang-IPMNs über dem Schwellenwert der Zahlungsbereitschaft.

Schlussfolgerungen: Die Kosten-Effektivität einer Langzeitüberwachung von intraduktalen papillär-muzinösen Neoplasien (IPMNs) war abhängig von Geschlecht, IPMN-Typ und Komorbiditätslevel. Dies legt ein individualisiertes Patientenmanagement unter gesundheitsökonomischen Gesichtspunkten nahe.

T. Hamada, Department of Gastroenterology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokio, Japan, E-Mail: hamada-tky@umin.ac.jp

DOI: 10.1136/gutjnl-2023-330329

United European Gastroenterol J. 2024;12(6):726–36

Exploring the association between acute pancreatitis and biliary tract cancer: A large-scale population-based matched cohort study

Selin D, Maret-Ouda J, Oskarsson V, Lindblad M, Arnelo U, Holmberg M, Yang B, Sema K, Nilsson M, Sadr-Azodi O

Untersuchung des Zusammenhangs zwischen akuter Pankreatitis und Gallenwegskarzinom: eine groß angelegte populationsbasierte gematchte Kohortenstudie

Hintergrund: Ein Gallenwegskarzinom (biliary tract cancer, BTC) wird häufig erst in einem fortgeschrittenen Stadium entdeckt und hat dann eine schlechte Prognose. Angesichts der anatomischen Nähe der Gallenblase und Gallengänge zum Pankreas könnten die durch eine akute Pankreatitis ausgelösten entzündlichen Prozesse das Risiko für ein BTC steigern.
Zielsetzung: Bewertung des Zusammenhangs zwischen akuter Pankreatitis und dem Risiko für ein BTC.
Methoden: Anhand der Swedish Pancreatitis Cohort (SwePan) verglichen die Autor*innen das BTC-Risiko bei Patient*innen, bei denen eine akute Pankreatitis erstmals zwischen 1990 und 2018 auftrat, mit einer im Verhältnis 1:10 gematchten pankreatitisfreien Kontrollgruppe. Multivariable Cox-Regressionsmodelle, stratifiziert nach der Nachbeobachtungsdauer, wurden verwendet, um Hazard-Ratios (HRs) unter Anpassung an sozioökonomische Faktoren, Alkoholkonsum und Komorbiditäten zu berechnen.
Ergebnisse: Ein BTC trat bei 0,94% von 85.027 Patient*innen mit akuter Pankreatitis und bei 0,23% von 814.993 Kontrollen auf. Das BTC-Risiko stieg innerhalb von 3 Monaten nach Entlassung aus dem Krankenhaus nennenswert an (HR = 82,63; 95% Konfidenzintervall [CI]: 63,07–108,26) und blieb über die 10-jährige Nachbeobachtungszeit hinaus erhöht (HR = 1,82; 95% CI: 1,35–2,47). Allerdings stieg das Langzeitrisiko für BTC-Subtypen nicht mit der anatomischen Nähe zum Pankreas an und es gab keinen Zusammenhang zu Tumoren der Gallenblase und extrahepatischen Tumoren. Insbesondere trat bei Patient*innen mit akuter Pankreatitis innerhalb von 2 Jahren nach Entlassung aus dem Krankenhaus ein BTC im Frühstadium häufiger auf als bei Kontrollen (13,0% vs. 3,6%; p < 0,01).
Schlussfolgerung: Diese landesweite Studie ermittelte ein erhöhtes Risiko für ein Gallenwegskarzinom (biliary tract cancer, BTC) bei Patient*innen mit akuter Pankreatitis; allerdings waren die Risikoschätzungen für BTC-Subtypen inkonsistent, sodass die Kausalität des Zusammenhangs infrage gestellt wird. Vor allem unterstreicht die verstärkte Erkennung eines BTC im Frühstadium innerhalb von 2 Jahren nach der Diagnose einer akuten Pankreatitis die Notwendigkeit einer proaktiven BTC-Überwachung bei diesen Patient*innen.

D. Selin, Department of Clinical Science, Intervention and Technology, Karolinska Institutet, Huddinge, Stockholm, Schweden, E-Mail: daniel.selin@ki.se

DOI: 10.1002/ueg2.12567

Lancet. 2024;403(10446):2807–17

[^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE plus long-acting octreotide versus high-dose long-acting octreotide for the treatment of newly diagnosed, advanced grade 2–3, well differentiated, gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (NETTER-2): An open-label, randomised, phase 3 study

Singh S, Halperin D, Myrehaug S, Herrmann K, Pavel M, Kunz PL, Chasen B, Tafuto S, Lastoria S, Capdevila J, García-Burillo A, Oh DY, Yoo C, Halfdanarson TR, Falk S, Folitar I, Zhang Y, Aimone P, de Herder WW, Ferone D; NETTER-2 Trial Investigators

[^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE plus lang wirksames Octreotid versus hoch dosiertes lang wirksames Octreotid zur Behandlung neu diagnostizierter, fortgeschrittener, gut differenzierter, gastroenteropankreatischer neuroendokriner Neoplasien mit einem Schweregrad von 2 oder 3 (NETTER-2): eine offene, randomisierte Phase-III-Studie

Hintergrund: Derzeit gibt es keine Standardbehandlungsoptionen der Erstlinie für Patient*innen mit gut differenzierten, fortgeschrittenen, gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Neoplasien mit einem höheren Schweregrad von 2 oder 3. Diese Studie zielte darauf, die Wirksamkeit und Sicherheit von [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE (^{177}Lu-Dotatate) als Erstlinienbehandlung zu untersuchen.
Methoden: NETTER-2 war eine offene, randomisierte Phase-III-Überlegenheitsstudie im Parallelgruppen-Design. Die Autor*innen schlossen Patient*innen (Alter ≥ 15 Jahre) mit neu diagnostizierten, (in allen Zielläsionen) Somatostatin-Rezeptor-positiven, fortgeschrittenen gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Neoplasien mit einem höheren Schweregrad von 2 (Ki67 ≥ 10% und ≤ 20%) und 3 (Ki67 > 20% und ≤ 55%) aus 45 Zentren in 9 Ländern in Nordamerika, Europa und Asien ein. Mithilfe interaktiver Antworttechnologien wurden Patient*innen nach dem Zufallsprinzip (im Verhältnis 2:1) einem der folgenden Therapieregimes zugeteilt: entweder 4 Zyklen (das Zyklusintervall betrug 8 Wochen ± 1 Woche) intravenöses ^{177}Lu-Dotatate plus intramuskuläres Octreotid 30 mg LAR und anschließend Octreotid 30 mg LAR alle 4 Wochen (^{177}Lu-Dotatate-Gruppe) oder hoch dosiertes Octreotid 60 mg LAR alle 4 Wochen

(Kontrollgruppe), stratifiziert nach Schweregrad (2 vs. 3) und Entstehungsort (Pankreas vs. sonstiger) der neuroendokrinen Neoplasie. Tumoren wurden zu Studienbeginn, in Woche 16 und Woche 24 und danach alle 12 Wochen bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Tod bewertet. Der primäre Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (progression-free survival, PFS) gemäß verblindeter, unabhängiger, zentraler radiologischer Bewertung. Die Autor*innen führten die Primäranalyse nach 101 für das PFS relevanten Ereignissen als finale Analyse des PFS durch.
Erkenntnisse: Zwischen dem 22. Januar 2020 und dem 13. Oktober 2022 wurden 261 Patient*innen gescreent, von denen 35 (13%) ausgeschlossen wurden. Nach dem Zufallsprinzip wurden 226 (87%) Patient*innen (121 [54%] Männer und 105 [46%] Frauen) der ^{177}Lu-Dotatate-Gruppe (n = 151 [67%]) oder der Kontrollgruppe (n = 75 [33%]) zugewiesen. Das mediane PFS betrug 8,5 Monate (95% Konfidenzintervall [CI]: 7,7–13,8) in der Kontrollgruppe und 22,8 Monate (95% CI: 19,4–nicht geschätzt) in der ^{177}Lu-Dotatate-Gruppe (stratifizierte Hazard-Ratio = 0,276 [0,182–0,418]; p < 0,0001). Während des Behandlungszeitraums traten unerwünschte Ereignisse (jeglichen Schweregrades) bei 136 (93%) von 147 behandelten Patient*innen in der ^{177}Lu-Dotatate-Gruppe und 69 (95%) von 73 behandelten Patient*innen in der Kontrollgruppe auf. Es gab keine mit der Studienmedikation assoziierte Todesfälle während des Behandlungszeitraums.

Interpretation: Die Erstlinientherapie mit ^{177}Lu-Dotatate plus Octreotid LAR verlängerte bei Patient*innen mit fortgeschrittenen gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Neoplasien mit einem Schweregrad von 2 oder 3 das mediane progressionsfreie Überleben signifikant (um 14 Monate). ^{177}Lu-Dotatate sollte als neue Standardtherapie in der Erstlinie bei dieser Population in Betracht gezogen werden.

S. Singh, University of Toronto, Sunnybrook Odette Cancer Centre, Toronto, ON, Kanada,
E-Mail: simron.singh@sunnybrook.ca

DOI: 10.1016/s0140-6736(24)00701-3

Gut. 2024;73(8):1336–42

Impact of age, comorbidities and relevant changes on surveillance strategy of intraductal papillary mucinous neoplasms: A competing risk analysis

Crippa S, Marchegiani G, Belfiori G, Rancoita PVM, Pollini T, Burelli A, Apadula L, Scarale MG, Socci D, Biancotto M, Vanella G, Arcidiacono PG, Capurso G, Salvia R, Falconi M

Einfluss von Alter, Komorbiditäten und relevanten Veränderungen auf die Strategie der Verlaufsbeobachtung intraduktaler papillär-muzinöser Neoplasien: eine Analyse konkurrierender Risiken

Zielsetzung: Die Kosten-Effektivität der Verlaufsbeobachtung im Hinblick auf intraduktale papillär-muzinöse Neoplasien (IPMNs) vom Nebengangtyp ist umstritten. Die Autor*innen kombinierten verschiedene Kategorien der Risiken für IPMN-Progression und nicht mit IPMN assoziierte Mortalität, um Strategien der Verlaufsbeobachtung zu verbessern.
Studiendesign: eine retrospektive Analyse von 926 vermuteten Nebengang-IPMNs ohne sogenannte „worrisome features“ oder Hochrisikostigmata unter Verlaufsbeobachtung. Mithilfe des Charlson-Komorbiditätsindexes (CCI) wurde der Schweregrad von Komorbiditäten bestimmt. IPMN-relevante Veränderungen umfassten die Entstehung von „worrisome features“ oder Hochrisikostigmata, Pankreatektomie oder Tod infolge von IPMN oder Pankreaskarzinom. Todesfälle, die nicht mit einem Pankreasmalignom assoziiert waren, wurden erfasst. Die kumulierte Inzidenz IPMN-relevanter Veränderungen wurde mithilfe eines Ansatzes mit konkurrierenden Risiken geschätzt.
Ergebnisse: Die kumulierte 5-Jahres-Inzidenz relevanter Veränderungen betrug 17,83% und 1,6% entwickelten ein Pankreasmalignom. Die kumulierte 5-Jahres-Inzidenz IPMN-relevanter Veränderungen betrug 13,73% für die Gruppe mit niedrigem Risiko, 19,93% für die Gruppe mit mittlerem Risiko und 25,04% für die Gruppe mit hohem Risiko. Alter ≥ 75 Jahre (Hazard-Ratio [HR] = 4,15) und CCI > 3 (HR = 3,61) waren unabhängige Prädiktoren für Todesfälle, die nicht mit einem Pankreasmalignom assoziiert waren. Die kumulierte 5-Jahres-Inzidenz für Tod infolge anderer Ursachen betrug 15,93% für die Gruppe im Alter ≥ 75 + CCI > 3 und 1,49% für die Gruppe im Alter < 75 + CCI ≤ 3. Die kumulierte 5-Jahres-Inzidenz IPMN-relevanter Veränderungen betrug 13,94% bei Patient*innen im Alter < 75 + CCI ≤ 3 im Vergleich zu 29,60% bei denen im Alter ≥ 75 + CCI > 3. In dieser Gruppe lag die 5-Jahres-Rate malignomfreier Patient*innen bei 95,56% bei einem 5-Jahres-Überleben von 79,51%.

Schlussfolgerung: Obwohl Veränderungen, die gemäß aktuellen Leitlinien als relevant gelten, während der Verlaufsbeobachtung intraduktaler papillär-muzinöser Neoplasien (IPMNs)vom Nebengangtyp mit niedrigem Risiko nicht selten auftreten, ist die Malignomrate niedrig; hingegen wird das Überleben signifikant von den konkurrierenden Risiken Alter und Komorbiditäten beeinflusst. Die Strategie der Verlaufsbeobachtung von IPMNs sollte anhand dieser Merkmale zugeschnitten und im Lauf der Zeit angepasst werden.

M. Falconi, Division of Pancreatic Surgery, Pancreas Translational and Clinical Research Center, San Raffaele Scientific Institute, Vita Salute San Raffaele University, Mailand, Italien, E-Mail: falconi.massimo@hsr.it

DOI: 10.1136/gutjnl-2023-329961

Prof. Dr. Dieter Häussinger aus Nördlingen beim Symposium 237 in Edinburgh mit dem Internationalen Adolf-Windaus-Preis ausgezeichnet

Das XXVII International Bile Acid Meeting der Falk Foundation e.V. fand vom 5. bis 6. Juli 2024 in Edinburgh (Schottland) statt und wurde von mehr als 400 Teilnehmer*innen besucht. International renommierte Referent*innen diskutierten zu Themen wie Transport- und Signal-Wirkung von Gallensäuren, die Interaktion mit dem Mikrobiom und die Rolle von Gallensäuren in der Tumorentwicklung. Ebenfalls standen neue therapeutische Ansätze mit Gallensäurederivaten, Rezeptorantagonisten und Transporter-Inhibitoren im Blickpunkt.

Ein Highlight der Veranstaltung war die Verleihung des Adolf-Windaus-Preises an Herrn Prof. Dr. Dieter Häussinger (ehem. Direktor der Medizinischen Universitätsklinik Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf).

Der Adolf-Windaus-Preis wurde in Edinburgh zum 23. Mal verliehen. Er geht auf den Biochemiker Adolf Windaus (1876–1959) zurück, der die Struktur des Cholesterins und dessen Verbindung mit dem Vitamin-D-Stoffwechsel beschrieb. Für diese Erkenntnisse erhielt Adolf Windaus im Jahre 1928 den Nobelpreis für Chemie.

Der deutsche Wissenschaftler Häussinger erhält den von der Falk Foundation e.V. gestifteten und mit 15.000 Euro dotierten Preis für seine herausragenden Leistungen auf dem Gebiet der Gallensäureforschung. Der Preis wird seit 1980 alle zwei Jahre für bedeutende wissenschaftliche Leistungen auf diesem medizinischen Gebiet verliehen.

Prof. Dr. Ulrich Beuers vom Department of Gastroenterology and Hepatology an der Universität Amsterdam, Tytgat Institute for Liver and Intestinal Research, hielt die Rede zu Ehren des Preisträgers:

„Das Preiskomitee entschied sich in diesem Jahr, den Adolf-Windaus-Preis 2024 an Dieter Häussinger für seine Arbeit in der Gallensäureforschung in den letzten 35 Jahren zu verleihen.

Professor Dieter Häussinger wurde in der mittelalterlichen Stadt Nördlingen in Bayern geboren. Nach der Schulzeit entschied er sich, in München Medizin zu studieren und wählte gleichzeitig ein biochemisches Thema für seine Dissertation. Nach dem Studium und ersten praktischen Erfahrungen in der Klinik begann er 1979 als Assistenzarzt in der Inneren Medizin in Freiburg, wo Prof. Wolfgang Gerok den Lehrstuhl für Innere Medizin mit Schwerpunkt Gastroenterologie und Hepatologie innehatte. In seinen 15 Jahren in Freiburg schloss Dieter Häussinger seine Habilitation ab, wurde Internist und im Anschluss Gastroenterologe und schließlich Professor für Innere Medizin. 1991 wurde er auf die Hermann-und-Lilly-Schilling-Professur der gleichnamigen Stiftung berufen und erhielt noch im selben Jahr die höchste und renommierteste wissenschaftliche Auszeichnung im deutschsprachigen Raum, den Gottfried-Wilhelm-Leibniz-Preis.

1994 übernahm Dieter Häussinger als ordentlicher Professor den Lehrstuhl für Innere Medizin mit den Schwerpunkten Gastroenterologie, Hepatologie und Infektionskrankheiten an der Universität der nord-

Prof. Dr. Dieter Häussinger

Prof. Dr. Ulrich Beuers

Symposium 237 „XXVII International Bile Acid Meeting: Bile Acids in Health and Disease 2024“
Edinburgh (Schottland), 5.–6. Juli 2024

rhein-westfälischen Landeshauptstadt Düsseldorf. In den folgenden 25 Jahren wirkte er als Dekan der Medizinischen Fakultät in Düsseldorf und bekleidete viele weitere Funktionen, nicht nur in Düsseldorf, sondern auch in nationalen wissenschaftlichen Ausschüssen in Deutschland oder in internationalen wissenschaftlichen Organisationen wie der European Association for the Study of the Liver. Im Jahr 2010 gründete er an der äthiopischen ARSI-Universität im Süden von Addis Abeba das Hirsch Institute of Tropical Medicine, dessen Vorsitz er auch übernahm. Ein Austauschprogramm zwischen Assistenzärzten aus Düsseldorf und der ARSI-Universität war im Hinblick auf die medizinische Lehre sowohl für Lernende als auch für Lehrende eine Bereicherung.

Die Anzahl an wissenschaftlichen Veröffentlichungen ist sehr groß und umfasst mehr als 700 Originalarbeiten in allen großen Fachzeitschriften und mehr als 15 Monografien.

Da viele dieser Arbeiten in direktem Zusammenhang mit der Gallensäureforschung stehen, entschied sich das Adolf-Windaus-Preiskomitee Prof. Dr. Dieter Häussinger für seine einzigartigen Errungenschaften auf diesem Gebiet mit dem Adolf-Windaus-Preis 2024 auszuzeichnen. Sein Vortrag trägt den Titel ***‚Bile acids and hepatic osmo-sensing/signaling pathways‘.*** *“*

Gemeinsam mit seinem Team identifizierte Professor Dieter Häussinger grundlegende Mechanismen beim Transport und der Signalgebung von Gallensäuren. Er gehört zu den ersten, die den Einbau (Insertion) und den Abruf (Retrieval) kanalikulärer Transport-ATPasen wie Mrp2 und Bsep in die bzw. aus der kanalikulären Membran als Hauptmechanismen der kurzzeitigen Regulierung des hepatobiliären Transports beschrieben haben. Er entdeckte, dass der Wassergehalt und entsprechend das Volumen des Hepatozyten dynamische Parameter sind, die die unterschiedlichen Funktionen des Hepatozyten wirksam regulieren. Darüber hinaus entdeckte er, dass die damit verbundenen mechanosensorischen (Mechanosensing) und mechanosignalgebenden (Mechanosignaling) Pfade ebenfalls durch bestimmte Gallensäuren aktiviert werden können. $ß_1$-Integrine agieren als Mechanosensoren, die auf eine Hepatozytenschwellung reagieren, aber auch direkt durch das Taurinkonjugat der Ursodesoxycholsäure aktiviert werden und so Cholerese und hepatozytären Schutz vermitteln. Eine Hepatozytenschrumpfung wird im Gegenzug von Leberendosomen wahrgenommen, was oxidativen Stress auslöst und so die Signalwege für die Auslösung einer Cholestase und Apoptose aktiviert. Das durch die Schrumpfung ausgelöste Sensing und Signaling wird außerdem durch hydrophobe Gallensäuren wie Glykochenodesoxycholat aktiviert und erklärt auch deren proapoptotische und cholestatische Wirkung. Diesen nachteiligen Wirkungen kann durch Aktivierung $ß_1$-Integrin-abhängiger Signale entgegengewirkt werden, was neue Ansätze zu hepatozytären Schutzmechanismen bietet.

Prof. Dr. Dieter Häussinger (links) und Prof. Dr. Ulrich Beuers (rechts)

Symposium 237 „XXVII International Bile Acid Meeting: Bile Acids in Health and Disease 2024“
Edinburgh (Schottland), 5.–6. Juli 2024

LEBER UND GALLENWEGE

Virushepatitis

N Engl J Med. 2024;391(2):133–43

Bulevirtide combined with pegylated interferon for chronic hepatitis D

Asselah T, Chulanov V, Lampertico P, Wedemeyer H, Streinu-Cercel A, Pântea V, Lazar S, Placinta G, Gherlan GS, Bogomolov P, Stepanova T, Morozov V, Syutkin V, Sagalova O, Manuilov D, Mercier RC, Ye L, Da BL, Chee G, Lau AH, Osinusi A, Bourliere M, Ratziu V, Pol S, Hilleret MN, Zoulim F

Bulevirtid kombiniert mit pegyliertem Interferon bei chronischer Hepatitis D

Hintergrund: In einer Phase-III-Studie führte eine Monotherapie mit Bulevirtid bei Patient*innen mit chronischer Hepatitis D zu einem virologischen Ansprechen. Pegyliertes Interferon (Peginterferon) α-2a wird in den Leitlinien als Off-label-Medikation für diese Erkrankung empfohlen. Die Rolle einer Kombinationstherapie mit Bulevirtid und Peginterferon α-2a, insbesondere im Hinblick auf eine Therapie zur Ausheilung der Hepatitis D, ist noch unklar.
Methoden: In dieser offenen Phase-IIb-Studie randomisierte das Autorenteam Patient*innen in 3 Gruppen: Monotherapie mit Peginterferon α-2a (180 µg pro Woche) über einen Zeitraum von 48 Wochen; Bulevirtid in einer täglichen Dosis von 2 mg oder 10 mg plus Peginterferon α-2a (180 µg pro Woche) über einen Zeitraum von 48 Wochen, gefolgt von 48 Wochen mit jeweils der gleichen täglichen Dosis Bulevirtid allein; oder Monotherapie mit Bulevirtid in einer täglichen Dosis von 10 mg über einen Zeitraum von 96 Wochen. Alle Patient*innen wurden nach Behandlungsende 48 Wochen lang nachbeobachtet. Der primäre Endpunkt war nicht mehr nachweisbare Hepatitis-D-Virus-RNA (HDV-RNA) 24 Wochen nach Behandlungsende. Im primären Vergleich wurde die Gruppe unter 10 mg Bulevirtid plus Peginterferon α-2a gegenüber der Gruppe unter Monotherapie mit 10 mg Bulevirtid untersucht.
Ergebnisse: Insgesamt 24 Patient*innen erhielten Peginterferon α-2a als Monotherapie; 50 erhielten 2 mg und 50 erhielten 10 mg Bulevirtid plus Peginterferon α-2a; und 50 erhielten 10 mg Bulevirtid als Monotherapie. 24 Wochen nach Behandlungsende war HDV-RNA bei 17% der Patient*innen in der Gruppe unter Peginterferon α-2a nicht mehr nachweisbar, ebenso bei 32% in der Gruppe unter 2 mg Bulevirtid plus Peginterferon α-2a, bei 46% in der Gruppe unter 10 mg Bulevirtid plus Peginterferon α-2a und bei 12% in der Gruppe unter 10 mg Bulevirtid. Im primären Vergleich betrug der Unterschied zwischen den Gruppen 34 Prozentpunkte (95% Konfidenzintervall: 15–50; p < 0,001). 48 Wochen nach Behandlungsende war HDV-RNA bei 25% der Patient*innen in der Gruppe unter Peginterferon α-2a nicht mehr nachweisbar, ebenso bei 26% in der Gruppe unter 2 mg Bulevirtid plus Peginterferon α-2a, bei 46% in der Gruppe unter 10 mg Bulevirtid plus Peginterferon α-2a, und bei 12% in der Gruppe unter 10 mg Bulevirtid. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren Leukopenie, Neutropenie und Thrombozytopenie. Der Großteil der unerwünschten Ereignisse war vom Schweregrad 1 oder 2.

Schlussfolgerungen: Die Kombinationstherapie mit 10 mg Bulevirtid plus pegyliertem Interferon α-2a war einer Bulevirtid-Monotherapie mit dem Ziel einer nicht mehr nachweisbaren Hepatitis-D-Virus-RNA bei Behandlungsende nach 24 Wochen überlegen.

F. Zoulim, Viral Hepatitis Research Unit, INSERM Unité 1052, Lyon Hepatology Institute, Lyon, Frankreich, E-Mail: fabien.zoulim@inserm.fr

DOI: 10.1056/nejmoa2314134

EXPERTENMEINUNG

Prof. Dr. Tobias Böttler

Kombinationstherapie für die chronische Hepatitis-D-Virusinfektion?

Die Therapie der häufig rasch progredient verlaufenden chronischen Hepatitis-D-Virus(HDV)-Infektion stellt uns weiterhin vor große Herausforderungen. Während Nukleosid- und Nukleotidanaloga weitestgehend wirkungslos sind, kann mit einer Therapie mit pegyliertem Interferon α die HDV-Virämie bei einigen Patient*innen unter die Nachweisgrenze gebracht werden. Virämische Rezidive sind jedoch häufig und können auch Jahre nach Therapieende noch auftreten. Die Therapie mit dem kürzlich zugelassenen Zelleintritts-Inhibitor Bulevirtid ist mittlerweile klinischer Standard. Trotz dieses enormen Fortschrittes sind die optimale Therapiedauer, mögliche Kombinationstherapie-Partner und letztlich auch die richtige Dosis (zugelassen sind aktuell 2 mg/Tag) weiterhin unklar. Die vorliegende Studie beleuchtet vor allem die beiden letzteren Aspekte. So führte die Kombination von pegyliertem Interferon α mit Bulevirtid zu deutlich besseren Ansprechraten (virologisch und biochemisch) zum Therapieende als die jeweiligen Monotherapien. Ein genauer Blick auf die Ansprechraten zu Therapieende und 48 Wochen nach Therapieende zeigt, dass der Vorteil von pegyliertem Interferon α darin zu liegen scheint, die Ansprechraten während der Therapie zu erhöhen, und weniger in der Verringerung virologischer Rückfälle bei Patient*innen mit einem Therapieansprechen. Tatsächlich zeigte sich in allen Bulevirtid-Gruppen eine vergleichbare Reduktion der Ansprechraten in den ersten 48 Wochen nach Behandlungsende, die in den Kombinationsarmen allerdings von einem deutlich höheren Niveau starteten. Aufgrund des ausgeprägten Nebenwirkungsprofils von pegyliertem Interferon α kommt die Kombinationstherapie jedoch nur für einen Teil der Patient*innen mit chronischer Hepatitis D infrage. In Bezug auf die Dosis zeigten sich bei

der Kombinationstherapie höhere Ansprechraten in der 10-mg/Tag-Gruppe, wenngleich die Studie für den direkten Vergleich mit der 2-mg/Tag-Gruppe nicht ausreichend aussagekräftig war. Vergleichbare Ergebnisse zeigten sich jedoch in einer Studie mit Bulevirtid-Monotherapie in Bezug auf die Negativierung der HDV-RNA (DOI: 10.1016/j.jhep.2024.05.001). Zusammenfassend lässt sich somit sagen, dass die Kombinationstherapie aus pegyliertem Interferon α und Bulevirtid 10 mg/Tag eine vielversprechende Option zu sein scheint, die Frage nach der optimalen Therapiedauer allerdings noch weiterer Studien bedarf. Außerdem befinden sich noch andere Substanzen in präklinischer und klinischer Entwicklung. Es wird somit spannend bleiben, diese Entwicklungen hier weiter zu verfolgen. ■

J Hepatol. 2024;81(3):404–14

JNJ-73763989 and bersacapavir treatment in nucleos(t)ide analogue-suppressed patients with chronic hepatitis B: REEF-2

Agarwal K, Buti M, van Bömmel F, Lampertico P, Janczewska E, Bourliere M, Vanwolleghem T, Lenz O, Verbinnen T, Kakuda TN, Mayer C, Jezorwski J, Muenz D, Beumont M, Kalmeijer R, Biermer M, Lonjon-Domanec I

Therapie mit JNJ-73763989 und Bersacapavir bei Patient*innen mit chronischer Hepatitis B unter Suppression mit Nukleos(t)idanaloga: REEF-2

Hintergrund und Ziele: Eine funktionelle Ausheilung der chronischen Hepatitis B (CHB) erfordert eine finite Therapie. Die beiden mit dem Ziel einer funktionellen Ausheilung untersuchten Wirkstoffe sind Small-interfering RNA JNJ-73763989 (JNJ-3989) und der Kapsid-Assemblierungs-Modulator JNJ-56136379 (JNJ-6379; Bersacapavir).
Methoden: In REEF-2, einer doppelblinden, placebokontrollierten, randomisierten Phase-IIb-Studie, wurden 130 Hepatitis-B-e-Antigen(HBeAg)-negative CHB-Patient*innen unter Nukleos(t)idanalogon(NA)-Suppression eingeschlossen, die 48 Wochen lang entweder JNJ-3989 (alle 4 Wochen 200 mg subkutan) + JNJ-6379 (täglich 250 mg oral) + NA (täglich oral; aktiver Arm) oder Placebos für JNJ-3989 und JNJ-6379 + aktives NA (Kontrollarm) erhielten, gefolgt von einem Nachbeobachtungszeitraum von 48 Wochen nach Absetzen der Behandlung.
Ergebnisse: Nach einer Nachbeobachtung von 24 Wochen hatte keine(r) der Patient*innen den primären Endpunkt der funktionellen Ausheilung (nach Absetzen kein Hepatitis-B-Oberflächenantigen [HBsAg] mehr im Serum nachweisbar) erreicht. Keine(r) der Patient*innen hatte bei der Nachbeobachtung nach 48 Wochen eine funktionelle Ausheilung erreicht. Während der Behandlung war im aktiven Arm nach 48 Wochen ein deutlicher Rückgang des HBsAg-Mittelwerts gegenüber dem Ausgangswert festzustellen, im Kontrollarm dagegen nicht (1,89 vs. 0,06 $\log_{10}$ IE/ml; p = 0,001). Bei der Nachbeobachtung nach 48 Wochen betrug der Rückgang gegenüber dem Ausgangswert > 1 $\log_{10}$ IE/ml bei 81,5% der Patient*innen im aktiven Arm versus 12,5% im Kontrollarm, und 38 von 81 (46,9%) Patient*innen im aktiven Arm erreichten einen HBsAg-Wert < 100 IE/ml im Vergleich zu 6 von 40 (15,0%) Patient*innen im Kontrollarm. Ein Hepatitis-B-Virus-DNA-Relaps und ein Anstieg der Alanin-Aminotransferase waren im aktiven Arm nach der Behandlung weniger häufig festzustellen; 7 von 77 (9,1%) Patient*innen im aktiven Arm und 11 von 41 (26,8%) im Kontrollarm begannen während der Nachbeobachtung erneut mit der NA-Medikation.

Schlussfolgerungen: Nach einer finiten 48-wöchigen Therapie mit JNJ-3989 + JNJ-6379 + Nukleos(t)idanalogon kam es zu weniger häufigen und weniger schwerwiegenden Anstiegen der Hepatitis-B-Virus-DNA (HBV-DNA) und plötzlich erhöhten Alanin-Aminotransferase-Werten; zudem zeigte sich nach Absetzen der Behandlung mit oder ohne Suppression des Hepatitis-B-Oberflächenantigens bei einem höheren Anteil von Patient*innen eine HBV-DNA-Suppression, wobei aber keine funktionelle Ausheilung festzustellen war.

K. Agarwal, Institute of Liver Studies, King's College Hospital, London, Großbritannien,
E-Mail: kosh.agarwal@nhs.net

DOI: 10.1016/j.jhep.2024.03.046 ■

Lancet Gastroenterol Hepatol. 2024;9(8):718–33

Switching to tenofovir alafenamide in patients with virologically suppressed chronic hepatitis B and renal or hepatic impairment: Final week 96 results from an open-label, multicentre, phase 2 study

Janssen HLA, Lim YS, Lampertico P, Heo J, Chen CY, Fournier C, Tsang TYO, Bae H, Chen CH, Coffin CS, Ahn SH, Trinh H, Flaherty JF, Abramov F, Zhao Y, Liu Y, Lau A, German P, Chuang WL, Agarwal K, Gane E

Umstellung auf Tenofoviralafenamid bei Patient*innen mit virologisch unterdrückter chronischer Hepatitis B und eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion: Endergebnisse in Woche 96 einer offenen, multizentrischen Phase-II-Studie

Hintergrund: In Phase-III-Studien bei Patient*innen mit chronischer Hepatitis B erwies sich Tenofoviralafenamid (TAF) gegenüber Tenofovirdisoproxilfumarat (TDF) als nicht unterlegen hinsichtlich der Wirksamkeit und zeigte dabei ein besseres Nebenwirkungsprofil in Bezug auf Nieren und Knochen. Diese Studie wurde durchgeführt, um die Sicherheit und die Wirksamkeit einer Umstellung auf TAF bei chronischer Hepatitis B und eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion zu untersuchen.
Methoden: Diese offene, multizentrische Phase-II-Studie wurde in 8 Ländern und Gebieten an 30 Zentren durchgeführt. Die Autor*innen rekrutierten Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit chronischer Hepatitis B, die eine Virussuppression mit Nukleos(t)idanaloga erhielten und bei denen entweder eine Niereninsuffizienz (Teil A: mittelschwer bis schwer in Kohorte 1 [geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach Cockcroft-Gault {$eGFR_{CG}$} 15–59 ml/min] oder terminal [$eGFR_{CG}$ < 15 ml/min] unter Hämodialyse in Kohorte 2) oder eine dekompensierte Lebererkrankung (Teil B: Child-Turcotte-Pugh-Score 7–12) vorlag. Die

Teilnehmer*innen wurden auf 25 mg TAF per os einmal täglich über 96 Wochen umgestellt. Primärer Endpunkt war der Anteil der Teilnehmer*innen mit Virussuppression (HBV-DNA < 20 IU/ml) in Woche 24, ermittelt anhand einer Missing-Equals-Failure(MEF)-Analyse. Die Analysen zur Wirksamkeit (vollständiger Analysedatensatz) und zur Sicherheit (Sicherheitsdatensatz) umfassten alle eingeschlossenen Teilnehmer*innen, die mindestens 1 Dosis des Studienmedikaments erhalten hatten. In Woche 96 wurde die Sicherheit beurteilt, einschließlich der Nieren- und Knochenparameter.
Erkenntnisse: Zwischen dem 11. August 2017 und dem 17. Oktober 2018 wurden 124 Teilnehmer*innen (93 in Teil A [78 in Kohorte 1 und 15 in Kohorte 2] sowie 31 in Teil B) eingeschlossen und in den vollständigen Analysedatensatz und den Sicherheitsdatensatz aufgenommen. 106 Teilnehmer*innen (85%) schlossen die Studie ab. In Teil A waren 69 Männer (74%) und 24 Frauen (26%) eingeschlossen, in Teil B 21 Männer (68%) und 10 Frauen (32%). In Woche 24 wiesen 91 (97,8%, 95% Konfidenzintervall [CI]: 92,4–99,7) der 93 Teilnehmer*innen in Teil A (76 [97,4%, 95% CI: 91,0–99,7] von 78 in Kohorte 1 und 15 [100,0%, 95% CI: 78,2–100,0] von 15 in Kohorte 2) sowie 31 (100,0%, 95% CI: 88,8–100,0) in Teil B einen HBV-DNA-Wert von weniger als 20 IU/ml auf. Das häufigste unerwünschte Ereignis bis Woche 96 war ein Infekt der oberen Atemwege – bei 14 Teilnehmer*innen (15%) in Teil A und 6 (19%) in Teil B. Zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen kam es bei 20 Teilnehmer*innen in Teil A (22%) und 10 in Teil B (32%); in keinem Fall bestand ein Zusammenhang mit der Behandlung. Es traten keine behandlungsbedingten Todesfälle auf. In Woche 96 betrug die mediane Veränderung der geschätzten $eGFR_{CG}$ 1,0 ml/min (Interquartilenabstand [IQR], -2,8–4,5) in Kohorte 1 und -2,4 ml/min (IQR, -11,4–10,7) in Teil B. Die mittleren Veränderungen der Knochendichte der Wirbelsäule und der Hüfte lagen bei 1,02% (Standardabweichung [SD]: 4,44) bzw. 0,20% (SD: 3,25) in Teil A und -0,25% (SD: 3,91) bzw. 0,28% (SD: 3,25) in Teil B.

Interpretation: Tenofoviralafenamid bietet für Patient*innen mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion und chronischer Hepatitis B bei der Umstellung von Tenofovirdisoproxilfumarat oder anderen Virostatika möglicherweise eine antivirale Wirkung in Verbindung mit einem günstigen Sicherheitsprofil.

H.L.A. Janssen, Department of Gastroenterology and Hepatology, Erasmus Medical Center University Hospital, Rotterdam, Niederlande,
E-Mail: h.janssen@erasmusmc.nl

DOI: 10.1016/s2468-1253(24)00096-7 ■

Steatotische Lebererkrankungen inkl. MASLD

Gastroenterology. 2024;167(2):357–67.e9

Metabolic dysfunction-associated fibrosis 5 (MAF-5) score predicts liver fibrosis risk and outcome in the general population with metabolic dysfunction

van Kleef LA, Francque SM, Prieto-Ortiz JE, Sonneveld MJ, Sanchez-Luque CB, Prieto-Ortiz RG, Kwanten WJ, Vonghia L, Verrijken A, De Block C, Gadi Z, Janssen HLA, de Knegt RJ, Brouwer WP

Der Metabolic Dysfunction-Associated Fibrosis 5 (MAF-5) Score gibt Aufschluss über Risiko und Outcome einer Leberfibrose bei Stoffwechselstörungen in der Allgemeinbevölkerung

Hintergrund und Ziele: Es gibt einen ungedeckten Bedarf an nicht-invasiven Tests zur Verbesserung der Fallfindung und zur Unterstützung der Primärversorger*innen bei der Überweisung von Patient*innen mit hohem Risiko einer Lebererkrankung.
Methoden: Der Metabolic Dysfunction-Associated Fibrosis 5 (MAF-5) Score wurde entwickelt und extern bei insgesamt 21.797 Patient*innen mit Stoffwechselstörungen in populationsbasierten Kohorten (National Health and Nutrition Examination Survey 2017–2020, National Health and Nutrition Examination Survey III und Rotterdam-Studie) sowie in krankenhausbasierten Kohorten (aus Antwerpen und Bogota) validiert. Fibrose war definiert als Lebersteifigkeit ≥ 8,0 kPa. Der MAF-5-Score wurde hinsichtlich der diagnostischen Genauigkeit mit dem Fibrose-4-Index (FIB-4), dem Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Fibrosis Score (NFS), dem LiverRisk-Score und dem Steatosis-Associated Fibrosis Estimator (SAFE) verglichen. MAF-5 wurde extern validiert anhand von Messparametern der Lebersteifigkeit ≥ 8,0 kPa, mittels Scherwellen-Elastografie ≥ 7,5 kPa sowie mittels durch Biopsie gesicherter Steatohepatitis gemäß dem Metavir Score und dem Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network Score, und wurde dann auf seine prognostische Leistungsfähigkeit getestet (Gesamtmortalität).
Ergebnisse: Der MAF-5-Score umfasst die Parameter Bauchumfang, Body-Mass-Index (berechnet als kg/m^2), Diabetes, Aspartat-Aminotransferase sowie die Thrombozytenzahl. Mit diesem Score wurde für 60,9% ein geringes, für 14,1% ein mittleres und für 24,9% ein hohes Fibroserisiko vorhergesagt. Die beobachtete Prävalenz betrug 3,3%, 7,9% bzw. 28,1%. Die Fläche unter der Grenzwertoptimierungskurve war bei MAF-5 (0,81) signifikant höher als bei FIB-4 (0,61). Zudem war MAF-5 dem FIB-4 bei jungen Menschen (negativer prädiktiver Wert [NPV]: 99%; Fläche unter der Kurve [AUC]: 0,86 vs. NPV: 94%; AUC: 0,51) und älteren Erwachsenen (NPV: 94%; AUC: 0,75 vs. NPV: 88%; AUC: 0,55) überlegen. MAF-5 zeigte eine hervorragende Leistung beim Erkennen von Messparametern der Lebersteifigkeit ≥ 12 kPa (AUC: 0,86 Training; AUC: 0,85 Validierung) und eine gute Leistung beim Erkennen von Lebersteifigkeit und von durch Biopsie gesicherter Leberfibrose in den externen Validierungskohorten. Ein MAF-5-Score > 1 war mit einem erhöhten Risiko der Gesamtsterblichkeit

in (un)angepassten Modellen assoziiert (angepasste Hazard-Ratio = 1,59; 95% Konfidenzintervall: 1,47–1,73).

Schlussfolgerungen: Der Metabolic Dysfunction-Associated Fibrosis 5 Score ist ein validiertes, altersunabhängiges, preisgünstiges Tool für Überweisungsentscheidungen, um Personen mit hohem Risiko für Leberfibrose und Gesamtmortalität in Populationen der Primärversorgung unter Anwendung einfacher Variablen zu identifizieren.

W.P. Brouwer, Department of Gastroenterology and Hepatology, Erasmus Medical Center, University Medical Center, Rotterdam, Niederlande, E-Mail: w.p.brouwer@erasmusmc.nl

DOI: 10.1053/j.gastro.2024.03.017

Gastroenterology. 2024;166(6):1156–65.e4

Impact of longitudinal alcohol use patterns on long-term risk of cirrhosis among US veterans with steatotic liver disease

Wong RJ, Yang Z, Cheung R, Singal AK, Do A, Ahmed A, Yeoh A

Auswirkungen eines chronischen Alkoholkonsums auf das langfristige Zirrhoserisiko bei US-Veteran*innen mit steatotischer Lebererkrankung

Hintergrund und Ziele: Zu den Auswirkungen des Alkoholkonsums auf das Risiko einer Krankheitsprogression bei Patient*innen mit steatotischer Lebererkrankung (steatotic liver disease, SLD) liegen widersprüchliche Daten vor. Die Autor*innen hatten sich zum Ziel gesetzt, den Einfluss eines chronischen Alkoholkonsums auf das Zirrhoserisiko bei Veteran*innen mit SLD zu untersuchen.
Methoden: Zwischen Januar 2010 und Dezember 2022 wurden US-Veteran*innen mit SLD identifiziert. Ihr Alkoholkonsum wurde anhand des Scores im Fragebogen „Alcohol Use Disorders Identification Test-Concise“ (AUDIT-C) beurteilt und eingeteilt in „kein Alkohol“ (AUDIT-C = 0), „Alkoholkonsum mit geringem Risiko“ (AUDIT-C 1–2 bei Frauen und 1–3 bei Männern) und „hochriskanter Alkoholkonsum“ (AUDIT-C ≥ 3 bei Frauen und ≥ 4 bei Männern). Die Zirrhose-Inzidenz wurde anhand des Modells der konkurrierenden Risiken nach Nelson-Aalen ermittelt. Mittels angepasster multivariater Regressionsmodelle wurden das mit dem Alkoholkonsum bei Studienbeginn assoziierte Zirrhoserisiko und die Veränderungen des Alkoholkonsums während der Nachbeobachtung errechnet.
Ergebnisse: Es wurden 1.156.189 Veteran*innen mit SLD identifiziert (kein Alkohol: 54,2%; Alkoholkonsum mit geringem Risiko: 34,6%; hochriskanter Alkoholkonsum: 11,2%). Bei den Veteran*innen mit SLD und hochriskantem Alkoholkonsum war die Zirrhose-Inzidenz gegenüber Patient*innen ohne Alkoholkonsum um 43% erhöht. Im Vergleich zu Patient*innen mit hochriskantem Alkoholkonsum, die keine Veränderung ihres Alkoholkonsums berichteten, zeigte sich bei denjenigen, die ihren Alkoholkonsum während des Nachbeobachtungszeitraums reduzierten, ein um 39% gesunkenes Langzeit-Zirrhoserisiko (Hazard-Ratio = 0,61; 95% Konfidenzintervall: 0,45–0,83; p < 0,01).

Schlussfolgerungen: Eine/r von 9 Veteran*innen mit steatotischer Lebererkrankung (steatotic liver disease, SLD) berichtete von gleichzeitigem hochriskantem Alkoholkonsum. Dies erhöht das Zirrhoserisiko um 43% gegenüber der Gruppe, die keinen Alkohol konsumiert. Eine Senkung des Alkoholkonsums verringert jedoch das Zirrhoserisiko; dies spricht dafür, wie wichtig eine möglichst frühe Beurteilung des Alkoholkonsums und eine frühzeitige Intervention bei Patient*innen mit SLD und hochriskantem Alkoholkonsum ist.

R.J. Wong, Division of Gastroenterology and Hepatology, Veterans Affairs Palo Alto Healthcare System, Stanford University School of Medicine, Palo Alto, CA, USA, E-Mail: rwong123@stanford.edu

DOI: 10.1053/j.gastro.2024.02.032

Hepatology. 2024;79(6):1381–92

Development of Fibro-PeN, a clinical prediction model for moderate-to-severe fibrosis in children with non-alcoholic fatty liver disease

Wang A, Blackford AL, Behling C, Wilson LA, Newton KP, Xanthakos SA, Fishbein MH, Vos MB, Mouzaki M, Molleston JP, Jain AK, Hertel P, Harlow Adams K, Schwimmer JB; NASH CRN

Entwicklung des Fibro-PeN als klinisches Vorhersagemodell für mittelschwere bis schwere Fibrose bei Kindern mit metabolische Dysfunktion-assoziierter steatotischer Lebererkrankung

Hintergrund und Ziele: Eine Leberfibrose tritt bei Kindern mit metabolische Dysfunktion-assoziierter steatotischer Lebererkrankung (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD) häufig auf und hat maßgeblichen Einfluss auf das Behandlungsergebnis. Daher werden hochleistungsfähige, nicht-invasive Modelle zur Beurteilung der Fibrose bei Kindern benötigt. Mit dieser Studie sollte die Leistungsfähigkeit bestehender Vorhersagemodelle für Fibrose bei Kindern und Erwachsenen untersucht und eine klinische Vorhersageregel zum Identifizieren von mittelschwerer bis schwerer Fibrose bei Kindern mit MASLD entwickelt werden.
Ansatz und Ergebnisse: Die Autor*innen schlossen Kinder mit durch Biopsie nachgewiesener MASLD innerhalb von 90 Tagen nach der Leberbiopsie in das Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network (NASH CRN) ein und klassifizierte das Fibrosestadium anhand des Scoring-Systems des NASH CRN. Es wurden bestehende Fibrose-Vorhersagemodelle für Kinder und Erwachsene ausgewertet und ein neues Modell für Kinder anhand der LASSO-Regression („least absolute shrinkage and selection operator“) mit Linear- und Spline-Interpolation entwickelt, um zwischen einer mittelschweren bis schweren von keiner bis einer leichtgradigen Fibrose unterscheiden zu können. Das Modell wurde intern mit 10-facher Kreuzvalidierung verifiziert. Es wurden 1055 Kinder mit MASLD untersucht, von denen 26% eine mittelschwere bis schwere Fibrose hatten. Die bestehenden Modelle erwiesen sich als nicht gut geeignet für die Klassifizierung der Fibrose bei Kindern; die Fläche unter der Grenzwertoptimierungskurve (area under the receiver operating curve, AUC) lag im

Bereich von 0,57 bis 0,64. Im neuen Modell hingegen wurde die Fibrose bei pädiatrischer MASLD von 14 häufigen klinischen Variablen abgeleitet und wies eine AUC von 0,79 (95% Konfidenzintervall: 0,77–0,81) auf, mit einer Sensitivität von 72% und einer Spezifität von 76% bei der Identifizierung von mittelschwerer bis schwerer Fibrose.

Schlussfolgerung: Bestehende Vorhersagemodelle für Fibrose sind bei Kindern mit metabolische Dysfunktion-assoziierter steatotischer Lebererkrankung (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD) nur von begrenztem Nutzen. Das neue Fibrose-Vorhersagemodell für die pädiatrische MASLD bietet verbesserte Leistungsmerkmale für die Risikostratifizierung, indem eine mittelschwere bis schwere Fibrose bei Kindern mit MASLD identifiziert werden kann.

J.B. Schwimmer, Department of Pediatrics, University of California at San Diego and Rady Children's Hospital, San Diego, CA, USA, E-Mail: jschwimmer@ucsd.edu

DOI: 10.1097/hep.0000000000000644 ■

N Engl J Med. 2024;391(4):311–9

A phase 2 randomized trial of survodutide in MASH and fibrosis

Sanyal AJ, Bedossa P, Fraessdorf M, Neff GW, Lawitz E, Bugianesi E, Anstee QM, Hussain SA, Newsome PN, Ratziu V, Hosseini-Tabatabaei A, Schattenberg JM, Noureddin M, Alkhouri N, Younes R; 1404-0043 Trial Investigators

Eine randomisierte Phase-II-Studie zu Survodutid bei MASH und Fibrose

Hintergrund: Ein dualer Agonismus des Glucagonrezeptors und des Glucagon-like-Peptid-1(GLP-1)-Rezeptors könnte zur Behandlung einer metabolische Dysfunktion-assoziierten Steatohepatitis (MASH) wirksamer sein als ein alleiniger Agonismus des GLP-1-Rezeptors. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Survodutid (ein dualer Agonist des Glucagonrezeptors und des GLP-1-Rezeptors) bei Personen mit MASH und Leberfibrose sind unklar.
Methoden: In dieser 48-wöchigen Phase-II-Studie wiesen die Autor*innen Erwachsene mit bioptisch bestätigter MASH und Fibrose im Stadium F1 bis F3 nach dem Zufallsprinzip im Verhältnis 1:1:1:1 der Behandlung mit einmal wöchentlichen subkutanen Injektionen von Survodutid in einer Dosierung von 2,4 mg, 4,8 mg oder 6,0 mg oder Placebo zu. Die Studie wurde in 2 Phasen durchgeführt: einer 24-wöchigen Phase mit rascher Dosissteigerung, gefolgt von einer 24-wöchigen Erhaltungsphase. Der primäre Endpunkt war die histologische Verbesserung (Reduzierung) der MASH ohne Verschlechterung der Fibrose. Sekundäre Endpunkte umfassten eine Verringerung des Fettgehalts der Leber um mindestens 30% und eine mittels Biopsie beurteilte Verbesserung (Reduzierung) der Fibrose um mindestens 1 Stadium.
Ergebnisse: Insgesamt erhielten 293 Teilnehmer*innen nach dem Zufallsprinzip mindestens 1 Dosis Survodutid oder Placebo. Eine Verbesserung der MASH ohne Verschlechterung der Fibrose zeigte sich bei 47% der Teilnehmer*innen unter Survodutid in der 2,4-mg-Gruppe, 62% in der 4,8-mg-Gruppe und 43% in der 6,0-mg-Gruppe im Vergleich zu 14% der Teilnehmer*innen in der Placebo-Gruppe ($p < 0,001$ für die quadratische Dosis-Wirkungs-Kurve als das am besten passende Modell). Eine Verringerung des Fettgehalts der Leber um mindestens 30% zeigte sich bei 63% der Teilnehmer*innen unter Survodutid in der 2,4-mg-Gruppe, 67% in der 4,8-mg-Gruppe und 57% in der 6,0-mg-Gruppe im Vergleich zu 14% der Teilnehmer*innen in der Placebo-Gruppe; zu einer Verbesserung der Fibrose um mindestens 1 Stadium kam es bei 34%, 36%, 34% bzw. 22%. Unerwünschte Ereignisse, die unter Survodutid häufiger auftraten als unter Placebo, umfassten Übelkeit (66% vs. 23%), Diarrhö (49% vs. 23%) und Erbrechen (41% vs. 4%); schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei 8% unter Survodutid und bei 7% unter Placebo auf.

Schlussfolgerungen: Survodutid war Placebo bei der Verbesserung der metabolische Dysfunktion-assoziierten Steatohepatitis ohne Verschlechterung der Fibrose überlegen, sodass eine weitere Untersuchung in Phase-III-Studien gerechtfertigt ist.

A.J. Sanyal, Department of Internal Medicine, Division of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, Virginia Commonwealth University, Richmond, VA, USA, E-Mail: arun.sanyal@vcuhealth.org

DOI: 10.1056/nejmoa2401755 ■

N Engl J Med. 2024;391(4):299–310

Tirzepatide for metabolic dysfunction-associated steatohepatitis with liver fibrosis

Loomba R, Hartman ML, Lawitz EJ, Vuppalanchi R, Boursier J, Bugianesi E, Yoneda M, Behling C, Cummings OW, Tang Y, Brouwers B, Robins DA, Nikooie A, Bunck MC, Haupt A, Sanyal AJ; SYNERGY-NASH Investigators

Tirzepatid für metabolische Dysfunktion-assoziierte Steatohepatitis mit Leberfibrose

Hintergrund: Metabolische Dysfunktion-assoziierte Steatohepatitis (MASH) ist eine progrediente Lebererkrankung, die mit Leberkomplikationen und Tod assoziiert ist. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Tirzepatid, einem Agonisten der Rezeptoren des glukoseabhängigen insulinotropen Polypeptids und des Glucagon-like-Peptids-1, bei Patient*innen mit MASH und mittelschwerer bis schwerer Fibrose sind unklar.
Methoden: Die Autor*innen führten eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Phase-II-Dosisfindungsstudie bei Teilnehmer*innen mit bioptisch bestätigter MASH und Fibrose im Stadium F2 oder F3 (mittelschwer oder schwer) durch. Die Teilnehmer*innen wurden randomisiert der einmal wöchentlichen Verabreichung von subkutanem Tirzepatid (5 mg, 10 mg oder 15 mg) oder Placebo für 52 Wochen zugewiesen. Der primäre Endpunkt war die Rückbildung der MASH ohne Verschlechterung der Fibrose nach 52 Wochen. Ein wichtiger sekundärer Endpunkt war eine Verbesserung (Verringerung) um mindestens 1 Fibrosestadium ohne Verschlechterung der MASH.

Ergebnisse: Für 157 der 190 Teilnehmer*innen, die randomisiert worden waren, lagen in Woche 52 Leberbiopsie-Ergebnisse vor, die auswertbar waren; fehlende Werte wurden unter der Annahme imputiert, dass sie dem Muster der Ergebnisse in der Placebo-Gruppe folgen würden. Der Anteil an Teilnehmer*innen, die die Kriterien für eine Rückbildung der MASH ohne Verschlechterung der Fibrose erfüllten, betrug 10% in der Placebo-Gruppe, 44% in der 5-mg-Tirzepatid-Gruppe (Differenz vs. Placebo: 34 Prozentpunkte; 95% Konfidenzintervall [CI]: 17–50), 56% in der 10-mg-Tirzepatid-Gruppe (Differenz: 46 Prozentpunkte; 95% CI: 29–62) und 62% in der 15-mg-Tirzepatid-Gruppe (Differenz: 53 Prozentpunkte; 95% CI: 37–69) ($p < 0,001$ für alle 3 Vergleiche). Der Anteil an Teilnehmer*innen, die eine Verbesserung um mindestens 1 Fibrosestadium ohne Verschlechterung der MASH hatten, betrug 30% in der Placebo-Gruppe, 55% in der 5-mg-Tirzepatid-Gruppe (Differenz vs. Placebo: 25 Prozentpunkte; 95% CI: 5–46), 51% in der 10-mg-Tirzepatid-Gruppe (Differenz: 22 Prozentpunkte; 95% CI: 1–42) und 51% in der 15-mg-Tirzepatid-Gruppe (Differenz: 21 Prozentpunkte; 95% CI: 1–42). Die häufigsten unerwünschten Ereignisse in den Tirzepatid-Gruppen waren gastrointestinale Ereignisse und meist waren sie leicht oder mittelschwer ausgeprägt.

Schlussfolgerungen: In dieser Phase-II-Studie bei Teilnehmer*innen mit metabolische Dysfunktion-assoziierter Steatohepatitis (MASH) und mittelschwerer oder schwerer Fibrose war die Behandlung mit Tirzepatid über 52 Wochen wirksamer als Placebo bei der Rückbildung der MASH ohne Verschlechterung der Fibrose. Größer angelegte und längere Studien werden benötigt, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Tirzepatid zur Behandlung von MASH weiter zu bewerten.

R. Loomba, Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease Research Center, Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine, University of California at San Diego, La Jolla, CA, USA, E-Mail: roloomba@health.ucsd.edu

DOI: 10.1056/nejmoa2401943

EXPERTENMEINUNG

Dr. Dr. Natascha Röhlen

GLP-1-Rezeptor-Koagonisten in der Therapie der MASH

Die metabolische Dysfunktion-assoziierte Steatohepatitis (metabolic dysfunction-associated steatohepatitis, MASH) ist in westlichen Ländern eine der führenden Ursachen der Leberfibrose und Leberzirrhose. Im März 2024 wurde mit Resmetirom, einem Leber-selektiven Schilddrüsenhormonrezeptor-beta(TRH-β)-Agonisten, das erste Medikament zur Therapie von Patient*innen mit MASH und moderater bis fortgeschrittener Fibrose in den USA zugelassen. Die Zulassung durch die europäische Arzneimittelbehörde steht aktuell noch aus, wird jedoch bis Anfang 2025 erwartet.
Neben Resmetirom wurden in den letzten Jahren insbesondere Inkretinmimetika für die Therapie der MASH getestet. Inkretinmimetika sind eine seit Jahren in der Behandlung der Adipositas und des Diabetes mellitus Typ 2 etablierte Substanzklasse, welche die Wirkung der körpereigenen Hormone Glucagon-like Peptide 1 (GLP-1), glukoseabhängiges insulinotropes Peptid (GIP) oder Glucagon nachahmen und zu einer Gewichtsabnahme und gesteigerten Insulinsensitivität führen. Während Newsome et al. bereits 2021 protektive Effekte des GLP-1-Rezeptoranalogons Semaglutid auf die histologisch nachweisbare Inflammation und Hepatozyten-Ballonierung beschrieben haben, untersuchen aktuelle klinische Studien vor allem die Effekte von GLP-1/GIP- und GLP-1/Glucagon-Rezeptor-Koagonisten, die mit einer besonders effektiven Gewichtsabnahme assoziiert sind.
Loomba et al. untersuchten in ihrer Phase-II-Studie die Effekte des GLP-1/GIP-Koagonisten Tirzepatid bei 190 MASH-Patient*innen mit moderater (F2) oder schwerer (F3) Fibrose. In der gleichen Ausgabe des New England Journal of Medicine erschien zudem auch eine Arbeit von Sanyal et al., welche die Wirksamkeit des GLP-1/Glucagon-Rezeptor-Koagonisten Survodutid bei 293 MASH-Patient*innen mit einem Fibrosegrad F1–F3 untersuchte. Sowohl Tirzepatid als auch Survodutid wurden einmal wöchentlich subkutan appliziert und über einen Zeitraum von 1–6 Monaten schrittweise eindosiert. Beide Studien zeigen eine deutliche Reduktion der histologischen MASH-Aktivität ohne Verschlechterung der Fibrose nach 52 beziehungsweise 48 Wochen Therapie im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Auch kam es in beiden Studien zu einem Abfall der Transaminasen und einer Reduktion des MR-grafisch messbaren Leberfettgehalts in der Verum-Gruppe. Die Therapie mit einem GLP-1-Rezeptor-Koagonisten war mit einem tendenziell höheren Anteil an Patient*innen mit histologisch nachweisbarer Fibroseregression assoziiert (Tirzepatid: +21%, Survodutid: +14% im Vergleich zur Placebo-Gruppe). Beide Studien beobachteten unter der jeweiligen Therapie das gehäufte Auftreten von gastrointestinalen Nebenwirkungen wie Übelkeit und Durchfällen. Schwerwiegende Nebenwirkungen traten in beiden Studien jedoch nicht häufiger als unter Placebo-Gabe auf.
Während Unterschiede im Studiendesign (verschiedene Endpunkte, Abweichungen im Fibrosegrad, in der Patientenkohorte und den statistischen Analysen) keinen Vergleich der Effektivität der beiden Substanzen untereinander zulassen, weisen beide Studien auf einen potenziellen Stellenwert von GLP-1-Rezeptor-Koagonisten in der Therapie von adipösen MASH-Patient*innen hin. Unklar bleibt jedoch, ob die beobachteten Effekte auf die histologische MASH-Aktivität direkt durch Tirzepatid beziehungsweise Survodutid vermittelt sind, oder ob sie primär indirekte Effekte der Gewichtsabnahme abbilden. So kam es über die knapp einjährige Therapie mit einem GLP-1-Rezeptor-Koagonisten in beiden Studien zu einer durchschnittlichen Gewichtsabnahme von 10–16%. Im Hinblick auf die Fibrose ist die Studiendauer von 48–52 Wochen wahrscheinlich zu kurz und die Fallzahl zu gering, um die langfristige antifibrotische Wirksamkeit von GLP-1-Rezeptor-Koagonisten einzuschätzen. Sollte ein Therapieeffekt hauptsächlich durch die Gewichtsabnahme vermittelt sein, ist entsprechend der Erfahrungen aus bariatrischen Studien die maximale Fibroseregression nach einer Therapiedauer von > 1 Jahr zu erwarten.
Patient*innen mit MASH-Zirrhose wurden in den beiden Studien ausgeschlossen. Loomba et al. publizierten 2023 jedoch eine Phase-II-Studie, die den GLP-1-Agonisten Semaglutid als sicher in der Therapie der kompensierten

MASH-Zirrhose einstuft. Die bereits geplanten Phase-III-Studien mit Zirrhosepatient*innen sowie Langzeitdaten sind dringend notwendig, um neben der kurzfristigen Wirkung auf die MASH-Inflammation und die Fibrose auch den Effekt der GLP-1-Rezeptor-Koagonisten auf klinische Endpunkte wie Dekompensationsereignisse und die HCC-Inzidenz beurteilen zu können. ■

Hepatology. 2024;80(1):173–85

Artificial intelligence scoring of liver biopsies in a phase 2 trial of semaglutide in non-alcoholic steatohepatitis

Ratziu V, Francque S, Behling CA, Cejvanovic V, Cortez-Pinto H, Iyer JS, Krarup N, Le Q, Sejling AS, Tiniakos D, Harrison SA

Scoring von Leberbiopsien mit künstlicher Intelligenz in einer Phase-II-Studie zu Semaglutid bei metabolische Dysfunktion-assoziierter Steatohepatitis

Hintergrund und Ziele: Die auf künstlicher Intelligenz (KI) basierte digitale Pathologie bietet das Potenzial, histologische Befunde reproduzierbar zu quantifizieren. In dieser Analyse wird die Auswertung histologischer Merkmale von metabolische Dysfunktion-assoziierter Steatohepatitis (MASH) durch Patholog*innen mit der eines Pathologiemodells mit maschinellem Lernen (ML) verglichen.
Ansatz und Ergebnisse: Diese Post-hoc-Auswertung umfasste Daten einer Untergruppe von Patient*innen (n = 251) mit bioptisch bestätigter MASH und einem Fibrosestadium F1–F3 aus einer 72-wöchigen randomisierten placebokontrollierten Studie zu einmal täglichem subkutanem Semaglutid in einer Dosierung von 0,1 mg, 0,2 mg oder 0,4 mg. Biopsien zu Studienbeginn und in Woche 72 wurden von 2 Patholog*innen beurteilt. Digitale Abbilder von Biopsieschnitten wurden mithilfe von MASH-ML-Modellen von PathAI ausgewertet, um Veränderungen im Hinblick auf Fibrose, Steatose, Entzündung und Ballonierung der Hepatozyten unter Verwendung kategorialer Beurteilungen und fortlaufender Scores zu quantifizieren. In den von Patholog*innen und in den von ML stammenden kategorialen Beurteilungen wurde ermittelt, dass ein signifikant größerer Anteil an Patient*innen den primären Endpunkt der Rückbildung der MASH ohne Verschlechterung der Fibrose unter Semaglutid 0,4 mg erreichten als unter Placebo (Patholog*innen 58,5% vs. 22,0%, p < 0,0001; ML 36,9% vs. 11,9%, p = 0,0015). Mit beiden Methoden wurde ein höherer, aber nicht signifikanter Anteil an Patient*innen unter Semaglutid 0,4 mg versus Placebo ermittelt, die den sekundären Endpunkt der Verbesserung der Leberfibrose ohne Verschlechterung der MASH erreichten. Mit den fortlaufenden Scores des ML wurde ein signifikantes behandlungsbedingtes Ansprechen bei histologischen Merkmalen ermittelt, einschließlich einer quantitativen Reduzierung der Fibrose unter Semaglutid 0,4 mg versus Placebo (p = 0,0099), die mit der kategorialen Beurteilung durch Patholog*innen oder ML nicht ermittelt werden konnte.

Schlussfolgerungen: Kategoriale Beurteilungen auf Basis des maschinellen Lernens (ML) reproduzierten die von Patholog*innen ermittelten Ergebnisse der histologischen Verbesserung unter Semaglutid für Steatose und Krankheitsaktivität. ML-basierte fortlaufende Scores zeigten einen antifibrotischen Effekt auf, der mit herkömmlicher Histopathologie nicht gemessen werden konnte.

S.A. Harrison, Pinnacle Clinical Research, San Antonio, TX, USA, E-Mail: stephenharrison87@gmail.com

DOI: 10.1097/hep.0000000000000723 ■

Gut. 2024;73(8):1343–9

MASH Resolution Index: Development and validation of a non-invasive score to detect histological resolution of MASH

Loomba R, Amangurbanova M, Bettencourt R, Madamba E, Siddiqi H, Richards L, Behling C, Sirlin CB, Gottwald MD, Feng S, Margalit M, Huang DQ

MASH Resolution Index: Entwicklung und Validierung eines nicht-invasiven Scores zum Nachweis der histologischen Rückbildung der MASH

Hintergrund: Dynamische Veränderungen in nicht-invasiven Tests, wie Tests auf Veränderungen der Alanin-Aminotransferase (ALT) und der Protonendichte-Fettfraktion in der Magnetresonanztomografie (magnetic resonance imaging-derived proton density fat fraction, MRI-PDFF), können hilfreich sein, um die Rückbildung einer metabolische Dysfunktion-assoziierten Steatohepatitis (MASH) nachzuweisen. Allerdings kann eine Kombination nicht-invasiver Tests genauer sein als einer der Tests allein. Die Autor*innen entwickelten einen neuartigen nicht-invasiven Score, den MASH Resolution Index, um die histologische Rückbildung der MASH nachzuweisen.
Methoden: Diese Studie schloss eine Ableitungskohorte mit 95 gut charakterisierten erwachsenen Teilnehmer*innen (67% weiblich) und bioptisch bestätigter MASH ein, bei denen gleichzeitige Laboruntersuchungen, MRI-PDFF und eine Leberbiopsie zu 2 Zeitpunkten durchgeführt wurden. Die primäre Zielsetzung war die Entwicklung eines nicht-invasiven Scores zum Nachweis der Rückbildung der MASH ohne Verschlechterung der Fibrose. Das prädiktivste logistische Regressionsmodell wurde basierend auf der höchsten Fläche unter der Grenzwert-optimierungskurve (area under the receiver operating curve, AUC) und dem niedrigsten Akaike-Informationskriterium und Bayes'schen Informationskriterium ausgewählt. Dann wurde das Modell extern in einer anderen Kohorte mit 163 Teilnehmer*innen mit MASH aus einer klinischen Studie validiert.
Ergebnisse: In der Ableitungskohorte betrug das mediane (Interquartilenabstand [IQR]) Alter 55 (IQR: 45–62) Jahre und der mediane Body-Mass-Index 32,0 (IQR: 30–37) kg/m^2. Das genaueste Modell (MASH Resolution Index) umfasste MRI-PDFF, ALT und Aspartat-Aminotransferase. Der Index hatte eine AUC von 0,81 (95% Konfidenzintervall [CI]: 0,69–0,93) für den Nachweis der MASH-Rückbildung in der Ableitungskohorte. Der Score war in einer externen Validierungskohorte gut kalibriert und zeigte eine robuste Leistung (AUC: 0,83, 95% CI: 0,76–0,91); er schnitt besser ab als die Tests zu Veränderungen der ALT und der MRI-PDFF.

Schlussfolgerung: Um die Rückbildung der metabolische Dysfunktion-assoziierten Steatohepatitis (MASH) nicht-invasiv nachzuweisen, kann der MASH Resolution Index ein nützlicher Score sein.

R. Loomba, Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease Research Center, Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine, University of California at San Diego, La Jolla, CA, USA, E-Mail: roloomba@health.ucsd.edu

und

D.Q. Huang, Department of Medicine, Yong Loo Lin School of Medicine, National University of Singapore, Singapur, Singapur, E-Mail: daniel_huang@nus.edu.sg

DOI: 10.1136/gutjnl-2023-331401

AIH/PBC/PSC

JHEP Rep. 2024;6(7):101088

Diagnostic criteria and long-term outcomes in AIH-PBC variant syndrome under combination therapy

Stoelinga AEC, Biewenga M, Drenth JPH, Verhelst X, van der Meer AJP, de Boer YS, Bouma G, de Vries ES, Verdonk RC, van der Berg AP, Brouwer JT, Vanwolleghem T, Lammers W, Beuers U, Sarasqueta AF, Verheij J, Roskams T, Crobach S, Tushuizen ME, van Hoek B; Dutch Autoimmune Hepatitis Study Group

Diagnostische Kriterien und Langzeitergebnisse bei AIH-PBC-Variantensyndrom unter Kombinationstherapie

Hintergrund und Ziele: Autoimmunhepatitis (AIH) und primär biliäre Cholangitis (PBC) können bei AIH-PBC koexistieren, sodass eine kombinierte Behandlung mit Immunsuppression und Ursodesoxycholsäure (UDCA) erforderlich ist. Um diese Patient*innen zu ermitteln, werden häufig die Paris-Kriterien angewendet; allerdings ist nicht bekannt, welches die optimalen Diagnosekriterien sind. Ziel der Autor*innen war es, die Anwendung und klinische Relevanz der Paris- und der Zhang-Kriterien zu untersuchen.
Methoden: 83 Patient*innen mit klinischem Verdacht auf AIH-PBC, die mit der Kombinationstherapie behandelt wurden, wurden eingeschlossen. Es wurde eine erneute histologische Beurteilung durchgeführt. Merkmale und Langzeitergebnisse wurden retrospektiv mit Patient*innen mit AIH und PBC verglichen.
Ergebnisse: 17 Patient*innen (24%), die mit der Kombinationstherapie behandelt wurden, erfüllten die Paris-Kriterien. 52 Patient*innen (70%) erfüllten die Zhang-Kriterien. Bei Patient*innen, die die Paris- und die Zhang-Kriterien erfüllten, zeigten sich histologisch häufiger Entzündungen und Fibrose als bei Patient*innen, die nur die Zhang-Kriterien erfüllten. Das 10-Jahres-lebertransplantations(LTX)-freie Überleben betrug 87,3% (95% Konfidenzintervall [CI]: 78,9–95,7%) bei Patient*innen mit AIH-PBC. Dies unterschied sich nicht bei Patient*innen innerhalb oder außerhalb der Paris- oder der Zhang-Kriterien (p = 0,46 bzw. p = 0,40) oder der AIH-Kohorte (p = 0,086). Das LTX-freie Überleben war bei Patient*innen mit PBC und schwerer Leberentzündung, die keine Immunsuppression erhielten, signifikant geringer als bei denen mit AIH-PBC (65%; 95% CI: 52,2–77,8% vs. 87%; 95% CI: 83,2–90,8%; Hazard-Ratio = 0,52; p = 0,043).

Schlussfolgerungen: In dieser Studie wurden Patient*innen mit Autoimmunhepatitis und primär biliärer Cholangitis (AIH-PBC), die die Paris- oder die Zhang-Kriterien nicht erfüllten, häufig als Patient*innen mit AIH-PBC bezeichnet. Sie wurden erfolgreich mit einer Kombinationstherapie behandelt und zeigten ähnliche Therapieergebnisse. Das lebertransplantationsfreie Überleben war bei Patient*innen mit PBC und Leberentzündung schlechter als bei jenen, die wie bei einer AIH-PBC behandelt wurden. Von einer Kombinationstherapie könnten mehr Patient*innen profitieren.

B. van Hoek, Department of Gastroenterology and Hepatology, Leiden University Medical Center, Leiden, Niederlande, E-Mail: b.van_hoek@lumc.nl

DOI: 10.1016/j.jhepr.2024.101088

J Hepatol. 2024;81(2):227–37

Treatment response and clinical event-free survival in autoimmune hepatitis: A Canadian multicentre cohort study

Plagiannakos CG, Hirschfield GM, Lytvyak E, Roberts SB, Ismail M, Gulamhusein AF, Selzner N, Qumosani KM, Worobetz L, Hercun J, Vincent C, Flemming JA, Swain MG, Cheung A, Chen T, Grbic D, Peltekain K, Mason AL, Montano-Loza AJ, Hansen BE; Canadian Network for Autoimmune Liver Disease (CaNAL)

Ansprechen auf die Behandlung und klinisch ereignisfreies Überleben bei Autoimmunhepatitis: eine kanadische multizentrische Kohortenstudie

Hintergrund und Ziele: Die Behandlungserfolge für Menschen mit Autoimmunhepatitis (AIH) sind begrenzt, da es an spezifischen Therapien mangelt und nur wenige gut validierte Prognoseinstrumente und Endpunkte für klinische Studien existieren. Das Autorenteam beabsichtigte, Prädiktoren für das Behandlungsergebnis bei Menschen mit AIH zu ermitteln.
Methoden: Die Autor*innen untersuchten den klinischen Verlauf von Menschen mit AIH in 11 kanadischen Studienzentren. Biochemische Veränderungen wurden mittels eines linearen gemischten Modells und logistischer Regression analysiert. Das Behandlungsergebnis wurde mithilfe der zeitabhängigen multivariaten Cox-Regressionsanalyse und einer Meilenstein-Analyse dynamisch modelliert.
Ergebnisse: Bei 691 Patient*innen (medianes Alter: 49 Jahre, 75,4% weiblich) mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 6 Jahren (25.–75. Perzentil: 2,5–11) traten 118 klinische Ereignisse auf. Die Alanin-Aminotransferase (ALT) normalisierte sich bis zum Monat 12 bei 63,8% der Patient*innen in der Kohorte. Ein höheres Alter bei Diagnosestellung (Odds-Ratio [OR] = 1,19; 95% Konfidenzintervall [CI]: 1,06–1,35) und weibliches Geschlecht (OR = 1,94; 95% CI: 1,18–3,19) waren mit einer ALT-Normalisierung nach 6 Monaten assoziiert, während eine bei Studienbeginn bestehende Zirrhose mit

einer geringeren Wahrscheinlichkeit einer Normalisierung nach 12 Monaten assoziiert war (OR = 0,52; 95% CI: 0,33–0,82). Die Ausgangswerte von Gesamtbilirubin, Aminotransferasen und Immunglobulin G (IgG) sowie die Prednison-Initialdosis hatten keine prädiktive Aussagekraft hinsichtlich der durchschnittlichen ALT-Senkung. Das Risiko klinischer Ereignisse war erhöht, wenn die Patient*innen bei Studienbeginn ein höheres Alter (Hazard-Ratio [HR] = 1,25; 95% CI: 1,12–1,40), eine Zirrhose zum Zeitpunkt der Diagnose (HR = 3,67; 95% CI: 2,48–5,43) und ein erhöhtes Gesamtbilirubin (HR = 1,36; 95% CI: 1,17–1,58) aufwiesen. Längerfristig erhöhte Werte von ALT (HR = 1,07; 95% CI: 1,00–1,13) und Aspartat-Aminotransferase (HR = 1,13; 95% CI: 1,06–1,21), aber nicht von IgG (HR = 1,01; 95% CI: 0,95–1,07), waren mit einem höheren Risiko klinischer Ereignisse verbunden. Eine höhere ALT nach 6 Monaten war mit schlechteren Ergebnissen beim klinisch ereignisfreien Überleben verbunden.

Schlussfolgerung: Bei Menschen mit einer Autoimmunhepatitis sind anhaltend erhöhte Aminotransferase-Werte mit schlechteren Langzeitergebnissen assoziiert, Immunglobulin-G-Werte jedoch nicht. Das biochemische Ansprechen und das Langzeitüberleben hängen nicht mit der Initialdosis von Prednison zusammen.

G.M. Hirschfield, Toronto Centre for Liver Disease, Division of Gastroenterology and Hepatology, University of Toronto, Toronto, ON, Kanada, E-Mail: gideon.hirschfield@uhn.ca

DOI: 10.1016/j.jhep.2024.03.021 ■

Hepatology. 2024;80(3):527–35

Autoimmune diseases in primary sclerosing cholangitis and their first-degree relatives

Lundberg Båve A, von Seth E, Ingre M, Nordenvall C, Bergquist A

Autoimmunerkrankungen bei Patient*innen mit primär sklerosierender Cholangitis und deren Verwandten ersten Grades

Hintergrund und Ziele: Die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) ist mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) verbunden. Es gibt jedoch nur eine begrenzte Überschneidung zwischen den Genen für ein CED- und PSC-Risiko, aber eine stärkere Assoziation zwischen PSC und anderen Autoimmunerkrankungen. Die Autor*innen beabsichtigten, die Koexistenz und das familiäre Risiko von Autoimmunerkrankungen bei PSC sowie den Einfluss begleitend auftretender Autoimmunerkrankungen auf schwerwiegende Ergebnisse zu bewerten.
Ansatz und Ergebnisse: In einer gematchten Kohortenstudie wurden 1378 Personen mit PSC und 13.549 Vergleichspersonen aus der Allgemeinbevölkerung sowie deren Verwandte ersten Grades beurteilt. Die Daten zu Diagnosen und Ergebnissen (Lebertransplantation, hepatobiliäre Krebserkrankungen und leberbedingte Todesfälle) wurden nationalen Registern entnommen. Die Odds-Ratio (OR) der Autoimmunerkrankung wurde mittels logistischer Regression geschätzt. Anhand des Regressionsmodells von Fine and Gray zu konkurrierenden Risiken wurden die Hazard-Ratios (HRs) für schwerwiegende Ergebnisse geschätzt. Die Prävalenz von Autoimmunerkrankungen (ausgenommen CED und Autoimmunhepatitis [AIH]) betrug 18% bei PSC-Patient*innen und 11% in der Kontrollgruppe (OR = 1,77; 95% CI: 1,53–2,05). Die höchsten Raten wurden für Zöliakie (OR = 4,36; 95% CI: 2,44–7,49), Sarkoidose (OR = 2,74; 95% CI: 1,29–5,33), Diabetes Typ 1 (OR = 2,91; 95% CI: 2,05–4,05) und Autoimmunerkrankungen der Haut (OR = 2,15; 95% CI: 1,52–2,96) festgestellt. Bei Verwandten ersten Grades von Personen mit PSC war die Wahrscheinlichkeit, an einer CED, an AIH und an irgendeine Autoimmunerkrankung zu erkranken, höher als bei Verwandten der Vergleichspersonen (OR = 3,25; 95% CI: 2,68–3,91; OR = 5,94; 95% CI: 2,82–12,02; OR = 1,34; 95% CI: 1,19–1,50). Eine Autoimmun-Komorbidität war bei PSC nicht mit schlechteren Ergebnissen verbunden (HR = 0,96; 95% CI: 0,71–1,28).

Schlussfolgerungen: Menschen mit primär sklerosierender Cholangitis und deren Verwandte ersten Grades tragen ein höheres Risiko für Autoimmunerkrankungen als gematchte Vergleichspersonen. Dieses Ergebnis validiert vorhandene Erkenntnisse zur Genetik nun auf phänotypischer Ebene. Begleitende Autoimmunerkrankungen hatten keinen Effekt hinsichtlich schwerwiegender Ergebnisse.

A. Lundberg Båve, Department of Medicine, Karolinska Institutet, Huddinge, Stockholm, Schweden, E-Mail: aiva.lundberg.bave@ki.se

DOI: 10.1097/hep.0000000000000823 ■

Hepatology. 2024;80(1):27–37

Seladelpar treatment reduces IL-31 and pruritus in patients with primary biliary cholangitis

Kremer AE, Mayo MJ, Hirschfield GM, Levy C, Bowlus CL, Jones DE, Johnson JD, McWherter CA, Choi YJ

Eine Behandlung mit Seladelpar reduziert IL-31 und Pruritus bei Patient*innen mit primärer biliärer Cholangitis

Hintergrund und Ziele: Juckreiz stellt für viele Menschen, die an primär biliärer Cholangitis (PBC) leiden, eine starke Belastung dar. In Studien mit Seladelpar, einem selektiven Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptor (PPAR)-δ-Agonisten, kam es bei Patient*innen mit PBC zu einer signifikanten Verbesserung des Juckreizes und einer Verringerung des Gallensäuren-Serumspiegels. Das Zytokin Interleukin-31 (IL-31) vermittelt bekanntermaßen Juckreiz, sodass eine Blockierung des IL-31-Signals Linderung bei juckenden Hauterkrankungen verschafft. In dieser Studie wurde der Zusammenhang zwischen der juckreizstillenden Wirkung von Seladelpar und den IL-31- und Gallensäure-Spiegeln bei Patient*innen mit PBC untersucht.
Ansatz und Ergebnisse: Es wurden die IL-31-Spiegel in Serumproben aus der ENHANCE-Studie bestimmt, die von Patient*innen mit PBC stammten, welche 3 Monate lang täglich oral Placebo (n = 55), Seladelpar 5 mg (n = 53) oder 10 mg (n = 53) erhielten, sowie von gesunden Freiwilligen (n = 55). Die IL-31-Spiegel wurden anhand einer numerischen Bewertungsskala (numerical rating scale, NRS, 0–10) mit dem Juckreiz sowie mit den Gallensäure-Spiegeln verglichen. Die IL-31-Ausgangs-

werte korrelierten stark mit dem NRS-Wert für Pruritus (r = 0,54, p < 0,0001) sowie mit Werten der Gesamt-Gallensäuren (r = 0,54, p < 0,0001) und der konjugierten Gallensäuren (bis zu 0,64, p < 0,0001). Es wurde ein Rückgang von IL-31 unter Seladelpar 5 mg (-30%, p = 0,0003) und 10 mg (-52%, p < 0,0001) gegenüber Placebo (+31%) beobachtet. Patient*innen mit einer klinisch relevanten Verbesserung des Juckreizes (NRS ≥ 2-facher Rückgang) hatten eine stärkere dosisabhängige Verringerung von IL-31 gezeigt als solche, bei denen sich der Juckreiz nicht verbesserte (NRS < 2-facher Rückgang). In der Gruppe mit Seladelpar 10 mg war eine starke Korrelation zwischen den Veränderungen der IL-31-Spiegel und dem Spiegel der Gesamt-Gallensäuren (r = 0,63, p < 0,0001) zu beobachten.

Schlussfolgerungen: Seladelpar senkte bei Patient*innen mit primär biliärer Cholangitis die Serumspiegel von Interleukin-31 (IL-31) und Gallensäuren. Die Senkung der IL-31- und der Gallensäure-Spiegel korrelierte eng miteinander sowie mit der Verbesserung des Juckreizes. Dies deutet auf einen Mechanismus hin, mit dem sich die juckreizstillende Wirkung von Seladelpar erklären lässt.

A.E. Kremer, Department of Gastroenterology and Hepatology, University Hospital Zürich, Zürich, Schweiz, E-Mail: andreas.kremer@usz.ch

oder

Y.-J. Choi, CymaBay Therapeutics, Inc., Fremont, CA, USA, E-Mail: ychoi@cymabay.com

DOI: 10.1097/hep.0000000000000728 ■

Zirrhose

Clin Gastroenterol Hepatol. 2024;22(6):1255–64.e18

Glucagon-like peptide-1 receptor agonist use in patients with liver cirrhosis and type 2 diabetes

Yen FS, Hou MC, CWei JCC, Shih YH, Hsu CY, Hsu CC, Hwu CM

Anwendung von Glucagon-like-Peptid-1-Rezeptor-Agonisten bei Patient*innen mit Leberzirrhose und Typ-2-Diabetes

Hintergrund und Ziele: Leberzirrhose ist häufig mit einem Typ-2-Diabetes (T2D) assoziiert, aber zur Behandlung von T2D bei Patient*innen mit Zirrhose wird nur wenig geforscht. Die Autor*innen untersuchten die Langzeitergebnisse der Behandlung mit Glucagon-like-Peptid-1-Rezeptor-Agonisten (GLP-1RAs) bei Patient*innen mit T2D und Zirrhose.
Methoden: Das Autorenteam wählte mittels Propensity-Score-Matching aus der National Health Insurance Research Database von Taiwan 467 paarweise gematchte Patient*innen aus, die vom 1. Januar 2008 bis zum 31. Dezember 2019 GLP-1RAs anwendeten bzw. nicht anwendeten. Zum Vergleich der Ergebnisse zwischen Patient*innen, die GLP-1RAs anwendeten und solchen, die dies nicht taten, wurde eine multivariate Cox-Regressionsanalyse (proportionales Hazard-Modell) verwendet.
Ergebnisse: Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug bei Patient*innen mit GLP-1RA-Anwendung 3,28 Jahre und bei solchen ohne GLP-1RA-Anwendung 3,06 Jahre. Die Mortalitätsrate war bei Patient*innen unter GLP-1RAs 27,46 pro 1000 Personenjahre bzw. 55,90 bei solchen, die keine GLP-1RAs anwendeten. Die Modelle zur multivariaten Cox-Regressionsanalyse zeigten, dass Patient*innen unter GLP-1RAs ein geringeres Risiko für Mortalität (angepasste Hazard-Ratio [aHR] = 0,47; 95% Konfidenzintervall [CI]: 0,32–0,69), kardiovaskuläre Ereignisse (aHR = 0,6; 95% CI: 0,41–0,87), dekompensierte Zirrhose (aHR = 0,7; 95% CI: 0,49–0,99), hepatische Enzephalopathie (aHR = 0,59; 95% CI: 0,36–0,97) und Leberversagen (aHR = 0,54; 95% CI: 0,34–0,85) hatten als Patient*innen, die keine GLP-1RAs anwendeten. Eine längere kumulative Dauer der Einnahme von GLP-1RAs war mit einem geringeren Risiko für diese Ergebnisse verbunden als die Nichtanwendung von GLP-1RAs.

Schlussfolgerungen: Diese populationsbasierte Kohortenstudie zeigte, dass Patient*innen mit Typ-2-Diabetes und kompensierter Leberzirrhose unter Glucagon-like-Peptid-1-Rezeptor-Agonisten ein deutlich geringeres Risiko für Tod, kardiovaskuläre Ereignisse, dekompensierte Zirrhose, hepatische Enzephalopathie und Leberversagen aufwiesen. Weitere Studien sind erforderlich, um diese Ergebnisse zu bestätigen.

C.-C. Hsu, Institute of Population Health Sciences, National Health Research Institutes, Zhunan, Miaoli County, Taiwan, E-Mail: cch@nhri.edu.tw

oder

C.-M. Hwu, Institute of Clinical Medicine, School of Medicine, National Yang-Ming Chiao Tung University, Taipei, Taiwan, E-Mail: chhwu@vghtpe.gov

DOI: 10.1016/j.cgh.2023.06.004 ■

J Hepatol. 2024;81(3):441–50

Prospective validation of the EASL management algorithm for acute kidney injury in cirrhosis

Ma AT, Solé C, Juanola A, Escudé L, Napoleone L, Avitabile E, Pérez-Guasch M, Carol M, Pompili E, Gratacós-Ginés J, Soria A, Rubio AB, Cervera M, Moreta MJ, Morales-Ruiz M, Solà E, Poch E, Fabrellas N, Graupera I, Pose E, Ginès P

Prospektive Validierung des EASL-Algorithmus für das Management des akuten Nierenversagens bei Zirrhose

Hintergrund und Ziele: Das Management eines akuten Nierenversagens (acute kidney injury, AKI) bei Zirrhose ist schwierig. In den Leitlinien der European Association for the Study of the Liver (EASL) wurde ein Algorithmus für das Management der AKI vorgeschlagen, der jedoch bisher nie validiert wurde. Ziel der Autor*innen war es, diesen Algorithmus in der klinischen Praxis zu evaluieren.
Methoden: Es wurde eine prospektive Kohortenstudie bei nacheinander hospitalisierten Patient*innen mit Zirrhose und AKI durchgeführt. Der EASL-Algorithmus umfasst die Identifizierung/Behandlung auslösender Faktoren, eine 2-tägige Albumininfusion bei Patient*innen mit AKI im Stadium ≥ 1B und die Behandlung mit

Terlipressin bei Patient*innen mit hepatorenalem Syndrom (HRS-AKI). Der primäre Endpunkt war das Ansprechen auf die Behandlung und umfasste das komplette und das partielle Ansprechen. Sekundäre Endpunkte waren das Überleben und mit der Terlipressin-Therapie assoziierte unerwünschte Ereignisse.
Ergebnisse: Einbezogen wurden insgesamt 202 AKI-Episoden bei 139 Patient*innen. Das Behandlungsansprechen insgesamt betrug 80%, während eine Nierenersatztherapie bei nur 8% erforderlich war. Ein Ansprechen auf die Infusion von Albumin wurde bei einem Drittel der AKI-Episoden erreicht. Von den Patient*innen, die nicht auf Albumin ansprachen, erfüllten die meisten (74%) die Diagnosekriterien für HRS-AKI nicht, wobei akute Tubulusnekrose (ATN) als häufigster Phänotyp vorkam. Die Ansprechrate bei Patient*innen, die die Kriterien für HRS-AKI nicht erfüllten, betrug 70%. Nur 30 Patient*innen erfüllten die Diagnosekriterien für HRS-AKI, und deren Ansprechrate in Bezug auf Terlipressin betrug 61%. Die mediane Zeit von der Diagnosestellung der AKI bis zum Beginn der Behandlung mit Terlipressin betrug nur 2,5 Tage. Während mittels Neutrophilen-Gelatinase-assoziiertem Lipocalin (NGAL) im Urin eine ATN von anderen Phänotypen unterschieden werden konnte (Fläche unter der Grenzwertoptimierungskurve [area under the receiver operating characteristics, AUROC]: 0,78), war NGAL im Urin jedoch kein Prädiktor für das Therapieansprechen bei HRS-AKI. Das 90-Tages-transplantationsfreie Überleben war negativ mit Model for End-stage Liver Disease (MELD)-Na, ATN und HRS-AKI sowie NGAL im Urin assoziiert. Drei mit Terlipressin behandelte Patient*innen entwickelten ein Lungenödem.

Schlussfolgerungen: Die Anwendung des Algorithmus der European Association for the Study of the Liver (EASL) für das Management des akuten Nierenversagens ist mit sehr guten Ansprechraten assoziiert und verzögert den Beginn der Terlipressin-Therapie nicht signifikant.

P. Ginès, Liver Unit, Hospital Clinic Barcelona, Barcelona, Spanien, E-Mail: pgines@clinic.cat

DOI: 10.1016/j.jhep.2024.03.006

Hepatology. 2024;80(2):376–88

Tranexamic acid in upper gastrointestinal bleed in patients with cirrhosis: A randomized controlled trial

Kumar M, Venishetty S, Jindal A, Bihari C, Maiwall R, Vijayaraghavan R, Saggere Muralikrishna S, Arora V, Kumar G, Sarin SK

Tranexamsäure bei oberer gastrointestinaler Blutung bei Patient*innen mit Zirrhose: eine randomisierte kontrollierte Studie

Hintergrund und Ziele: Patient*innen mit Child-Turcotte-Pugh-Zirrhose der Klasse B und C mit oberer gastrointestinaler Blutung (OGIB) haben eine systemische sowie (in der Schleimhaut des Ösophagus und Magens) lokalisierte Fibrinolyse. In dieser Studie sollten die Wirksamkeit und Sicherheit von Tranexamsäure bei der Behandlung der akuten OGIB bei Patient*innen mit Zirrhose untersucht werden.

Ansatz und Ergebnisse: Insgesamt 600 Patient*innen mit fortgeschrittener Leberzirrhose (Child-Turcotte-Pugh-Klasse B oder C), die eine OGIB hatten, wurden nach dem Zufallsprinzip entweder der Tranexamsäure-Gruppe (n = 300) oder der Placebo-Gruppe (n = 300) zugewiesen. Der primäre Zielparameter war der Anteil an Patient*innen, bei denen es nach 5 Tagen zu einem Therapieversagen kam. Bei 19 von 300 (6,3%) Patient*innen in der Tranexamsäure-Gruppe und 40 von 300 (13,3%) Patient*innen in der Placebo-Gruppe (p = 0,006) konnte die Blutung bis Tag 5 nicht gestillt werden. Bei 11 von 222 (4,9%) Patient*innen in der Tranexamsäure-Gruppe und 27 von 225 (12,0%) Patient*innen in der Placebo-Gruppe (p = 0,005) wurde die Stelle der endoskopischen Varizenligatur (EVL) als Ursache für das Versagen der Blutstillung bis Tag 5 bei Patient*innen mit erstmaliger EVL des Ösophagus (ausgenommen Patient*innen mit einem früheren Post-EVL-Ulkus als Blutungsquelle) gesehen. Die 5-Tages- und 6-Wochen-Mortalität war allerdings in der Tranexamsäure-Gruppe und der Placebo-Gruppe ähnlich.

Schlussfolgerungen: Tranexamsäure verhindert eine Blutung aus der Stelle der endoskopischen Varizenligatur und reduziert so signifikant das Versagen der Blutstillung bis Tag 5 und das Versagen, eine erneute Blutung nach Tag 5 bis 6 Wochen bei Patient*innen mit fortgeschrittener Leberzirrhose (Child-Turcotte-Pugh-Klasse B oder C), die eine obere gastrointestinale Blutung hatten, zu verhindern.

M. Kumar, Department of Hepatology and Liver Transplantation, Institute of Liver & Biliary Sciences, Neu Delhi, Indien, E-Mail: manojkumardm@gmail.com oder mksharma@ilbs.in

DOI: 10.1097/hep.0000000000000817

EXPERTENMEINUNG

PD Dr. Michael Schultheiß

Sollte die Tranexamsäure im therapeutischen Algorithmus bei Varizenblutung Einzug finden?

Patient*innen mit Leberzirrhose sind in besonderem Maße von gastrointestinalen Blutungen betroffen. Obwohl in der Fachinformation zur Tranexamsäure-Injektionslösung „gastrointestinale Blutungen“ als mögliches Anwendungsgebiet genannt werden, ist die Datenlage aber bei Patient*innen mit Leberzirrhose schlecht. Deshalb ist die vorliegende Studie von Kumar et al. eine wichtige wissenschaftliche Ergänzung zur Anwendung von Tranexamsäure bei Patient*innen mit oberer gastrointestinaler Blutung und Leberzirrhose im Stadium Child-Pugh B und C.
Das Studienergebnis ist erfreulich, möglicherweise aber auch erwartet: In der Interventionsgruppe mit Tranexamsäure konnte eine höhere und statistisch signifikante Blutungskontrolle zu Tag 5 (6,3% vs. 13,3%; p = 0,006) und nach 5 Tagen (12% vs. 21,3%; p = 0,002) erreicht werden. Ein besonderer Schwerpunkt der Studie lag auf Varizenblutungen, da diese in beiden Gruppen in > 85%

der Fälle ursächlich für die oberen gastrointestinalen Blutungen waren. Bei Nachblutungen aus ösophagealen Ligaturulcera profitierten die Patient*innen ebenso von der Anwendung der Tranexamsäure zu Tag 5 (4,9% vs. 12%; p = 0,005) und nach Tag 5 (8,5% vs. 16,4%; p = 0,007). Ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil konnte durch den Einsatz der Tranexamsäure aber im bis 6-wöchigen Verlauf nicht erreicht werden.
Trotz der hohen Relevanz für den klinischen Alltag hat die Studie unübersehbare Schwächen. So ist zwar nachvollziehbar, dass auch in Indien die Leberzirrhose häufiger Männer betrifft – ein Geschlechterverhältnis von fast 9:1 ist aber erstaunlich. Der präemptive transjuguläre intrahepatische portosystemische Shunt (TIPS) findet – obwohl gerade in der hier untersuchten Patientenkohorte mit Varizenblutungen durch die Baveno-Leitlinie empfohlen – kaum Anwendung (1,6% und 1,3%). Interessant wäre es, das Risiko für TIPS-Verschlüsse durch Thrombosen unter Tranexamsäure zu evaluieren. Zudem fällt auf, dass die Pfortaderthrombose (PVT) ein Ausschlusskriterium war, aber Patient*innen mit einem hepatozellulären Karzinom (HCC) und maligner PVT in doch relevanter Häufigkeit (7% und 9%) eingeschlossen wurden.
Prokinetika, Antibiotika und vasoaktive Substanzen sind bei Patient*innen mit Leberzirrhose und Varizenblutung unerlässliche Medikamente. Es benötigt weitere Studien, um einzuschätzen, ob dies auch für die Tranexamsäure zutrifft. ■

HCC

J Hepatol. 2024;81(2):258–64

Multicentre phase 2 trial of cabozantinib in patients with hepatocellular carcinoma after immune checkpoint inhibitor treatment

Chan SL, Ryoo BY, Mo F, Chan LL, Cheon J, Li L, Wong KH, Yim N, Kim H, Yoo C

Multizentrische Phase-II-Studie zu Cabozantinib bei Patient*innen mit hepatozellulärem Karzinom nach einer Immun-Checkpoint-Inhibitor-Behandlung

Hintergrund und Ziele: Prospektive Daten zur Behandlung nach einer Immun-Checkpoint-Inhibitor(ICI)-Therapie bei hepatozellulärem Karzinom (HCC) fehlen. Die Autor*innen führten eine multizentrische Phase-II-Studie zu Cabozantinib nach ICI-Behandlung bei HCC durch.
Methoden: Dies ist eine prüfärztlich initiierte, einarmige klinische Studie, an der akademische Prüfzentren in Hongkong und Südkorea teilnahmen. Wichtige Einschlusskriterien umfassten die Diagnose HCC, Refraktärität gegenüber vorheriger ICI-basierter Behandlung und Leberfunktion gemäß Child-Pugh-Klasse A. Maximal 2 vorherige Therapielinien waren erlaubt. Alle Patient*innen begannen mit Cabozantinib in einer Dosierung von 60 mg/Tag. Der primäre Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (progression-free survival, PFS).
Ergebnisse: Von Oktober 2020 bis Mai 2022 wurden insgesamt 47 Patient*innen rekrutiert; davon hatten 27 Patient*innen 1 und 20 Patient*innen 2 Vortherapien erhalten. Die mediane Nachbeobachtungszeit lag bei 11,2 Monaten. Das mediane PFS betrug 4,1 Monate (95% Konfidenzintervall [CI]: 3,3–5,3). Das mediane Gesamtüberleben (overall survival, OS) betrug 9,9 Monate (95% CI: 7,3–14,4) und die 1-Jahres-OS-Rate belief sich auf 45,3%. Zu einem partiellen Ansprechen kam es bei 3 (6,4%) und zu einer stabilen Erkrankung bei 36 (76,6%) der Patient*innen. Bei Anwendung als Zweitlinienbehandlung (n = 27) war Cabozantinib mit einem medianen PFS von 4,3 (95% CI: 3,3–6,7) Monaten und einem medianen OS von 14,3 (95% CI: 8,9–nicht erreicht) Monaten assoziiert. Entsprechend betrug das mediane PFS 4,3 (95% CI: 3,3–11,0) und das mediane OS 14,3 (95% CI: 9,0–nicht erreicht) Monate für diejenigen, die ICI-basierte Regimes mit nachgewiesenem Nutzen erhielten (n = 17). Das häufigste therapieassoziierte unerwünschte Ereignis von Grad 3–4 war Thrombozytopenie (6,4%). Die mediane Cabozantinib-Dosis betrug 40 mg/Tag. Die Anzahl der Vortherapien war ein unabhängiger Prognosefaktor (1 vs. 2; Hazard-Ratio = 0,37; p = 0,03).

Schlussfolgerungen: Cabozantinib zeigte Wirksamkeit bei Patient*innen, die vorher Immun-Checkpoint-Inhibitor(ICI)-Regimes erhalten hatten. Überlebensdaten für Cabozantinib in der Zweitlinie nach ICI-Regimes in der Erstlinie liefern eine Bezugsgrundlage für das Design künftiger klinischer Studien. Die Anzahl vorheriger Therapielinien könnte als Stratifizierungsfaktor in randomisierten Studien berücksichtigt werden.

S.L. Chan, Department of Clinical Oncology, The Chinese University of Hong Kong, Prince of Wales Hospital, Shatin, Hongkong, E-Mail: chanlam_stephen@cuhk.edu.hk

oder

C. Yoo, Department of Oncology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Südkorea, E-Mail: yooc@amc.seoul.kr

DOI: 10.1016/j.jhep.2024.03.033 ■

J Hepatol. 2024;81(2):278–88

Evaluation of a delayed liver transplantation strategy for patients with HCC receiving bridging therapy: The DELTA-HCC study

Lamarque C, Segaux L, Bachellier P, Buchard B, Chermak F, Conti F, Decaens T, Dharancy S, Di Martino V, Dumortier J, Francoz-Caudron C, Gugenheim J, Hardwigsen J, Muscari F, Radenne S, Salamé E, Uguen T, Ursic-Bedoya J, Antoine C, Deshayes A, Jacquelinet C, Natella PA, Leroy V, Cherqui D, Oubaya N, Duvoux C

Bewertung einer Strategie der aufgeschobenen Lebertransplantation für Patient*innen mit HCC, die eine Bridging-Therapie erhalten: die DELTA-HCC-Studie

Hintergrund und Ziele: Um den Nutzen zu maximieren und eine verfrühte Lebertransplantation (LTX) zu vermeiden, wurde 2015 in Frankreich eine Strategie der aufgeschobenen LTX (delayed LT strategy, DS) für Patient*innen mit einem singulären hepatozellulären Karzinom (HCC) auf der Transplantationsliste beschlossen, die in der Wartezeit mit Resektion oder Thermoablation

behandelt wurden. Im Rahmen der DS wird die LTX bis zum Auftreten eines Rezidivs aufgeschoben. In dieser Studie sollte die DS bewertet werden, um sicherzustellen, dass Ergebnisse vor und nach LTX dadurch nicht beeinträchtigt wurden.
Methoden: Untersucht wurden Patient*innen, die zwischen 2015 und 2018 in Frankreich wegen eines HCC auf der Transplantationsliste standen. Nach Datenextraktion aus der nationalen LTX-Datenbank wurden 2025 Patient*innen identifiziert und in 6 Gruppen eingestuft: singulärer Tumor, der in die DS einbezogen wird; singulärer Tumor, der nicht in die DS einbezogen wird; multiple Tumoren; keine kurative Behandlung; nicht behandelbares HCC oder T1-Tumoren. Kaplan-Meier-Schätzwerte für das 18-Monats-Risiko für Abbruch wegen Tod, zu schwerer Erkrankung für eine Transplantation oder Tumorprogression vor der LTX sowie der HCC-Rezidiv- und der Überlebensraten 5 Jahre nach LTX wurden verglichen.
Ergebnisse: Die mediane Wartezeit in der DS-Gruppe betrug 910 Tage. Die Wahrscheinlichkeit eines Abbruchs vor LTX war in der DS-Gruppe signifikant niedriger als in anderen Gruppen (13% vs. 19%, p = 0,0043) und in der T1-Gruppe signifikant höher (25,4%, p = 0,05). Die HCC-Rezidivrate nach LTX war in der Gruppe mit multiplen Knoten signifikant höher (19,6%, p = 0,019), während sich das 5-Jahres-Überleben nach LTX in den Gruppen nicht unterschied und in der DS-Gruppe 74% (p = 0,22) betrug.

Schlussfolgerung: Die DELTA-HCC-Studie zeigt, dass sich eine Strategie der aufgeschobenen Lebertransplantation (LTX) weder auf die Therapieergebnisse vor noch nach der LTX negativ auswirkt. Zudem könnte sie eine Umverteilung von Organen an Patient*innen ermöglichen, die eine LTX mit höherer Dringlichkeit benötigen. Eine solche Strategie kann mit gutem Grund vorgeschlagen und verfolgt werden. Das unerwartet hohe Abbruchrisiko bei T1-Patient*innen scheint mit den Model for End-stage Liver Disease (MELD) basierten Angebotsregeln zusammenzuhängen, die zur Unterversorgung dieser Untergruppe führen.

C. Lamarque, Department of Hepatology,
Henri Mondor University Hospital, Créteil, Frankreich,
E-Mail: catherine.lamarque@yahoo.fr

DOI: 10.1016/j.jhep.2024.03.019 ■

LTX

Hepatology. 2024;80(1):136–51

Recent outcomes of liver transplantation for Budd-Chiari syndrome: A study of the European Liver Transplant Registry (ELTR) and affiliated centers

Dongelmans E, Erler N, Adam R, Nadalin S, Karam V, Yilmaz S, Kelly C, Pirenne J, Acarli K, Allison M, Hakeem A, Dhakshinamoorthy V, Fedaruk D, Rummo O, Kilic M, Nordin A, Fischer L, Parente A, Mirza D, Bennet W, Tokat Y, Faitot F, Antonelli BB, Berlakovich G, Patch D, Berrevoet F, Ribnikar M, Gerster T, Savier E, Gruttadauria S, Ericzon BG, Valdivieso A, Cuervas-Mons V, Perez Saborido B, Croner RS, De Carlis L, Magini G, Rossi R, Popescu I, Razvan L, Schneeberger S, Blokzijl H, Llado L, Gomez Bravo MA, Duvoux C, Mezjlík V, Oniscu GC, Pearson K, Dayangac M, Lucidi V, Detry O, Rotellar F, den Hoed C, Polak WG, Darwish Murad S; European Liver and Intestine Transplant Association (ELITA)

Aktuelle Forschungsergebnisse zur Lebertransplantation bei Patient*innen mit Budd-Chiari-Syndrom: eine Studie des European Liver Transplant Registry (ELTR) und angeschlossener Zentren

Hintergrund und Ziele: Das Management des Budd-Chiari-Syndroms (BCS) hat sich in den letzten Jahrzehnten verbessert. Hauptziel dieser Studie war die Beurteilung der aktuellen Resultate nach Lebertransplantation (LTX) in Europa.
Ansatz und Ergebnisse: Die Daten aller Patient*innen, die zwischen 1976 und 2020 eine Transplantation erhielten, stammten aus dem European Liver Transplant Registry (ELTR). Patient*innen < 16 Jahren mit sekundärem BCS oder hepatozellulärem Karzinom (HCC) wurden ausgeschlossen. Patientenüberleben (patient survival, PS) und Transplantatüberleben (graft survival, GS) vor und nach 2000 wurden miteinander verglichen. Anhand der multivariaten Cox-Regressionsanalyse wurden Prädiktoren für PS und GS nach 2000 identifiziert. Ergänzende Daten wurden von allen an das ELTR angeschlossenen Zentren angefordert und von 44 erhalten. Insgesamt wurde zwischen 2000 und 2020 bei 808 Patient*innen eine Transplantation durchgeführt. Nach 1, 5 bzw. 10 Jahren lag das PS bei 84%, 77% bzw. 68% und das GS bei 79%, 70% bzw. 62%. Beide Werte waren gegenüber den Resultaten von vor 2000 signifikant verbessert (p < 0,001). Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 50 Monate, die Retransplantationsrate lag bei 12%. Ein höheres Alter bei Empfang des Transplantats (angepasste Hazard-Ratio [aHR] = 1,04; 95% Konfidenzintervall [CI]: 1,02–1,06) sowie ein höherer Model for End-stage Liver Disease (MELD) Score (aHR = 1,04; 95% CI: 1,01–1,06), vor allem ab einem Wert von 30, waren mit einem schlechteren PS verbunden, wobei die Behandlungsresultate bei Männern besser waren (aHR = 0,63; 95% CI: 0,41–0,96). Ein höheres Spenderalter war mit einem schlechteren PS (aHR = 1,01; 95% CI: 1,00–1,03) und GS (aHR = 1,02, 95% CI: 1,01–1,03) assoziiert. Von 353 Patient*innen (44%), zu denen ergänzende Daten vorlagen, hatten 33% eine myeloproliferative Neoplasie, 20% erhielten vor der LTX einen transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunt (TIPS) und bei

85% wurde nach der LTX eine Antikoagulation durchgeführt. Eine Antikoagulation nach der Transplantation ging mit einem höheren PS (aHR = 0,29; 95% CI: 0,16–0,54) und GS (aHR = 0,48; 95% CI: 0,29–0,81) einher. Zu einer Leberarterien- oder Portalvenenthrombose kam es bei 9% bzw. 7%, während ein BCS-Rezidiv selten auftrat (3%).

Schlussfolgerungen: Eine Lebertransplantation infolge eines Budd-Chiari-Syndroms ist mit einem hervorragenden Patienten- und Transplantatüberleben verbunden. Ein höheres Empfänger- oder Spenderalter sowie ein höherer Model for End-stage Liver Disease (MELD) Score sind mit einem schlechteren Behandlungsresultat assoziiert, während eine Langzeit-Antikoagulation die Ergebnisse sowohl für die Patient*innen als auch für das Transplantat verbessert.

S. Darwish Murad, Department of Gastroenterology and Hepatology, Erasmus Medical Center Transplant Institute, Rotterdam, Niederlande,
E-Mail: s.darwishmurad@erasmusmc.nl

DOI: 10.1097/hep.0000000000000778

Clin Gastroenterol Hepatol. 2024;22(8):1646–56.e2

Early liver transplant for alcohol-associated liver disease has excellent survival but higher rates of harmful alcohol use

Musto JA, Palmer G, Nemer M, Schell T, Waclawik G, Glover Q, Lucey MR, Osman F, Rice JP

Eine frühzeitige Lebertransplantation wegen Alkohol-assoziierter Lebererkrankung ist mit einem hervorragenden Überleben, aber höherem schädlichem Alkoholkonsum verbunden

Hintergrund und Ziele: Weltweit haben frühzeitige Lebertransplantationen (LTX) wegen Alkohol-assoziierter Lebererkrankung (alcohol-associated liver disease, ALD) zugenommen. Die kurzfristigen Ergebnisse sind günstig, doch Daten zu längerfristigen Ergebnissen fehlen.
Methoden: Monozentrische retrospektive Studie bei Patient*innen, bei denen zwischen 2010 und 2020 eine primäre LTX durchgeführt wurde, mit Follow-up bis zum 1. Juli 2022. Eine Überlebensanalyse wurde unter Verwendung des Log-Rank-Tests, von Cox-Modellen und der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Cox-Modelle wurden zur Ermittlung von Variablen erstellt, die mit Mortalität assoziiert sind, und logistische Regression zur Ermittlung von Variablen, die mit Alkoholkonsum nach LTX assoziiert sind.
Ergebnisse: Von den 708 Patient*innen, bei denen eine LTX durchgeführt wurde, hatten 110 (15,5%) eine ALD mit Alkoholabstinenz < 6 Monate vor LTX (frühzeitige LTX), 234 (33,1%) eine ALD mit Abstinenz > 6 Monate (Standard-LTX) und 364 (51,4%) Nicht-ALD-Diagnosen. Das mediane Follow-up betrug 4,6 Jahre (Interquartilenabstand: 2,6–7,3 Jahre). Empfänger*innen einer frühzeitigen LTX waren jünger (p = 0,001) bei einer medianen Abstinenz vor LTX von 61,5 Tagen. Beim angepassten Cox-Modell war das Überleben nach LTX bei frühzeitiger LTX und Standard-LTX ähnlich (Hazard-Ratio [HR] = 1,31; p = 0,30) und überlegen gegenüber Nicht-ALD (HR = 1,68; p = 0,04). Alkoholkonsum (40,9% vs. 21,8%; p < 0,001) und schädlicher Alkoholkonsum (31,2% vs. 16,0%; p = 0,002) wurden bei Empfänger*innen einer frühzeitigen LTX häufig verzeichnet. Ein schädlicher Alkoholkonsum war in der univariaten Regressionsanalyse mit Mortalität nach LTX assoziiert (HR = 1,69; p = 0,03), nicht jedoch in der multivariaten Regressionsanalyse (HR = 1,54; p = 0,10). Rezidive traten bei einer dekompensierten ALD tendenziell häufiger bei frühzeitiger LTX (9,1% vs. 4,4%; p = 0,09) auf. Eine Abstinenz von mehr als 6 Monaten vor LTX war mit einem verringerten Risiko für schädlichen Alkoholkonsum assoziiert (Odds-Ratio [OR] = 0,42; p = 0,001), allerdings nicht in einem multivariaten Modell (OR = 0,71; p = 0,33).

Schlussfolgerungen: Patient*innen, bei denen eine frühzeitige Lebertransplantation (LTX) infolge einer Alkohol-assoziierten Lebererkrankung durchgeführt wird, haben in den ersten 10 Jahren nach LTX trotz häufigeren Alkoholkonsums nach LTX ein vergleichbares oder besseres Überleben im Vergleich zu Patient*innen mit anderen Diagnosen.

J.A. Musto, University of Wisconsin Medical Foundation, Madison, WI, USA, E-Mail: jamusto@medicine.wisc.edu

DOI: 10.1016/j.cgh.2024.04.025

Gallenwege

Gastroenterology. 2024;166(6):1145–55

Endoscopic gallbladder stenting to prevent recurrent cholecystitis in deferred cholecystectomy: A randomized trial

Ridtitid W, Karuehardsuwan J, Faknak N, Piyachaturawat P, Vongwattanakit P, Kulpatcharapong S, Angsuwatcharakon P, Mekaroonkamol P, Kongkam P, Rerknimitr R

Endoskopisches Stenting der Gallenblase zur Vermeidung einer rezidivierenden Cholezystitis bei einer aufgeschobenen Cholezystektomie: eine randomisierte Studie

Hintergrund und Ziele: Endoskopisches transpapilläres Stenting der Gallenblase (endoscopic transpapillary gallbladder stenting, ETGS) wurde neben der Antibiose als eine mögliche adjuvante Therapie vor einem Eingriff bei Patient*innen mit akuter Cholezystitis ins Spiel gebracht, bei denen eine Cholezystektomie nicht möglich war oder aufgeschoben wurde. Derzeit gibt es keine vergleichenden Daten zu den Behandlungsresultaten mit und ohne ETGS vor der Operation. Ziel der Autor*innen war ein Vergleich der Raten an rezidivierender Cholezystitis nach 3 und nach 6 Monaten in diesen 2 Gruppen.
Methoden: Zwischen 2020 und 2023 wurden geeignete Patient*innen mit akuter kalkulöser Cholezystitis, bei denen sich mit hoher Wahrscheinlichkeit ein Stein im Hauptgallengang befand und für die eine Operation geplant war, die sich aber während des Covid-19-bedingten Lockdowns für elektive Eingriffe keiner frühzeitigen Cholezystektomie unterziehen konnten, in 2 Gruppen randomisiert: Gruppe A (erhielt ein ETGS) und Gruppe B

(erhielt kein ETGS). Eine Cholezystektomie wurde schließlich in beiden Gruppen nach 3 Monaten oder später durchgeführt.
Ergebnisse: Insgesamt 120 geeignete Patient*innen wurden in Gruppe A (n = 60) und Gruppe B (n = 60) randomisiert. In Gruppe A lagen die technischen und klinischen Erfolgsraten bei 90% (54/60) bzw. 100% (54/54). Ausgehend von der Intention-to-Treat-Analyse war die Rezidivrate in Gruppe A nach 3 Monaten signifikant niedriger als in Gruppe B (0% [0/60] vs. 18,3% [11/60]; p = 0,001). Nach 3–6 Monaten war die Rate der rezidivierenden Cholezystitis in Gruppe A nicht signifikant niedriger als in Gruppe B (0% [0/32] vs. 10% [3/30]; p = 0,11).

Schlussfolgerungen: Endoskopisches transpapilläres Stenting der Gallenblase (endoscopic transpapillary gallbladder stenting, ETGS) kann bei Patient*innen mit akuter Cholezystitis und einem Stein im Hauptgallengang, bei denen die Cholezystektomie um 3 Monate verschoben wurde, möglicherweise ein Rezidiv der Cholezystitis verhindern. Bei Patient*innen, die kein ETGS erhielten, traten die meisten Rezidive innerhalb von 3 Monaten auf.

R. Rerknimitr, Division of Gastroenterology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University and King Chulalongkorn Memorial Hospital, Bangkok, Thailand, E-Mail: ercp@live.com

DOI: 10.1053/j.gastro.2024.02.007

Hepatology. 2024;79(6):1324–36

Association of tea and coffee consumption and biliary tract cancer risk: The Biliary Tract Cancers Pooling Project

Huang YH, Loftfield E, Argirion I, Adami HO, Albanes D, Chan AT, Fedirko V, Fraser GE, Freedman ND, Giles GG, Hartge P, Katzke V, Knutsen SF, Lacey J, Jr., Liao LM, Luo J, Milne RL, O'Brien KM, Peters U, Poynter JN, Purdue MP, Robien K, Sandin S, Sandler DP, Setiawan VW, Kang JH, Simon TG, Sinha R, VoPham T, Weinstein SJ, White E, Zhang X, Zhu B, McGlynn KA, Campbell PT, Lee MH, Koshiol J

Zusammenhang zwischen dem Konsum von Tee und Kaffee und dem Risiko eines Gallengangskarzinoms: das Biliary Tract Cancers Pooling Project

Hintergrund und Ziele: Tee und Kaffee werden weltweit in großem Umfang konsumiert. Die Autor*innen beurteilten den Zusammenhang mit der Inzidenz des Gallengangskarzinoms.
Ansatz und Ergebnisse: Die Daten aus 15 Studien wurden im Biliary Tract Cancers Pooling Project gepoolt, um Zusammenhänge zwischen dem Konsum von Tee und Kaffee und der Entwicklung eines Gallengangskarzinoms zu untersuchen. Die Teilnehmer*innen waren eingeteilt in Nicht-Konsument*innen (0 Tassen/Tag), mäßige Konsument*innen (> 0 und < 3 Tassen/Tag) und starke Konsument*innen (≥ 3 Tassen/Tag). Die multivariablen Hazard-Ratios (HRs) und 95% Konfidenzintervalle (CIs) wurden anhand von Cox-Modellen geschätzt. Im Verlauf der 29.911.744 Personenjahre der Nachbeobachtung wurden 851 Gallenblasenkarzinome (gallbladder cancer, GBC), 588 intrahepatische Gallengangskarzinome (intrahepatic bile duct cancer, IHBDC), 753 extrahepatische Gallengangskarzinome (extrahepatic bile duct cancer, EHBDC) und 458 Ampulla-Vateri-Karzinome (ampulla of Vater cancer, AVC) diagnostiziert. Bei Tee-Konsument*innen zeigte sich eine statistisch signifikant niedrigere Inzidenz an GBC als bei Personen, die keinen Tee tranken (HR = 0,77; 95% CI: 0,64–0,91), und bei IHBDC bestand eine inverse Assoziation (HR = 0,81; 95% CI: 0,66–1,00). Es wurde allerdings keine Assoziation im Hinblick auf EHBDC oder AVC beobachtet. Kaffee-Konsum hingegen war positiv mit GBC assoziiert, wobei die Inzidenz bei stärkerem Kaffee-Konsum höher war ($HR_{< 3\ Tassen/Tag}$ = 1,29; 95% CI: 1,01–1,66; $HR_{\geq 3\ Tassen/Tag}$ = 1,49; 95% CI: 1,11–1,99; p_{Trend} = 0,01) als bei Personen, die keinen Kaffee tranken. Allerdings bestand kein Zusammenhang zwischen dem Konsum von Kaffee und GBC bei einer Beschränkung auf Kaffee-Konsument*innen. Es gab kaum Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen dem Konsum von Kaffee und anderen Gallengangskarzinomen.

Schlussfolgerungen: Tee-Konsum war mit einer niedrigeren Inzidenz des Gallenblasenkarzinoms (gallbladder cancer, GBC) und möglicherweise auch des intrahepatischen Gallengangskarzinoms assoziiert. Weitere Forschungen sind angezeigt, um die beobachtete positive Assoziation zwischen Kaffee und GBC zu bestätigen.

M.-H. Lee, Institute of Clinical Medicine, National Yang Ming Chiao Tung University, Taipei, Taiwan, E-Mail: meihlee@nycu.edu.tw

oder

J. Koshiol, Infections and Immunoepidemiology Branch, Division of Cancer Epidemiology and Genetics, National Cancer Institute, Rockville, MD, USA, E-Mail: koshiolj@mail.nih.gov

DOI: 10.1097/hep.0000000000000748

Allgemeine Hepatologie

Hepatology. 2024;79(6):1401–11

Association of glucagon-like peptide-1 receptor agonists with serious liver events among patients with type 2 diabetes: A Scandinavian cohort study

Engström A, Wintzell V, Melbye M, Svanström H, Eliasson B, Gudbjörnsdottir S, Hveem K, Jonasson C, Hviid A, Ueda P, Pasternak B

Zusammenhang zwischen Glucagon-like-Peptid-1-Rezeptor-Agonisten und schwerwiegenden hepatischen Ereignissen bei Patient*innen mit Typ-2-Diabetes: eine skandinavische Kohortenstudie

Hintergrund und Ziele: Klinische Studien legen nahe, dass sich Glucagon-like-Peptid-1-Rezeptor-Agonisten (GLP-1RAs) günstig auf eine metabolische Dysfunktion-assoziierte steatotische Lebererkrankung (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD)

auswirken können, wobei ihre Wirkung auf harte hepatische Endpunkte nicht bekannt ist. Die Autor*innen beurteilten den Zusammenhang zwischen der Anwendung von GLP-1RAs und dem Risiko schwerwiegender hepatischer Ereignisse im klinischen Alltag.
Ansatz und Ergebnisse: Diese Kohortenstudie wurde mit Daten aus landesweiten Registern in Schweden, Dänemark und Norwegen aus den Jahren 2007–2020 durchgeführt. Dazu zählten die Daten von 91.479 Patient*innen, bei denen eine Behandlung mit GLP-1RAs eingeleitet wurde, sowie von 244.004 Starter*innen der aktiven Vergleichstherapie mit Dipeptidylpeptidase-4 (DPP4)-Inhibitoren. Bei den Patient*innen fanden sich in der Anamnese keine chronischen Lebererkrankungen mit Ausnahme von MASLD/MASH (metabolische Dysfunktion-assoziierte Steatohepatitis). Primärer Endpunkt war das Auftreten schwerwiegender hepatischer Ereignisse – eine Kombination aus beginnender kompensierter und dekompensierter Zirrhose und hepatozellulärem Karzinom (HCC). Sekundäre Endpunkte waren die Einzelkomponenten des primären Endpunkts. Die Hazard-Ratios (HRs) wurden mit Cox-Regressionsanalysen geschätzt, wobei zum Ausgleich von Störfaktoren eine Gewichtung des Propensity-Scores vorgenommen wurde. Unter Anwendung von GLP-1RAs kam es zu 608 schwerwiegenden hepatischen Ereignissen (angepasste Inzidenzrate = 16,9 Ereignisse pro 10.000 Personenjahre). Dem stehen 1770 Ereignisse bei einer Behandlung mit DDP4-Inhibitoren gegenüber (19,2 Ereignisse pro 10.000 Personenjahre). Die angepasste HR betrug 0,85 (95% Konfidenzintervall [CI]: 0,75–0,97) und die Ratendifferenz lag bei -2,1 (-4,4–0,1) Ereignissen pro 10.000 Personenjahre. Bei der Analyse der sekundären Endpunkte zeigte sich eine angepasste HR von 0,85 (95% CI: 0,75–0,97) bei der kompensierten und der dekompensierten Zirrhose sowie von 1,05 (95% CI: 0,80–1,39) bei einem HCC.

Schlussfolgerungen: Die Anwendung von Glucagon-like-Peptid-1-Rezeptor-Agonisten ging mit einem signifikant verringerten Risiko schwerwiegender hepatischer Ereignisse infolge eines Rückgangs kompensierter und dekompensierter Zirrhosen einher.

A. Engström, Department of Medicine, Clinical Epidemiology Division, Solna, Karolinska University Hospital, Stockholm, Schweden,
E-Mail: arvid.engstrom@ki.se

DOI: 10.1097/hep.0000000000000712

TRANSLATIONAL SCIENCE CORNER

Leber

Nature. 2024;631(8022):867–75

A liver immune rheostat regulates CD8 T cell immunity in chronic HBV infection

Bosch M, Kallin N, Donakonda S, Zhang JD, Wintersteller H, Hegenbarth S, Heim K, Ramirez C, Fürst A, Lattouf El, Feuerherd M, Chattopadhyay S, Kumpesa N, Griesser V, Hoflack JC, Siebourg-Polster J, Mogler C, Swadling L, Pallett LJ, Meiser P, Manske K, de Almeida GP, Kosinska AD, Sandu I, Schneider A, Steinbacher V, Teng Y, Schnabel J, Theis F, Gehring AJ, Boonstra A, Janssen HLA, Vandenbosch M, Cuypers E, Öllinger R, Engleitner T, Rad R, Steiger K, Oxenius A, Lo WL, Klepsch V, Baier G, Holzmann B, Maini MK, Heeren R, Murray PJ, Thimme R, Herrmann C, Protzer U, Böttcher JP, Zehn D, Wohlleber D, Lauer GM, Hofmann M, Luangsay S, Knolle PA

Ein immunologischer Regulator der Leber (vergleichbar einem Immun-Rheostat) reguliert die Immunität der CD8-T-Zellen bei der chronischen HBV-Infektion

Unter einer chronischen Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV) leiden weltweit 300 Millionen Patient*innen, bei denen virusspezifische CD8-T-Zellen durch immer noch unzureichend geklärte Mechanismen ihre Funktion verlieren und mit HBV infizierte Hepatozyten nicht ausschalten können. Hier konnten die Autor*innen zeigen, dass ein Immun-Rheostat der Leber die Aktivierung virusspezifischer CD8-T-Zellen hemmt und dafür sorgt, dass sie ihre Effektorfunktion verlieren. In präklinischen Modellen einer persistierenden Infektion mit hepatotropen Viren wie HBV kam es zu einer Ansammlung dysfunktionaler virusspezifischer CXCR6$^+$-CD8-T-Zellen in der Leber, die als typisches Merkmal eine verstärkte transkriptionelle Aktivität des cAMP-responsiven Element-Modulators (CREM) zeigten, die sich von der T-Zell-Erschöpfung unterscheidet. Bei Patient*innen mit chronischer Hepatitis B wurden zirkulierende und intrahepatische HBV-spezifische CXCR6$^+$-CD8-T-Zellen mit erhöhter CREM-Expression und einer verstärkten transkriptionellen Aktivität in einer Häufigkeit von 12–22% der HBV-spezifischen CD8-T-Zellen nachgewiesen. Das Ausschalten der hemmenden CREM/ICER-Isoform in den T-Zellen konnte die T-Zell-Immunität jedoch nicht wiederherstellen. Dies weist darauf hin, dass die CREM-Aktivität eine Folge und nicht die Ursache des Verlusts der T-Zell-Funktion war. Dies wird durch die Beobachtung einer verstärkten Phosphorylierung der Proteinkinase A (PKA), die dem CREM vorausgeht, untermauert. Tatsächlich fanden die Autor*innen heraus, dass die verstärkte cAMP/PKA-Signalgebung infolge der erhöhten Aktivität der T-Zell-Adenylylcyclase wiederum zu einer höheren CREM-Aktivität führte und die T-Zell-Aktivierung und Effektorfunktion bei der persistierenden Leberentzündung dämpfte. Mechanistisch betrachtet bauten CD8-T-Zellen, die ihr Antigen auf Hepatozyten erkannten, einen engen und intensiven Kontakt mit den sinusoidalen Endothelzellen der Leber auf und verstärkten dadurch die Adenylylcyclase-cAMP-PKA-Signalgebung in den T-Zellen. Bei diesen CD8-T-Zellen in der Leber, die ihr Antigen auf Hepatozyten erkennen, war die Phosphorylierung der wichtigsten Signalkinasen des T-Zell-Rezeptor-Signalwegs beeinträchtigt, sodass sie gegen die Aktivierung resistent waren. Ein enger Kontakt mit den sinusoidalen Endothelzellen der Leber (LSEC) verringert also die Aktivierung und Effektorfunktion der HBV-spezifischen CD8-T-Zellen, die gezielt gegen Hepatozyten gerichtet sind, welche Virus-Antigene durch die Adenylylcyclase-cAMP-PKA-Achse auf eine Weise exprimieren, die einem Immun-Rheostat ähnelt.

P.A. Knolle, Institut für Molekulare Immunologie, TUM School of Medicine and Health, München, E-Mail: percy.knolle@tum.de

DOI: 10.1038/s41586-024-07630-7

EXPERTENMEINUNG

Prof. Dr. Dr. Bertram Bengsch

Identifikation eines bisher unbekannten Mechanismus der Immunregulation in der Leber: T-Zellen unter cAMP-Kontrolle

Die Mechanismen, wie das Hepatitis-B-Virus (HBV) der T-Zell-vermittelten Immunantwort in der chronischen HBV(cHBV)-Infektion entkommt, sind nach wie vor nicht völlig aufgeklärt. Bisher wurde eine wesentliche Rolle der T-Zell-Erschöpfung angenommen, eines T-Zell-Zustandes mit Einschränkung der Fähigkeit, Virus-infizierte Zellen effektiv zu bekämpfen, der auf eine Dysbalance von überstimulierenden und hemmenden immunologischen Signalen zurückzuführen ist. Bosch et al. berichten einen neuen Leber-spezifischen immunregulatorischen Mechanismus, den sie in dem Mausmodell der Ad-HBV-Infektion entdeckten. Eine Population von CXCR6$^+$-HBV-spezifischen CD8-T-Zellen war durch den cAMP-Proteinkinase-A-Signalweg reguliert, der den Transkriptionsfaktor CREM aktiviert, und war durch fehlende antivirale Effektorfunktion gekennzeichnet. Im Gegensatz zur T-Zell-Erschöpfung beobachteten die Autor*innen für diese Zellen nur eine untergeordnete Rolle des Transkriptionsfaktors Tox und eine geringe T-Zell-Rezeptor-Signalwegsaktivität, verbunden mit einer hohen Aktivität von Phosphatasen, die die proximale T-Zell-Rezeptor-Signalübertragung hemmen. Weitere Untersuchungen wiesen darauf hin, dass die cAMP-Aktivierung durch eine enge Interaktion von sinusoidalen Endothelzellen der Leber (LSECs), die in direkter Nachbarschaft mit Virus-infizierten Hepatozyten vorliegen können, mit HBV-spezifischen CD8-T-Zellen hervorgerufen wird. Dies deutet darauf hin, dass LSECs die Virus-spezifische CD8-T-Zell-Antwort durch einen intrahepatischen Mechanismus hemmen, der effektiv die T-Zell-Rezeptor-

Signalübertragung unterdrückt. Diese Erkenntnisse haben wichtige Implikationen für das Verständnis und eine mögliche therapeutische Manipulation der Leber-spezifischen T-Zell-Antwort.
Obgleich die Arbeit auf einen Mechanismus hinweist, durch den LSECs durch die räumliche Nähe eine Ko-Regulierung von HBV-spezifischen CD8-T-Zellen durchführen können, wenn diese HBV-infizierte Hepatozyten angehen, sind verschiedene Aspekte ungeklärt. Zunächst bleibt unklar, wie dieser Mechanismus aktiviert wird, z. B. ob eine gleichzeitige Erkennung von auf infizierten Hepatozyten präsentierten viralen Antigenen durch T-Zellen nötig ist, oder ob eine Interaktion von infizierten Hepatozyten mit LSECs benötigt wird. Ferner sind die genauen molekularen Mediatoren der LSECs-vermittelten Suppression weiter unbekannt. Zudem ist unklar, wie lange diese Form der Suppression andauert und ob sie umgekehrt werden kann – die Expression ko-aktivatorischer Rezeptoren auf den Zellen mit der CREM-assoziierten Signatur deuten darauf hin, dass sie z. B. durch Agonisten gegen 4-1BB therapeutisch reprogrammiert werden können (DOI: 10.1016/j.cell.2024.05.038). Zuletzt bleibt unklar, welchen Anteil der T-Zell-Dysfunktion dieser Mechanismus bei Patient*innen mit cHBV-Infektion erklärt. Eine kürzliche Einzelzellanalyse (scRNA-Seq) von HBV-spezifischen CD8-T-Zellen fand eine deutliche Heterogenität von T-Zell-Antworten – darunter T-Zellen mit klaren Zeichen klassischer T-Zell-Erschöpfung, T-Zellen mit Belegen für eine TGF-β-abhängige Abschwächung der Effektorantwort sowie einen Anteil von Zellen mit CREM-Signaturen (DOI: 10.1038/s41590-024-01928-4). Bosch et al. beobachteten die höchste CREM-Aktivität in Patient*innen mit aktiver Hepatitis, was einen Hinweis darauf gibt, dass der hier beschriebene Mechanismus mit einem hohen Ausmaß der Leberentzündung zusammenhängt. Zusammengefasst weisen die Daten darauf hin, dass mehrere Mechanismen zur T-Zell-Dysfunktion bei der cHBV-Infektion beitragen. ■

Nature. 2024;630(8015):166–73

Acquisition of epithelial plasticity in human chronic liver disease

Gribben C, Galanakis V, Calderwood A, Williams EC, Chazarra-Gil R, Larraz M, Frau C, Puengel T, Guillot A, Rouhani FJ, Mahbubani K, Godfrey E, Davies SE, Athanasiadis E, Saeb-Parsy K, Tacke F, Allison M, Mohorianu I, Vallier L

Herstellung epithelialer Plastizität bei chronischen Lebererkrankungen des Menschen

Bei vielen menschlichen Organen Erwachsener ist die Geweberegeneration während einer chronischen Erkrankung nach wie vor ein kontrovers diskutiertes Thema. Regenerative Prozesse lassen sich in Tiermodellen leicht beobachten und die zugrunde liegenden Mechanismen können mittlerweile gut beschrieben werden, aber die technischen Herausforderungen und ethischen Aspekte schränken die Validierung dieser Resultate beim Menschen ein. Die Autor*innen beschlossen, diesem Problem in Bezug auf die Leber auf den Grund zu gehen. Dieses Organ besitzt die bemerkenswerte Fähigkeit, sich nach einer akuten Schädigung zu regenerieren, wobei die Regeneration der Leber im Zusammenhang mit wiederkehrenden Verletzungen noch nicht vollständig nachgewiesen ist. In dieser Studie führten die Autor*innen die Einzelkern-RNA-Sequenzierung bei 47 Leberbiopsien von Patient*innen mit verschiedenen Stadien einer metabolische Dysfunktion-assoziierten steatotischen Lebererkrankung durch, um eine zelluläre Landkarte der Leber während der Krankheitsprogression zu erstellen. Anschließend wurden diese Daten auf Einzelzellebene mit moderner 3D-Bildgebung kombiniert, um tiefgreifende Veränderungen im Aufbau der Leber aufzudecken. Die Hepatozyten verlieren ihre Zoneneinteilung und es kommt zu einer erheblichen Umstrukturierung der Gallengänge. Noch wichtiger ist, dass in der Studie Transdifferenzierungsereignisse aufgedeckt wurden, die zwischen Hepatozyten und Cholangiozyten stattfinden, ohne dass adulte Stammzellen vorhanden sind oder Vorläufer-Zellen aktiviert werden. Detaillierte Analysen und funktionelle Validierungen unter Verwendung von Cholangiozyten-Organoiden bestätigen die Bedeutung des PI3K-AKT-mTOR-Signalwegs in diesem Prozess und stellen so eine Verknüpfung zwischen dieser Herstellung von Plastizität und dem Insulin-Signalweg her. Diese Daten deuten in ihrer Gesamtheit darauf hin, dass chronische Schädigungen ein Umfeld schaffen, das eine zelluläre Plastizität in menschlichen Organen fördert. Wenn die diesem Prozess zugrunde liegenden Mechanismen verstanden werden, können sich daraus neue therapeutische Ansätze zur Behandlung chronischer Krankheiten ergeben.

M. Allison, Liver Unit, Department of Medicine, Cambridge NIHR Biomedical Research Centre, Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust, Cambridge, Großbritannien, E-Mail: michael.allison6@nhs.net

oder

I. Mohorianu, Wellcome-MRC Cambridge Stem Cell Institute, University of Cambridge, Cambridge, Großbritannien, E-Mail: iim22@cam.ac.uk

oder

L. Vallier, Berlin Institute of Health (BIH) Centre for Regenerative Therapies, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, E-Mail: ludovic.vallier@bih-charite.de

DOI: 10.1038/s41586-024-07465-2 ■

CED

Gut. 2024;73(8):1292–301

Protective function of sclerosing cholangitis on IBD

Bedke T, Stumme F, Tomczak M, Steglich B, Jia R, Bohmann S, Wittek A, Kempski J, Göke E, Böttcher M, Reher D, Franke A, Lennartz M, Clauditz T, Sauter G, Fründt T, Weidemann S, Tiegs G, Schramm C, Gagliani N, Pelczar P, Huber S

Schutzfunktion der sklerosierenden Cholangitis gegenüber der chronisch entzündlichen Darmerkrankung

Zielsetzung: Es besteht eine starke klinische Korrelation zwischen der chronisch entzündlichen Darmerkrankung (CED) und der primär sklerosierenden Cholangitis

(PSC), einer chronischen Lebererkrankung, die durch eine Entzündung der Gallengänge charakterisiert ist und zu Strikturen und Fibrose führt. Etwa 60–80% der an PSC Erkrankten entwickeln auch eine chronisch entzündliche Darmerkrankung (PSC-CED). Eine Hypothese zur Erklärung dieser Korrelation besagt, dass die PSC die Entstehung einer CED fördert. Die Autor*innen wollten nun diese Hypothese überprüfen und den zugrunde liegenden Mechanismus entschlüsseln.
Studiendesign: Der Schweregrad der CED wurde im experimentellen Modell an Mäusen mit Colitis und sklerosierender Cholangitis sowie bei Personen mit CED und PSC-CED analysiert. Die Infiltration mit Foxp3⁺ regulatorischen T-Zellen (Treg-Zellen) wurde durch quantitative Polymerase-Kettenreaktion (qPCR) und Durchflusszytometrie beurteilt. Mikrobiota-Profile wurden anhand der Stuhlproben von Personen mit CED oder PSC-CED und von Mäusen, bei denen diese Erkrankungen simuliert wurden, erstellt. Mikrobiota aus Stuhlproben von Personen mit CED oder PSC-CED wurden in keimfreie Mäuse transplantiert; anschließend wurde eine Colitis-Induktion durchgeführt.
Ergebnisse: Die Autor*innen konnten zeigen, dass die sklerosierende Cholangitis im Mausmodell eine CED abschwächt. Mechanistisch betrachtet verändert die sklerosierende Cholangitis die Zusammensetzung der intestinalen Mikrobiota so, dass eine Expansion der Foxp3⁺-Treg-Zellen angeregt wird und dadurch ein Schutz vor CED entsteht. Dementsprechend fördert die sklerosierende Cholangitis bei einem Mangel an Foxp3⁺-Treg-Zellen eine CED. Zudem kommt es bei Personen mit PSC-CED zu einer erhöhten Foxp3⁺-Expression im Dickdarm, und in der Folge zu einem insgesamt geringeren Schweregrad der CED. Schließlich konnte durch Transplantation fäkaler Mikrobiota auf gnotobiotische Mäuse gezeigt werden, dass Personen mit PSC durch ihre intestinalen Mikrobiota vor Colitis geschützt sind.

Schlussfolgerung: Diese Studie zeigt, dass die primär sklerosierende Cholangitis eine chronisch entzündliche Darmerkrankung mildert und bietet weitgehende Einblicke in die Mechanismen, die hinter dieser Wirkung stecken.

S. Huber, I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE), Hamburg, E-Mail: shuber@uke.de

DOI: 10.1136/gutjnl-2023-330856

EXPERTENMEINUNG

Dr. Lena Sophie Mayer

Protektiver Einfluss der primär sklerosierenden Cholangitis auf chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Die gegenseitige Beeinflussung von Darm und Leber ist seit einigen Jahren Gegenstand der Forschung. Anatomisch wird die „Darm-Leber-Achse“ durch die Pfortader und das biliäre System, funktional durch das Mikrobiom und zirkulierende Metabolite repräsentiert. Nur eines von vielen Beispielen eines Zusammenhangs zwischen Darm und Leber ist die klinische Assoziation von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) und primär sklerosierender Cholangitis (PSC): Bei circa 60–80% der Patient*innen mit PSC kommt es zum Auftreten einer CED, während nur etwa 5% der Patient*innen mit CED eine PSC entwickeln. PSC führt zu Veränderungen des intestinalen Mikrobioms, was wiederum zur Modulation des mukosalen Immunsystems führt.
Dass PSC-CED im Vergleich zu alleiniger CED mit einer weniger ausgeprägten Entzündung einhergeht und Unterschiede im intestinalen Mikrobiom vorliegen, wurde bereits beschrieben. Diese Beobachtung bestätigten Bedke et al. anhand verschiedener Mausmodelle. Ein fäkaler Mikrobiomtransfer von CED- und PSC-CED-Patient*innen auf keimfreie Mäuse ergab ebenfalls eine geringere Entzündungsaktivität in Gegenwart des PSC-CED-Mikrobioms. Es zeigte sich sowohl im Mausmodell als auch in humanen Mikrobiomsamples eine Anreicherung von *Lachnospiraceae* bei Vorliegen von PSC-CED. Einschränkungen solcher Analysen liegen jedoch in der Heterogenität der Patientenkohorten, den unterschiedlichen Probenentnahmeorten sowie in Unterschieden der Probenart (Stuhl, Biopsie). Diese Studie zeigt die Anreicherung von *Lachnospiraceae* aber sowohl in Biopsien als auch in Stuhlproben von PSC-CED-Patient*innen. Die Korrelation zwischen Entzündungsaktivität und Mikrobiota auf der Ebene der Familie ist ebenfalls von limitierter Aussagekraft, da verschiedene Spezies unterschiedliche metabolische Eigenschaften aufweisen, welche sich wiederum pro- oder aber antientzündlich auswirken können.
Mikrobiom und intestinales Immunsystem stehen in ständigem Austausch. Während eine Dysbiose zu einer überschießenden Immunantwort und Schädigung des Darms führen kann, trägt ein günstiges Mikrobiom zur Immunhomöostase bei. So werden auch die Differenzierung und Expansion regulatorischer T-Zellen (Treg), welche für die Limitierung der intestinalen Inflammation eine zentrale Rolle spielen, im Wesentlichen durch das Mikrobiom beeinflusst. In der Tat fanden die Autor*innen im PSC-CED-Mausmodell eine Anreicherung mukosaler Foxp3⁺-Treg, und eine erhöhte Expression von Foxp3-mRNA war in der Mukosa von PSC-CED-Patient*innen nachweisbar. Dass die Abschwächung der Inflammation im PSC-CED-Modell tatsächlich durch Treg vermittelt wird, konnte wiederum in einem lymphocytopenen Mausmodell gezeigt werden – hier fiel die Entzündung im PSC-CED-Modell in Abwesenheit regulatorischer T-Zellen schwerer aus. Unklar bleibt, wie sich Treg zwischen CED und PSC-CED funktional unterscheiden, und ob deren Expansion direkt in der Mukosa oder aber in der cholestatischen Leber stattfindet. Zudem bleibt offen, ob andere cholestatische Lebererkrankungen oder eine Behandlung mit Ursodesoxycholsäure (UDCA) die Entwicklung einer CED beeinflussen. Die PSC erhöht das Risiko für das Auftreten verschiedener Malignome. Bei PSC-CED ist das Kolonkarzinomrisiko im Vergleich zum alleinigen Vorliegen einer CED deutlich erhöht und macht jährliche Vorsorgekoloskopien erforderlich. Dass sich das PSC-assoziierte Mikrobiom positiv auf die Entzündungsaktivität auswirkt, wirft wiederum die Frage auf, ob auch das Karzinomrisiko durch Veränderungen des Mikrobioms vermindert werden kann. Dies wurde in der vorliegenden Studie jedoch nicht untersucht.
Zusammenfassend unterstreicht diese Studie, dass das Vorliegen einer PSC das Outcome der CED durch die Modulation des Mikrobioms sowie die Expansion regula-

torischer T-Zellen günstig beeinflusst. Detaillierte Mikrobiomanalysen, funktionelle immunologische Analysen sowie Untersuchungen zum Einfluss der Cholestase und ihrer Behandlung auf die mukosale Inflammation sind noch ausstehend. Auch der Einfluss des PSC-Mikrobioms auf das Auftreten von CED-Komplikationen bleibt noch unklar. Aktuell ergibt sich aus der Studie noch keine direkte Anwendungsempfehlung für die klinische Praxis. Mikrobiom- oder immunologische Analysen sind bisher noch ohne therapeutische Konsequenz und sollten daher nicht routinemäßig erfolgen. Der fäkale Mikrobiomtransfer als mögliche Therapieoption für CED-Patient*innen mit und ohne begleitende PSC ist aber bereits Gegenstand klinischer Forschung. Somit sind Studien wie diese zur Verbesserung der Patientenversorgung von besonderer Bedeutung. ■

ZWEI FORTBILDUNGSHIGHLIGHTS FÜR DAS FRÜHJAHR 2025

17.–18. Januar 2025

32. GASTROENTEROLOGISCHES SEMINAR LEIPZIG

Seminar | Leipzig

18. Januar 2025

GASTROENTEROLOGISCHE SCHNITTMENGEN

Gastro-Forum | Würzburg

Gemeinsam mehr wissen. Gemeinsam mehr bewegen.

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

Kongresse 2025

17.–18. Januar 2025, Frankfurt am Main
IBD D-A-CH Kongress
E-Mail: office@ibd-dach.com
https://www.ibd-dach.com

17.–18. Januar 2025, Leipzig
32. Gastroenterologisches Seminar Leipzig
E-Mail: fortbildung@falkfoundation.org
https://falkfoundation.org

23.–25. Januar 2025, Estoril, Portugal
EASL SLD Summit 2025
E-Mail: easloffice@easloffice.eu
https://www.easl.eu
https://easl.eu/event/easl-sld-summit-2025/

24.–25. Januar 2025, Berlin
19. Jahrestagung der Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie in Berlin und Brandenburg (GGHBB)
E-Mail: info@cocs.de
https://www.cocs.de
https://www.gghbb.de

---

29. Januar – 2. Februar 2025,
Madonna Di Campiglio, Italien
Alpine Liver and Pancreatic Surgery Meeting
E-Mail: registration@alpshpbmeeting.org
http://www.alpshpbmeeting.org

6.–8. Februar 2025, Düsseldorf
27. Internationales Endoskopie Symposium
E-Mail: iesd@cocs.de
https://endo-duesseldorf.com/de/

6.–8. Februar 2025, San Francisco, CA, USA
2025 Crohn's & Colitis Congress
Revolutionizing IBD Care
E-Mail: info@crohnscolitiscongress.org
http://www.crohnscolitiscongress.org

12.–14. Februar 2025, Lüttich, Belgien
37th Belgian Week of Gastroenterology
E-Mail: info@bwge.be
http://www.bwge.be

13.–15. Februar 2025, Fort Lauderdale, FL, USA
International Colorectal Disease Symposium
An International Exchange of Medical and Surgical Concepts
E-Mail: cme@ccf.org
https://www.ccfcme.org/icds2025

13.–14. Februar 2025, München
Symposium
The Liver's Influence on Immune Cell Function and its Consequence for Liver Disease
E-Mail: meeting@falkfoundation.org
https://falkfoundation.org

14.–15. Februar 2025, München
Jahrestagung 2025
41st Annual Conference of the German Association for the Study of the Liver (GASL)
E-Mail: events@uhhmg.de
https://www.gasl.de
https://www.gasl.de/annual-meeting-2025/

14.–15. Februar 2025, Hamburg
151. Jahrestagung der Nordwestdeutschen Gesellschaft für Innere Medizin
E-Mail: info@mes-berlin.com
https://www.mes-berlin.com
https://www.innere-nordwest.de

19.–22. Februar 2025, Berlin
20th Congress of ECCO
Sustainability in IBD and Beyond
E-Mail: ecco-congress@ecco-ibd.eu
https://www.ecco-ibd.eu
https://www.ecco-ibd.eu/ecco25

20.–22. Februar 2025, Paris, Frankreich
EASL Liver Cancer Summit 2025
E-Mail: easlsummit@easloffice.eu
http://www.easl.eu
https://easl.eu/event/liver-cancer-summit-2025/

---

27. Februar – 1. März 2025, Heidelberg
44th Annual Meeting of the German Pancreatic Club (DPC)
E-Mail: kbornschein@eventlab.org
https://dpc-congress.com/

---

28. Februar – 2. März 2025, Berlin
32. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.
E-Mail: info@neurogastro.de
https://www.neurogastro.de

---

28. Februar – 2. März 2025, Quebec City, QC, Kanada
Joint CDDWTM-CLM Conference 2025
E-Mail: casl@hepatology.ca
https://hepatology.ca
https://www.cddw-clm.ca/

7.–8. März 2025, Mainz
Gastro Update 2025
33. Gastroenterologie-Update Seminar
E-Mail: info@med-update.com
https://www.med-update.com
https://gastro-update.com

13.–15. März 2025, Augsburg (+ online)
51. Deutscher Koloproktologen-Kongress
E-Mail: info-dgk@mcn-nuernberg.de
https://www.mcn-nuernberg.de
https://www.koloproktologen-kongress.de/

14.–15. März 2025, Neustadt (Weinstraße)
69. Jahrestagung der Saarländisch-Pfälzischen Internistengesellschaft e.V. (SPIG)
https://spig-jahreskongress.org/

15.–16. März 2025, Washington, DC, USA
13th Annual Gut Microbiota for Health World Summit (GMFH) 2025
E-Mail: gmfh@gastro.org
https://www.gutmicrobiotaforhealth.com/summit/

19.–21. März 2025, Würzburg
54. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Endoskopie und Bildgebende Verfahren e.V.
E-Mail: martina.wiederkrantz@cocs.de
https://www.cocs.de
https://www.dge-bv.de

19.–21. März 2025, Würzburg
14. Jahrestagung der Deutschen interdisziplinären Gesellschaft für Dysphagie e.V.
E-Mail: info@dg-dysphagie.de
https://dg-dysphagie.de/

19.–22. März 2025, Innsbruck, Österreich (+ online)
40. Jahrestagung der Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE)
E-Mail: info@eventlab.org
https://www.eventlab.org
https://www.gpge-kongress.de

20.–23. März 2025, Miami, FL, USA
AHPBA 2025 Annual Meeting
E-Mail: ahpba@lp-etc.com
https://www.ahpba.org/meetings/2025/

21.–22. März 2025, Sydney, Australien
Symposium 239
Immune-Mediated Diseases of the GI Tract – Treat to Target Approach
E-Mail: meeting@falkfoundation.org
https://falkfoundation.org

21.–22. März 2025, München
Hepatologie UpToDate 2025
E-Mail: fortbildung@falkfoundation.org
https://falkfoundation.org

26.–28. März 2025, München
(+ 18.–20. März 2025, online)
DCK 2025
Sichere Chirurgie für alle
142. Deutscher Chirurgenkongress (DGCH)
26. Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV)
62. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kinderchirurgie (DGKCH)
12. Frühjahrstagung der Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin (DGG)
10. Frühjahrstagung der Deutschen Gesellschaft für Thoraxchirurgie (DGT)
8. Frühjahrstagung der Deutschen Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen (DGPRÄC)
E-Mail: dck@wikonect.de
https://dck2025.de/

26.–30. März 2025, Peking, China
APASL 2025
34th Annual Meeting of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver
Multidisciplinary Collaboration for Elimination & Cure
E-Mail: info@apasl2025beijing.com
https://www.apasl2025beijing.com/

27.–29. März 2025, Gyeongju, Korea
HBP Surgery Week 2025
62nd Annual Congress of the Korean Association of HBP Surgery
Harmony of Tradition and Innovation in HBP Surgery
E-Mail: hbps@hbpsurgery.org
https://hbpsurgery.org/

28.–29. März 2025, Hannover
Norddeutscher Gastroenterologentag
34. Jahresstagung der NDGG
E-Mail: ndgg@interplan.de
https://www.interplan.de
https://www.ndgg.org/jahrestagung/

28.–29. März 2025, Berlin
Gastro Update 2025
33. Gastroenterologie-Update Seminar
E-Mail: info@med-update.com
http://www.med-update.com
https://gastro-update.com

Impressum

Herausgeber

Falk Foundation e. V.
Leinenweberstr. 5
79108 Freiburg | Deutschland
www.falkfoundation.org
germany@falkfoundation.org
Vorstand: Dr. Martin Falk
Vereinsregister: Freiburg 1147

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 datenschutz@falkfoundation.org widersprechen.

Erscheinungsweise: vierteljährlich (kostenlos)

Redaktion:
Prof. Dr. Peter Hasselblatt, Stellv. Ärztlicher Direktor / Leitender Oberarzt Klinik für Innere Medizin II
Prof. Dr. Tobias Böttler, Leiter Gerok-Leberzentrum

Universitätsklinikum Freiburg, Hugstetter Straße 55, 79106 Freiburg

Wissenschaftliche Mitarbeit:
Prof. Dr. Dr. Bertram Bengsch, Leiter der Sektion Translationale System-Immunologie in der Hepato-/Gastroenterologie
PD Dr. Armin Küllmer, Leiter Interdisziplinäre Gastro-intestinale Endoskopie
Dr. Lena Sophie Mayer, Fachärztin Darmambulanz
Prof. Dr. Michael Quante, Leiter Gastrointestinale Onkologie
Dr. Dr. Natascha Röhlen, Funktionsoberärztin MASLD Ambulanz
PD Dr. Michael Schultheiß, Leiter Interdisziplinäres Ultraschallzentrum und Klinischer Leiter der Sektion TIPS

Universitätsklinikum Freiburg, Klinik für Innere Medizin II, Hugstetter Straße 55, 79106 Freiburg

Übersetzung: beomed translation team – Netzwerk freiberuflicher Übersetzerinnen (www.beomed.de)

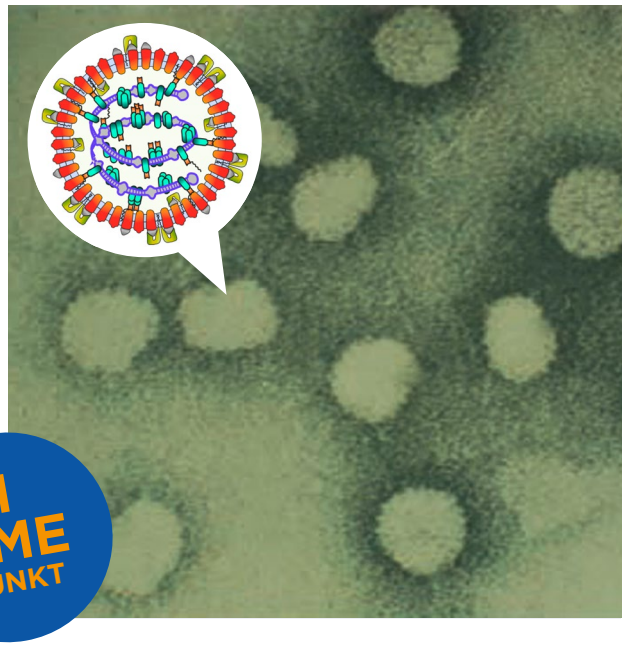
Vertrieb: Regio Pack, Egon Meyer, Schloßmattenstr. 29, 79268 Bötzingen

ISSN 1863-3218

MIX
Papier | Fördert gute Waldnutzung
FSC® C084513

FALK GASTRO KOLLEG

LEBER UND GALLENWEGE



1 CME PUNKT

Hepatitis D

Zusammenfassung

Etwa 5% der chronisch mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV) Infizierten sind mit dem Hepatitis-D-Virus (HDV) koinfiziert. Unbehandelt führt die chronische HBV/HDV-Koinfektion bei 75% der Patient*innen innerhalb von 15 Jahren zur Leberzirrhose; dann ist auch das Risiko für ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) hoch. Daher sollten alle Patient*innen mit chronischer HBV-Infektion auf HDV getestet werden, um rechtzeitig eine wirksame Therapie der Hepatitis D starten zu können. Bis 2020 stand hierfür lediglich eine in der Regel 48-wöchige Therapie mit pegyliertem Interferon-alfa (pegIFNα) zur Verfügung, die jedoch nur in ca. 25% der Fälle zu einem Ausheilen der Hepatitis D führt. Seit 2020 ermöglicht der Zelleintrittsinhibitor Bulevirtid eine gut verträgliche Therapie der Hepatitis D. Diese Therapie führt bei ca. 60–70% der Patient*innen zu einer effektiven Virussuppression sowie zu einer Normalisierung der Transaminasen. Eine komplette Negativierung der HDV-RNA wird jedoch selbst unter 3-jähriger Bulevirtid-Therapie nur bei etwa 30% der Patient*innen erreicht, sodass die Bulevirtid-Therapie in der Regel eine Dauertherapie ist. PegIFNα und Bulevirtid wirken synergistisch, sodass eine Kombinationstherapie bei einem Teil der Patient*innen eine Ausheilung der Hepatitis D ermöglichen könnte.

Schlüsselwörter

Hepatitis D | Hepatitis Delta | Hepatitis-D-Virus | Hepatitis-B-Virus | pegyliertes Interferon-alfa | Bulevirtid

Prof. Dr. Christoph Neumann-Haefelin

Prof. Dr.
Christoph Neumann-Haefelin
Klinik für Innere Medizin II
Universitätsklinikum Freiburg
Hugstetter Str. 55
79106 Freiburg

Ärztlicher Direktor
Klinik und Poliklinik für Gastroenterologie und Hepatologie
Universitätsklinikum Köln
Kerpener Str. 62
50937 Köln
E-Mail: christoph.neumann-haefelin@uk-koeln.de

Titelbild: Quellen: Urban S, Neumann-Haefelin C, Lampertico P. Hepatitis D virus in 2021: virology, immunology and new treatment approaches for a difficult-to-treat disease. Gut. 2021;70(9):1782–94 [1] (links), lizenziert unter: http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/. Asselah T, Rizzetto M. Hepatitis D virus infection. N Engl J Med. 2023;389(1):58–70 [3] (rechts). Copyright © 2024 Massachusetts Medical Society. Reprinted with permission from Massachusetts Medical Society.

Hepatitis D

Virologie

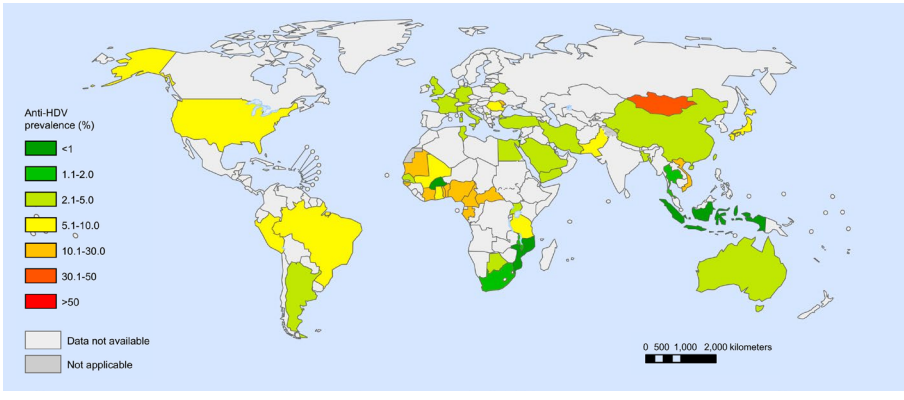
HDV kommt als „defektes“ RNA-Virus im Menschen nur als Satellitenvirus zusammen mit HBV vor.

Das Hepatitis-D-Virus (HDV) ist das kleinste humanpathogene Virus. Als „defektes“ RNA-Virus kann es nur zusammen mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV) als Satellitenvirus vorkommen [1]. Es wird daher auch als Delta-Virus bezeichnet. Die HDV-RNA kodiert nur ein einziges Protein, das Hepatitis-Delta-Antigen (HDAg), das in einer langen (L-HDAg) sowie kurzen (S-HDAg) Form vorkommt. HDV benötigt mehrere Wirts-Enzyme, wie z. B. eine Wirts-Polymerase. Das HDAg wird zudem von Wirts-Enzymen modifiziert, z. B. durch eine essenzielle Farnesylierung. Für die Bildung der Virushülle benötigt HDV das Oberflächenprotein von HBV, das Hepatitis-B-Surface-Antigen (HBsAg). Dieses dockt an den viralen Zellrezeptor auf den Hepatozyten an. Dies ist der Gallensäuretransporter Natrium-Taurocholat-kotransportierendes Polypeptid (NTCP), der sowohl für HBV als auch für HDV als Zellrezeptor dient. Vor einigen Jahren wurde beobachtet, dass HDV *in vitro* auch Oberflächenproteine anderer Viren als HBV nutzen kann, wie z. B. das Hepatitis-C-Virus (HCV). *In vivo* hat sich diese Beobachtung jedoch nicht bestätigt, da keine HDV-Infektionen bei HBV-negativen Menschen entdeckt wurden [1]. HDV kann in acht verschiedene Genotypen sowie zahlreiche Subtypen klassifiziert werden. Diese zeigen Unterschiede in der weltweiten Verteilung sowie im klinischen Verlauf (fulminante Verläufe, Progression zur Zirrhose, HCC-Risiko, Therapieansprechen auf IFNα). In Europa dominiert der HDV-Genotyp 1 deutlich, sodass die HDV-Genotypbestimmung für die Klinik in Deutschland keine wesentliche Rolle spielt [1].
Aufgrund direkter und immunvermittelter Mechanismen kommt es bei der HBV/HDV-Koinfektion häufig zu einer Dominanz von HDV über HBV. Patient*innen mit HBV/HDV-Koinfektion haben daher häufig eine eher niedrige HBV-DNA (HBV-Viruslast) [1].

Epidemiologie

Etwa 5% der HBV-Infizierten in Deutschland sind auch mit HDV infiziert. Die Mehrzahl dieser Infektionen ist unentdeckt.

Zur weltweiten Prävalenz der Hepatitis D gibt es nur relativ ungenaue Schätzungen, da in den meisten Ländern nicht ausreichend auf HDV getestet wird [2]. Einige Schätzungen gehen von bis zu 72 Millionen Infizierten weltweit aus [3]. Eine belastbarere Metaanalyse kam jedoch zu dem Schluss, dass etwa 12 Millionen Menschen weltweit mit HDV infiziert sind [2]. Hochprävalenzregionen sind u. a. die Mongolei und Zentralasien, Afrika, das Amazonasgebiet sowie einige Mittelmeerregionen wie Süditalien (Abb. 1). In Deutschland sind etwa 5% der HBV-Infizierten mit HDV koinfiziert [2], was bei einer HBV-Prävalenz von etwa 0,3% in Deutschland [4] rechnerisch etwa 13.000 mit HDV Koinfizierten entspricht. Allerdings werden trotz Meldepflicht und seit Kurzem etablierter elektronischer Labormeldung jährlich nur ca. 40–110 neu diagnostizierte HDV-Fällen an das Robert-Koch-Institut gemeldet [5]. Offensichtlich bleibt also auch in Deutschland die Mehrzahl der HDV-Infektionen unentdeckt.



Geschätzte Prävalenz der HDV-Koinfektion bei HBsAg-positiven Personen (aus: Stockdale AJ, Kreuels B, Henrion MYR, Giorgi E, Kyomuhangi I, de Martel C, et al. The global prevalence of hepatitis D virus infection: Systematic review and meta-analysis. J Hepatol. 2020;73(5):523–32 [2]. https://www.journal-of-hepatology.eu/cms/10.1016/j.jhep.2020.04.008/asset/448cf308-4048-4a95-a3ac-c89bc0dbe8fc/main.assets/fx1_lrg.jpg, lizenziert unter: https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/.).

Die Übertragung von HDV erfolgt wie bei HBV parenteral. Das höchste Risiko besteht bei intravenösem Drogenkonsum, aber auch eine sexuelle Übertragung, u. a. bei Männern, die Sex mit Männern haben (MSM), ist häufig. Entsprechend der gemeinsamen Übertragungswege treten auch weitere Koinfektionen mit HCV und HIV gehäuft auf [3, 4].

Natürlicher Verlauf

Eine HDV-Infektion kann entweder gleichzeitig mit HBV erfolgen (Simultaninfektion), oder ein*e bereits (chronisch) HBV-Infizierte*r wird zusätzlich mit HDV infiziert (Superinfektion). Bei der HBV/HDV-Simultaninfektion werden häufiger fulminante Verläufe beobachtet als bei der HBV-Monoinfektion, meist werden bei Erwachsenen aber wie bei der akuten HBV-Monoinfektion beide Viren spontan eliminiert. Bei der HDV-Superinfektion kommt es hingegen in der Regel zu einer chronischen HBV/HDV-Koinfektion [3]. Die chronische HBV/HDV-Koinfektion hat dann eine hohe Progressionstendenz und gilt daher als „schwerwiegendste" chronische Virushepatitis [6]. Etwa 75% der chronisch HBV/HDV-Koinfizierten entwickeln innerhalb von 15 Jahren eine Leberzirrhose [3]. Diese ist dann mit einer hohen Rate an Leberdekompensation und einem hohen Risiko für ein HCC assoziiert. Ob dieses im Vergleich zur HBV-Monoinfektion erhöhte HCC-Risiko auf der schnellen Progression zur Zirrhose alleine beruht oder HDV zusätzlich direkt karzinogen wirkt, ist noch umstritten. Im Vergleich zu HBV-Monoinfizierten benötigen HBV/HDV-Koinfizierte auch deutlich häufiger eine Lebertransplantation und weisen eine erheblich gesteigerte Leber-bedingte Mortalität auf [6].

▸ Die chronische HBV/HDV-Koinfektion schreitet bei 75% der Infizierten innerhalb von 15 Jahren zur Leberzirrhose fort; dann ist das HCC-Risiko hoch.

Diagnostik

Da HDV nur zusammen mit HBV vorkommen kann, macht eine HDV-Diagnostik nur bei HBV-Infizierten, also HBsAg-positiven Patient*innen, Sinn. Gemäß der S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) sollten folgende Personen auf eine HBV-Infektion getestet werden [7]:

- Personen mit erhöhten Leberwerten oder klinischen Zeichen einer Lebererkrankung
- Personen mit erhöhtem Risiko *für* eine HBV-Infektion, also u. a. solche mit intravenösem Drogenkonsum, Dialysepatient*innen, im Pflege- und Gesundheitsdienst Tätige, Menschen mit sexuellem Risikoverhalten etc.
- Personen mit erhöhtem Risiko *durch* eine HBV-Infektion, also Patient*innen mit schweren Grunderkrankungen oder Immunsuppression
- Alle Schwangeren möglichst bald nach Feststellung der Schwangerschaft.

Seit Oktober 2021 wird zudem allen gesetzlich Versicherten ab dem 35. Lebensjahr eine einmalige Testung auf HBV (HBsAg) und HCV (anti-HCV) angeboten („Check-up 35").

Alle HBV-Infizierten sollten zumindest einmalig auf HDV getestet werden [7]. Hierzu sollten alle Patient*innen mit Erstdiagnose einer HBV-Infektion möglichst unmittelbar auf HDV getestet werden. Auch Patient*innen mit bereits länger bekannter HBV-Infektion, aber bisher fehlender HDV-Diagnostik sollten auf HDV getestet werden. Leider gibt es bisher keine fest etablierte „Reflextestung", bei der alle HBV-positiven Patient*innen vom Labor automatisch auch auf HDV getestet werden.
Eine HDV-Testung im weiteren Verlauf einer HBV-Infektion sollte immer dann erfolgen, wenn Transaminasen-Flares auftreten, das Ansprechen auf eine antivirale Therapie der HBV-Infektion nicht adäquat ist oder es zu einer unerwarteten Progression der Lebererkrankung kommt.

▸ Alle HBV-Infizierten sollten zumindest einmalig auf HDV getestet werden. Zudem sollte bei jeder unklaren Verschlechterung der HBV-Infektion erneut auf HDV getestet werden. Zum Screening sollte anti-HDV bestimmt werden; bei positivem anti-HDV-Nachweis folgt die HDV-RNA-Bestimmung.

Zum Screening auf eine HDV-Infektion dient dabei die Bestimmung von anti-HDV. Sind die Antikörper nachweisbar, folgt die Bestimmung der HDV-RNA mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR). Seit einigen Jahren stehen hierfür mehrere zertifizierte Testverfahren zur Verfügung, die auch niedrig-replikative HDV-Infektionen relativ zuverlässig detektieren.

Nach Diagnose einer HBV/HDV-Koinfektion sollten eine sorgfältige Anamnese (u. a. relevante Begleiterkrankungen) und eine klinische Untersuchung (u. a. Leberhautzeichen) erfolgen. In der virologischen Untersuchung sollten quantitative HDV-RNA (HDV-Viruslast), quantitative HBV-DNA (HBV-Viruslast) und ggf.

quantitatives HBsAg bestimmt werden und eine Koinfektion mit HCV und HIV ausgeschlossen werden (anti-HCV, anti-HIV). Der Schweregrad der Lebererkrankung sollte z. B. mittels serologischer Fibrosemarker (u. a. FIB-4, berechnet aus GOT/AST, GPT/ALT, Thrombozytenzahl und Alter) oder transienter Elastografie ermittelt werden. Bei Patient*innen mit Zirrhose sollte eine HCC-Surveillance initiiert werden (6-monatige Lebersonografie, sinnvoll ist auch eine zusätzlich 6-monatige Bestimmung des Alpha-Fetoproteins [AFP]) [7].

Aktuelle Therapie

Therapieindikation

▸ Patient*innen mit hoher entzündlicher Aktivität (deutlich erhöhte Transaminasen) und/oder fortgeschrittener Lebererkrankung (fortgeschrittene Fibrose/Zirrhose) sollten vordringlich behandelt werden.

Bei chronischer HBV/HDV-Koinfektion mit positiver HDV-RNA besteht prinzipiell die Indikation zur antiviralen Therapie mit einem gegen HDV wirksamen Medikament. Vordringlich sollten dabei Patient*innen mit hoher entzündlicher Aktivität (deutlich erhöhte Transaminasen) und/oder fortgeschrittener Lebererkrankung (fortgeschrittene Fibrose/Zirrhose) behandelt werden [8]. Bei Patient*innen mit mildem Verlauf ist ein abwartendes Vorgehen mit regelmäßigen Verlaufskontrollen unseres Ermessens hingegen vertretbar. Diese Patient*innen könnten ggf. von zukünftigen effektiveren antiviralen Therapiestrategien profitieren (siehe unten).
Auch wenn für die Therapie der Hepatitis D inzwischen sowohl eine S3-Leitlinie der DGVS [8] als auch eine Leitlinie der *European Association for the Study of the Liver* (EASL) [9] zur Verfügung steht, sollten die Indikationsstellung sowie die Begleitung der antiviralen Therapie an einem erfahrenen hepatologischen Zentrum bzw. einer erfahrenen Schwerpunktpraxis erfolgen.

Therapieoptionen

Aktuell stehen drei Therapiestrategien zur Auswahl:

1. Pegyliertes Interferon-alfa (pegIFNα; 48 Wochen): Bis 2020 bestand die einzige verfügbare Therapie in pegIFNα, welches für die Therapie der chronischen Hepatitis B, allerdings nicht speziell für die Therapie der HBV/HDV-Koinfektion zugelassen ist. Dieses führt bei einer 48-wöchigen Therapie (1x wöchentlich subkutan) bei 25–30% der Patient*innen zu einer HDV-RNA-Negativierung 24 Wochen nach Therapieende [10].
2. Bulevirtid (langfristige Therapie): 2020 wurde der Virus-Zelleintrittsinhibitor Bulevirtid zunächst bedingt, 2023 dann endgültig von der *European Medical Agency* (EMA) zugelassen. Eine Zulassung in den USA ist bisher noch nicht erfolgt. Bulevirtid muss täglich subkutan injiziert werden; zugelassen ist als Dosierung 2 mg täglich. Unter dieser Therapie zeigen etwa 60% der Patient*innen einen HDV-RNA-Abfall > 2 Log-Stufen und eine Normalisierung der Transaminasen. Zu einer kompletten HDV-RNA-Negativierung kommt es jedoch selbst nach 2-jähriger Therapie nur bei etwa 20% der Patient*innen [11, 12], nach 3-jähriger Therapie bei etwa 30% [13]. Ob diese Patient*innen auch nach Absetzen von Bulevirtid HDV-RNA-negativ bleiben, ist fraglich, sodass eine Bulevirtid-Therapie nach aktuellem Kenntnisstand in der Regel eine Dauertherapie ist.
3. Kombinationstherapie mit pegIFNα und Bulevirtid (mindestens 48 Wochen): PegIFNα und Bulevirtid wirken synergistisch, sodass es unter der Kombinationstherapie zu einem stärkeren HDV-RNA-Abfall kommt und nach 48-wöchiger Therapie je nach Kohorte 40–85% der Patient*innen HDV-RNA-negativ sind. Die dann beste Strategie (Absetzen von pegIFNα, Absetzen von Bulevirtid oder Absetzen beider Medikamente) ist bisher unklar. Bis zu 20% der Patient*innen werden unter der Kombinationstherapie sogar HBsAg-negativ, heilen also auch die Hepatitis B aus (functional cure) [14–16].

▸ Nukleosid-/Nukleotidanaloga wie Tenofovir und Entecavir sind gegen HDV nicht wirksam.

Die bei der HBV-Monoinfektion hochwirksamen Nukleosid-/Nukleotidanaloga, wie z. B. Tenofivir und Entecavir haben auf die HDV-Infektion keinen Effekt. Allerdings wurde in den meisten Therapiestudien Bulevirtid in Kombination mit Tenofovir oder Entecavir gegeben [11-13]. Bei einer Bulevirtid-Therapie ohne pegIFNα empfiehlt sich insbesondere bei Patient*innen mit Zirrhose daher eine zusätzliche Gabe von Tenofovir oder Entecavir [8].

Pegyliertes Interferon-alfa

PegIFNα wird bei der HBV/HDV-Koinfektion über 48 Wochen gegeben. Die Standarddosis beträgt 180 µg 1x wöchentlich subkutan. Typische Nebenwirkungen sind grippeähnliche Beschwerden (Fieber, Gliederschmerzen, Abgeschlagenheit) meist 1–3 Tage nach der wöchentlichen Applikation sowie Blutbildveränderungen (Leuko- und Thrombopenie), die eine Dosisreduktion erforderlich

machen können. Zudem können psychische Symptome auftreten (vermehrte Gereiztheit, depressive Verstimmung, selten ausgeprägte psychische Symptome bis zu Psychosen und Suizidalität). Autoimmune Erkrankungen können verstärkt oder ausgelöst werden. Bei fortgeschrittener Leberzirrhose kann es zur Dekompensation kommen. Dementsprechend ist pegIFNα bei Patient*innen mit unzureichend kontrollierten psychischen Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen sowie fortgeschrittener Zirrhose kontraindiziert [9].
Eine 48-wöchige Therapie führt bei 25–50% der Patient*innen zu einer HDV-RNA-Negativierung zu Therapieende, 24 Wochen nach Therapieende bleiben 25–30% der Patient*innen HDV-RNA-negativ. Allerdings kommt es bei einem erheblichen Anteil dieser Patient*innen auch nach vielen Monaten bis sogar Jahren zu einem Relaps der HDV-RNA, sodass bei HDV-RNA-Negativität 24 Wochen nach Therapieende nicht von einem anhaltenden Therapieansprechen ausgegangen werden kann [8, 17]. In mehreren Studien, z. B. der HIDIT-II-Studie, wurde eine Therapieverlängerung auf 96 Wochen sowie eine Kombination mit Nukleosid-/Nukleotidanaloga (bei HIDIT-II Tenofovir) getestet [18]. Hierdurch konnte das Therapieansprechen nicht gesteigert werden. Zudem gibt es keine verlässlichen Prädiktoren für ein Therapieansprechen, weder vor Therapie, noch unter Therapie. So konnten bei sehr variablen Verläufen der HDV-RNA (teils früher, teils später Abfall) auch keine Regeln für einen Abbruch der Therapie bei mangelndem Abfall der HDV-RNA etabliert werden.

▸ PegIFNα über 48 Wochen (1x wöchentlich s.c.) führt bei 25–50% der Patient*innen zu einer HDV-RNA-Negativierung zu Therapieende, 24 Wochen nach Therapieende bleiben 25–30% der Patient*innen HDV-RNA-negativ. PegIFNα ist u. a. bei fortgeschrittener Zirrhose, unzureichend eingestellten psychiatrischen Erkrankungen und Autoimmunerkrankungen kontraindiziert.

Bulevirtid

Bulevirtid ist ein Polypeptid, dessen Aminosäuresequenz der N-terminalen Aminosäuresequenz der PreS1-Domäne des Hepatitis-B-Oberflächenproteins (HBsAg) entspricht. Sowohl HBV als auch HDV binden über diese HBsAg-Domäne an ihren Zelleintrittsrezeptor auf der Hepatozytenoberfläche, nämlich den Gallensäuretransporter Natrium-Taurocholat-kotransportierendes Polypeptid (NTCP). Bulevirtid, welches wesentlich von Stephan Urban und seinem Team am Institut für molekulare Virologie an der Universität Heidelberg entwickelt wurde, hemmt diese Bindung irreversibel [19].
Bulevirtid (zugelassen und verfügbar nur in der Dosierung 2 mg) muss einmal täglich subkutan injiziert werden. Lokalreaktionen an der Injektionsstelle sind häufig, andere Nebenwirkungen hingegen selten. Interessanterweise kommt es unter der Bulevirtid-Therapie zwar zu einem teils deutlichen Anstieg der Gallensäurespiegel im Serum, es tritt jedoch kein Pruritus auf. Dies deutet darauf hin, dass der z. B. bei der intrahepatischen Schwangerschaftscholestase auftretende Pruritus nicht durch die erhöhten Gallensäurespiegel selbst bedingt ist, obwohl diese gut mit dem Pruritus korrelieren. Die Höhe der Gallensäurespiegel unter Bulevirtid-Therapie korreliert auch nicht mit dem Therapieansprechen [20]. Formal zugelassen ist Bulevirtid bei allen Patient*innen mit positiver HDV-RNA und kompensierter Lebererkrankung. Inzwischen stehen jedoch hinreichend Real-Life-Daten zur Verfügung, die eine Sicherheit von Bulevirtid auch bei einer dekompensierten Lebererkrankung belegen [21]. Dementsprechend empfiehlt sowohl die DGVS- als auch die EASL-Leitlinie, eine Bulevirtid-Therapie auch bei einer dekompensierten Lebererkrankung zu erwägen [8, 9].
Sowohl in den Zulassungsstudien als auch in Real-Life-Kohorten zeigt Bulevirtid eine ordentliche Virussupprimierung sowie einen Abfall der Transaminasen. So zeigen nach 1-jähriger Therapie etwa 70% der Patient*innen ein virologisches Ansprechen, definiert als HDV-RNA-Negativierung oder HDV-RNA-Abfall > 2 Log-Stufen. Etwa 50% der Patient*innen haben nach 1-jähriger Therapie eine Normalisierung der Transaminasen erreicht (biochemisches Ansprechen), knapp 50% ein kombiniertes, virologisches und biochemisches Ansprechen [12, 14, 22]. Eine vollständige HDV-RNA-Negativierung erreichen nach 1-jähriger Therapie jedoch nur 12% der Patient*innen, nach 2-jähriger Therapie erhöht sich dieser Anteil auf 20% und nach 3-jähriger Therapie auf 29% [11–13]. Eine retrospektive, multizentrische europäische Studie zeigte höhere Raten der HDV-RNA-Negativierung, mit 31% nach 1 Jahr, 47% nach 2 Jahren und 52% nach knapp 3 Jahren [23].
Ob diese HDV-RNA-Negativität nach Absetzen der Therapie im Sinne einer Ausheilung der Hepatitis D anhält, ist fraglich. So kommt es unter der Therapie mit Bulevirtid nur zu einer unzureichenden Wiederherstellung der HDV-spezifischen adaptiven Immunität [24]. Es konnten allerdings erste Fälle eines anhaltenden Therapieansprechens nach Absetzen von Bulevirtid beschrieben werden [25].
Aktuell soll die Therapie gemäß Zulassung und Leitlinien so lange fortgeführt werden, wie ein klinischer Nutzen erkennbar ist. Sofern ein Ansprechen nicht komplett ausbleibt (dies ist bei ca. 10% der Patient*innen der Fall), sollte Bulevirtid in der Monotherapie daher als Langzeittherapie eingesetzt werden. Bei Patient*innen mit relevanter HBV-Replikation und insbesondere bei Zirrhose ist eine Kombination mit Tenofovir oder Entecavir zu empfehlen. Diese zeigen gegen

▸ Der virale Zelleintrittsinhibitor Bulevirtid führt innerhalb von einem Jahr (täglich s.c.) bei 50% der Patient*innen zu einer Normalisierung der Transaminasen und einem HDV-RNA-Abfall > 2 Log-Stufen. Eine komplette HDV-RNA-Negativierung ist jedoch seltener und das anhaltende Ansprechen nach Absetzen ist bisher unklar. Bulevirtid wird daher in der Regel als Dauertherapie eingesetzt.

HDV zwar keine Wirkung, vermeiden aber einen möglichen Anstieg der HBV-Viruslast bei nachlassender Dominanz der HDV-Replikation [7, 8].

Kombinationstherapie mit pegIFNα und Bulevirtid

Die Kombinationstherapie aus pegIFNα und Bulevirtid könnte bei einem Teil der Patient*innen eine definitive HDV-Therapie und evtl. sogar eine HBV-Heilung ermöglichen. Die Datenlage hierzu ist jedoch noch begrenzt.

Bereits frühe klinische Studiendaten zeigten, dass pegIFNα und Bulevirtid eine starke synergistische Wirkung haben, da sie in Kombination zu einem starken Abfall der HDV-RNA führten. Zudem zeigten bis zu 20% der Patient*innen unter Kombinationstherapie überraschenderweise einen HBsAg-Abfall bis hin zum Verlust von HBsAg (funktionelle Heilung der Hepatitis B) [14-16], was unter einer Monotherapie mit pegIFNα oder Bulevirtid nicht beobachtet wurde. Erklärt werden kann diese synergistische Wirkung durch *In-vitro*-Beobachtungen. So hemmt Bulevirtid als viraler Zelleintrittsinhibitor die Infektion neuer Hepatozyten und damit die HBV- sowie die HDV-Ausbreitung. IFNα hingegen hat über die Induktion Interferon-stimulierter Gene (ISGs) eine antivirale Wirkung. Zudem induziert es auch den Abbau der HBV-cccDNA im Kern der Hepatozyten und trägt so zur HBsAg-Reduktion bei. Eine weitere wesentliche Wirkung von IFNα ist die Hemmung der HDV-Ausbreitung durch Hemmung der Hepatozyten-Zellteilung [26]. Sowohl in klinischen Studien als auch in Real-Life-Kohorten zeigen je nach Kohorte 40–85% der Patient*innen unter Kombinationstherapie mit pegIFNα und Bulevirtid eine HDV-RNA-Negativierung nach 48-wöchiger Therapie, die oft auch nach Absetzen der Therapie anhält [14, 15]. Eine aktuelle Phase-IIb-Studie deutet darauf hin, dass eine höhere Bulevirtid-Dosierung das anhaltende Ansprechen weiter erhöhen könnte: So zeigten 24 Wochen nach Ende einer Kombinationstherapie aus pegIFNα (über 48 Wochen) und 2 mg Bulevirtid (über 96 Wochen) 32% der Patient*innen eine anhaltend negative HDV-RNA, bei einer auf 10 mg gesteigerten Bulevirtid-Dosis lag die Erfolgsrate hingegen bei 46% [16]. Diese erhöhte Dosierung ist jedoch nicht zugelassen. Insgesamt ist das optimale Vorgehen nach 48-wöchiger Kombinationstherapie, also Absetzen von pegIFNα allein oder Absetzen beider Medikamente, aktuell noch unklar. Ist zu Woche 48 die HDV-RNA noch nachweisbar, sollte Bulevirtid fortgeführt werden, da sonst das Relaps-Risiko hoch ist [27]. Bei 5–20% der Patient*innen kommt es unter der Kombinationstherapie zu einem HBsAg-Verlust (funktionelle Heilung der Hepatitis B; je nach Studie bzw. Kohorte stark schwankende HBsAg-Verlustraten). Bei diesen Patient*innen kann vermutlich sowohl pegIFNα als auch Bulevirtid sicher abgesetzt werden. Allerdings bleibt auch bei diesen Patient*innen das Risiko einer HBV-Reaktivierung unter immunsuppressiver Therapie bestehen, sodass vor Immunsuppression ggf. eine präemptive antivirale Therapie gestartet werden muss [7].

Therapieauswahl

Bei Patient*innen ohne Hinweis auf eine fortgeschrittene Zirrhose sollte eine Kombinationstherapie mit pegIFNα und Bulevirtid erwogen werden, um ggf. eine definitive Therapie mit Ausheilung der HDV-Infektion zu erreichen. Bei Patient*innen mit fortgeschrittener Zirrhose ist wegen des Risikos einer Leberdekompensation pegIFNα kontraindiziert; diese sollten eine langfristige Therapie mit Bulevirtid erhalten. Dies ist nach aktueller Datenlage auch bei einer dekompensierten Zirrhose sicher.

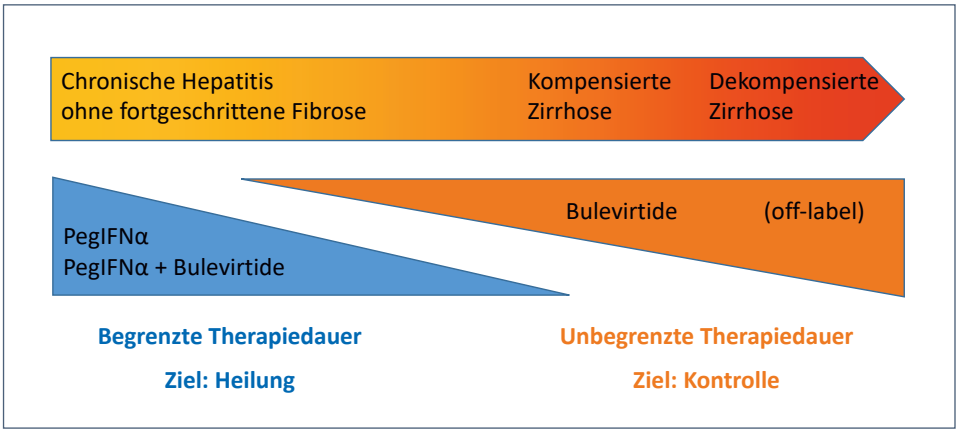
Bei der Auswahl der Therapiestrategie, insbesondere Bulevirtid allein versus Kombinationstherapie mit pegIFNα und Bulevirtid, sind zunächst die wesentlichen Kontraindikationen für pegIFNα zu beachten. Insbesondere bei Patient*innen mit weit fortgeschrittener Zirrhose (Child B/C, Dekompensation aktuell oder in der Vorgeschichte) oder bereits hochgradiger Thrombopenie sollte keine Therapie mit pegIFNα erfolgen. Kommt pegIFNα jedoch prinzipiell infrage, hat die Kombinationstherapie mit pegIFNα und Bulevirtid den Vorteil, dass eine definitive Therapie mit dem Ziel der Hepatitis-D-Ausheilung möglich ist. Die DGVS-Leitlinie stellt die Vor- und Nachteile der unterschiedlichen Therapiestrategien gut zusammen (Tab. 1) [8]. Die EASL-Leitlinie stellt den Aspekt der definitiven Therapieoption mit pegIFNα plus Bulevirtid stärker in den Vordergrund (Abb. 2) [9].

Bei Patient*innen ohne wesentliche Entzündungsaktivität (normale oder nur geringgradig erhöhte Transaminasen) und ohne relevante Fibrose (z. B. beim FIB-4-Score oder in der transienten Elastografie) ist unseres Ermessens aktuell ein abwartendes Prozedere vertretbar. Die Patient*innen können dann ggf. in den nächsten Jahren von neuen Therapieoptionen mit höheren Raten einer definitiven Therapie mit Hepatitis-D-Ausheilung profitieren. Die Patient*innen müssen dann allerdings über die Bedeutung regelmäßiger hepatologischer Verlaufskontrollen zur rechtzeitigen Feststellung einer möglichen Progression der Lebererkrankung gut aufgeklärt werden.

Tab. 1

Therapieauswahl bei der HBV/HDV-Koinfektion: Vor- und Nachteile der Therapiestrategien (in Anlehnung an die DGVS-Leitlinie [8])		
Strategie	**Vorteile**	**Nachteile**
PegIFNα	– begrenzte Therapiedauer – Langzeitdaten vorhanden – Effekt auf klinische Endpunkte untersucht – wöchentliche Gabe – bekannte Substanz mit viel Erfahrung in der klinischen Anwendung – HBsAg-Verlust selten, aber möglich	– nur ca. 25% virologisches Ansprechen 24 Wochen nach Therapieende – später HDV-RNA-Relaps möglich – Nebenwirkungsprofil – bei Thrombopenie Dosisanpassungen erforderlich bzw. nicht empfohlen – bei Autoimmunerkrankungen kontraindiziert – bei Leberzirrhose ab Stadium Child-Pugh B oder dekompensierter Leberzirrhose kontraindiziert – Anwendungsbegrenzung siehe Fachinformation
Bulevirtid	– durch die europäische Arzneimittelbehörde (EMA) zugelassen – gute Verträglichkeit – ca. 50% virologisches und biochemisches Ansprechen nach 48 Wochen Therapiedauer – Einsatz bei fortgeschrittener Leberzirrhose nach aktuellen Daten sicher	– Langzeitdaten aufgrund der neuen Verfügbarkeit noch nicht vorhanden – kein Effekt auf HBsAg – Therapiedauer nicht definiert (aktuell Dauertherapie) – tägliche subkutane Gabe
PegIFNα + Bulevirtid	– synergistischer Effekt möglich – HBsAg-Verlust möglich – begrenzte Therapiedauer denkbar	– noch begrenzte Datenlage – Nebenwirkungen und Kontraindikationen von pegIFNα siehe oben

Abb. 2



Therapieauswahl bei der chronischen HBV/HDV-Koinfektion (in Anlehnung an die EASL-Leitlinie [9]).

Zukünftige Therapien

Aktuell sind mehrere Substanzen speziell zur Therapie der HBV/HDV-Koinfektion in klinischer Entwicklung [28]. Darüber hinaus führen alle Substanzen, die aktuell für die funktionelle Heilung der HBV-Infektion (HBsAg-Verlust) entwickelt werden, bei erfolgreicher HBV-Ausheilung auch zur Ausheilung der Hepatitis D. Im Folgenden werden aktuelle Studien zur Therapie der HBV/HDV-Koinfektion mit neuen Substanzen zusammengefasst.

Zahlreiche antivirale Therapiestrategien sind aktuell in klinischer Erprobung. Diese wurden entweder speziell für HDV entwickelt oder zielen auf eine HBV-Ausheilung ab, was dann auch zur HDV-Ausheilung führen würde.

Farnesyltransferase-Inhibitor Lonafarnib

Lonafarnib hemmt als Farnesylierungsinhibitor ein für den HDV-Lebenszyklus essenzielles Wirtsenzym. Lonafarnib ist bereits zur Therapie des Hutchinson-Gilford-Progerie-Syndroms zugelassen. Bei diesem seltenen angeborenen Gendefekt kommt es zu einer starken vorzeitigen Alterung. Als bisher einziges HDV-wirksames Medikament kann Lonafarnib oral eingenommen werden. Es wird

durch Ritonavir geboostert. Wesentliche Nebenwirkung ist eine oft ausgeprägte Diarrhö. In Phase-II-Studien zeigte Lonafarnib in Kombination mit pegIFNα einen Abfall der HDV-RNA > 5 Log-Stufen zum Ende der 24-wöchigen Therapie [29]. Die Phase-III-Studie D-LIVR zeigte eher enttäuschende Ergebnisse: Eine 48-wöchige Therapie mit Lonafarnib plus pegIFNα führte bei 19,2% der Patient*innen zu einem kombinierten virologischen und biochemischen Ansprechen (Abfall der HDV-RNA > 2 Log-Stufen, GPT/ALT-Normalisierung), bei einer Therapie mit Lonafarnib oder pegIFNα allein lag die Rate etwa halb so hoch [30]. Im indirekten Vergleich scheint Lonafarnib Bulevirtid somit unterlegen zu sein.

Nukleinsäurepolymer REP-2139 als HBsAg-Sekretionshemmer

REP-2139 ist ein Nukleinsäurepolymer, das u. a. die Sekretion von HBsAg und dadurch sowohl HBV als auch HDV hemmt. In kleinen Studien zeigte es in Kombination mit pegIFNα hohe Ansprechraten, mit einer Negativierung von HDV-RNA bei > 50% der Patient*innen nach 48-wöchiger Therapie. Die Mehrzahl dieser Patient*innen zeigte auch einen HBsAg-Verlust [31]. Auch nach mehrjähriger Nachbeobachtung waren HDV-RNA und HBsAg weiter negativ, es scheint also zu einer echten HDV-Elimination und funktionellen Heilung der HBV-Infektion gekommen zu sein [32]. Aktuell wird REP-2139 in Kombination mit pegIFNα als „compassionate use“ bei ca. 30 Patient*innen mit fortgeschrittener Fibrose bzw. Zirrhose und zuvor unzureichendem Ansprechen auf Bulevirtid und pegIFNα eingesetzt. Selbst in dieser Konstellation mit ansonsten fehlenden Therapieoptionen zeigen die meisten Patient*innen einen robusten Abfall von HDV-RNA und HBsAg mit HDV-RNA-Negativierung bei > 60% der Patient*innen und teilweise auch HBsAg-Verlust [33]. Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass REP-2139 eine wichtige Rolle in der zukünftigen HDV-Therapie spielen könnte.

siRNA JNJ-3989

Die small interfering RNA (siRNA) JNJ-3989, die die Expression aller HBV-Proteine hemmt, wird in Kombination mit einem Nukleosid-/Nukleotidanalogon auch bei Patient*innen mit chronischer HBV/HDV-Koinfektion getestet. Die über 144 Wochen geplante Therapie in der REEF-D-Studie läuft aktuell noch; eine Interimsanalyse nach 48 Wochen zeigte jedoch, dass diese Therapie zwar initial zu einem deutlichen Abfall von HBsAg und HDV-RNA führt, dann bei der Mehrzahl der Patient*innen jedoch ein GPT/ALT-Anstieg mit einem HDV-Rebound assoziiert ist. Die Ursache hierfür ist bisher unklar, zumal ähnliche Phänomene bei der Therapie der HBV-Monoinfektion nicht beobachtet wurden [34].

siRNA VIR-2218 (Elebsiran) und monoklonaler Antikörper gegen HBsAg VIR-3434 (Tobevibart)

Auch die Kombination einer siRNA, die die Expression des HBV-Proteins X inhibiert, und eines monoklonalen Antikörpers gegen HBsAg zeigt in der Phase-II-Studie SOLSTICE mit einer HDV-RNA-Negativität von > 50% nach 24-wöchiger Therapie eine hohe antivirale Effektivität. Daten zum anhaltenden Therapieerfolg stehen jedoch noch aus [35].

Pegyliertes Interferon-lambda

PegIFNλ wurde ursprünglich als Alternative zu pegIFNα zur Therapie der chronischen Hepatitis C entwickelt. Es hat eine mindestens gleich starke antivirale Aktivität wie pegIFNα. Wegen seiner gewebespezifischen Rezeptorexpression in Leber, Darm und Lunge zeigt es jedoch weniger systemische Nebenwirkungen. Die Phase-III-Studie zur Therapie der chronischen HBV/HDV-Koinfektion mit pegIFNλ über 48 Wochen musste im September 2023 abgebrochen werden, nachdem es bei 4 Patient*innen zu hepatobiliären Komplikationen und folgender hepatischer Dekompensation gekommen war [36].

Zusammengefasst sind einige sehr vielversprechende neue Substanzen zur Therapie der Hepatitis D in der Entwicklung. Die im Verlauf enttäuschenden Ergebnisse zu Lonafarnib und pegIFNλ stimmen bezüglich einer baldigen Zulassung wirkungsvollerer Substanzen jedoch etwas skeptisch.

Impfung

Eine Impfung gegen Hepatitis B schützt auch effektiv vor einer Hepatitis D. Für Patient*innen, die chronisch mit HBV infiziert sind, steht aktuell jedoch keine Impfung zur Verfügung. Eine neue Impfstrategie gegen HDV zur Prophylaxe einer HDV-Superinfektion zeigte im Mausmodell ermutigende Ergebnisse, eine Testung im Menschen steht jedoch noch aus [37, 38]. Somit schützt vor einer

▸ Eine Impfung gegen Hepatitis B schützt auch effektiv vor einer Hepatitis D. Für Patient*innen, die chronisch mit HBV infiziert sind, steht aktuell jedoch keine Impfung zur Verfügung.

HDV-Superinfektion nur eine konsequente Vermeidung von Risikofaktoren (keine gemeinsame Nutzung von Nadeln oder Spritzen bei intravenösem Drogenkonsum; Kondomnutzung bei Geschlechtsverkehr mit Personen mit unklarem Infektionsstatus).

Fazit für die Klinik

Die chronische HBV/HDV-Koinfektion führt unbehandelt bei der Mehrheit der Patient*innen innerhalb weniger Jahre zur Leberzirrhose. Daher ist eine konsequente Testung von Hepatitis-B-Patient*innen auf Hepatitis D essenziell, um Diagnose und Therapieindikation rechtzeitig zu stellen. Patient*innen mit hoher entzündlicher Aktivität (erhöhte Transaminasen) und/oder relevante Leberfibrose oder Zirrhose sollten dringlich antiviral behandelt werden. Sofern keine Kontraindikation gegen pegIFNα besteht, sollte eine Kombinationstherapie mit pegIFNα und Bulevirtid erwogen werden, da diese Strategie zumindest bei einem Teil der Patient*innen eine definitive Therapie mit Ausheilung der Hepatitis D ermöglichen könnte. Patient*innen mit fortgeschrittener Zirrhose sollten hingegen eine Therapie mit Bulevirtid allein (ggf. in Kombination mit Tenofovir oder Entecavir) erhalten.

Interessenkonflikt
CNH erklärt, ein Referentenhonorar von Gilead Sciences GmbH erhalten zu haben.

Zu empfehlende Literatur

Literatur

1 Urban S, Neumann-Haefelin C, Lampertico P.
Hepatitis D virus in 2021: virology, immunology and new treatment approaches for a difficult-to-treat disease.
Gut. 2021;70(9):1782–94. doi: 10.1136/gutjnl-2020-323888.

2 Stockdale AJ, Kreuels B, Henrion MYR, Giorgi E, Kyomuhangi I, de Martel C, et al.
The global prevalence of hepatitis D virus infection: Systematic review and meta-analysis.
J Hepatol. 2020;73(3):523–32. doi: 10.1016/j.jhep.2020.04.008.

3 Asselah T, Rizzetto M.
Hepatitis D virus infection.
N Engl J Med. 2023;389(1):58–70. doi: 10.1056/nejmra2212151.

4 Robert Koch-Institut: Epidemiologisches Bulletin.
https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2022/Ausgaben/30_22.pdf?__blob=publicationFile. Zugriff am 25.09.2024.

5 Robert Koch-Institut: Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2022.
https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/Jahrbuch_2022.pdf?__blob=publicationFile. Zugriff am 25.09.2024.

6 Gish RG, Wong RJ, Di Tanna GL, Kaushik A, Kim C, Smith NJ, et al.
Association of hepatitis delta virus with liver morbidity and mortality: A systematic literature review and meta-analysis.
Hepatology. 2024;79(5):1129–40. doi: 10.1097/hep.0000000000000642.

7 Cornberg M, Sandmann L, Protzer U, Niederau C, Tacke F, Berg T, et al.
S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion – (AWMF-Register-Nr. 021-11).
Z Gastroenterol. 2021;59(7):691–776. doi: 10.1055/a-1498-2512.

8 Sandmann L, Berg T, Deterding K, Fischer N, Hinrichsen H, Petersen J, et al.
Addendum „Antivirale Therapie der chronischen Hepatitis-D-Virusinfektion“ zur S3-Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion“ der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS).
Z Gastroenterol. 2023;61(12):1635–53. German. doi: 10.1055/a-2181-3046.

Literatur

9 EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis delta virus.
J Hepatol. 2023;79(2):433–60. doi: 10.1016/j.jhep.2023.05.001.

10 Sandmann L, Wedemeyer H.
Interferon-based treatment of chronic hepatitis D.
Liver Int. 2023;43 Suppl 1:69–79. doi: 10.1111/liv.15410.

11 Wedemeyer H, Aleman S, Brunetto M, Blank A, Andreone P, Bogomolov P, et al.
Bulevirtide monotherapy in patients with chronic HDV: Efficacy and safety results through week 96 from a phase III randomized trial.
J Hepatol. 2024:S0168-8278(24)00333-7. doi: 10.1016/j.jhep.2024.05.001 [Epub ahead of print].

12 Wedemeyer H, Aleman S, Brunetto MR, Blank A, Andreone P, Bogomolov P, et al.
A phase 3, randomized trial of bulevirtide in chronic hepatitis D.
N Engl J Med. 2023;389(1):22–32. doi: 10.1056/nejmoa2213429.

13 Lampertico P, Aleman S, Brunetto M, Blank A, Andreone P, Bogomolov P, et al.
LBP-29 Efficacy and safety of 144 weeks of bulevirtide 2 mg or 10 mg monotherapy from the ongoing phase 3 study, MYR301.
J Hepatol. 2024;80(Suppl 1):S92. doi: 10.1016/s0168-8278(24)00596-8

14 Degasperi E, Anolli MP, Lampertico P.
Bulevirtide-based treatment strategies for chronic hepatitis delta: A review.
J Viral Hepat. 2023;30 Suppl 1:26–32. doi: 10.1111/jvh.13811.

15 Wedemeyer H, Schöneweis K, Bogomolov PO, Voronkova N, Chulanov V, Stepanova T, et al.
GS-13 Final results of a multicenter, open-label phase 2 clinical trial (MYR203) to assess safety and efficacy of myrcludex B in combination with PEG-interferon alpha 2a in patients with chronic HBV/HDV co-infection.
J Hepatol. 2019;70(1, Suppl):e81. doi: 10.1016/s0618-8278(19)30141-0.

16 Asselah T, Chulanov V, Lampertico P, Wedemeyer H, Streinu-Cercel A, Pântea V, et al.
Bulevirtide Combined with Pegylated Interferon for Chronic Hepatitis D.
N Engl J Med. 2024;391(2):133–43. doi: 10.1056/nejmoa2314134.

17 Heidrich B, Yurdaydın C, Kabaçam G, Ratsch BA, Zachou K, Bremer B, et al.
Late HDV RNA relapse after peginterferon alpha-based therapy of chronic hepatitis delta.
Hepatology. 2014;60(1):87–97. doi: 10.1002/hep.27102.

18 Wedemeyer H, Yurdaydin C, Hardtke S, Caruntu FA, Curescu MG, Yalcin K, et al.
Peginterferon alfa-2a plus tenofovir disoproxil fumarate for hepatitis D (HIDIT-II): a randomised, placebo controlled, phase 2 trial.
Lancet Infect Dis. 2019;19(3):275–86. doi: 10.1016/s1473-3099(18)30663-7.

19 Nkongolo S, Hollnberger J, Urban S.
Bulevirtide als erster spezifischer Wirkstoff gegen Hepatitis-D-Virusinfektionen – Mechanismus und klinische Wirkung [Bulevirtide as the first specific agent against hepatitis D virus infections-mechanism and clinical effect].
Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2022; 65(2):254-263. German. doi: 10.1007/s00103-022-03486-2.

20 Deterding K, Xu C, Port K, Dietz-Fricke C, Xun J, Maasoumy B, et al.
Bile acid increase during bulevirtide treatment of hepatitis D is not associated with a decline in HDV RNA.
J Viral Hepat. 2023;30(7):597–606. doi: 10.1111/jvh.13831.

21 Dietz-Fricke C, Degasperi E, Jachs M, Maasoumy B, Reiter FP, Geier A, et al.
Safety and efficacy of off-label bulevirtide monotherapy in patients with HDV with decompensated Child-B cirrhosis – A real-world case series.
Hepatology. 2024. doi: 10.1097/hep.0000000000000847 [Epub ahead of print].

22 Dietz-Fricke C, Tacke F, Zöllner C, Demir M, Schmidt HH, Schramm C, et al.
Treating hepatitis D with bulevirtide – Real-world experience from 114 patients.
JHEP Rep. 2023;5(4):100686. doi: 10.1016/j.jhepr.2023.100686.

23 Degasperi E, Anolli MP, Jachs M, Reiberger T, de Lédinghen V, Metivier S, et al.
WED-391 Long-term virological and clinical outcomes of patients with HDV-related compensated cirrhosis treated with bulevirtide monotherapy for up to 120 weeks: A retrospective multicenter european study (save-d).
J Hepatol. 2024;80(Suppl 1):S793–4. doi: 10.1016/s0168-8278(24)02203-7.

24 Oberhardt V, Degasperi E, Borghi M, Heim K, Soffredini R, Loglio A, et al.
THU194 - Fate of HDV-specific CD8+T cells during bulevirtide monotherapy in patients with chronic hepatitis delta.
J Hepatol. 2022;77(Suppl 1):S196. doi: 10.1016/s0168-8278(22)00767-x.

25 Anolli MP, Degasperi E, Allweiss L, Sangiovanni A, Maggioni M, Scholtes C, et al.
A 3-year course of bulevirtide monotherapy may cure Hdv infection in cirrhotics.
J Hepatol. 2023:78(4):876–80. doi: 10.1016/j.jhep.2022.12.023.

26 Zhang Z, Ni Y, Lempp FA, Walter L, Mutz P, Bartenschlager R, et al.
Hepatitis D virus-induced interferon response and administered interferons control cell division-mediated virus spread.
J Hepatol. 2022;77(4):957–66. doi: 10.1016/j.jhep.2022.05.023.

27 Zoulim F, Asselah T, Chulanov V, Streinu-Cercel A, Gherlan GS, Bogomolov P, et al.
WED-395 Undetectable hepatitis delta virus RNA at the end of treatment with bulevirtide and pegylated interferon alpha-2a is an important predictor of 48 weeks sustained virologic response in chronic hepatitis delta.
J Hepatol. 2024;80(Suppl 1):S796. doi: 10.1016/s0168-8278(24)02207-4

28 Asselah T.
Beyond bulevirtide: Alternative therapeutic options for the management of hepatitis delta virus.
J Viral Hepat. 2023;30 Suppl 1:33–8. doi: 10.1111/jvh.13789.

29 Yurdaydin C, Keskin O, Yurdcu E, Çalişkan A, Önem S, Karakaya F, et al.
A phase 2 dose-finding study of lonafarnib and ritonavir with or without interferon alpha for chronic delta hepatitis.
Hepatology. 2022;75(6):1551-1565. doi: 10.1002/hep.32259.

30 Etzion O, Hamid SS, Asselah T, Gherlan GS, Turcanu A, Petrivna T, et al.
GS-012 - Week 48 results of the phase 3 D-LIVR study, a randomized double-blind, placebo-controlled trial evaluating the safety and efficacy of lonafarnib-boosted with ritonavir with or without peginterferon alfa in patients with chronic hepatitis delta.
J Hepatol. 2023;78(Suppl 1):S10. doi: 10.1016/s0168-8278(23)00451-8.

31 Bazinet M, Pântea V, Cebotarescu V, Cojuhari L, Jimbei P, Albrecht J, et al.
Safety and efficacy of REP 2139 and pegylated interferon alfa-2a for treatment-naive patients with chronic hepatitis B virus and hepatitis D virus co-infection (REP 301 and REP 301-LTF): a non-randomised, open-label, phase 2 trial.
Lancet Gastroenterol Hepatol. 2017;2(12):877–89.
doi: 10.1016/s2468-1253(17)30288-1.

32 Bazinet M, Pântea V, Cebotarescu V, Cojuhari L, Jimbei P, Anderson M, et al.
Persistent control of hepatitis B virus and hepatitis delta virus infection following REP 2139-Ca and pegylated interferon therapy in chronic hepatitis B virus/hepatitis delta virus coinfection.
Hepatol Commun. 2020;5(2):189–202. doi: 10.1002/hep4.1633.

33 Stern C, Bourliere M, Loustaud-Ratti V, Bardou-Jacquet E, Alric L, Colombain L, et al.
OS-034 Safety and efficacy of REP 2139-Mg in hepatitis D patients with advanced liver disease: an international compassionate use program.
J Hepatol. 2024;80(Suppl 1):S28. doi: 10.1016/s0168-8278(24)00475-6.

Literatur

34 Wedemeyer H, Gane EJ, Agarwal K, Tabak F, Forns X, Akarca U, et al.
OS-030 Treatment with siRNA JNJ-73763989 plus nucleos (t)ide analogue (NA) decreases HBsAg and HDV RNA levels in patients with chronic hepatitis D (CHD): Part 1 of the REEF-D study.
J Hepatol. 2023;78(Suppl 1):S34. doi: 10.1016/s0168-8278(23)00487-7.

35 Asselah T, Streinu-Cercel A, Jucov A, Gane EJ, Wedemeyer H, Lampertico P, et al.
OS-127 Efficacy and safety of tobevibart (VIR-3434) alone or in combination with elebsiran (VIR-2218) in participants with chronic hepatitis delta virus infection: preliminary results from the phase 2 SOLSTICE trial in non-cirrhotic and compensated cirrhotic participants.
J Hepatol. 2024; 80(Suppl 1):S75–6. doi: 10.1016/s0168-8278(24)00565-8.

36 Pressemitteilung Eiger BioPharmaceuticals, 12.09.2023: Eiger to Discontinue Phase 3 LIMT-2 Trial of Peginterferon Lambda in Patients with Chronic Hepatitis Delta.

37 Burm R, Maravelia P, Ahlen G, Ciesek S, Caro Perez N, Pasetto A, et al.
Novel prime-boost immune-based therapy inhibiting both hepatitis B and D virus infections.
Gut. 2023;72(6):1186–95. doi: 10.1136/gutjnl-2022-327216.

38 Lang-Meli J, Neumann-Haefelin C.
Prophylactic vaccination against hepatitis D virus superinfection: from fiction to reality?
Gut. 2023;72(6):1030–2. doi: 10.1136/gutjnl-2022-328381.

FALK GASTRO KOLLEG

LEBER UND GALLENWEGE

Fragen zur Hepatitis D

Frage 1:

Welche Aussage zum Hepatitis-D-Virus (HDV) trifft zu?

- ☐ Es ist das größte humanpathogene RNA-Virus
- ☐ Es ist ein doppelsträngiges DNA-Virus
- ☐ Es wurde im Menschen bisher nur zusammen mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) beobachtet
- ☐ Es enthält drei eigene Hüllproteine
- ☐ Als Zellrezeptor wurde das Natrium-Taurocholat-kotransportierende Polypeptid (NTCP) identifiziert

Frage 2:

Welche Aussage zur Epidemiologie der Hepatitis D trifft zu?

- ☐ Hochprävalenzregionen sind Skandinavien und Island
- ☐ Mehr als 20% der Patient*innen mit einer Hepatitis-B-Virus (HBV)-Infektion sind auch mit HDV infiziert
- ☐ Jährlich werden nur ca. 40–110 neu diagnostizierte HDV-Fälle an das Robert-Koch-Institut gemeldet
- ☐ Die Übertragung erfolgt über unzureichend gegartes Schweine- oder Wildfleisch
- ☐ Ein besonderes Risiko für einen fulminanten Verlauf besteht bei Schwangeren im 3. Trimenon

Frage 3:

Welche Aussage zum natürlichen Verlauf der Hepatitis D trifft nicht zu?

- ☐ Die chronische HBV/HDV-Koinfektion führt bei ca. 75% der Patient*innen innerhalb von 15 Jahren zu einer Zirrhose
- ☐ Das Risiko für ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) ist höher als bei einer HBV-Monoinfektion
- ☐ Das Risiko einer Leberdekompensation ist höher als bei einer HBV-Monoinfektion
- ☐ Patient*innen mit chronischer HBV/HDV-Koinfektion werden selten lebertransplantiert
- ☐ Die Leber-bedingte Mortalität ist deutlich höher als bei einer HBV-Monoinfektion

▸ Pro Frage ist 1 Antwortmöglichkeit zutreffend.

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

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

Frage 4:

Welche Aussage zur Diagnostik der Hepatitis D ist falsch?

- ☐ Zum Screening eignet sich die Bestimmung von anti-HDV
- ☐ Zur Diagnosesicherung sollte die HDV-RNA bestimmt werden
- ☐ Alle Patient*innen mit positivem Hepatitis-B-Surface-Antigen (HBsAg) sollten auf eine Hepatitis D getestet werden
- ☐ Alle Patient*innen mit positivem anti-HBs sollten auf eine Hepatitis D getestet werden
- ☐ Bei unklarem Transaminasen-Flare im Laufe einer chronischen HBV-Infektion sollte erneut auf eine Hepatitis D getestet werden

Frage 5:

Welche Aussage zur Therapie mit pegyliertem Interferon-alfa (pegIFNα) ist korrekt?

- ☐ Die empfohlene Therapiedauer beträgt 72 Wochen
- ☐ Die Kombination mit Tenofovir erhöht die Rate an HDV-RNA-Negativierung auf das Doppelte
- ☐ PegIFNα ist bei fortgeschrittener Zirrhose wegen des Risikos einer Leberdekompensation kontraindiziert
- ☐ Typische Nebenwirkung ist eine ausgeprägte hämolytische Anämie
- ☐ Eine Aktivierung von Autoimmunerkrankungen ist unter pegIFNα nicht zu befürchten

Frage 6:

Wie und wie oft wird Bulevirtid appliziert?

- ☐ Einmal wöchentlich subkutan
- ☐ Einmal wöchentlich intravenös
- ☐ Einmal monatlich intramuskukär
- ☐ Täglich subkutan
- ☐ Täglich oral

Frage 7:

Wie viel Prozent der Patient*innen werden während einer Bulevirtid-Monotherapie nach 48 Wochen Therapiedauer HDV-RNA-negativ?

- ☐ 0%
- ☐ ca. 10–30%
- ☐ ca. 50–60%
- ☐ ca. 70–90%
- ☐ > 90%

Frage 8:

Welcher Blut-Laborparameter steigt unter Bulevirtid-Therapie häufig an?

- ☐ Thrombozyten
- ☐ Gallensäuren
- ☐ Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH)
- ☐ Bilirubin
- ☐ Ammoniak

Frage 9:

Was ist der potenzielle Vorteil einer Kombinationstherapie mit pegIFNα und Bulevirtid?

- ☐ Niedrigere Dosierung beider Substanzen
- ☐ Vermeidung Interferon-induzierter Nebenwirkungen
- ☐ HDV-Ausheilung aufgrund synergistischer antiviraler Wirkung
- ☐ Spezifische Zulassung der Kombinationstherapie
- ☐ Ausschließlich wöchentliche subkutane Applikation

Frage 10:

Welche Aussage zur Prophylaxe trifft zu?

- ☐ Eine spezifische Hepatitis-D-Impfung ist zugelassen
- ☐ Eine Hepatitis-B-Impfung schützt HBV-naive Personen auch vor einer Hepatitis D
- ☐ Eine Hepatitis-B-Impfung schützt Patient*innen mit chronischer HBV-Infektion vor einer HDV-Superinfektion
- ☐ Trinkwasser- und Nahrungsmittelhygiene bei Tropenreisen ist essenziell („cook it, peal it, or leave it“)
- ☐ Hervorragende Studiendaten haben zur Zulassung einer Hepatitis-D-Impfung in der Mongolei geführt

2.–4. Mai 2025

WIESBADENER KOLLOQUIEN ANLÄSSLICH DES 131. KONGRESSES DER DEUTSCHEN GESELLSCHAFT FÜR INNERE MEDIZIN

36. Kolloquium Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
19. Kolloquium Koloproktologie
31. Kolloquium Hepatologie
14. Kolloquium Internistische Endoskopie

Kolloquien 2025
WIESBADEN

DGIM Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin

Eine gemeinsame Veranstaltung der DGIM e.V., Wiesbaden und der Falk Foundation e.V., Freiburg

CME ZERTIFIZIERT

Weitere Informationen:
www.falkfoundation.org oder fortbildung@falkfoundation.org

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

FGR125 1-11/2024 HOF