FALK GASTRO REVIEW JOURNAL

www.falkfoundation.org

DE

ÖSOPHAGUS BIS DÜNNDARM
Seite 3–15

DICKDARM BIS REKTUM
Seite 16–29

PANKREAS
Seite 32–35

LEBER UND GALLENWEGE
Seite 36–52

TRANSLATIONAL SCIENCE CORNER
Seite 53–55

Zertifizierte Fortbildung
KAPSELENDOSKOPIE 2025
Seite 59–72

01 2029

Inhalt

	Editorial	2
	ÖSOPHAGUS BIS DÜNNDARM	3 – 15
	DICKDARM BIS REKTUM	16 – 29
	Falk Literatur aktuell	29
	Symposium 242 Interview mit Prof. Frank Tacke, Berlin **Innovationen in die klinische Praxis bringen!** Berlin, 24.–25. Oktober 2025	30 – 31
	PANKREAS	32 – 35
	LEBER UND GALLENWEGE	36 – 52
	TRANSLATIONAL SCIENCE CORNER	53 – 55
	Kongresse 2026	57
	Falk Gastro Education **Kapselendoskopie 2025**	59 – 72

Editorial

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

Die Indikationen zum Einsatz einer **Immuntherapie** durch Checkpoint-Inhibitoren für **gastrointestinale Tumoren** werden stetig ausgeweitet und ermöglichen ein deutlich besseres Therapieansprechen. In der Matterhorn-Studie konnte bei **neoadjuvanter Therapie** von **Adenokarzinomen des gastroösophagealen Übergangs und Magens** die Wirksamkeit der Standardtherapie nach dem FLOT-Protokoll durch eine additive Immuntherapie mit dem PD-L1-Antikörper Durvalumab signifikant verbessert und so ein neuer Therapiestandard etabliert werden (Janjigian et al., S. 9). Sehr eindrucksvoll sind auch die Ergebnisse einer Immuntherapie bei **Mismatch-Reparatur-defizienten(dMMR)-Tumoren**. Bei Patient*innen mit dMMR-Tumoren des **Rektums** und anderer Lokalisation im Frühstadium, die einer kurativen Operation zugänglich waren, konnte nach neoadjuvanter PD-1-Blockade bei einem hohen Anteil der Patient*innen auf die **Operation ganz verzichtet** werden (Cercek et al., S. 24). Eine erfolgreiche Tumortherapie erfordert aber nicht nur Medikamente und/oder die Chirurgie: Nach Komplettierung einer adjuvanten Chemotherapie bei **Kolonkarzinom** konnte in einer großen randomisierten Studie durch ein **strukturiertes Bewegungsprogramm** über einen Zeitraum von 3 Jahren im Vergleich zur alleinigen Ausgabe von Informationsbroschüren ein signifikant längeres krankheitsfreies Überleben und möglicherweise längeres Gesamtüberleben erreicht werden (Courneya et al., S. 23). Eine wissenschaftlich interessante Weiterentwicklung im Bereich der gastrointestinalen Onkologie stellt auch der erstmals erfolgreiche Einsatz einer **CAR-T-Zelltherapie zur Behandlung solider Tumoren** dar: In einer Phase-II-Studie an Patient*innen mit fortgeschrittenen **Magenkarzinomen** konnte erstmals für solide Tumoren in einer randomisierten Studie ein Überlebensvorteil durch eine Behandlung mit CAR-T-Zellen belegt werden (Qi et al., S. 6).

Die Inzidenz und Prävalenz von **chronisch entzündlichen Darmerkrankungen** (CED) nehmen nicht nur in industrialisierten Wohlstandsgesellschaften, sondern auch in zahlreichen Schwellenländern deutlich zu. Eine umfassende globale Auswertung epidemiologischer Daten erlaubt Hochrechnungen, dass sich die **Prävalenz von CED in Europa bis 2040** voraussichtlich **verdreifachen** und einen Wert von ca. 1,5% erreichen wird. Dies unterstreicht die Notwendigkeit für wirksame Ansätze zur Prävention, Früherkennung und Therapie von CED (Hracs et al., S. 16). Für die medikamentöse Therapie des **M. Crohn** stellen derzeit IL-23-Antikörper eine erhebliche Bereicherung dar. Beispielsweise war im GALAXI-Studienprogramm die Behandlung mit dem **IL-23-Antikörper Guselkumab** nicht nur einer Behandlung mit Placebo überlegen, sondern schnitt nach 48 Wochen auch in zahlreichen Endpunkten signifikant besser ab als eine Behandlung mit Ustekinumab (Panaccione et al., S. 14).

Bisher ist die diagnostische Wertigkeit von Laborparametern wie CA 19-9 zur **Früherkennung von Pankreaskarzinomen** eingeschränkt. Dies könnte durch massenspektrometrische Untersuchungen von metabolischen Parametern im Plasma verbessert werden. Bei Patient*innen mit abklärungsbedürftigen Raumforderungen schnitten in einer deutschen Studie (METAPAC) zwei Plasma-Multimetaboliten-Signaturen beim Ausschluss duktaler Pankreaskarzinome signifikant besser ab als die alleinige CA-19-9-Bestimmung (Mahajan et al., S. 34).

Auf dem Feld der **metabolische Dysfunktion-assoziierten steatotischen Lebererkrankung (MASLD)** ist weiterhin viel Bewegung. In der aktuellen Ausgabe werden eine Vielzahl von hochrangig publizierten **Therapiestudien** vorgestellt, die in unterschiedlichen Patientenkohorten verschiedene Therapieansätze näher an die klinische Nutzbarkeit bringen. So werden neben Glucagon-like-Peptide-1(GLP-1)-Analoga (Sanyal et al., S. 40) weitere Daten zur Wirksamkeit von Fibroblasten-Wachstumsfaktor-21(FGF21)-Analoga (Noureddin et al., S. 40, Noureddin et al., S. 41, Loomba et al., S. 43) sowie von einem Antisense-Inhibitor der Diacylglycerol-O-Acyltransferase 2 (DGAT2) (Loomba et al., S. 42) vorgestellt.

Auf dem Gebiet hepatobiliärer Tumoren werden Sie über Fortschritte sowohl in der **HCC-Früherkennung** als auch in der **systemischen Therapie** informiert. In der Bildgebung deuten neue Daten darauf hin, dass das nicht-kontrastverstärkte MRT gegenüber dem Ultraschall Vorteile in der HCC-Surveillance bietet (Rhee et al., S. 49), und KI-gestützte kontrastverstärkte Ultraschallmodelle die Differenzierung fokaler Leberläsionen weiter verbessern könnten (Ding et al., S. 47). Auf therapeutischer Seite werden beim HCC sowohl das Management nach komplettem Ansprechen unter Immuntherapie (Scheiner et al., S. 50) als auch die Wirksamkeit von Nivolumab plus Ipilimumab gegenüber Tyrosinkinase-Inhibitoren diskutiert (Yau et al., S. 49).

Wir hoffen, dass wir Ihnen mit der Auswahl der Arbeiten einen guten Überblick über die aktuelle Studienlandschaft verschaffen konnten und wünschen Ihnen eine anregende Lektüre sowie eine schöne Weihnachtszeit und bereits jetzt alles Gute für das neue Jahr!

Mit besten Grüßen

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

ÖSOPHAGUS BIS DÜNNDARM

Zöliakie, Glutenunverträglichkeit und Nahrungsmittelallergie

Am J Gastroenterol. 2025;120(7):1636-1644

Older adults with celiac disease are at increased risk of frailty: A nationwide cohort study

Zylberberg HM, Lebwohl B, Söderling J, Kochar B, Jylhävä J, Green PHR, Ludvigsson JF

Ältere Erwachsene mit Zöliakie haben ein erhöhtes Risiko für Gebrechlichkeit: eine landesweite Kohortenstudie

Einführung: Zöliakie wird immer häufiger bei älteren Erwachsenen diagnostiziert, doch wurden Komplikationen in dieser Gruppe erst in wenigen Studien untersucht. Da Gebrechlichkeit mit einem erhöhten Risiko für unerwünschte Ereignisse behaftet ist, sollte diese bei älteren Erwachsenen mit Zöliakie untersucht werden.
Methoden: In einer landesweiten schwedischen Kohorte wurden Erwachsene ≥ 60 Jahre identifiziert, bei denen Zöliakie zwischen 2004 und 2017 aufgetreten war. Unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht, Bezirk und Kalenderzeitraum wurden diese Erwachsenen mit bevölkerungsbasierten Kontrollen ohne Zöliakie gematcht. Das Ausgangsniveau der Gebrechlichkeit innerhalb von 3 Jahren vor der Diagnose Zöliakie oder dem Indexdatum wurde anhand des Hospital Frailty Risk Score ermittelt. Bei Erwachsenen ohne Ausgangsgebrechlichkeit wurden Odds-Ratios und 95% Konfidenzintervalle der zukünftigen Gebrechlichkeit nach 5 Jahren unter Anwendung der bedingten logistischen Regression geschätzt und dabei Zöliakie-Patient*innen mit Kontrollen verglichen. Logistische Regression wurde angewendet, um die Korrelation zwischen persistierender Zottenatrophie versus der Abheilung der Mukosa und der Gebrechlichkeit bei Patient*innen mit Zöliakie auszuwerten.
Ergebnisse: Insgesamt 4646 ältere Erwachsene mit Zöliakie wurden mit 21.944 Personen ohne Zöliakie gematcht. Das Ausgangsniveau der Gebrechlichkeit war bei Patient*innen mit Zöliakie im Vergleich zu Kontrollen erhöht (54,4% vs. 29,7%; p < 0,001), was sich in allen Gebrechlichkeitskategorien zeigte: niedriges Risiko (43,4% vs. 23,8%), mittleres Risiko (10,3% vs. 5,4%) und hohes Risiko (0,8% vs. 0,6%). Von denjenigen ohne Ausgangsgebrechlichkeit hatten Patient*innen mit Zöliakie ein um 61% erhöhtes Risiko für Gesamtgebrechlichkeit nach 5 Jahren (95% Konfidenzintervall: 1,46–1,78). Eine im Follow-up mittels Biopsie bestätigte Abheilung der Mukosa bei Personen mit Zöliakie schützte nicht vor Gebrechlichkeit in der Zukunft.

Diskussion: Ältere Erwachsene mit Zöliakie wurden signifikant eher gebrechlich als gematchte Vergleichspersonen. Diese Analyse zeigt die erhöhte Gefährdung, der ältere Patient*innen mit Zöliakie wahrscheinlich ausgesetzt sind.

J.F. Ludvigsson, Clinical Epidemiology Division, Department of Medicine, Solna, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden, e-mail: jonasludvigsson@yahoo.com

DOI: 10.14309/ajg.0000000000003217 ■

Clin Gastroenterol Hepatol. 2025;23(7):1143-1151

The prevalence and rate of undiagnosed celiac disease in an adult general population, the Trøndelag Health Study, Norway

Lukina P, Andersen IL, Klaasen RA, Warren DJ, Bolstad N, Mjones P, Ronne E, Iversen R, Sollid LM, Lundin KEA, Ness-Jensen E

Prävalenz und Rate undiagnostizierter Zöliakie in einer allgemeinen erwachsenen Bevölkerung: die Trøndelag Health Study, Norwegen

Hintergrund und Ziele: Ziel dieser Studie war die Bestimmung der Gesamtprävalenz von Zöliakie, einschließlich undiagnostizierter Fälle, in einer bevölkerungsbasierten Studie bei Erwachsenen, die auf Zöliakie gescreent wurden.
Methoden: In dieser Studie wurde die vierte Trøndelag Health Study (HUNT4) verwendet, die von 2017 bis 2019 durchgeführt wurde und an der 56.042 erwachsene Einwohner*innen (> 20 Jahre) der Provinz Nord-Trøndelag County in Norwegen teilnahmen. Serumproben von 54.505 Teilnehmer*innen wurden auf IgA- und IgG-Antikörper gegen Transglutaminase 2 untersucht. Seropositive Personen wurden zur klinischen Abklärung eingeladen, welche eine Endoskopie des oberen Gastrointestinaltrakts mit Duodenalbiopsien umfasste. Über eine Verknüpfung mit Krankenhausakten und dem norwegischen Patientenregister wurden zuvor diagnostizierte und seronegative Zöliakie-Fälle identifiziert.
Ergebnisse: Die Seropositivitätsrate für Zöliakie betrug 2,0% (1107/54.505). Davon kamen 724 Personen zur klinischen Abklärung. Außerdem wurden über die Krankenhausakten und das Register Personen mit einer bekannten Zöliakie-Diagnose identifiziert, die in HUNT4 seronegativ waren oder keine serologische Untersuchung hatten oder die in HUNT4 seropositiv waren, aber nicht an der klinischen Abklärung teilnahmen. Insgesamt wurde in der Studie bei 470 Personen eine neue Zöliakie-Diagnose nach Teilnahme an HUNT4 und bei 383 Personen eine bekannte Zöliakie-Diagnose vor Teilnahme an HUNT4 bestätigt. Die bioptisch bestätigte Gesamtprävalenz von Zöliakie lag bei 1,5% (853/56.042), und das Verhältnis neuer, zuvor undiagnostizierter Zöliakie-Fälle (nach HUNT4) zu bekannten, zuvor diagnostizierten Zöliakie-Fällen (vor HUNT4) betrug 1,2:1 (470/383).

Schlussfolgerungen: In dieser bevölkerungsbasierten Studie in Norwegen zeigte sich eine hohe Gesamtprävalenz von Zöliakie, und bei vielen Personen war die Zöliakie zuvor nicht diagnostiziert worden. Die Erkennung von Zöliakie sollte verbessert werden, denn die frühe Diagnosestellung ist für ein effektives

Management und eine Verhinderung von Komplikationen von entscheidender Bedeutung.

P. Lukina, HUNT Research Centre, Department of Public Health and Nursing, NTNU, Norwegian University of Science and Technology, Levanger, Norway, e-mail: polina.lukina@ntnu.no

DOI: 10.1016/j.cgh.2024.06.027

Gastritis und *Helicobacter Pylori*

Gut. 2025;74(10):1561-1570

Helicobacter pylori antibiotic resistance: A global challenge in search of solutions

Schulz C, Liou JM, Alboraie M, Bornschein J, Campos Nunez C, Coelho LG, Quach DT, Fallone CA, Chen YC, Gerhard M, Gisbert JP, Jung HY, Katelaris PH, Kim JG, Lu H, Macke L, Mahachai V, Moss SF, Remes Troche JM, Riquelme A, Romano M, Setshedi M, Smith S, Suerbaum S, Tshibangu-Kabamba E, Vilaichone RK, Yadegar A, Yamaoka Y, Mégraud F, El-Omar EM, Sugano K, Malfertheiner P

Antibiotikaresistenz von *Helicobacter pylori*: eine globale Herausforderung und die Suche nach Lösungen

Hintergrund: Die Resistenz von *Helicobacter pylori* gegenüber häufig bei Eradikationstherapien eingesetzten Antibiotika nimmt vielerorts dramatisch zu; neue Strategien zur Behandlung dieser Infektionskrankheit werden benötigt.
Zielsetzung: Diese Studie wurde durchgeführt, um Informationen über die Antibiotikaresistenz (AR) von *H. pylori* sowie über aktuelle Strategien für den Umgang mit *H. pylori*, einschließlich Fragen der öffentlichen Gesundheit, von einem globalen Standpunkt aus zu sammeln und zu aktualisieren.
Studiendesign: Es wurde eine internationale Erhebung in 31 Ländern auf 6 Kontinenten durchgeführt, um zentrale Fragen zur Behandlung der AR im Zusammenhang mit *H. pylori* zu klären. Zu den einzelnen Aspekten zählten die Prävalenz der AR gegenüber bestimmten Antibiotika, Antibiotika-Resistenzbestimmung (Antibiotic Susceptibility Testing, AST) in verschiedenen Gesundheitssystemen, die Verfügbarkeit von Arzneimitteln, Fragen zur Kostenerstattung und Strategien zur Überwachung der AR von *H. pylori*.
Ergebnisse: Die Resistenz gegenüber den wirksamsten Antibiotika, die bei der Eradikation von *H. pylori* eingesetzt werden, nimmt weltweit zu, wobei die Resistenz gegenüber Clarithromycin und Levofloxacin in 24 von 31 bzw. 18 von 31 Ländern bei über 15% lag. Amoxicillin bildet mit Resistenzraten von unter 2% in 14 von 31 Ländern weiterhin eine Ausnahme. Allerdings melden einige afrikanische Länder Amoxicillin-Resistenzraten von über 90%. Am wirksamsten sind Behandlungsregimes auf Bismut-Basis; sie werden in mehreren Ländern als Erstlinientherapie empfohlen. Mehr als 1 Milliarde Menschen weltweit haben aber keinen Zugang zu Bismut-basierten Therapien. PCR-Tests auf AR werden in 16 von 26 Ländern durchgeführt, jedoch nur in 4 Ländern erstattet, während Tests auf der Basis von Next Generation Sequencing in 3 Ländern verfügbar sind, aber nicht erstattet werden. In 22 von 26 Ländern gibt es nur kulturbasierte Testmethoden (die Kosten werden in 9 von 26 Ländern erstattet). Programme zur Überwachung der AR existieren lediglich in 4 von 26 Ländern. Daher wird in den meisten Ländern eine empirische Therapie mit dem wirksamsten lokal verfügbaren Behandlungsregime praktiziert.

Schlussfolgerung: Der dramatische weltweite Anstieg der Antibiotikaresistenz von *H. pylori* erfordert dringend eine Anpassung der derzeitigen Behandlungsstrategien. Mögliche Lösungsansätze umfassen die Antibiotika-Resistenzbestimmung-basierte Auswahl wirksamer Behandlungsregimes, die Ermittlung neuer Kombinationen aus bestehenden Arzneimitteln und die Erforschung neuartiger Arzneimittel.

C. Schulz, Medical Department 2, LMU Munich, Munich, Germany, e-mail: chr.schulz@med.uni-muenchen.de

DOI: 10.1136/gutjnl-2025-335523

Gastroenterology. 2025;169(2):244-250.e1

Risk of gastric adenocarcinoma after eradication of *Helicobacter pylori*

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

Risiko für Adenokarzinome des Magens nach *Helicobacter-pylori*-Eradikation

Hintergrund und Ziele: Eine *Helicobacter-pylori*-Infektion des Magens ist der Hauptrisikofaktor für nicht-kardiale Adenokarzinome des Magens; allerdings ist weniger dazu bekannt, wie sich eine *H.-pylori*-Eradikation im Lauf der Zeit auf das Risiko für diesen Tumor auswirkt, insbesondere in westlichen Bevölkerungen. Ziel dieser Studie war es, abzugrenzen, wie sich das Risiko für nicht-kardiale Adenokarzinome des Magens nach einer *H.-pylori*-Eradikationstherapie im Lauf der Zeit in einer westlichen Bevölkerung im Vergleich zur Referenzpopulation entwickelt.
Methoden: Diese populationsbasierte Kohortenstudie umfasste alle Erwachsenen, die zwischen 1995 und 2019 in einem der nordischen Staaten Dänemark, Finnland, Island, Norwegen und Schweden eine *H.-pylori*-Eradikationstherapie erhalten haben. Die standardisierten Inzidenzverhältnisse (standardized incidence ratios, SIRs) mit 95% Konfidenzintervallen (CIs) wurden berechnet, indem die Inzidenz der nicht-kardialen Adenokarzinome des Magens in der Studienkohorte mit der Inzidenzrate in der Referenzpopulation unter Berücksichtigung von gleichem Alter, Geschlecht, Kalenderzeitraum und Land verglichen wurde. Zeitliche Trends bezüglich SIR wurden mittels Poisson-Regression untersucht.
Ergebnisse: Unter 659.592 Teilnehmer*innen, die eine *H.-pylori*-Eradikationstherapie erhalten hatten, und die zu 5.480.873 Personenjahren unter Risiko beitrugen, entwickelten 1311 nicht-kardiale Adenokarzinome des Magens. In der 24-jährigen Nachbeobachtungszeit war das SIR anfangs höher als in der Referenzpopulation (SIR = 2,27; 95% CI: 2,10–2,44, 1–5 Jahre nach der Therapie), sank dann allmählich im Lauf der Zeit und näherte sich ab 11 Jahre nach der Therapie dem Wert der

Referenzpopulation (SIR = 1,11; 95% CI: 0,98–1,27; 11–24 Jahre nach der Therapie).

Schlussfolgerung: In dieser Studie zeigte sich eine sinkende Inzidenz nicht-kardialer Adenokarzinome des Magens nach einer *H.-pylori*-Eradikationstherapie in 5 westlichen Bevölkerungen. Ab 11 Jahre nach der Therapie war das Risiko mit dem der Referenzpopulation praktisch vergleichbar.

J. Lagergren, Department of Molecular Medicine and Surgery, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden, e-mail: jesper.lagergren@ki.se

DOI: 10.1053/j.gastro.2025.01.239

Gut. 2025;74(9):1410-1418

Precision risk stratification of primary gastric cancer after eradication of *H. pylori* by a DNA methylation marker: A multicentre prospective study

Yamada H, Abe S, Charvat H, Ando T, Maeda M, Murakami K, Oka S, Maekita T, Sugimoto M, Furuta T, Kaise M, Yamamichi N, Takamaru H, Sasaki A, Oda I, Nanjo S, Suzuki N, Sugiyama T, Kodama M, Mizukami K, Ito M, Kotachi T, Shimazu T, Yamamoto S, Ushijima T

DNA-Methylierungsmarker zur präzisen Risikostratifizierung des primären Magenkarzinoms nach *H. pylori*-Eradikation: eine multizentrische prospektive Studie

Hintergrund: Für die wachsende Zahl von Genesenen nach einer *Helicobacter-pylori*-Eradikation wird eine präzise Stratifizierung des Magenkarzinom-Risikos dringend benötigt. Die Epimutationslast in nichtbösartigen Geweben wurde in mehreren Querschnittsstudien mit einem Krebsrisiko in Verbindung gebracht.
Zielsetzung: Bestätigung des klinischen Nutzens eines DNA-Methylierungsmarkers für die Bestimmung der Epimutationslast sowie Ermittlung eines Cut-off-Methylierungsgrads bei einer Population mit extrem hohem Risiko.
Studiendesign: Gesunde Menschen mit ausgedehnter Schleimhautatrophie nach *H.-pylori*-Eradikation wurden prospektiv rekrutiert. Der Grad der DNA-Methylierung eines Markergens, *RIMS1*, wurde in Biopsieproben aus dem Antrum und dem Korpus des Magens gemessen. Primärer Endpunkt war die Magenkarzinom-Inzidenzrate in Quartilen des Methylierungsgrads.
Ergebnisse: 1624 Teilnehmer*innen hatten mindestens 1 endoskopische Nachuntersuchung in einer medianen Nachbeobachtungszeit von 4,05 Jahren, und bei 27 Teilnehmer*innen entwickelte sich ein primäres Magenkarzinom. Im höchsten Quartil des *RIMS1*-Methylierungsgrads war die Inzidenzrate höher (972,8 pro 100.000 Personenjahre) als im niedrigsten Quartil (127,1). Die Cox-Regressionsanalyse ergab eine univariate Hazard-Ratio (HR) von 7,7 (95% Konfidenzintervall [CI]: 1,8–33,7) und eine alters- und geschlechtsangepasste HR von 5,7 (95% CI: 1,3–25,5). Als sekundäres Ziel wurde ein Cut-off-Methylierungsgrad von 25,7% (95% CI: 1,7–7,7) ermittelt, um eine Population mit einem extrem hohen Risiko auf Grundlage der Number Needed to Screen (NNS) von 1000 zu identifizieren.

Schlussfolgerung: Ein DNA-Methylierungsmarker ermöglicht bei Genesenen nach Eradikation von *H. pylori* eine Risikostratifizierung, wenngleich alle ein klinisch hohes Risiko aufweisen. Personen mit einem extrem hohen Risiko benötigen häufigere Magenkarzinom-Screenings als derzeit empfohlen.

T. Ushijima, Department of Epigenomics, Institute for Advanced Life Sciences, Hoshi University, Tokyo, Japan, e-mail: tushijima142@hoshi.ac.jp

DOI: 10.1136/gutjnl-2025-335039

Barrett-Ösophagus, Ösophagus- und Magenkarzinom

Lancet. 2025;406(10500):271-282

Biomarker risk stratification with capsule sponge in the surveillance of Barrett's oesophagus: Prospective evaluation of UK real-world implementation

Tan WK, Ross-Innes CS, Somerset T, Markert G, Markowetz F, O'Donovan M, di Pietro M, Sasieni P, Fitzgerald RC; DELTA consortium

Biomarker-Risikostratifizierung mit Kapselschwamm bei der Überwachung eines Barrett-Ösophagus: prospektive Untersuchung der Implementierung im klinischen Alltag im Vereinigten Königreich

Hintergrund: Der klinische Standard für die Überwachung eines Barrett-Ösophagus ist die Endoskopie, deren Effektivität allerdings nicht einheitlich ist. Die Autor*innen entwickelten einen Test, bestehend aus einem Schwamm zur Zellentnahme aus dem gesamten Ösophagus in Kombination mit Biomarkern, um Patient*innen in 3 Risikogruppen zu stratifizieren. Ziel dieser prospektiven Untersuchung war es, das Instrument zur vordefinierten Risikostratifizierung zu bewerten und zu ermitteln, ob es Patient*innen mit dem höchsten Risiko für eine Dysplasie oder Krebserkrankung identifizieren kann, sodass Endoskopien zeitlich priorisiert werden können. Zudem sollte untersucht werden, ob der Test sicher zur Überwachung der Gruppe mit niedrigem Risiko eingesetzt werden kann und Patient*innen somit unnötige Endoskopien erspart.
Methoden: Teilnehmer*innen wurden im Rahmen von 2 multizentrischen, prospektiven, pragmatischen Implementierungsstudien aus 13 Krankenhäusern im Vereinigten Königreich rekrutiert. Bei Patient*innen mit nicht-dysplastischem Barrett-Ösophagus wurde ein Kapselschwammtest durchgeführt, der in einem ISO-akkreditierten Labor beurteilt wurde. Es wurden Patient*innen eingeschlossen, die bei ihrer letzten Endoskopie mindestens 18 Jahre alt waren, bei denen ein nicht-dysplastischer Barrett-Ösophagus diagnostiziert worden war und die deshalb gemäß den veröffentlichten UK-Leitlinien überwacht wurden. Die Patient*innen wurden einem niedrigen (klinische und Kapselschwammtest-Biomarker negativ), mittleren (Kapselschwamm-Biomarker negativ, klinische Biomarker [Alter, Geschlecht und Segmentlänge] positiv) oder hohen Risiko zugeordnet (p53-Anomalie oder glanduläre Atypie unabhängig von klinischen Biomarkern, oder beides). Der primäre

Endpunkt war eine Diagnose einer behandlungsbedürftigen hochgradigen Dysplasie oder Krebserkrankung gemäß der Risikogruppenzuordnung.
Erkenntnisse: 910 Patient*innen, die zwischen August 2020 und Dezember 2024 rekrutiert wurden, nahmen teil. Davon wurden 138 (15%) einem hohen Risiko, 283 (31%) einem mittleren Risiko und 489 (54%) einem niedrigen Risiko zugeordnet. Der positive Vorhersagewert für Dysplasie oder schlimmer in der Gruppe mit hohem Risiko betrug 37,7% (95% Konfidenzintervall [CI]: 29,7–46,4). Patient*innen mit Atypie und aberrantem p53 hatten das höchste Risiko für eine hochgradige Dysplasie oder eine Krebserkrankung (relatives Risiko = 135,8 [95% CI: 32,7–564,0] im Vergleich zur Gruppe mit niedrigem Risiko). Die Prävalenz einer hochgradigen Dysplasie oder einer Krebserkrankung in der Gruppe mit niedrigem Risiko betrug 0,4% (95% CI: 0,1–1,6); der negative Vorhersagewert für Dysplasie oder schlimmer lag bei 97,8% (95% CI: 95,9–98,8). Die Anwendung eines Algorithmus für maschinelles Lernen als Teil von digitalen Pathologie-Arbeitsabläufen reduziert den Anteil, bei dem die p53-Pathologie überprüft werden musste, auf 32%, ohne positive Fälle zu übersehen.

Interpretation: Das Risiko-Panel verbessert die Erkennung von Dysplasien deutlich, und bei Barrett-Ösophagus mit niedrigem Risiko könnte die Kapselschwamm-basierte Überwachung anstelle der Endoskopie eingesetzt werden.

R.C. Fitzgerald, Early Cancer Institute, University of Cambridge, Cambridge, UK, e-mail: rcf29@cam.ac.uk

DOI: 10.1016/s0140-6736(25)01021-9

Lancet. 2025;405(10494):2049-2060

Claudin-18 isoform 2-specific CAR T-cell therapy (satri-cel) versus treatment of physician's choice for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (CT041-ST-01): A randomised, open-label, phase 2 trial

Qi C, Liu C, Peng Z, Zhang Y, Wei J, Qiu W, Zhang X, Pan H, Niu Z, Qiu M, Qin Y, Fang W, Ye F, Li N, Liu T, Liu A, Zhang X, Hu C, Zhang J, Cui J, Lin X, Wang S, Zhang J, Lin T, Qu X, Yuan X, Gong J, Li J, Gao W, Gai L, Wang Y, Yuan D, Li Z, Shen L

Claudin-18-Isoform-2-spezifische CAR-T-Zell-Therapie (satri-cel) im Vergleich zur Behandlung nach ärztlicher Wahl bei vorbehandeltem fortgeschrittenem Karzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (CT041-ST-01): eine randomisierte, offene Phase-II-Studie

Hintergrund: Claudin-18-Isoform 2 (CLDN18.2) ist eine vielversprechende neue therapeutische Zielstruktur bei Karzinomen des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs. Satricabtagene autoleucel (satri-cel; auch als CT041 bezeichnet), eine autologe T-Zell-Therapie mit einem chimären Antigenrezeptor (CAR), der für CLDN18.2 spezifisch ist, zeigte in Phase-I-Studien eine vielversprechende Wirkung bei vorbehandelten Patient*innen mit fortgeschrittenem Karzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs. Hier werden die ersten Ergebnisse der Phase-II-Zulassungsstudie (CT041-ST-01) vorgestellt, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von satri-cel bei Karzinomen des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs untersucht wurden.
Methoden: In dieser in China durchgeführten offenen, multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Studie wurden Patient*innen mit CLDN18.2-positivem (Intensität der immunhistochemischen Expression: ≥ 2+ und positive Tumorzellen: ≥ 40%) fortgeschrittenem Karzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, die auf mindestens 2 vorangegangene Therapielinien nicht angesprochen hatten, nach dem Zufallsprinzip (2:1) einer Behandlung mit satri-cel oder einer Therapie nach ärztlicher Wahl (treatment of physician's choice, TPC) zugewiesen. In der satri-cel-Gruppe wurde satri-cel bis zu dreimal in einer Dosis von 250 × 10^6 Zellen infundiert. Die TPC-Gruppe erhielt eines der Standard-Arzneimittel (Nivolumab, Paclitaxel, Docetaxel, Irinotecan oder Rivoceranib [Apatinib]) nach ärztlichem Ermessen. Patient*innen, bei denen es in der TPC-Gruppe zu einer Krankheitsprogression oder einer Arzneimittelunverträglichkeit kam, konnten bei entsprechender Eignung anschließend mit satri-cel behandelt werden. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben in der Intention-to-Treat-Population, beurteilt durch einen unabhängigen Prüfungsausschuss.
Erkenntnisse: Zwischen dem 22. März 2022 und dem 29. Juli 2024 wurden 266 Patient*innen gescreent; davon wurden 156 nach dem Zufallsprinzip entweder der satri-cel-Gruppe (n = 104) oder der TPC-Gruppe (n = 52) zugewiesen. 88 Patient*innen (85%) in der satri-cel-Gruppe und 48 Patient*innen (92%) in der TPC-Gruppe erhielten die Studienmedikation. In der satri-cel-Gruppe hatten 28 Patient*innen (27%) zuvor 3 oder mehr Therapielinien erhalten, und 72 (69%) wiesen Peritonealmetastasen auf. In der TPC-Gruppe hatten 10 Patient*innen (19%) zuvor 3 oder mehr Therapielinien erhalten, und 31 (60%) wiesen Peritonealmetastasen auf. Die mediane Nachbeobachtungszeit für das progressionsfreie Überleben betrug 9,07 Monate (95% CI: 6,21–13,01) in der satri-cel-Gruppe und 3,45 Monate (2,89 bis nicht schätzbar) in der TPC-Gruppe, basierend auf der umgekehrten Kaplan-Meier-Methode. In der Intention-to-Treat-Population betrug das mediane progressionsfreie Überleben 3,25 Monate (95% CI: 2,86–4,53) in der satri-cel-Gruppe und 1,77 Monate (1,61–2,04) in der TPC-Gruppe (Hazard-Ratio = 0,37 [95% CI: 0,24–0,56]; einseitiger Log-Rank-Test: $p < 0,0001$). Im Sicherheitsdatensatz (alle Patient*innen, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhielten) traten bei 87 von 88 Patient*innen (99%) in der satri-cel-Gruppe und bei 30 von 48 Patient*innen (63%) in der TPC-Gruppe therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse vom Schweregrad 3 oder höher auf. Die häufigsten therapieassoziierten unerwünschten Ereignisse des Grades 3 oder höher waren eine verminderte Lymphozytenzahl (86/88 Patient*innen [98%]), eine verminderte Leukozytenzahl (68 Patient*innen [77%]) und eine verminderte Neutrophilenzahl (58 Patient*innen [66%]) in der satri-cel-Gruppe. Ein Zytokin-Freisetzungssyndrom trat bei 84 von 88 Patient*innen (95%) in der satri-cel-Gruppe auf.

Interpretation: Dies ist die weltweit erste randomisierte, kontrollierte Studie zur CAR-T-Zell-Therapie bei soliden Tumoren. Die Behandlung mit satri-cel führte zu einer signifikanten Verbesserung des progressionsfreien Überlebens bei einem beherrschbaren Sicherheitsprofil. Diese Ergebnisse stützen satri-cel als neue Drittlinientherapie bei Patient*innen mit fortgeschrittenem

Karzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs.

C. Qi, Beijing Key Laboratory of Cell & Gene Therapy for Solid Tumour, State Key Laboratory of Holistic Integrative Management of Gastrointestinal Cancers, Department of Early Drug Development Centre, Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing, China, e-mail: changsongqi@bjmu.edu.cn

oder

L. Shen, Beijing Key Laboratory of Cell & Gene Therapy for Solid Tumour, State Key Laboratory of Holistic Integrative Management of Gastrointestinal Cancers, Beijing Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research, Department of Gastrointestinal Oncology, Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing, China, e-mail: shenlin@bjmu.edu.cn

DOI: 10.1016/s0140-6736(25)00860-8 ■

EXPERTENMEINUNG

Prof. Dr. Michael Quante

CLDN18.2-CAR-T-Zelltherapie beim Magen- und GEJ-Karzinom: Durchbruch mit Herausforderungen

Die randomisierte, offene Phase-II-Studie von Qi et al., publiziert im *Lancet* 2025, untersuchte die CLDN18.2-spezifische CAR-T-Zelltherapie (satri-cel) bei 156 Patient*innen mit fortgeschrittenem Magen- oder gastroösophagealem Übergangskarzinom, die gegenüber mindestens 2 Vortherapien refraktär waren. Die Patient*innen wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert (satri-cel vs. Therapie nach Wahl des Arztes / der Ärztin, TPC). Der primäre Endpunkt, das progressionsfreie Überleben (PFS), wurde signifikant verlängert: median 3,25 Monate unter satri-cel versus 1,77 Monate im TPC-Arm (Hazard-Ratio [HR] = 0,37; p < 0,0001). Die objektive Ansprechrate (ORR) betrug 22% (95% CI: 15–31) im satri-cel-Arm gegenüber nur 4% (0–13) unter TPC. Beim Gesamtüberleben (OS) zeigte sich im ITT-Kollektiv zunächst ein positiver Trend (7,92 vs. 5,49 Monate; HR = 0,69), der nach Adjustierung für das Cross-over von 20 Patient*innen auf satri-cel noch deutlicher wurde (7,92 vs. 4,37 Monate; HR = 0,47; 95% CI: 0,30–0,72). Bemerkenswert ist zudem, dass Patient*innen, die erst nach Cross-over satri-cel erhielten, eine ORR von 20% erzielten, was die biologische Aktivität der Therapie unterstreicht.
Diese Ergebnisse sind bedeutsam, da damit erstmals in einer randomisierten Studie bei soliden Tumoren ein Überlegenheitssignal für eine CAR-T-Zelltherapie gezeigt werden konnte. Während CAR-T-Zellen in der Hämatologie längst etabliert sind, waren Erfolge bei soliden Tumoren bislang limitiert.
Allerdings erfordert die Interpretation der Ergebnisse eine differenzierte Betrachtung: Der Cut-off für CLDN18.2-Expression wurde in dieser Studie auf ≥ 40% Tumorzellen mit 2+/3+-Expression festgelegt und lag damit niedriger als in früheren Zolbetuximab-Studien (≥ 75%). Dies erweiterte zwar die potenzielle Zielpopulation, könnte jedoch zu heterogeneren Therapieergebnissen geführt haben. Zudem war die Studienpopulation auf chinesische Patient*innen beschränkt und im TPC-Arm kamen Therapien wie Apatinib zum Einsatz, die in westlichen Ländern nicht Standard sind. Damit ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf europäische und nordamerikanische Kontexte eingeschränkt.
Auch die praktische Umsetzung der Therapie ist komplex: Die Behandlung erfordert Apherese, Lymphodepletion und CAR-T-Infusion in spezialisierten Zentren. 16 Patient*innen im CAR-T-Arm erhielten aufgrund von Progression in der Herstellungszeit keine Infusion, was die logistischen Herausforderungen personalisierter Zelltherapien unterstreicht.
Das Sicherheitsprofil entsprach dem von CAR-T-Therapien bekannten Muster: Hämatologische Toxizitäten Grad ≥ 3 traten bei nahezu allen Patient*innen auf, und ein Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS) wurde bei 95% beobachtet, meist in milder bis moderater Ausprägung. Neurotoxizitäten (ICANS) traten hingegen nicht auf.
Zusammenfassend liefert die CT041-ST-01-Studie überzeugende Evidenz, dass die CLDN18.2-spezifische CAR-T-Zelltherapie eine vielversprechende Option für streng selektionierte Patientengruppen mit refraktärem Magen- und GEJ-Karzinom sein könnte. Die Ergebnisse rechtfertigen Phase-III-Studien in früheren Therapielinien, erfordern jedoch eine präzise Biomarker-Definition, eine sorgfältige Patientenselektion sowie die Durchführung in erfahrenen Referenzzentren mit CAR-T-Expertise. ■

Lancet Oncol. 2025;26(6):732-744

TFOX versus FOLFOX in first-line treatment of patients with advanced HER2-negative gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (PRODIGE 51-FFCDGASTFOX): An open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial

Zaanan A, Bouche O, de la Fouchardiere C, Le Malicot K, Pernot S, Louvet C, Artru P, Le Brun Ly V, Aldabbagh K, Khemissa-Akouz F, Lecomte T, Castanie H, Laly M, Botsen D, Roth G, Samalin E, Muller M, Breysacher G, Manfredi S, Phelip JM, Taieb J

TFOX versus FOLFOX als Erstlinientherapie bei Patient*innen mit fortgeschrittenem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (PRODIGE 51-FFCD-GASTFOX): eine offene, multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie

Hintergrund: Die perioperative FLOT-Triplet-Chemotherapie (Fluorouracil, Oxaliplatin und Docetaxel) ist die Standardtherapie bei lokalisierten und resezierbaren Adenokarzinomen des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs. Diese Studie wurde durchgeführt, um ein modifiziertes FLOT-Schema (auch als TFOX bezeichnet) mit FOLFOX als Erstlinientherapie bei Patient*innen mit HER2-negativem fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs zu vergleichen.
Methoden: Bei PRODIGE 51-FFCD-GASTFOX handelt es sich um eine offene, multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie, die an 96 medizinischen Zentren in Frankreich durchgeführt wurde. Teilnehmen konnten Personen ab 18 Jahren mit einem histologisch gesicherten, HER2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, bei dem es sich um eine lokal fortgeschrittene, inoperable oder metastasierte

und zuvor unbehandelte Erkrankung handelte – messbar anhand der RECIST-Kriterien (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) – und die einen Leistungsstatus der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) von 0 oder 1 und eine ausreichende Organfunktion aufwiesen. Die Patient*innen wurden unter Anwendung der Minimierungsmethode randomisiert (1:1) und sollten entweder FOLFOX (Folinsäure 400 mg/m², Oxaliplatin 85 mg/m² und 5-Fluorouracil-Bolus 400 mg/m² sowie anschließend 5-Fluorouracil 2400 mg/m² als kontinuierliche Infusion über 46 Stunden alle 2 Wochen) oder TFOX (Docetaxel 50 mg/m², Folinsäure 400 mg/m² und Oxaliplatin 85 mg/m² sowie anschließend 5-Fluorouracil 2400 mg/m² als kontinuierliche Infusion über 46 Stunden alle 2 Wochen) erhalten. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Zentrum, ECOG-Leistungsstatus, (neo)adjuvanter Chemotherapie oder Radiochemotherapie, Tumorstadium, Position des Tumors und pathologisch-histologischem Subtyp. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (beurteilt in der Intention-to-Treat-Population), definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten radiologischen oder klinischen Progression (oder beidem) oder dem Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintrat. Zu den sekundären Endpunkten zählten das Gesamtüberleben (definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache) und die objektive Ansprechrate (definiert als der Anteil der Patient*innen mit dem besten kompletten oder partiellen Gesamtansprechen). Die Hazard-Ratio (HR) und die 95% CI wurden anhand einer unstratifizierten Cox-Regressionsanalyse (proportionales Hazard-Modell) geschätzt. Bei einer Verletzung der Proportional-Hazards-Annahme wurde die eingeschränkte mittlere Überlebenszeit zur Schätzung der Größe des Behandlungseffekts verwendet.
Erkenntnisse: Zwischen dem 19. Dezember 2016 und dem 26. Dezember 2022 wurden 507 Patient*innen randomisiert (254 in die TFOX-Gruppe und 253 in die FOLFOX-Gruppe [Intention-to-Treat-Population]). Das mediane Alter lag bei 64,2 Jahren (Interquartilenabstand: 56,7–70,8), und von den Teilnehmer*innen waren 399 (79%) männlich und 108 (21%) weiblich. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 42,8 Monaten (25,8–49,9) betrug das mediane progressionsfreie Überleben 7,59 Monate (95% Konfidenzintervall: 7,06–7,95) in der TFOX-Gruppe versus 5,98 Monate (5,65–6,97) in der FOLFOX-Gruppe. Die Proportional-Hazards-Annahme wurde verletzt (p = 0,013). Daher wurde das 12-monatige eingeschränkte mittlere progressionsfreie Überleben berechnet: 7,52 Monate (7,06–7,97) in der TFOX-Gruppe versus 6,62 Monate (6,16–7,09) in der FOLFOX-Gruppe (p = 0,0072). Das mediane Gesamtüberleben betrug 15,08 Monate (13,70–16,72) in der TFOX-Gruppe versus 12,65 Monate (10,94–14,00) in der FOLFOX-Gruppe (Proportional-Hazards-Annahme wurde bestätigt; HR = 0,82 [0,68–0,99]; p = 0,048), und die objektive Ansprechrate lag bei 62,3% (56,0–68,3) versus 53,4% (47,0–59,8; p = 0,045). Die häufigsten therapieassoziierten unerwünschten Ereignisse der Grade 3 und 4 waren Diarrhö (37 [15%] in der TFOX-Gruppe vs. 18 [7%] in der FOLFOX-Gruppe), periphere Neuropathie (80 [32%] vs. 49 [20%]), Neutropenie (67 [27%] vs. 44 [18%]) und Fatigue (40 [16%] vs. 20 [8%]). Schwerwiegende therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse traten bei 66 Teilnehmer*innen (27%) in der TFOX-Gruppe und 33 (13%) in der FOLFOX-Gruppe auf. Es gab 2 (< 1%) therapieassoziierte Todesfälle in der TFOX-Gruppe (1 aufgrund eines septischen Schocks und 1 aufgrund einer gastrointestinalen Perforation) sowie 1 (< 1%) in der FOLFOX-Gruppe (aufgrund eines septischen Schocks).

Interpretation: Das modifizierte FLOT/TFOX-Schema führte zu einer signifikanten Verbesserung des progressionsfreien Überlebens, des Gesamtüberlebens und der objektiven Ansprechrate im Vergleich zu FOLFOX bei zuvor unbehandelten Patient*innen mit fortgeschrittenem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs. Das modifizierte FLOT/TFOX-Schema könnte für Patient*innen, für die sich diese Docetaxel-Triplet-Chemotherapie eignet, eine neue Option für die Erstlinientherapie darstellen.

A. Zaanan, Department of Gastroenterology and Digestive Oncology, European Georges Pompidou Hospital, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, University of Paris Cité, Paris, France,
e-mail: aziz.zaanan@aphp.fr

DOI: 10.1016/s1470-2045(25)00130-5 ■

N Engl J Med. 2025;393(4):336-348

Trastuzumab deruxtecan or ramucirumab plus paclitaxel in gastric cancer

Shitara K, Van Cutsem E, Gumuş M, Lonardi S, de la Fouchardiere C, Coutzac C, Dekervel J, Hochhauser D, Shen L, Mansoor W, Liu B, Fornaro L, Ryu MH, Lee J, Faustino C, Metges JP, Tabernero J, Franke F, Janjigian YY, Souza F, Jukofsky L, Zhao Y, Kamio T, Zaanan A, Pietrantonio F; DESTINY-Gastric04 Trial Investigators

Trastuzumab-Deruxtecan oder Ramucirumab plus Paclitaxel bei Magenkarzinom

Hintergrund: Auf der Grundlage von Phase-II-Studien wurde Trastuzumab-Deruxtecan für Patient*innen mit HER2(human epidermal growth factor receptor 2)-positivem metastasiertem Karzinom des Magens oder Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs zugelassen, die zuvor eine Trastuzumab-basierte Therapie erhalten hatten. Ramucirumab plus Paclitaxel ist ebenfalls eine Standardtherapie-Option in der Zweitlinie, unabhängig vom HER2-Status.
Methoden: In einer internationalen, randomisierten Phase-III-Studie wurde Trastuzumab-Deruxtecan in einer Dosis von 6,4 mg/kg Körpergewicht in der Zweitlinie mit Ramucirumab plus Paclitaxel bei Patient*innen mit mittels Tumorbiopsie bestätigtem, HER2-positivem metastasiertem Karzinom des Magens oder Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs verglichen. Die Biopsie war durchgeführt worden, nachdem es unter Trastuzumab-basierter Therapie zur Progression gekommen war. Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben. Zu den sekundären Endpunkten gehörten das progressionsfreie Überleben, das bestätigte objektive Ansprechen (≥ 4 Wochen anhaltendes vollständiges oder partielles Ansprechen), die Krankheitskontrolle, die Dauer des Ansprechens und die Sicherheit.
Ergebnisse: Bei den 494 randomisierten Patient*innen war das Gesamtüberleben unter Trastuzumab-Deruxtecan signifikant länger als unter Ramucirumab plus Paclitaxel (Median: 14,7 vs. 11,4 Monate; Hazard-Ratio für Tod = 0,70; 95% Konfidenzintervall [CI]: 0,55–0,90; p = 0,004). Signifikante Ergebnisse zeigten sich auch beim progressionsfreien Überleben (Hazard-Ratio für Krankheitsprogression oder Tod = 0,74; 95% CI:

0,59–0,92) und beim bestätigten objektiven Ansprechen (bei 44,3% der Patient*innen in der Trastuzumab-Deruxtecan-Gruppe vs. 29,1% in der Ramucirumab-Paclitaxel-Gruppe). Die Inzidenz Arzneimittel-assoziierter unerwünschter Ereignisse jeglichen Schweregrads betrug 93,0% unter Trastuzumab-Deruxtecan und 91,4% unter Ramucirumab plus Paclitaxel; die Inzidenz Arzneimittel-assoziierter unerwünschter Ereignisse von Schweregrad 3 oder höher lag bei 50,0% bzw. 54,1%. Eine bestätigte Arzneimittel-assoziierte interstitielle Lungenerkrankung oder Pneumonitis trat bei 13,9% der Patient*innen auf, die Trastuzumab-Deruxtecan erhielten (Schweregrad 1 oder 2 bei 33 Patient*innen und Schweregrad 3 bei 1 Patient*in) und bei 1,3% derer, die Ramucirumab plus Paclitaxel erhielten (Schweregrad 3 bei 2 Patient*innen und Schweregrad 5 bei 1 Patient*in).

Schlussfolgerungen: Trastuzumab-Deruxtecan führte zu einem signifikant längeren Gesamtüberleben als Ramucirumab plus Paclitaxel bei Patient*innen mit HER2-positivem metastasiertem Karzinom des Magens oder Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs. Unerwünschte Ereignisse traten in beiden Gruppen häufig auf. Ereignisse einer interstitiellen Lungenerkrankung oder Pneumonitis unter Trastuzumab-Deruxtecan, die ein bekanntes Risiko darstellen, waren überwiegend niedriggradig.

K. Shitara, National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, Chiba, Japan, e-mail: kshitara@east.ncc.go.jp

DOI: 10.1056/nejmoa2503119

N Engl J Med. 2025;393(3):217-230

Perioperative durvalumab in gastric and gastro-esophageal junction cancer

Janjigian YY, Al-Batran SE, Wainberg ZA, Muro K, Molena D, Van Cutsem E, Hyung WJ, Wyrwicz L, Oh DY, Omori T, Moehler M, Garrido M, Oliveira SCS, Liberman M, Oliden VC, Smyth EC, Stein A, Bilici M, Alvarenga ML, Kozlov V, Rivera F, Kawazoe A, Serrano O, Heilbron E, Negro A, Kurland JF, Tabernero J; MATTERHORN Investigators

Perioperatives Durvalumab bei Karzinomen des Magens und des gastroösophagealen Übergangs

Hintergrund: Das perioperative FLOT-Schema (Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin und Docetaxel) ist eine Standardtherapie bei resezierbaren Adenokarzinomen des Magens und des gastroösophagealen Übergangs, doch die Rezidivraten sind nach wie vor hoch. Immuntherapie plus Chemotherapie kann den Therapieerfolg verbessern.
Methoden: In einer multinationalen, doppelblinden, randomisierten Phase-III-Studie wurden Teilnehmer*innen mit resezierbarem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs im Verhältnis 1:1 entweder Durvalumab in einer Dosis von 1500 mg oder Placebo alle 4 Wochen plus 4 Zyklen FLOT (jeweils 2 Zyklen neoadjuvante und adjuvante Therapie) zugewiesen, gefolgt von Durvalumab oder Placebo alle 4 Wochen über 10 Zyklen. Primärer Endpunkt war das ereignisfreie Überleben; zu den sekundären Endpunkten gehörten das Gesamtüberleben und eine pathologische Komplettremission.
Ergebnisse: Insgesamt wurden 474 Teilnehmer*innen nach dem Zufallsprinzip der Durvalumab-Gruppe und 474 der Placebo-Gruppe zugewiesen (mediane Nachbeobachtungszeit: 31,5 Monate; Interquartilenabstand: 26,7–36,6). Die ereignisfreie Zwei-Jahres-Überlebensrate (Kaplan-Meier-Schätzung) betrug 67,4% in der Durvalumab-Gruppe und 58,5% in der Placebo-Gruppe (Hazard-Ratio für Ereignis oder Tod = 0,71; 95% Konfidenzintervall [CI]: 0,58–0,86; p < 0,001). Die Zwei-Jahres-Gesamtüberlebensrate lag bei 75,7% in der Durvalumab-Gruppe und bei 70,4% in der Placebo-Gruppe (stückweise konstante Hazard-Ratio für Tod während der Monate 0–12 = 0,99 [95% CI: 0,70–1,39], und während des Zeitraums ab Monat 12 = 0,67 [95% CI: 0,50–0,90]; p = 0,03 per stratifiziertem Log-Rank-Test [Überschreitung der Signifikanzschwelle von p < 0,0001]). Der Prozentsatz an Teilnehmer*innen mit einer pathologischen Komplettremission betrug 19,2% in der Durvalumab-Gruppe und 7,2% in der Placebo-Gruppe (relatives Risiko = 2,69 [95% CI: 1,86–3,90]). Unerwünschte Ereignisse mit einem Höchstgrad von 3 oder 4 wurden bei 340 Teilnehmer*innen (71,6%) in der Durvalumab-Gruppe und bei 334 (71,2%) in der Placebo-Gruppe gemeldet. Der Prozentsatz an Teilnehmer*innen mit verzögerter Operation betrug 10,1% bzw. 10,8%, und der Prozentsatz an Teilnehmer*innen mit verzögertem Beginn einer adjuvanten Behandlung betrug 2,3% bzw. 4,6%.

Schlussfolgerungen: Perioperatives Durvalumab plus FLOT führte bei Teilnehmer*innen mit resezierbarem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs zu signifikant besseren Ergebnissen beim ereignisfreien Überleben als FLOT allein.

Y.Y. Janjigian, Gastrointestinal Oncology Service, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY, USA, e-mail: janjigiy@mskcc.org

DOI: 10.1056/nejmoa2503701

EOE

Lancet Gastroenterol Hepatol. 2025;10(7):622-633

Etrasimod as a treatment for eosinophilic oesophagitis (VOYAGE): A double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 2 trial

Dellon ES, Collins MH, Bredenoord AJ, Philpott H, Biedermann L, Dulcine M, Nguyen-Cleary T, Su C, Yu J, Tan H, Cataldi F, Wu J, Wang W, Clax P, Woolcott JC, Hirano I

Etrasimod zur Behandlung der eosinophilen Ösophagitis (VOYAGE): eine doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte Phase-II-Studie

Hintergrund: Für die eosinophile Ösophagitis werden neue Therapien benötigt. Etrasimod ist ein einmal täglich oral einzunehmender, selektiver Sphingosin-1-Phosphat($S1P)_{1,4,5}$-Rezeptor-Modulator, der derzeit für die Behandlung immunvermittelter entzündlicher

Erkrankungen entwickelt wird. In dieser Studie wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Etrasimod im Vergleich zu Placebo bei Erwachsenen mit eosinophiler Ösophagitis untersucht.
Methoden: In dieser doppelblinden, randomisierten Phase-II-Studie wurden Patient*innen von 18–65 Jahren mit einer zuvor diagnostizierten eosinophilen Ösophagitis und einer histologisch aktiven Erkrankung aus 64 Prüfzentren (in Australien, Belgien, Spanien, der Schweiz und den USA) nach dem Zufallsprinzip (3:3:2) unter Verwendung eines interaktiven Webdialogsystems einer Gruppe mit entweder 24 Wochen lang oralem Etrasimod 2 mg oder 1 mg oder einem entsprechenden Placebo zugewiesen (zentral randomisiert und doppelt verblindet; placebokontrollierte Phase). Die zugewiesenen Etrasimod-Dosen wurden anschließend für einen Zeitraum von 28 Wochen fortgesetzt oder nach dem Zufallsprinzip (1:1) von Placebo auf Etrasimod 2 mg oder 1 mg umgestellt (Verlängerungsphase). Die Randomisierung wurde nach Ösophagus-Dilatationen in der Vorgeschichte und begleitenden Therapien mit Protonenpumpeninhibitoren stratifiziert. Das Full-Analysis-Set und Safety-Analysis-Set bestanden aus allen randomisierten Patient*innen, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhielten. Primärer Endpunkt war die prozentuale Veränderung des Spitzenwerts der Eosinophilenzahl (peak eosinophil count, PEC) in Woche 16 gegenüber dem Ausgangswert. Die Sicherheit wurde bis Woche 52 beurteilt. Die Patient*innen wurden auf Basis ihrer Behandlung in der placebokontrollierten Phase und in der Verlängerungsphase analysiert.
Erkenntnisse: Zwischen dem 15. Dezember 2020 und dem 27. Mai 2022 wurden nach dem Zufallsprinzip 41 Patient*innen Etrasimod 2 mg (20 [49%] weiblich und 21 [51%] männlich), 39 Patient*innen Etrasimod 1 mg (17 [44%] weiblich und 22 [56%] männlich) und 28 Patient*innen Placebo (14 [50%] weiblich und 14 [50%] männlich) zugewiesen. 85 (79%) von 108 Patient*innen schlossen die doppelblinde Phase ab und wurden in die Verlängerungsphase eingeschlossen. Die mediane prozentuale Veränderung des PEC in Woche 16 gegenüber dem Ausgangswert betrug -58,4% (Interquartilenabstand: -86,2 bis -26,3) unter Etrasimod 2 mg (p = 0,010 vs. Placebo), -39,4% (-71,1–79,0) unter Etrasimod 1 mg (p = 0,29 vs. Placebo) und -21,5% (-57,2–55,4) unter Placebo. In der placebokontrollierten Phase waren die häufigsten therapieassoziierten unerwünschten Ereignisse Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (11/41 [27%] Patient*innen in der Gruppe mit Etrasimod 2 mg, 13/39 [33%] Patient*innen in der Gruppe mit Etrasimod 1 mg und 14/28 [50%] Patient*innen in der Placebo-Gruppe). Bradykardie-Ereignisse, die bei 3 Patient*innen (2 [5%] in der Gruppe mit Etrasimod 2 mg und 1 [4%] in der Placebo-Gruppe) während der placebokontrollierten Phase berichtet wurden, waren leicht oder mittelschwer ausgeprägt. Schwerwiegende therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse oder Todesfälle traten nicht auf.

Interpretation: Etrasimod führte zu nachhaltigen histologischen und endoskopischen Verbesserungen bei der eosinophilen Ösophagitis über einen Zeitraum von 52 Wochen sowie zu einer Besserung der Beschwerden bei Patient*innen ohne Dilatationstherapie und erwies sich als gut verträglich. Diese Studie zeigt erstmals, dass durch die gezielte Beeinflussung des S1P-Signalwegs die Krankheitsaktivität bei Patient*innen mit eosinophiler Ösophagitis verbessert werden kann, und dass die Modulation des S1P-Rezeptors ein geeignetes Behandlungsziel für diese Erkrankung ist.

E.S. Dellon, Center for Esophageal Diseases and Swallowing, and Center for Gastrointestinal Biology and Disease, Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, NC, USA, e-mail: evan_dellon@med.unc.edu

DOI: 10.1016/S2468-1253(25)00062-7

Ernährung und Adipositas

N Engl J Med. 2025;393(7):635-647

Coadministered cagrilintide and semaglutide in adults with overweight or obesity

Garvey WT, Blüher M, Osorto Contreras CK, Davies MJ, Winning Lehmann E, Pietiläinen KH, Rubino D, Sbraccia P, Wadden T, Zeuthen N, Wilding JPH; REDEFINE 1 Study Group

Gleichzeitige Gabe von Cagrilintid und Semaglutid bei Erwachsenen mit Übergewicht oder Adipositas

Hintergrund: Der Nutzen von Semaglutid in einer Dosis von 2,4 mg für die Gewichtsreduktion und das Herz-Kreislauf-System ist erwiesen, und Cagrilintid hat in einer Dosis von 2,4 mg vielversprechende Ergebnisse in frühen Phasen klinischer Studien gezeigt. Die Wirksamkeit der Kombination (bekannt als CagriSema) in Bezug auf die Gewichtsreduktion bei Personen mit Übergewicht und Begleiterkrankungen oder mit Adipositas ist jedoch nicht bekannt.
Methoden: In eine 68-wöchige, multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte und aktiv kontrollierte Phase-IIIa-Studie wurden Erwachsene ohne Diabetes eingeschlossen, die einen Body-Mass-Index (BMI, das Körpergewicht in Kilogramm dividiert durch das Quadrat der Körpergröße in Metern) von 30 oder höher oder einen BMI von 27 oder höher in Kombination mit mindestens 1 Adipositas-assoziierten Komplikation aufwiesen. Die Teilnehmer*innen wurden nach dem Zufallsprinzip im Verhältnis 21:3:3:7 den verschiedenen Gruppen zugewiesen und sollten entweder die Kombination aus Semaglutid 2,4 mg und Cagrilintid 2,4 mg, Semaglutid 2,4 mg allein, Cagrilintid 2,4 mg allein oder Placebo erhalten. Zusätzlich waren in allen Gruppen Lebensstilinterventionen vorgesehen. Die co-primären Endpunkte waren die relative Veränderung des Körpergewichts und eine Gewichtsreduktion um mindestens 5% ab Studienbeginn bis Woche 68 unter Cagrilintid-Semaglutid im Vergleich zu Placebo. Reduktionen des Körpergewichts um mindestens 20%, 25% oder 30% wurden als konfirmatorische sekundäre Endpunkte bewertet. Der Behandlungseffekt wurde anhand des Treatment-Policy-Estimands (im Einklang mit dem Intention-to-Treat-Prinzip) eingeschätzt. Die Sicherheit wurde bewertet.
Ergebnisse: Insgesamt wurden 3417 Teilnehmer*innen randomisiert. Von diesen wurden 2108 der Cagrilintid-Semaglutid-Gruppe, 302 der Semaglutid-Gruppe, 302 der Cagrilintid-Gruppe und 705 der Placebo-Gruppe zugewiesen. Die geschätzte mittlere prozentuale Veränderung des Körpergewichts ab Studienbeginn bis Woche 68 betrug -20,4% unter Cagrilintid-Semaglutid im Vergleich zu -3,0% unter Placebo (geschätzte Diffe-

renz: -17,3 Prozentpunkte; 95% Konfidenzintervall: -18,1 bis -16,6; p < 0,001). Teilnehmer*innen unter Cagrilintid-Semaglutid erreichten mit größerer Wahrscheinlichkeit als unter Placebo Gewichtsreduktionsziele von 5% oder mehr, 20% oder mehr, 25% oder mehr oder 30% oder mehr (p < 0,001 für alle Vergleiche). Gastrointestinale unerwünschte Ereignisse (betroffen waren 79,6% in der Cagrilintid-Semaglutid-Gruppe und 39,9% in der Placebo-Gruppe), z. B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Verstopfung oder Bauchschmerzen, waren überwiegend vorübergehend und leicht bis mittelschwer ausgeprägt.

Schlussfolgerungen: Im Vergleich zu Placebo führte Cagrilintid-Semaglutid bei Erwachsenen mit Übergewicht oder Adipositas zu einer signifikanten und klinisch relevanten Reduktion des Körpergewichts.

W.T. Garvey, Department of Nutrition Sciences, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL, USA, e-mail: garveyt@uab.edu

DOI: 10.1056/nejmoa2502081

N Engl J Med. 2025;393(1):26-36

Tirzepatide as compared with semaglutide for the treatment of obesity

Aronne LJ, Horn DB, le Roux CW, Ho W, Falcon BL, Gomez Valderas E, Das S, Lee CJ, Glass LC, Senyucel C, Dunn JP; SURMOUNT-5 Trial Investigators

Vergleich zwischen Tirzepatid und Semaglutid bei Adipositas

Hintergrund: Tirzepatid und Semaglutid sind hochwirksame Medikamente zur Behandlung von Adipositas. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Tirzepatid im Vergleich zu Semaglutid bei Erwachsenen mit Adipositas, aber ohne Typ-2-Diabetes, ist nicht bekannt.
Methoden: In dieser offenen, kontrollierten Phase-IIIb-Studie wurden erwachsene Teilnehmer*innen mit Adipositas, aber ohne Typ-2-Diabetes, nach dem Zufallsprinzip im Verhältnis 1:1 der maximal verträglichen Dosis Tirzepatid (10 mg oder 15 mg) oder der maximal verträglichen Dosis Semaglutid (1,7 mg oder 2,4 mg), subkutan einmal wöchentlich über 72 Wochen, zugewiesen. Primärer Endpunkt war die prozentuale Änderung des Körpergewichts ab Studienbeginn bis Woche 72. Zu den wichtigsten sekundären Endpunkten gehörten eine Gewichtsreduktion um mindestens 10%, 15%, 20% und 25% sowie eine Veränderung des Taillenumfangs ab Studienbeginn bis Woche 72.
Ergebnisse: Insgesamt wurden 751 Teilnehmer*innen randomisiert. Der Mittelwert der kleinsten Quadrate der prozentualen Gewichtsveränderung in Woche 72 betrug 20,2% (95% Konfidenzintervall [CI]: 21,4–19,1) unter Tirzepatid und 13,7% (95% CI: 14,9–12,6) unter Semaglutid (p < 0,001). Der Mittelwert der kleinsten Quadrate der Veränderung des Taillenumfangs betrug 18,4 cm (95% CI: 19,6–17,2) unter Tirzepatid und 13,0 cm (95% CI: 14,3–11,7) unter Semaglutid (p < 0,001). In der Tirzepatid-Gruppe war die Wahrscheinlichkeit von Gewichtsreduktionen um mindestens 10%, 15%, 20% oder 25% höher als in der Semaglutid-Gruppe. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse in beiden Behandlungsgruppen waren gastrointestinale Ereignisse; die meisten waren leicht oder mittelschwer ausgeprägt und traten hauptsächlich bei der Dosiserhöhung auf.

Schlussfolgerungen: Bei Teilnehmer*innen mit Adipositas, aber ohne Diabetes, erwies sich die Behandlung mit Tirzepatid der Behandlung mit Semaglutid in Bezug auf die Reduktion von Körpergewicht und Taillenumfang zu Woche 72 als überlegen.

L.J. Aronne, Comprehensive Weight Control Center, Division of Endocrinology, Diabetes, and Metabolism, Weill Cornell Medicine, New York, NY, USA, e-mail: ljaronne@med.cornell.edu

DOI: 10.1056/nejmoa2416394

N Engl J Med. 2025;393(11):1077-1087

Oral semaglutide at a dose of 25 mg in adults with overweight or obesity

Wharton S, Lingvay I, Bogdanski P, Duque do Vale R, Jacob S, Karlsson T, Shaji C, Rubino D, Garvey WT; OASIS 4 Study Group

Orales Semaglutid in einer Dosis von 25 mg bei Erwachsenen mit Übergewicht oder Adipositas

Hintergrund: Orales Semaglutid in einer Dosis von 25 mg kann Personen mit Übergewicht oder Adipositas eine Alternative zu injizierbarem Semaglutid (2,4 mg) oder oralem Semaglutid in höherer Dosierung (50 mg) bieten.
Methoden: In eine 71-wöchige doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studie wurden an 22 Zentren in 4 Ländern Personen ohne Diabetes eingeschlossen, die einen Body-Mass-Index (BMI; das Körpergewicht in Kilogramm dividiert durch das Quadrat der Körpergröße in Metern) von 30 oder höher oder einen BMI von 27 oder höher sowie mindestens eine Adipositas-assoziierte Komplikation aufwiesen. Die Teilnehmer*innen wurden randomisiert im Verhältnis 2:1 oralem Semaglutid (25 mg) oder Placebo einmal täglich zugeteilt, zusätzlich erhielten beide Gruppen Lebensstilinterventionen. Die co-primären Endpunkte in Woche 64 waren die prozentuale Änderung des Körpergewichts und eine Reduktion des Körpergewichts um 5% oder mehr. Konfirmatorische sekundäre Endpunkte umfassten Reduktionen des Körpergewichts um 10% oder mehr, 15% oder mehr und 20% oder mehr und die Änderung des Punktwerts für körperliche Funktion im Fragebogen Impact of Weight on Quality of Life-Lite Clinical Trials Version (IWQOL-Lite-CT).
Ergebnisse: 205 Teilnehmer*innen wurden randomisiert einer Behandlung mit oralem Semaglutid und 102 wurden Placebo zugeteilt. Die mittlere Änderung des Körpergewichts von Studienbeginn bis Woche 64 betrug in der Gruppe mit oralem Semaglutid -13,6% und in der Placebo-Gruppe -2,2% (Differenz: -11,4 Prozentpunkte; 95% Konfidenzintervall: -13,9 bis -9,0; p < 0,001). Teilnehmer*innen in der Gruppe mit oralem Semaglutid erzielten signifikant häufiger als Teilnehmer*innen in der Placebo-Gruppe eine Reduktion des Körpergewichts um 5% oder mehr, 10% oder mehr, 15% oder mehr und 20% oder mehr (p < 0,001 für alle Vergleiche) und zeigten signifikant häufiger eine Verbesserung ihres

Punktwerts für körperliche Funktion im IWQOL-Lite-CT-Fragebogen (p < 0,001). Gastrointestinale unerwünschte Ereignisse waren unter oralem Semaglutid häufiger als unter Placebo (74,0% vs. 42,2%).

Schlussfolgerungen: Orales Semaglutid in einer Dosis von 25 mg einmal täglich führte bei Teilnehmer*innen mit Übergewicht oder Adipositas zu einer ausgeprägteren mittleren Reduktion des Körpergewichts als Placebo.

S. Wharton, Wharton Weight Management Clinic, Burlington, ON, Canada,
e-mail: sean@whartonmedicalclinic.com

DOI: 10.1056/nejmoa2500969 ■

Morbus Crohn

Gastroenterology. 2025;169(1):85-93.e3

Capsule endoscopy-guided proactive treat-to-target versus continued standard care in patients with quiescent Crohn's disease: A randomized controlled trial

Ben-Horin S, Lahat A, Ungar B, Ukashi O, Yablecovitch D, Amitai MM, Haberman Y, Selinger L, Talan-Asher A, Kriger-Sharabi O, Naftali T, Ron Y, Yanai H, Dotan I, Kopylov U, Eliakim R; Israeli IBD Research Nucleus (IIRN)

Kapselendoskopie-gestützte proaktive Treat-to-Target-Therapie versus Standardtherapie bei Patient*innen mit Morbus Crohn in klinischer Remission: eine randomisierte kontrollierte Studie

Hintergrund und Ziele: Die optimalen Treat-to-Target-Strategien beim Morbus Crohn werden noch gesucht. Beurteilt wurde der Stellenwert der Video-Kapselendoskopie als Grundlage einer proaktiven Treat-to-Target-Optimierung beim M. Crohn.
Methoden: Randomisierte, kontrollierte Studie zu Patient*innen mit M. Crohn und Dünndarmbefall (L1/L3), die sich in steroidfreier klinischer Remission befanden (Crohn's Disease Activity Index, CDAI < 150). Die Patient*innen schluckten zu Studienbeginn eine Kamerakapsel. Patient*innen mit einem Entzündungsscore gemäß Lewis (Lewis-Score, LS) von ≥ 350 wurden in die „Hochrisiko"-Kategorie eingestuft und randomisiert einer Treat-to-Target-Therapieoptimierung oder fortgesetzten Standardtherapie zugeteilt. Die Treat-to-Target-Optimierung erfolgte auf Grundlage von wiederholten Video-Kapselendoskopien alle 6 Monate. Bei Patient*innen mit einem LS < 350 („niedriges Risiko") wurde die Standardtherapie fortgesetzt. Primärer Endpunkt war die Rate von Exazerbationen (Anstieg des CDAI um > 70 Punkte und Punktwert > 150 oder Hospitalisierung/Operation) bei den Hochrisiko-Patient*innen unter Standardtherapie versus Treat-to-Target-Therapie nach 24 Monaten.
Ergebnisse: Von 118 gescreenten Patient*innen wurden 60 eingeschlossen. Die Intensivierung der Behandlung bei den Patient*innen der Hochrisiko-Gruppe, die der proaktiven Strategie zugeteilt wurden, bestand in einer Dosiserhöhung von Biologika (n = 11/20), dem Beginn einer Biologika-Therapie (n = 8/20) oder einem Wechsel der Biologika-Therapie (n = 1/20). Der primäre Endpunkt, ein klinischer Schub bis Monat 24, trat bei 5 von 20 Patient*innen der Hochrisiko-Treat-to-Target-Gruppe (25%) und bei 14 von 20 Patient*innen der Hochrisiko-Standardtherapie-Gruppe (70%) ein (Odds-Ratio [OR] = 0,14; 95% Konfidenzintervall [CI]: 0,04–0,57; p = 0,006). In der Treat-to-Target-Gruppe kam es signifikant häufiger zur Abheilung der Mukosa, sofern diese über einen Lewis-Score-Cut-off-Wert von < 350 bestimmt wurde (OR = 4,5; 95% CI: 1,7–17,4; nominaler p-Wert = 0,03), jedoch nicht, wenn eine Kombination aus einem Lewis-Gesamtscore < 450 und einem höchsten LS in einem Segment von < 350 zugrunde gelegt wurde. Bezogen auf alle Patient*innen, welche die Standardtherapie fortsetzten (n = 40), war der Lewis-Score zu Studienbeginn bei Patient*innen mit Schub numerisch höher als bei Patient*innen ohne Schub (450; 225–900 vs. 225; 135–600; p = 0,07). Bei 221 eingenommenen Kamerakapseln gab es ein einziges Ereignis (0,4%) von vorübergehender Kapselretention, welches spontan abklang.

Schlussfolgerungen: Eine Kapselendoskopie-gestützte Treat-to-Target-Strategie erzielt bei Patient*innen mit Morbus Crohn in Remission bessere klinische Outcomes als die fortgesetzte Standardtherapie.

S. Ben-Horin, Department of Gastroenterology, Sheba Medical Center, Ramat-Gan, Israel,
e-mail: shomron.benhorin@gmail.com

DOI: 10.1053/j.gastro.2025.02.031 ■

Gastroenterology. 2025;169(2):308-325

Efficacy and safety of guselkumab subcutaneous induction and maintenance in participants with moderately to severely active Crohn's disease: Results from the phase 3 GRAVITI study

Hart A, Panaccione R, Steinwurz F, Danese S, Hisamatsu T, Cao Q, Ritter T, Seidler U, Olurinde M, Vetter ML, Yee J, Yang Z, Wang Y, Johanns J, Han C, Sahoo A, Terry NA, Sands BE, D'Haens G; GRAVITI Study Group

Wirksamkeit und Sicherheit der subkutanen Induktions- und Erhaltungstherapie mit Guselkumab bei Teilnehmer*innen mit mittel- bis hochgradig aktivem Morbus Crohn: Ergebnisse der Phase-III-Studie GRAVITI

Hintergrund und Ziele: Die subkutane (s.c.) Induktions- und Erhaltungstherapie mit Guselkumab wurde bei erwachsenen Teilnehmer*innen mit mittel- bis hochgradig aktivem M. Crohn bewertet.
Methoden: In der doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie GRAVITI mit Treat-through-Design wurden 347 Teilnehmer*innen 1:1:1 wie folgt randomisiert: Guselkumab 400 mg s.c. alle 4 Wochen → 100 mg s.c. alle 8 Wochen (n = 115), Guselkumab 400 mg s.c. alle 4 Wochen → 200 mg s.c. alle 4 Wochen (n = 115) oder Placebo (n = 117). Teilnehmer*innen unter Placebo, die die Notfallkriterien erfüllten, erhielten Guselkumab ab Woche 16. Die co-primären Endpunkte waren eine klinische Remission in Woche (W) 12 und ein endoskopisch nachweisbares Ansprechen in W12. Weitere für multi-

ples Testen korrigierte Endpunkte waren Remission im Patient-Reported Outcome 2 in W12, klinisches Ansprechen in W12, klinische Remission in W24, klinische Remission in W48 und endoskopisch nachweisbares Ansprechen in W48. Die Sicherheit wurde bis einschließlich W48 untersucht.
Ergebnisse: Alle bezüglich Multiplizität kontrollierten Endpunkte wurden erreicht. In W12 erreichten signifikant größere Anteile an Teilnehmer*innen unter Guselkumab 400 mg eine klinische Remission versus Placebo (56,1% vs. 21,4%; Δ = 34,9; p < 0,001) und ein endoskopisch nachweisbares Ansprechen versus Placebo (41,3% vs. 21,4%; Δ = 19,9; p < 0,001). In W48 erreichten signifikant größere Anteile an Teilnehmer*innen in beiden Guselkumab-Gruppen (100 mg s.c. alle 8 Wochen: 60,0%, Δ = 42,8; 200 mg s.c. alle 4 Wochen: 66,1%, Δ = 48,9) eine klinische Remission versus Placebo (17,1%; jeweils p < 0,001) und ein endoskopisch nachweisbares Ansprechen (44,3%, Δ = 37,5; 51,3%, Δ = 44,6; versus Placebo 6,8%; jeweils p < 0,001). Wirksamkeit wurde sowohl bei Biologika-naiven Teilnehmer*innen als auch jenen mit unzureichendem Ansprechen auf oder Unverträglichkeit gegenüber Biologika gesehen. Die Raten unerwünschter Ereignisse waren in den Guselkumab-Gruppen nicht höher als unter Placebo.

Schlussfolgerung: Subkutanes Guselkumab für die Induktions- und Erhaltungstherapie war bei der Behandlung von Teilnehmer*innen mit mittel- bis hochgradig aktivem Morbus Crohn wirksam. Die Sicherheitsergebnisse entsprachen denen für Guselkumab in zugelassenen Indikationen, einschließlich Colitis ulcerosa.

G.R. D'Haens, Department of Gastroenterology and Hepatology, Amsterdam University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands,
e-mail: g.dhaens@amsterdamumc.nl

DOI: 10.1053/j.gastro.2025.02.033 ■

Lancet Gastroenterol Hepatol. 2025;10(9):818-830

Development and validation of peripheral blood DNA methylation signatures to predict response to biological therapy in adults with Crohn's disease (EPIC-CD): An epigenome-wide association study

Joustra VW, Li Yim AYF, Henneman P, Hageman I, de Waard T, Levin E, Noble AJ, Chapman TP, Mol F, van Zon S, Lee D, McGregor CGC, Hulshoff MS, Satsangi JJ, de Jonge WJ, D'Haens GR

Entwicklung und Validierung von DNA-Methylierungssignaturen im peripheren Blut zur Vorhersage des Ansprechens auf eine Biologika-Therapie bei Erwachsenen mit Morbus Crohn (EPIC-CD): eine epigenomweite Assoziationsstudie

Hintergrund: Biologika werden bei M. Crohn in großem Umfang eingesetzt. Für die Wirksamkeit liegt Evidenz aus randomisierten Studien und der Praxis vor. Dabei ist das primäre Nichtansprechen ein weitverbreitetes Problem, das bisher kaum verstanden ist. Das Ziel dieser Arbeit war, die Methylierung im Blut als Prädiktor für das Ansprechen auf Adalimumab, Vedolizumab oder Ustekinumab von Patient*innen mit M. Crohn zu untersuchen.
Methoden: Für diese epigenomweite Assoziationsstudie wurden Daten aus 2 laufenden Biobanken verwendet (die eine vom Amsterdam University Medical Centre der Universität Amsterdam in den Niederlanden [explorative Kohorte] und die andere vom John Radcliffe Hospital, Oxford, Großbritannien [Validierungskohorte]), für die vom 1. Oktober 2009 bis 17. Juni 2022 Patient*innen rekrutiert worden waren. Eingeschlossen wurden Erwachsene (Alter ≥ 18 Jahre) mit aktivem symptomatischem und endoskopisch nachgewiesenem M. Crohn, für die eine Therapie mit Adalimumab, Vedolizumab oder Ustekinumab geplant war. Patient*innen mit bestehenden Tumorerkrankungen oder schweren entzündlichen Begleiterkrankungen wurden ausgeschlossen. Das Therapieansprechen wurde nach einem medianen Zeitraum von 28 Wochen (Interquartilenabstand: 18–36) beurteilt. Das Ansprechen war definiert als eine Kombination aus endoskopischen Kriterien (mindestens 50% Reduzierung des Punktwerts im Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease) entweder nach klinischen oder nach biochemischen Kriterien (steroidfreies klinisches Ansprechen: Senkung des Harvey-Bradshaw-Index [HBI] um ≥ 3 Punkte oder Remission [HBI ≤ 4] und keine systemischen Steroide bei der Nachuntersuchung; biochemisches Ansprechen: Senkung des C-reaktiven Proteins um ≥ 50% oder ≤ 5 mg/l und Senkung des fäkalen Calprotectins um ≥ 50% oder ≤ 250 µg/g) im Vergleich zum Ausgangswert. Es wurden epigenomweite DNA-Methylierungs- und transkriptomweite Genexpressionsanalysen an Leukozytenproben aus peripherem Vollblut durchgeführt, die vor Therapiebeginn entnommen worden waren. Zur Identifizierung von DNA-Methylierungsmarkern bei Studienbeginn, die mit dem Ansprechen bzw. Nichtansprechen auf die Therapie assoziiert sind, wurde überwachtes maschinelles Lernen durch stabilitätsselektives Gradient-Boosting durchgeführt. In einer Post-hoc-Analyse wurde das auf der DNA-Methylierung basierende Vorhersagemodell der Studie mit klinischen Entscheidungshilfen (Clinical Decision Support Tools, CDSTs) verglichen.
Erkenntnisse: Ein Profil des DNA-Methyloms wurde aus dem peripheren Blut von 273 Erwachsenen mit Morbus Crohn erstellt, für die der Therapiebeginn mit Adalimumab, Vedolizumab oder Ustekinumab in der explorativen Kohorte (Amsterdam, n = 183; 108 [59,0%] weiblich und 75 [41,0%] männlich) und der Validierungskohorte (Oxford, n = 90; 46 [51,1%] weiblich und 44 [48,9%] männlich) geplant war. In der explorativen Kohorte wurde ein Panel mit DNA-Methylierungs-Biomarkern definiert, die mit dem kombinierten endoskopisch nachweisbaren und klinischen oder biochemischen Ansprechen auf Adalimumab (18 Marker), Vedolizumab (25 Marker) oder Ustekinumab (68 Marker) assoziiert waren. Dies ergab eine Fläche unter der Kurve (AUC) von 0,86 (95% CI: 0,58–0,97) für Adalimumab, von 0,87 (0,67–0,98) bei Vedolizumab und von 0,89 (0,76–1,00) für Ustekinumab. Die Validierung in der Oxford-Kohorte ergab eine AUC von 0,25 (0,10–0,35) bei Adalimumab, von 0,75 (0,65–0,85) für Vedolizumab und von 0,75 (0,65–0,87) für Ustekinumab. Im Vergleich dazu ergab die Anwendung der CDSTs in der Validierungskohorte eine AUC von 0,56 (0,44–0,68) für Vedolizumab und von 0,66 (0,54–0,77) für Ustekinumab. Eine vorherige Anti-TNF-Exposition war mit einer verringerten Genauigkeit der Methylierungsmodelle für Vedolizumab (0,66 [0,55–0,73]) und Ustekinumab (0,63 [0,52–0,70]) verbunden, wenn sie in der Validierungskohorte analysiert wurden.

Interpretation: Diese Erkenntnisse liefern Evidenz für die potenzielle Verwendung der DNA-Methylierung als Verfahren für die personalisierte Medizin bei Morbus Crohn. Damit kann das Ansprechen auf Vedolizumab und Ustekinumab vorhergesagt werden. Die Modelle waren bei Biologika-naiven Patient*innen genauer, und sie waren den verfügbaren klinischen Entscheidungshilfen (Clinical Decision Support Tools, CDSTs) für Vedolizumab und Ustekinumab überlegen. Das Ansprechen auf Adalimumab konnte nicht vorhergesagt werden. Die Vorhersagemodelle für Vedolizumab und Ustekinumab werden derzeit in einer multizentrischen, randomisierten, klinischen Studie getestet.

G.R. D'Haens, Department of Gastroenterology and Hepatology, Amsterdam University Medical Centre, Amsterdam, The Netherlands,
e-mail: g.dhaens@amsterdamumc.nl

DOI: 10.1016/s2468-1253(25)00102-5

Lancet. 2025;406(10501):358-375

Efficacy and safety of intravenous induction and subcutaneous maintenance therapy with guselkumab for patients with Crohn's disease (GALAXI-2 and GALAXI-3): 48-week results from two phase 3, randomised, placebo and active comparator-controlled, double-blind, triple-dummy trials

Panaccione R, Feagan BG, Afzali A, Rubin DT, Reinisch W, Panés J, Danese S, Hisamatsu T, Terry NA, Salese L, Van Rampelbergh R, Sahoo A, Vetter ML, Yee J, Han C, Frustaci ME, Wan KYY, Yang Z, Johanns J, Andrews JM, D'Haens GR, Sands BE; GALAXI 2 and 3 Study Group

Wirksamkeit und Sicherheit einer intravenösen Induktionstherapie und subkutanen Erhaltungstherapie mit Guselkumab bei Patient*innen mit Morbus Crohn (GALAXI-2 und GALAXI-3): Ergebnisse nach 48 Wochen aus 2 randomisierten, placebokontrollierten und aktiv-kontrollierten, doppelblinden Phase-III-Studien im Triple-Dummy-Design

Hintergrund: Trotz der Verfügbarkeit von Biologikatherapien bleibt die suboptimale Krankheitskontrolle für Patient*innen mit M. Crohn problematisch. Hier wird über die Ergebnisse der Studien GALAXI-2 und GALAXI-3 berichtet, in denen die Wirksamkeit und Sicherheit einer intravenösen Induktionstherapie, gefolgt von einer subkutanen Erhaltungstherapie mit Guselkumab über 48 Wochen bei Erwachsenen mit mittel- bis hochgradig aktivem M. Crohn untersucht wurde.
Methoden: Bei GALAXI-2 und GALAXI-3 handelte es sich um identisch konzipierte randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studien im Triple-Dummy-/Treat-through-Design mit Wirkstoff- und Placebo-Vergleichsgruppen. An 257 Studienzentren in 40 Ländern wurden erwachsene Patient*innen mit mittel- bis hochgradig aktivem M. Crohn (≥ 3 Monate Dauer) in die Studie eingeschlossen. Teilnahmegeeignete Patient*innen wurden nach dem Zufallsprinzip (2:2:2:1) anhand eines zentralisierten, computergenerierten Plans 1 von 4 Behandlungsgruppen zugewiesen: (1) Guselkumab 200 mg intravenös in Woche (W) 0, 4 und 8, dann Guselkumab 200 mg subkutan alle 4 Wochen von W12 bis W44 (Guselkumab-Gruppe unter 200 mg); (2) Guselkumab 200 mg intravenös in W0, 4 und 8, dann Guselkumab 100 mg subkutan alle 8 Wochen von W16 bis W40 (Guselkumab-Gruppe unter 100 mg); (3) Ustekinumab ca. 6 mg/kg intravenös in W0, dann Ustekinumab 90 mg subkutan alle 8 Wochen von W8 bis W40 (Ustekinumab-Gruppe); oder (4) Placebo intravenös alle 4 Wochen in W0, 4 und 8 (Placebo-Gruppe). In W12 erhielten die Teilnehmer*innen ohne klinisches Ansprechen auf Placebo eine verblindete Rescue-Therapie mit Ustekinumab; alle anderen erhielten unabhängig vom Status ihres Ansprechens in W12 weiterhin das Schema, für das sie randomisiert waren. Die Teilnehmer*innen, Prüfärztinnen und -ärzte, das Studienteam sowie der Sponsor waren hinsichtlich der Studienmedikation so lange verblindet, bis alle Teilnehmer*innen entweder die Nachuntersuchung in W48 abgeschlossen oder die Studienteilnahme vor W48 beendet hatten. Die koprimären kombinierten Endpunkte (zum Vergleich der einzelnen Guselkumab-Schemata mit Placebo) waren (1) klinisches Ansprechen in W12 und klinische Remission in W48 sowie (2) klinisches Ansprechen in W12 und endoskopisch nachweisbares Ansprechen in W48, gemessen in der primären Analysepopulation aller nach dem Zufallsprinzip zugewiesenen Teilnehmer*innen, die mindestens 1 Dosis des Studienpräparats erhalten und die Einschlusskriterien nach dem Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD) erfüllt hatten, die mit der von der Gesundheitsbehörde geforderten 3. Protokolländerung eingeführt worden waren. Die Sicherheit wurde bei den Teilnehmer*innen untersucht, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten hatten (Analysepopulation mit allen behandelten Teilnehmer*innen).
Erkenntnisse: Vom 8. Januar 2020 bis zum 20. Oktober 2023 wurden 1048 Teilnehmer*innen nach dem Zufallsprinzip zugewiesen, behandelt und bis W48 nachbeobachtet. Von diesen wurden 1021 Teilnehmer*innen in die primäre Analysepopulation eingeschlossen: 508 (49,8%) in GALAXI-2 und 513 (50,2%) in GALAXI-3. In GALAXI-2 waren beide Guselkumab-Schemata Placebo in Bezug auf den Endpunkt des klinischen Ansprechens in W12 und der klinischen Remission in W48 überlegen. Dies wurde bei 80 (55%) von 146 Teilnehmer*innen in der Gruppe unter Guselkumab 200 mg beobachtet, bei 70 (49%) von 143 in der Gruppe unter Guselkumab 100 mg und bei 9 (12%) von 76 in der Placebo-Gruppe (angepasste Therapiedifferenz 43% [95% Konfidenzintervall {CI}: 32–54] in der Gruppe unter Guselkumab 200 mg und 38% [27–49] in der Gruppe unter Guselkumab 100 mg; p < 0,0001). In GALAXI-3 wurde dies bei 72 (48%) von 150 Teilnehmer*innen in der Gruppe unter Guselkumab 200 mg, bei 67 (47%) von 143 in der Gruppe unter Guselkumab 100 mg und bei 9 (13%) von 72 in der Placebo-Gruppe (35% [24–46] und 34% [23–45]; p < 0,0001) beobachtet. Ebenso waren in GALAXI-2 beide Guselkumab-Schemata Placebo in Bezug auf den Endpunkt des klinischen Ansprechens in W12 und des endoskopisch nachweisbaren Ansprechens in W48 überlegen. Dies wurde bei 56 (38%) Teilnehmer*innen in der Gruppe unter Guselkumab 200 mg beobachtet, bei 56 (39%) in der Gruppe unter Guselkumab 100 mg und bei 4 (5%) in der Placebo-Gruppe (33% [24–42] in der Gruppe unter Guselkumab 200 mg und 34% [24–43] in der Gruppe unter Guselkumab 100 mg; p < 0,0001). In GALAXI-3 wurde dies bei 54 (36%) Teilnehmer*innen in der Gruppe unter Guselkumab 200 mg, bei 48 (34%) in der Gruppe unter Guselkumab 100 mg und bei 4 (6%) in der Placebo-Gruppe

(31% [21–40] und 28% [19–37]; p < 0,0001) beobachtet. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei 21 (7%) Teilnehmer*innen in der Gruppe unter Guselkumab 200 mg (Inzidenzrate: 9,7 Ereignisse pro 100 Personenjahre), bei 32 (11%) in der Gruppe unter Guselkumab 100 mg (14,9 Ereignisse pro 100 Personenjahre), bei 35 (12%) in der Ustekinumab-Gruppe (18,4 Ereignisse pro 100 Personenjahre) und bei 23 (15%) in der Placebo-Gruppe (23,8 Ereignisse pro 100 Personenjahre) auf. Es wurden keine Todesfälle gemeldet.

Interpretation: Eine intravenöse Induktionstherapie mit Guselkumab gefolgt von einer subkutanen Erhaltungstherapie war bei Teilnehmer*innen mit mittel- bis hochgradig aktivem Morbus Crohn wirksam und nach 48 Wochen einer Behandlung mit Placebo oder Ustekinumab in zahlreichen Endpunkten überlegen. Die Sicherheitsergebnisse waren günstig und entsprachen dem bekannten Profil von Guselkumab für die zugelassenen Anwendungsgebiete.

B.E. Sands, Dr. Henry D. Janowitz Division of Gastroenterology, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA, e-mail: bruce.sands@mssm.edu

DOI: 10.1016/s0140-6736(25)00681-6 ■

Lancet Gastroenterol Hepatol. 2025;10(8):715-725

Safety and efficacy of the anti-TL1A monoclonal antibody tulisokibart for Crohn's disease: A phase 2a induction trial

Feagan BG, Sands BE, Siegel CA, Dubinsky MC, Longman RS, Sabino J, Laurent O, Luo A, Lu J, Nguyen DD, Muñoz-Elias EJ, Llewellyn H, Wang Y, Jang I, Bilsborough J, Marchelletta R, Towfic F, Yen M, Anderson JK, DuVall A, Kierkus J, Woynarowski M, Al Kharrat H, Targan SR, McGovern DPB

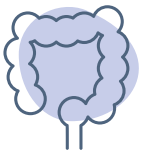
Sicherheit und Wirksamkeit des monoklonalen TL1A-Antikörpers Tulisokibart für Morbus Crohn: eine Phase-IIa-Induktionsstudie

Hintergrund: Das TNF-like Zytokin 1A (TL1A) ist ein wichtiger Mediator für Entzündungen und Fibrose. Die Wirksamkeit und Sicherheit des monoklonalen TL1A-Antikörpers Tulisokibart als Induktionstherapie wurde bei Erwachsenen mit mittel- bis hochgradig aktivem M. Crohn und einem unzureichenden Ansprechen, Verlust des Ansprechens oder einer Unverträglichkeit gegenüber herkömmlichen oder zugelassenen Biologikatherapien in der Anamnese untersucht.
Methoden: In der multizentrischen, offenen Phase-IIa-Studie APOLLO-CD erhielten Teilnehmende ab 18 Jahren mit mittel- bis hochgradig aktivem M. Crohn (definiert durch einen Crohn's Disease Activity Index [CDAI] von 220–450 und einen Simple Endoscopy Score for Crohn's Disease [SES-CD] von mindestens 6 in Bezug auf den Befall des Ileokolons oder Kolons oder von mindestens 4 in Bezug auf den isolierten Befall des Ileums) intravenöses Tulisokibart (1000 mg an Tag 1 und 500 mg in Woche 2, 6 und 10). In diesem Artikel werden die Ergebnisse der primären Analyse der Induktionsphase vorgestellt. Die primären Endpunkte waren die Sicherheit und der Anteil der Teilnehmenden mit einem endoskopisch nachweisbaren Ansprechen in Woche 12, definiert als Verringerung des SES-CD von mindestens 50% gegenüber dem Ausgangswert. Die Sicherheit wurde bei allen Teilnehmenden analysiert, die Tulisokibart erhalten hatten. Das endoskopisch nachweisbare Ansprechen wurde im Per-Protokoll-Analyse-Set analysiert, welches alle Teilnehmenden umfasste, die Tulisokibart erhalten hatten und die CDAI- und SES-CD-Ausgangsscores aufwiesen, ausgenommen jene mit vordefinierten wichtigen Protokollabweichungen.
Erkenntnisse: Von 101 hinsichtlich ihrer Eignung gescreenten Teilnehmenden wurden 55 teilnahmegeeignete Patient*innen eingeschlossen und mit Tulisokibart behandelt. Das Durchschnittsalter der Teilnehmenden betrug 39,1 Jahre (Standardabweichung [SD] 15,7), 34 (62%) waren männlich, 21 (38%) waren weiblich, und 39 (71%) hatten bereits eine Biologika-Therapie erhalten. In Woche 12 wurde ein endoskopisch nachweisbares Ansprechen bei 13 (26,0% [95% Konfidenzintervall {CI}: 15,9–39,6]) der 50 Teilnehmenden unter Tulisokibart im Per-Protokoll-Analyse-Set beobachtet. Unerwünschte Ereignisse (Adverse Events, AEs) traten bei 43 (78%) der 55 Teilnehmenden auf, wobei die meisten AEs leicht bis mittelschwer ausgeprägt waren. Die häufigsten AEs (≥ 5% der Teilnehmenden) waren COVID-19 (6 [11%] Teilnehmende), Harnwegsinfektion (5 [9%]), M. Crohn (5 [9%]), Anämie (4 [7%]), Nasopharyngitis (3 [5%]) und Fatigue/Erschöpfung (3 [5%]). Bei 8 (15%) Teilnehmenden traten schwerwiegende AEs auf, von denen nach prüfärztlicher Beurteilung keines in Zusammenhang mit dem Studienmedikament gebracht wurde. Es gab keine Todesfälle.

Interpretation: Diese Proof-of-Concept-Studie zeigte, dass Tulisokibart bei mittel- bis hochgradig aktivem M. Crohn potenziell wirksam und gut verträglich ist. Um diese Ergebnisse zu bestätigen, werden randomisierte kontrollierte Studien mit längerer Dauer benötigt; aktuell läuft eine doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie.

B.G. Feagan, Department of Medicine, Division of Gastroenterology, Western University, London, ON, Canada, e-mail: brian.feagan@alimentiv.com

DOI: 10.1016/s2468-1253(25)00071-8 ■



DICKDARM BIS REKTUM

Colitis ulcerosa, Crohn-Colitis

Nature. 2025;642(8067):458-466

Global evolution of inflammatory bowel disease across epidemiologic stages

Hracs L, Windsor JW, Gorospe J, Cummings M, Coward S, Buie MJ, Quan J, Goddard Q, Caplan L, Markovinović A, Williamson T, Abbey Y, Abdullah M, Abreu MT, Ahuja V, Raja Ali RA, Altuwaijri M, Balderramo D, Banerjee R, Benchimol EI, Bernstein CN, Brunet-Mas E, Burisch J, Chong VH, Dotan I, Dutta U, El Ouali S, Forbes A, Forss A, Gearry R, Dao VH, Hartono JL, Hilmi I, Hodges P, Jones GR, Juliao-Baños F, Kaibullayeva J, Kelly P, Kobayashi T, Kotze PG, Lakatos PL, Lees CW, Limsrivilai J, Lo B, Loftus EV, Jr., Ludvigsson JF, Mak JWY, Miao Y, Ng KK, Okabayashi S, Olén O, Panaccione R, Paudel MS, Quaresma AB, Rubin DT, Simadibrata M, Sun Y, Suzuki H, Toro M, Turner D, Iade B, Wei SC, Yamamoto-Furusho JK, Yang SK, Ng SC, Kaplan GG; Global IBD Visualization of Epidemiology Studies in the 21st Century (GIVES-21) Research Group

Weltweite Entwicklung von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen über epidemiologische Stadien hinweg

Im 20. Jahrhundert galten chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) als eine Erkrankung der früh industrialisierten Regionen in Nordamerika, Europa und Ozeanien. Um die Jahrhundertwende zum 21. Jahrhundert stieg die CED-Inzidenz in neu industrialisierten und aufstrebenden Regionen in Afrika, Asien und Lateinamerika an, und auch die Prävalenz in den früh industrialisierten Regionen erhöhte sich stetig weiter. Veränderungen der Inzidenz und Prävalenz charakterisieren die Entwicklung der CED über 4 epidemiologische Stadien: Stadium 1 (Aufkommen), gekennzeichnet durch niedrige Inzidenz und Prävalenz; Stadium 2 (Beschleunigung der Inzidenz), gekennzeichnet durch eine schnell ansteigende Inzidenz und eine niedrige Prävalenz; und Stadium 3 (kumulierende Prävalenz), gekennzeichnet durch Dezeleration, Plateaubildung oder Abnahme der Inzidenz bei stetig ansteigender Prävalenz. Es wurde ein viertes Stadium (Prävalenz-Gleichgewicht) vorgeschlagen, in dem die Prävalenz durch demographische Verschiebungen in einer alternden CED-Population ein Plateau erreicht, allerdings wurde dieses Stadium noch nicht nachgewiesen. Diese Stadien sind bislang Theorie und es fehlen konkrete numerische Indikatoren, welche Übergangspunkte definieren. In der vorliegenden Arbeit werden auf Grundlage von Real-World-Daten aus 522 populationsbasierten Studien, die 82 weltweite Regionen und einen Zeitraum von mehr als 1 Jahrhundert (1920–2024) abbilden, räumlich-zeitliche Übergänge zwischen den Stadien 1–3 gezeigt und ein Fortschreiten auf Stadium 4 modelliert. Ein Verständnis der Entwicklung der CED über verschiedene epidemiologische Stadien hinweg ermöglicht den Gesundheitssystemen eine bessere Vorhersage der zukünftigen weltweiten CED-Last.

S.C. Ng, Department of Medicine and Therapeutics, Institute of Digestive Disease, State Key Laboratory of Digestive Diseases, Li Ka Shing Institute of Health Sciences, The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong, China, e-mail: siewchienng@cuhk.edu.hk

oder

G.G. Kaplan, Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine, University of Calgary, Calgary, AB, Canada, e-mail: ggkaplan@ucalgary.ca

DOI: 10.1038/s41586-025-08940-0

EXPERTENMEINUNG

Prof. Dr. Peter Hasselblatt

Künftige Epidemiologie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen – was bringt die Zukunft?

Die Verbreitung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen (CED) nimmt mit der Industrialisierung deutlich zu. Diese Entwicklung lässt sich durch 4 epidemiologische Phasen beschreiben. Phase 1 beschreibt das sporadische Auftreten von CED und ist durch eine geringe Inzidenz und Prävalenz gekennzeichnet. Mit zunehmender Industrialisierung, westlichem Lebensstil sowie entsprechender Ernährung kommt es in Phase 2 zu einer deutlichen Zunahme der Inzidenz bei noch geringer Prävalenz, bevor die Inzidenz in Phase 3 zwar wieder abnimmt, die Prävalenz aufgrund der chronischen Erkrankung aber stetig ansteigt. In der bisher erst hypothetisch angenommenen 4. Phase könnte die Prävalenz dann in einer alternden CED-Bevölkerung aufgrund der Altersmortalität wieder abnehmen.
Im Rahmen dieser in *Nature* erschienenen Arbeit von Hracs et al. wurde dieses epidemiologische Konzept anhand von 522 populationsbasierten Studien aus 82 Ländern im Zeitraum zwischen 1920 und 2024 überprüft. Hier bestätigte sich, dass sich die Epidemiologie von CED weltweit sehr unterschiedlich entwickelt. Zwischen 1970 und 2010 hat sich beispielsweise die Inzidenz in skandinavischen Ländern etwa verfünffacht, wodurch auch die Prävalenz bei sich nun stabilisierender Inzidenz stetig anstieg. Diese Entwicklungen in westlichen industrialisierten Ländern ließen sich auch auf Schwellen- und Entwicklungsländer übertragen, in denen derzeit die Inzidenz deutlich ansteigt (Übergang von Phase 1 in Phase 2). Interessanterweise wurde in einigen Regionen eine auffällig stark erhöhte Inzidenz beschrieben. Eine weiterführende Untersuchung dieser Populationen könnte interessante Rückschlüsse auf genetische Risikofaktoren erlauben. Zudem korrelierten zahlreiche Umweltfaktoren wie westliche Ernährung, Grad der Gesundheitsversorgung, die wirtschaftliche Entwicklung und Urbanisierung gut mit dem Auftreten der jeweiligen epidemiologischen Phasen 1–3.

Da die Phase 4 bisher in keinem Land erreicht worden ist, haben die Autor*innen anhand ihres Datensatzes die Transition von Phase 3 in Phase 4 mathematisch modelliert. Nach Stabilisierung der Inzidenz und in einer alternden Bevölkerung sollte es aufgrund der steigenden Mortalität wieder zu einer fallenden Prävalenz kommen. So wurde in mehreren Ländern wie Kanada, Schottland und Dänemark eine stärkere Zunahme der Prävalenz in der alternden Bevölkerung im Vergleich zu jungen Menschen beobachtet. Nach den Berechnungen der Autor*innen ist aber ein Äquilibrium der Prävalenz frühestens nach 2040 zu erwarten. Wir müssen uns also langfristig auf eine deutlich steigende Zahl von Betroffenen mit CED einstellen, die in Europa eine Prävalenz von 1–1,7% der Bevölkerung erreichen dürfte.
Diese Berechnungen sind essenziell für die medizinische Bedarfsplanung zur Versorgung von Betroffenen mit CED und verdeutlichen einen erheblichen Ressourcenbedarf in den kommenden Jahrzehnten. Darüber hinaus unterstreicht diese beunruhigende Zunahme der Prävalenz die Notwendigkeit, Risikopersonen frühzeitig zu identifizieren, den Ausbruch von CED wirksamer zu verhindern und bessere sowie bezahlbare Therapien zu entwickeln. ■

Clin Gastroenterol Hepatol. 2025;23(8):1387-1397

A randomized phase 2 study of efmarodocokin alfa, an interleukin-22 agonist, versus vedolizumab in patients with ulcerative colitis

Danese S, Rothenberg ME, Lim JJ, Ding HT, McBride JM, Chen Y, Dash A, Mar JS, Keir M, Peyrin-Biroulet L, Panes J, Colombel JF, Feagan B, Valentine JF, Schreiber S

Eine randomisierte Phase-II-Studie zum Interleukin-22-Agonisten Efmarodocokin alfa versus Vedolizumab bei Patient*innen mit Colitis ulcerosa

Hintergrund und Ziele: Der Interleukin(IL)-22-Agonist Efmarodocokin alfa besitzt vorteilhafte pharmakokinetische Eigenschaften und ein akzeptables Sicherheitsprofil. In dieser Studie wurde das therapeutische Potenzial von Efmarodocokin alfa bei Patient*innen mit Colitis ulcerosa (CU) eingehender untersucht und mit dem von Vedolizumab verglichen.
Methoden: In dieser randomisierten Phase-II-Studie wurden die Wirksamkeit, Sicherheit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von 3 Dosierungen Efmarodocokin alfa intravenös alle 4 Wochen (30 µg/kg Körpergewicht [KG] [n = 43], 60 µg/kg KG [n = 44] und 90 µg/kg KG [n = 43]) bei der Behandlung der mittelschweren bis schweren CU im Vergleich zu Placebo (n = 22) und Vedolizumab (n = 43) untersucht. Die wichtigsten klinischen Endpunkte wurden über den Mayo-Score und endoskopische Beurteilungen durch zentrale Befundung bestimmt.
Ergebnisse: Efmarodocokin alfa wurde angemessen vertragen und zeigte ein akzeptables Sicherheitsprofil. Während die klinische Remission, das klinische Ansprechen, die endoskopische Abheilung und die endoskopische Remission nach 8 Wochen unter Efmarodocokin alfa nicht statistisch signifikant besser ausfielen als unter Placebo, zeigte Vedolizumab eine gewisse Wirksamkeit. Nach 8 Wochen wurde eine klinische Remission bei 12%, 9% und 12% der mit 30, 60, bzw. 90 µg/kg KG behandelten Patient*innen beobachtet, gegenüber 9% unter Placebo und 26% unter Vedolizumab. Entsprechend wurde eine endoskopische Abheilung nach 8 Wochen bei 14%, 14% und 12% der mit 30, 60, bzw. 90 µg/kg KG behandelten Patient*innen beobachtet, gegenüber 14% unter Placebo und 33% unter Vedolizumab. Es wurde ein dosisabhängiger Anstieg bei pharmakodynamischen Biomarkern (Konzentrationen des regenerating islet-derived Protein 3-alpha [REG3A] und des C-reaktiven Proteins) gemessen.

Schlussfolgerung: Efmarodocokin alfa zeigte bei Vergleich mit Placebo keine Wirksamkeit, sodass die Phase-II-Studie wegen Aussichtslosigkeit vorzeitig beendet wurde. Allerdings gab es Hinweise auf eine Liganden-Protein-Wechselwirkung (dermatologische unerwünschte Ereignisse, REG3A-Konzentrationen).

S. Danese, Department of Gastroenterology and Endoscopy, IRCCS Ospedale San Raffaele and University Vita-Salute San Raffaele, Milan, Italy, e-mail: sdanese@hotmail.com

DOI: 10.1016/j.cgh.2024.11.013 ■

United European Gastroenterol J. 2025;13(5):710-718

Inadequate therapy response on advanced therapy in ulcerative colitis adult patients: A retrospective analysis of German health claims data

Dignass A, Blumenstein I, Schwedhelm C, Strassen K, Kunk L, Marquardt S, Seiffert A, Kulchytska N, Hänsel I, Benson A, Kisser A

Unzureichendes Ansprechen auf neuartige Therapien bei Erwachsenen mit Colitis ulcerosa: eine retrospektive Analyse von deutschen Krankenversicherungsdaten

Hintergrund: Die Therapielandschaft bei der aktiven Colitis ulcerosa entwickelt sich rasch und es gibt nur wenig aktuelle Real-World-Evidenz zum Ansprechen auf neuartige Therapien. Die Studie sollte Indikatoren für ein unzureichendes therapeutisches Ansprechen bei Patient*innen mit Colitis ulcerosa, bei denen eine neuartige Therapie begonnen wurde, in Deutschland aufzeigen.
Methoden: Diese retrospektive Analyse berücksichtigte deutsche Versicherungsdaten (2015–2022) von erwachsenen Patient*innen (≥ 18 Jahre). Es wurden die Prävalenz und die Inzidenz der Colitis ulcerosa (ICD-10-GM: K51.X) geschätzt. Auf Grundlage von 8 vorab definierten Indikatoren, die nach Ausgabe der Indextherapie 12 Monate lang beobachtet wurden, wurde ein unzureichendes therapeutisches Ansprechen bei Patient*innen beurteilt, die eine neuartige Therapie erhielten.
Ergebnisse: In den Jahren 2016–2022 betrug das Durchschnittsalter von Patient*innen mit Colitis ulcerosa 49,6–51,5 Jahre, und 47,6–48,3% waren weiblich. Die administrative Prävalenz betrug 0,45% (2016) bis 0,53% (2022). In den einzelnen Studienjahren schwankte die Anzahl der Patient*innen, bei denen eine neuartige Therapie begonnen wurde, zwischen 157 und 347 (3,2–4,9% der gesamten behandelten Studienpopulation). Bezogen auf die Jahre 2016–2021 zeigten durch-

schnittlich 78,8% in den 12 Monaten nach der Indextherapie ein unzureichendes Ansprechen. Häufige Indikatoren waren längerfristige Kortikosteroid-Anwendung (46,2%) und zusätzliche Verabreichung von herkömmlichen Therapien (43,9%).

Schlussfolgerungen: Die Prävalenz eines unzureichenden Ansprechens auf neuartige Therapien bei erwachsenen Patient*innen mit Colitis ulcerosa war hoch. Die Ergebnisse zeigen einen Bedarf für verbesserte neuartige Therapiemöglichkeiten bei der Colitis ulcerosa und liefern Erkenntnisse zu Mustern eines unzureichenden Ansprechens. Sie könnten helfen, Patient*innen zu identifizieren, die von einem Wechsel ihrer Therapie profitieren könnten, um so die langfristigen Verläufe zu verbessern.

C. Schwedhelm, Pfizer Pharma GmbH, Berlin, Germany, e-mail: carolina.schwedhelm@pfizer.com

DOI: 10.1002/ueg2.12755 ■

J Crohns Colitis. 2025;19(6):jjaf080

Deucravacitinib in patients with inflammatory bowel disease: 12-week efficacy and safety results from 3 randomized phase 2 studies in Crohn's disease and ulcerative colitis

D'Haens G, Danese S, Panaccione R, Rubin DT, Peyrin-Biroulet L, Matsuoka K, Loftus EV, Jr., Kobayashi T, Elsharkawi W, Miceli R, Ahmed S, Luo Y, Napoli A, Vaile J, Dornic Q, Patel A, Schreiber S

Deucravacitinib bei Patient*innen mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung: 12-Wochen-Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit aus 3 randomisierten Phase-II-Studien zu Morbus Crohn und Colitis ulcerosa

Hintergrund und Ziele: Die Tyrosinkinase 2 ist ein intrazellulärer, nachgeschalteter Mediator des IL-23-Signalwegs, welcher eine Schlüsselrolle bei der Pathogenese von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen spielt. Deucravacitinib ist ein neuartiger oraler selektiver allosterischer Tyrosinkinase-2-Inhibitor und derzeit für die Behandlung von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis zugelassen.
Methoden: Es werden 3 randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-II-Studien zu Deucravacitinib bei Patient*innen mit mittel- bis hochgradig aktivem Morbus Crohn (LATTICE-CD) oder mittel- bis hochgradig aktiver Colitis ulcerosa (LATTICE-UC und IM011-127) beschrieben. Die Patient*innen wurden randomisiert der 12-wöchigen Gabe von Placebo oder zweimal täglich Deucravacitinib 3 mg oder 6 mg (LATTICE-CD), 6 mg (LATTICE-UC) oder 12 mg (IM011-127) zugeteilt. In LATTICE-CD waren die co-primären Endpunkte klinische Remission und endoskopisches Ansprechen in Woche 12. In LATTICE-UC war der primäre Endpunkt klinische Remission (gemäß modifiziertem Mayo-Score) in Woche 12 und in IM011-127 klinisches Ansprechen (gemäß modifiziertem Mayo-Score) in Woche 12.
Ergebnisse: Die Anzahl der randomisierten Patient*innen betrug 239 (LATTICE-CD), 131 (LATTICE-UC) und 38 (IM011-127). In keiner der 3 Studien wurde der primäre Endpunkt erreicht, und bei LATTICE-CD und IM011-127 führte dies zum vorzeitigen Studienabbruch. In allen Studien wurden hohe Wirksamkeitsraten in den Placebo-Gruppen beobachtet. In allen Studien stand das Sicherheitsprofil von Deucravacitinib im Einklang mit dem bekannten Sicherheitsprofil bei Psoriasis-Patient*innen und es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet.

Schlussfolgerungen: Mehrere Dosierungen Deucravacitinib erzielten bei mittel- bis hochgradig aktivem Morbus Crohn und mittel- bis hochgradig aktiver Colitis ulcerosa keinen signifikanten klinischen Vorteil gegenüber Placebo. Deucravacitinib war sicher und wurde gut vertragen.

G. D'Haens, Department of Gastroenterology and Hepatology, Amsterdam University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands, e-mail: g.dhaens@amsterdamumc.nl

oder

S. Danese, Department of Gastroenterology and Endoscopy, IRCCS Ospedale San Raffaele and Vita-Salute San Raffaele University, Milan, Italy, e-mail: sdanese@hotmail.com

oder

S. Schreiber, Department of Internal Medicine I, University Hospital Schleswig-Holstein, Kiel University, Kiel, Germany, e-mail: s.schreiber@ikmb.uni-kiel.de

DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjaf080 ■

Aliment Pharmacol Ther. 2025;62(1):59-71

Long-term outcomes following withdrawal of anti-tumour necrosis factor treatment in inflammatory bowel disease patients in remission: The exit long-term study of GETECCU

Casanova MJ, Rubín de Célix C, Riestra S, Lucendo AJ, Benítez JM, Navarro-Llavat M, Barrio J, Morales-Alvarado VJ, Rivero M, Busquets D, Leo-Carnerero E, Nantes-Castillejo O, Navarro P, Van Domselaar M, Gutiérrez-Casbas A, Alonso-Abreu I, Barreiro-de Acosta M, Fernández-Salazar L, Iborra M, Martín-Arranz MD, García-Morales N, Guardiola J, Bouhmidi-Assakali A, Esteve M, Muñoz-Villafranca C, Rodríguez-Lago I, Ceballos D, Guerra I, Mañosa M, Marín-Jiménez I, Vera-Mendoza I, Garre A, Chaparro M, Gisbert JP; EXIT long-term study group of GETECCU

Langzeitverlauf nach Absetzen von Anti-Tumor-Nekrose-Faktor-Therapien bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen in Remission: von GETECCU durchgeführte EXIT-Langzeit-Studie

Hintergrund: In der EXIT-Studie wurde bei Patient*innen mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung (CED) in Remission kein Unterschied hinsichtlich einer anhaltenden Remission nach 12 Monaten gefunden, wenn die Anti-Tumor-Nekrose-Faktor(TNF)-Therapie abgesetzt wurde (withdrawal arm, WA-Gruppe) oder fortgesetzt wurde (maintenance arm, MA-Gruppe).
Ziele: Vergleich des langfristigen Rückfall-Risikos in diesen Gruppen und Beurteilung des Ansprechens auf eine Wiederaufnahme der Anti-TNF-Therapie.

Methoden: Es handelt sich um eine verlängerte Nachbeobachtung der EXIT-Studie. Untersucht wurde der langfristige Verlauf bei Patient*innen, die sich seit Beginn der EXIT-Studie in anhaltender klinischer Remission befanden.
Ergebnisse: Eingeschlossen wurden 125 Patient*innen (63 in der MA- und 62 in der WA-Gruppe). Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug in der MA-Gruppe 12 Monate und in der WA-Gruppe 26 Monate. Die kumulierte Rückfall-Inzidenz (95% Konfidenzintervall) betrug in der MA-Gruppe 35% (23–48%) und in der WA-Gruppe 47% (34–60%); p = 0,3. In der MA-Gruppe erlitten 8% der Patient*innen bis Monat 12 und 47% bis Monat 24 einen Rückfall. In der WA-Gruppe erlitten 16% bis Monat 12 und 39% bis Monat 24 einen Rückfall. Die Rückfall-Inzidenzrate pro Patientenjahr betrug in der MA-Gruppe 22% und in der WA-Gruppe 19%. Die einzige Variable, die mit einem erhöhten Rückfall-Risiko assoziiert war, war ein Baseline-Wert des fäkalen Calprotectins von > 250 µg/g. Von den 29 Patient*innen der WA-Gruppe, die einen Rückfall erlitten, nahmen 26 (90%) die Anti-TNF-Therapie wieder auf, und von diesen erzielten 69% erneut eine klinische Remission.

Schlussfolgerung: In dieser erweiterten Analyse von Patient*innen der EXIT-Studie war ein Absetzen der Anti-TNF-Therapie bei Patient*innen mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung in Remission nicht mit einem höheren langfristigen Rückfall-Risiko verbunden.

M.J. Casanova, Department of Gastroenterology, Hospital Universitario de La Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IIS-Princesa), and Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Universidad Autónoma de Madrid (UAM), Madrid, Spain, e-mail: mjcasanova.g@gmail.com

DOI: 10.1111/apt.70172

Aliment Pharmacol Ther. 2025;62(4):430-439

Effectiveness and safety of a second JAK inhibitor in ulcerative colitis: The J2J multicentre study

Osty M, Altwegg R, Serrero M, Benezech A, Lecomte A, Cadiot G, Vuitton L, Wampach A, Nancey S, Buisson A, le Berre C, Rouillon C, Gilletta C, Goutorbe F, Fumery M, Hammoudi N, Caillo L, Vidon M, Arab N, Sickersen G, Cavicchi M, Vieujean S, Charkaoui M, Richard N, Wils P, Caron B, Amiot A, Nuzzo A, Laharie D, Kirchgesner J, Uzzan M; GETAID-J2J group

Effektivität und Sicherheit eines zweiten JAK-Inhibitors bei der Colitis ulcerosa: die multizentrische J2J-Studie

Hintergrund: Drei Januskinase(JAK)-Inhibitoren haben sich bei der Colitis ulcerosa (CU) als wirksam erwiesen, es gibt jedoch nur wenige Daten zu einem Wechsel innerhalb der Klasse der JAK-Inhibitoren.
Ziel: Beurteilung der Effektivität und Sicherheit eines zweiten JAK-Inhibitors bei der CU.
Methoden: Diese multizentrische, retrospektive Beobachtungskohorte schloss Patient*innen mit mittelschwerer bis schwerer CU ein, die nach Wirkversagen oder Unverträglichkeit eines ersten JAK-Inhibitors als Zweitlinientherapie wieder einen JAK-Inhibitor erhalten hatten. Der primäre Endpunkt war eine steroidfreie klinische Remission in Woche 8–14, definiert als partieller Mayo-Score von 2 oder darunter und kein einzelner Subscore über 1.
Ergebnisse: Von 169 Patient*innen an 28 teilnehmenden Zentren erhielten 105 Upadacitinib, 54 Filgotinib und 10 Tofacitinib als Zweitlinien-JAK-Inhibitor. 81 der 169 Patient*innen erzielten eine steroidfreie klinische Remission in den Wochen 8–14: 58 von 105 unter Upadacitinib, 18 von 54 unter Filgotinib und 5 von 10 unter Tofacitinib (p = 0,03). In der multivariaten Analyse war Upadacitinib unabhängig mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für eine steroidfreie klinische Remission assoziiert als Filgotinib (Odds-Ratio = 3,15; 95% Konfidenzintervall: 1,52–6,79). Bei einem medianen Nachbeobachtungszeitraum von 96 Tagen betrug die Therapiepersistenz nach 6 Monaten unter Upadacitinib 72,8%, unter Filgotinib 57,2% und unter Tofacitinib 66,7% (p = 0,099). 24,3% der Patient*innen (41/169) hatten mindestens 1 unerwünschtes Ereignis und bei 9 Patient*innen (5%) führte dieses zum Abbruch der Behandlung. Es wurden keine Todesfälle, Krebserkrankungen oder schweren akuten kardiovaskulären Ereignisse gemeldet.

Schlussfolgerung: Ein Zweitlinien-JAK-Inhibitor wurde gut vertragen und erzielte bei etwa der Hälfte der Patient*innen nach der Induktion eine klinische Remission.

M. Uzzan, Gastroenterology Department, Hôpital Henri Mondor, APHP, Créteil, France, e-mail: mathieu.uzzan@aphp.fr

DOI: 10.1111/apt.70199

EXPERTENMEINUNG

Dr. Lena Sophie Mayer

Erneuter Einsatz von Januskinase-Inhibitoren bei therapierefraktärer Colitis ulcerosa

Januskinase-Inhibitoren (JAKi) sind small molecules, die proinflammatorische Signalwege und die Produktion multipler Zytokine inhibieren, indem sie den JAK-STAT-Signalweg intrazellulär blockieren. Tofacitinib, ein unselektiver JAKi, sowie Filgotinib und Upadacitinib, jeweils selektive JAK1-Inhibitoren, sind für die Behandlung der Colitis ulcerosa zugelassen. Dabei besitzen die verschiedenen JAKi eine unterschiedliche pharmakologische Potenz und Selektivität. Vorteilhaft sind die orale Applikation, das schnelle Wirkansprechen sowie eine gute Wirksamkeit auch in Bezug auf extraintestinale Manifestationen. Hinsichtlich der Nebenwirkungen sind ein vermehrtes Auftreten von Infekten und kardiovaskulären Ereignissen sowie ein möglicherweise erhöhtes Risiko für Malignome beschrieben.
Trotz zunehmender Behandlungsoptionen sprechen viele Patient*innen nicht auf die Therapie an. Sind verschiedene Medikamente bereits mit fehlendem oder unzureichendem Erfolg eingesetzt worden, ist eine Strategie, zu einem bereits vormals eingesetzten Therapiemecha-

nismus zurückzukehren. Insbesondere Anti-TNF-Antikörper werden häufig mehrfach eingesetzt mit zum Teil guten Erfolgen. Bisher bleibt unklar, inwiefern ein neuerlicher Einsatz von JAKi effektiv und sicher ist.
In diese multizentrische, retrospektive Beobachtungsstudie wurden Patient*innen eingeschlossen, die mit einem der 3 zugelassenen JAKi vorbehandelt waren und eine aktive Colitis ulcerosa hatten (partieller Mayo-Score ≥ 3). Primärer Endpunkt war die steroidfreie klinische Remission nach Induktion (zur Woche 8–14, partieller Mayo-Score ≤ 2, kein Subscore > 1). Die Daten von 169 Patient*innen mit einer medianen Follow-up-Periode von 96 Tagen konnten ausgewertet werden. 38% waren Frauen, das mittlere Alter bei Einschluss betrug 34,6 Jahre. Die mittlere Krankheitsdauer betrug 7,4 Jahre. 93,5% waren mit mindestens 2 Biologika (zusätzlich zum JAKi) vorbehandelt. 67,5% hatten Tofacitinib als ersten JAKi erhalten, 27,2% Filgotinib und 5,3% Upadacitinib. Der Therapieabbruch in der Erstlinie erfolgte in 57% der Fälle aufgrund von sekundärem Wirkverlust und in 39% der Fälle aufgrund von ausbleibendem Ansprechen. Die mittlere Therapiedauer mit dem ersten eingesetzten JAKi betrug 162 Tage. Rund 62% erhielten Upadacitinib, rund 32% Filgotinib und ca. 6% Tofacitinib in der Zweitlinie.
Die steroidfreie klinische Remission wurde in Woche 8–14 bei 47,9% der Patient*innen erreicht (unter der Therapie mit Upadacitinib 55,2%, Filgotinib 33,3%, Tofacitinib 50%). Das klinische Ansprechen lag bei 69,8%, wobei 61,5% ein steroidfreies klinisches Ansprechen zeigten. 30,8% der Patient*innen beendeten die Behandlung mit dem jeweiligen JAKi während der Nachbeobachtung aufgrund von primärem oder sekundärem Wirkversagen. Die Therapiepersistenz lag unter Upadacitinib bei 72,8%, bei Filgotinib bei 57,2% und bei Tofacitinib bei 66,7% nach 6 Monaten. Wenngleich keine Head-to-Head-Studien vorliegen, zeigten auch andere kleinere Observationsstudien und Auswertungen von Real-World-Daten die höchste Effektivität von Upadacitinib im Vergleich zu Filgotinib oder Tofacitinib. Interessanterweise zeigte sich die Wirksamkeit von Upadacitinib unabhängig von seinem Einsatz bei JAKi-erfahrenen oder JAKi-naiven Patient*innen.
Steroide zur Baseline sowie das Vorliegen einer ileorektalen Anastomose waren mit einem schlechteren Outcome assoziiert. Nebenwirkungen traten bei 24,3% auf, insbesondere Infektionen und Hauterscheinungen/Akne. Schwere Nebenwirkungen traten bei 5% der Patient*innen auf. Tod, Neoplasien oder kardiovaskuläre Ereignisse traten nicht auf. Allerdings umfasst die vorliegende Kohorte insbesondere junge Patient*innen und nur einen geringen Anteil aktiver Raucher*innen, sodass über Risikopopulationen hier keine abschließende Aussage getroffen werden konnte. Zwei Patient*innen entwickelten einen Zoster ophthalmicus, wobei eine Impfung zuvor nicht erfolgt war.
Somit zeigt diese Studie, dass bei guter Wirksamkeit der erneute Einsatz von JAKi in der Zweitlinie zumindest bei Personen ohne vorliegende Risikofaktoren auch sicher ist. Die Ergebnisse dieser Studie lassen sich direkt in der klinischen Praxis anwenden: Insbesondere der erneute Einsatz von Upadacitinib bei Patient*innen, welche mit vielen weiterführenden Therapien inklusive JAKi vorbehandelt wurden, ist vielversprechend. Allerdings wären größere Kohorten zur Auswertung der Wirksamkeit und Sicherheit des Einsatzes von JAKi in unterschiedlicher Reihenfolge nötig – besonders die Ergebnisse nach Upadacitinib bereits in der Erstlinie wären interessant. Zur Beurteilung einer dauerhaften Remission / eines dauerhaften Ansprechens sowie von Langzeitnebenwirkungen wäre eine deutlich längere Nachbeobachtungszeit erforderlich. Ein prospektives Studiendesign wäre wünschenswert. ■

Reizdarmsyndrom, funktionelle und motorische Störungen

Am J Gastroenterol. 2025;120(7):1605-1614

A phase 2, multicentric, randomized, double-blind, placebo-controlled, proof of concept study of efficacy and safety of rifamycin SV-MMX 600 mg tablets administered 3 or 2 times daily to patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome

Balsiger LM, Santos J, Serra J, Piessevaux H, Baert D, Storr M, Basilisco G, Mazzetti A, Moro L, Gerloni M, Longo L, Gentili A, Tack J

Eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-II-Proof-of-Concept-Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Rifamycin SV-MMX 600 mg Tabletten drei- oder zweimal täglich bei Patient*innen mit Diarrhö-prädominantem Reizdarmsyndrom

Einführung: Nicht-resorbierbare Antibiotika sind eine wirksame Behandlung beim Diarrhö-prädominanten Reizdarmsyndrom (RDS-D). Die Multimatrix(MMX)-Formulierung gewährleistet den gezielten Transport des Wirkstoffs zum mittleren bis distalen Dünndarm und zum Kolon, welche herkömmlicherweise als Ursprung von RDS-Symptomen betrachtet werden. Ziel der Studie war die Beurteilung der Wirksamkeit von Rifamycin SV-MMX bei der Behandlung des RDS-D.
Methoden: Randomisierte kontrollierte Studie zu Patient*innen mit RDS-D (Rom-IV-Kriterien). Die Patient*innen erhielten 2 Wochen lang Rifamycin SV-MMX 600 mg (b.i.d. = 1200 mg/Tag bzw. t.i.d. = 1800 mg/Tag) oder Placebo. Primärer Endpunkt war die Responderrate in der ersten Behandlungswoche im vollständigen Analyse-Set (Full-Analysis-Set, FAS). Ansprechen war definiert als Verringerung des durchschnittlichen Punktwerts für Bauchschmerzen um ≥ 30% UND Reduktion der Tage mit Stuhl vom Typ 6 oder 7 um ≥ 50%, auf Grundlage täglicher Angaben.
Ergebnisse: 279 Patient*innen wurden randomisiert (= Intention-to-treat[ITT]-Population) und 264 wurden in der FAS-Population berücksichtigt. Sowohl in der FAS- als auch in der ITT-Population erreichten mehr der mit Rifamycin SV-MMX b.i.d. behandelten Patient*innen (22/88; 25,00%) als der mit Rifamycin t.i.d. (10/81; 12,35%) oder mit Placebo behandelten Patient*innen (9/95; 9,47%) den primären Endpunkt. Die angepasste Odds-Ratio (aOR) für Rifamycin b.i.d. versus Placebo betrug 3,26 (95% Konfidenzintervall [CI]: 1,39–7,67; p = 0,007) und die aOR für Rifamycin t.i.d versus b.i.d. betrug 0,40 (95% CI: 0,17–0,92; p = 0,031). Nach der Behandlung war der Prozentsatz der monatlichen allgemeinen Responder im ersten Monat in der Gruppe mit Rifamycin b.i.d. höher als in der Placebogruppe (64,2% vs. 46,6%; aOR = 2,14; 95% CI: 1,15–4,00; p = 0,0173), und dies war auch in den ersten 2 Monaten der Fall.

Diskussion: Rifamycin SV-MMX 600 mg b.i.d. war in der ersten Behandlungswoche wirksamer als Placebo und die Einnahme von Rifamycin t.i.d. Zwei Monate nach der Behandlung bot Rifamycin SV-MMX 600 mg b.i.d. eine ausgeprägtere allgemeine Symptombesserung als Placebo.

J. Tack, Translational Research Center for Gastrointestinal Disorders, University of Leuven, Leuven, Belgium, e-mail: jan.tack@kuleuven.be

DOI: 10.14309/ajg.0000000000003236

Lancet Gastroenterol Hepatol. 2025;10(9):794-805

Effect of gluten and wheat on symptoms and behaviours in adults with irritable bowel syndrome: A single-centre, randomised, double-blind, sham-controlled crossover trial

Seiler CL, Rueda GH, Miranda PM, Nardelli A, Borojevic R, Hann A, Rahmani S, De Souza R, Caminero A, Curella V, Neerukonda M, Vanner S, Schuppan D, Moayyedi P, Collins SM, Verdu EF, Pinto-Sanchez MI, Bercik P

Wirkung von Gluten und Weizen auf Symptome und Verhalten bei Erwachsenen mit Reizdarmsyndrom: eine monozentrische, randomisierte, doppelblinde, Sham-kontrollierte Crossover-Studie

Hintergrund: Viele Patient*innen mit Reizdarmsyndrom (RDS) glauben, dass Gluten oder Weizen ihre Beschwerden auslösen. In dieser Studie wurden symptomatische Reaktionen auf Weizen und Gluten bzw. eine glutenfreie Scheinprovokation („Sham“) bei Patient*innen mit RDS verglichen, die nach subjektivem Empfinden zuvor von einer glutenfreien Ernährung profitiert hatten.
Methoden: Diese randomisierte, doppelblinde, Sham-kontrollierte Crossover-Studie wurde am McMaster University Medical Centre in Ontario (Kanada) durchgeführt. Teilnehmen konnten Erwachsene ab 18 Jahren, die die Rom-IV-Kriterien für RDS erfüllten und deren Zustand sich nach eigenen Angaben zuvor unter einer glutenfreien Ernährung, die sie vor der Aufnahme in die Studie mindestens 3 Wochen lang eingehalten hatten, gebessert hatte. Für die Teilnahme geeignete Personen wurden nach dem Zufallsprinzip (1:1:1:1:1:1) 1 von 6 Abfolgen von Weizen-, Gluten- und Scheinprovokation (mit gluten- und weizenfreiem Mehl) zugeteilt. Die 3 Provokationsphasen waren jeweils 7 Tage lang und dazwischen lagen 14-tägige Auswaschphasen. Zur Randomisierung wurde das randomizeBE-Paket aus R verwendet, und die Müsliriegel waren identisch in Aussehen, Geschmack und Geruch, um die Verblindung zu wahren. Primärer Endpunkt war eine Verschlechterung der RDS-Symptome nach den Provokationsdiäten um mindestens 50 Punkte im Reizdarmsyndrom-Fragebogen IBS Symptom Severity Score (IBS-SSS-Fragebogen). Outcome- und Sicherheitsanalysen berücksichtigten alle Patient*innen, die alle 3 Provokationsdiäten durchgeführt hatten.
Erkenntnisse: Zwischen dem 15. November 2018 und dem 19. Juni 2023 wurden 101 Personen auf ihre Eignung zur Teilnahme beurteilt. 72 Personen wurden ausgeschlossen, weil sie nicht geeignet waren (n = 15), das Screening verweigerten (n = 42) oder nicht teilnehmen wollten (n = 15). 29 Personen wurden eingeschlossen und nach dem Zufallsprinzip den Abfolgen Weizen-Gluten-Sham (n = 5), Weizen-Sham-Gluten (n = 5), Gluten-Weizen-Sham (n = 5), Gluten-Sham-Weizen (n = 5), Sham-Weizen-Gluten (n = 5) und Sham-Gluten-Weizen (n = 4) zugewiesen. Eine Teilnehmerin aus der Weizen-Sham-Gluten-Gruppe führte die erste Provokationsdiät durch, schied dann aber ohne Angabe von Gründen aus der Studie aus. Bei den 28 Patient*innen, die die Studie abschlossen, war der Anteil derer, bei denen sich der Punktwert im IBS-SSS-Fragebogen um mindestens 50 Punkte verschlechterte, nicht statistisch signifikant unterschiedlich nach Weizen (11/28 Teilnehmer*innen [39%]; Risikodifferenz vs. Sham: 0,11; 95% Konfidenzintervall: -0,16–0,35) oder Gluten (10 Teilnehmer*innen [36%]; 0,07; -0,19–0,32) versus Sham (8 Teilnehmer*innen [29%]). Unerwünschte Ereignisse wurden bei 26 von 28 Patient*innen (93%) nach Weizen, 26 Patient*innen (93%) nach Gluten und 26 Patient*innen (93%) nach Sham berichtet. Studien-assoziierte unerwünschte Ereignisse traten nach allen Provokationsdiäten vergleichbar häufig auf (5/28 Teilnehmer*innen [18%] nach Weizen, 5 [18%] nach Gluten und 7 [25%] nach Sham). Es wurden keine schweren unerwünschten Ereignisse gemeldet.

Interpretation: Patient*innen mit Reizdarmsyndrom (RDS) und einer subjektiv wahrgenommenen Glutensensitivität reagierten auf Gluten, Weizen und eine glutenfreie Scheinprovokation (Sham) ähnlich. Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass die Erwartungshaltung eine wichtige Rolle hinsichtlich des Auftretens von Symptomen spielte und möglicherweise nur einige dieser Patient*innen von einer eingeschränkten Aufnahme von Gluten oder Weizen profitieren. Für eine wirksame Behandlung von Patient*innen mit RDS ist in Betracht zu ziehen, diese Untergruppe von Patient*innen zu identifizieren und bei den übrigen Patient*innen Weizen und Gluten nicht mehr länger zu stigmatisieren.

P. Bercik, Department of Medicine, Farncombe Family Digestive Research Institute, McMaster University, Hamilton, ON, Canada, e-mail: bercikp@mcmaster.ca

DOI: 10.1016/s2468-1253(25)00090-1

Gastroenterology. 2025;168(6):1128-1136.e4

A novel, IBS-specific IgG ELISA-based elimination diet in irritable bowel syndrome: A randomized, sham-controlled trial

Singh P, Chey WD, Takakura W, Cash BD, Lacy BE, Quigley EMM, Randall CW, Lembo A

Eine neuartige, RDS-spezifische Eliminationsdiät auf IgG-ELISA-Basis bei Reizdarmsyndrom: eine randomisierte, scheinbehandlungskontrollierte Studie

Hintergrund und Ziele: Für das Reizdarmsyndrom (RDS) werden personalisierte Ernährungstherapien benötigt. Hier könnte eine auf Immunglobulin(Ig)G-Antikörpern basierende Eliminationsdiät eine mögliche Lösung darstellen. Die bisherigen Studien weisen jedoch erhebliche methodische Einschränkungen auf. Mit dieser Studie sollte die Wirksamkeit einer Eliminationsdiät

mittels eines neuartigen, RDS-spezifischen IgG-Assays beurteilt werden.
Methoden: Es wurde eine randomisierte, doppelblinde, scheinbehandlungskontrollierte Studie durchgeführt, in die Studienteilnehmer*innen mit RDS aus 8 Zentren eingeschlossen wurden. Studienteilnehmer*innen, die in einem IgG-Assay auf 18 Nahrungsmittel ≥ 1 positiv getestet wurden und während einer 2-wöchigen Einführungsphase eine durchschnittliche tägliche Bauchschmerz-Intensität zwischen 3,0 und 7,5 auf einer 11,0-Punkte-Skala aufwiesen, wurden randomisiert einer experimentellen antikörpergeleiteten Diät oder einer Scheindiät von jeweils 8 Wochen Dauer zugeteilt. Der primäre Endpunkt war ein ≥ 30%iger Rückgang der Bauchschmerz-Intensität in ≥ 2 der letzten 4 Wochen des Behandlungszeitraums.
Ergebnisse: Von den 238 randomisierten Studienteilnehmer*innen mit RDS wurden 223 für die modifizierte Intention-to-Treat-Analyse herangezogen. In der Gruppe mit der experimentellen Diät erreichte ein signifikant größerer Anteil der Studienteilnehmer*innen den primären Endpunkt als in der Scheindiätgruppe (59,6% vs. 42,1%; p = 0,02). Die Untergruppenanalyse ergab, dass der Anteil der Studienteilnehmer*innen mit obstipationsdominantem RDS oder RDS mit gemischtem Stuhlverhalten, die den primären Endpunkt erreichten, in der Gruppe mit der experimentellen Diät höher war als in der Scheindiätgruppe (67,1% vs. 35,8% bzw. 66% vs. 29,5%).

Schlussfolgerungen: Studienteilnehmer*innen unter IgG-geleiteter Eliminationsdiät erreichten den primären Endpunkt mit größerer Wahrscheinlichkeit als diejenigen mit einer Scheineliminationsdiät. Die Untergruppenanalyse deutet auf einen stärkeren Nutzen für Patient*innen mit obstipationsdominantem Reizdarmsyndrom (RDS) und RDS mit gemischtem Stuhlverhalten hin. Dies unterstreicht die potenzielle Wirksamkeit einer personalisierten Eliminationsdiät auf der Grundlage eines neuartigen RDS-spezifischen IgG-Assays. Eine umfassendere Studie ist erforderlich, um diese Beobachtungen zu bestätigen.

P. Singh, Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, Michigan Medicine, Ann Arbor, MI, USA, e-mail: singhpr@med.umich.edu

DOI: 10.1053/j.gastro.2025.01.223 ■

Kolonkarzinom

JAMA. 2025;334(2):136-148

Robotic versus laparoscopic surgery for middle and low rectal cancer: The REAL randomized clinical trial

Feng Q, Yuan W, Li T, Tang B, Jia B, Zhou Y, Zhang W, Zhao R, Zhang C, Cheng L, Zhang X, Wei Y, Liang F, He G, Xu J; REAL Study Group

Roboter-assistierte versus laparoskopische Chirurgie bei Karzinomen des mittleren und unteren Rektums: die randomisierte klinische REAL-Studie

Hintergrund: Die Roboter-assistierte Chirurgie bei Rektumkarzinomen ist weit verbreitet, aber es fehlen noch immer Daten zu den langfristigen onkologischen Outcomes.
Zielsetzung: Vergleich der 3-Jahres-Raten lokoregionärer Rezidive bei Karzinomen des mittleren und unteren Rektums bei Patient*innen, bei denen der Eingriff Roboter-assistiert oder konventionell laparoskopisch erfolgte.
Design, Setting und Teilnehmende: In diese multizentrische, randomisierte klinische Überlegenheitsstudie wurden von Juli 2016 bis Dezember 2020 in 11 Zentren in 8 Provinzen Chinas Patient*innen mit Adenokarzinom des mittleren oder unteren Rektumdrittels (cT1–T3, N0–N1 oder ycT1–T3 Nx) ohne Fernmetastasierung eingeschlossen. Von den 1742 konsekutiv eingeschlossenen Patient*innen, die auf ihre Eignung geprüft wurden, kamen 1240 infrage und wurden randomisiert. Die Patient*innen wurden bis zum 31. Dezember 2023 nachbeobachtet.
Interventionen: Die Patient*innen wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert einer Roboter-assistierten oder konventionellen laparoskopischen Resektion ihres Rektumkarzinoms zugeteilt.
Primäre Endpunkte und Ergebnisparameter: Der primäre Endpunkt war die 3-Jahres-Rate lokoregionärer Rezidive. Die primäre Analyse wurde gemäß Randomisierung durchgeführt, berücksichtigte jedoch nicht die Patient*innen, die nach der Randomisierung als nicht geeignet eingestuft wurden. Zu den sekundären Endpunkten gehörten das krankheitsfreie Überleben, das Gesamtüberleben sowie die Harnwegs-, die Sexual- sowie die Defäkationsfunktion.
Ergebnisse: Von den 1240 eingeschlossenen Patient*innen wurden 1171 in die primäre Analyse einbezogen (586 aus der Gruppe mit Roboterchirurgie; Durchschnittsalter: 59,1 [Standardabweichung {SD}: 11,0] Jahre; 356 Männer [60,8%] vs. 585 aus der Gruppe mit laparoskopischer Chirurgie; Durchschnittsalter: 60,7 [SD: 9,8] Jahre; 354 Männer [60,5%]). Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 43,0 Monate (Interquartilenabstand: 36,7–60,0 Monate). Die 3-Jahres-Rate lokoregionärer Rezidive betrug in der Gruppe mit Roboterchirurgie 1,6% (95% Konfidenzintervall [CI]: 0,6–2,6%) gegenüber 4,0% (95% CI: 2,4–5,6%) in der Gruppe mit laparoskopischer Chirurgie (Hazard-Ratio [HR] = 0,45 [95% CI: 0,22–0,92]; Log-Rank-Test p = 0,03; angepasste HR = 0,39 [95% CI: 0,19–0,80]). Die 3-Jahres-Rate des krankheitsfreien Überlebens war in der Gruppe mit Roboterchirurgie (87,2%) höher als in der Gruppe mit laparoskopischer Chirurgie (83,4%) (HR = 0,74 [95% CI: 0,56–0,98]; Log-Rank-Test p = 0,04; angepasste HR = 0,67 [95% CI: 0,50–0,89]). Beim 3-Jahres-Gesamtüberleben wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt (94,7% in der Gruppe mit Roboterchirurgie gegenüber 93,0% in der Gruppe mit laparoskopischer Chirurgie). Die Patient*innen in der Gruppe mit Roboterchirurgie hatten außerdem 3 und 6 Monate nach der Operation eine bessere Harnwegsfunktion, männliche bzw. weibliche Sexualfunktion und Defäkationsfunktion und 12 Monate nach dem Eingriff eine bessere Harnwegsfunktion und männliche Sexualfunktion.

Schlussfolgerungen und Relevanz: Im Vergleich zur konventionellen laparoskopischen Chirurgie verbesserte die Roboter-assistierte Chirurgie die langfristigen onkologischen Ergebnisse bei Patient*innen mit Karzinomen des mittleren und unteren Rektumdrittels signifikant. Mit zusätzlichen klinischen Daten aus der Praxis und modernen, verbesserten Schulungsprogrammen für Chirurg*innen könnte die Roboter-assistierte Chirurgie die bevorzugte Wahl für Patient*innen mit Karzinomen des mittleren und unteren Rektumdrittels sein.

G. He and J. Xu, Department of Colorectal Surgery, Zhongshan Hospital Fudan University, and Shanghai Engineering Research Center of Colorectal Cancer Minimally Invasive Technology, Shanghai, China, e-mail: angelhgd@163.com and e-mail: xujmin@aliyun.com

DOI: 10.1001/jama.2025.8123

N Engl J Med. 2025;393(1):13-25

Structured exercise after adjuvant chemotherapy for colon cancer

Courneya KS, Vardy JL, O'Callaghan CJ, Gill S, Friedenreich CM, Wong RKS, Dhillon HM, Coyle V, Chua NS, Jonker DJ, Beale PJ, Haider K, Tang PA, Bonaventura T, Wong R, Lim HJ, Burge ME, Hubay S, Sanatani M, Campbell KL, Arthuso FZ, Turner J, Meyer RM, Brundage M, O'Brien P, Tu D, Booth CM; CHALLENGE Investigators

Strukturiertes Bewegungsprogramm nach adjuvanter Chemotherapie bei Kolonkarzinom

Hintergrund: Präklinische Studien und Beobachtungsstudien lassen darauf schließen, dass körperliche Aktivität den Verlauf von Krebserkrankungen verbessern kann. Definitive Belege der Evidenzklasse 1 liegen jedoch nicht vor.
Methoden: In dieser randomisierten Phase-III-Studie an 55 Zentren wurden Patient*innen mit reseziertem Kolonkarzinom, die eine adjuvante Chemotherapie abgeschlossen hatten, für 3 Jahre der Teilnahme an einem strukturierten Bewegungsprogramm (Trainingsgruppe) oder ausschließlich der Ausgabe von Gesundheitsbroschüren (Gesundheitsaufklärungsgruppe) zugeteilt. Primärer Endpunkt war das krankheitsfreie Überleben.
Ergebnisse: Von 2009 bis einschließlich 2024 wurden insgesamt 889 Patient*innen randomisiert der Trainingsgruppe (445 Patient*innen) oder der Gesundheitsaufklärungsgruppe (444 Patient*innen) zugewiesen. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 7,9 Jahren war das krankheitsfreie Überleben in der Trainingsgruppe signifikant länger als in der Gesundheitsaufklärungsgruppe (Hazard-Ratio für Rezidiv, neues primäres Karzinom oder Tod = 0,72; 95% Konfidenzintervall [CI]: 0,55–0,94; p = 0,02). Die Raten des krankheitsfreien 5-Jahres-Überlebens betrugen in der Trainingsgruppe 80,3% und in der Gesundheitsaufklärungsgruppe 73,9% (Differenz: 6,4 Prozentpunkte; 95% CI: 0,6–12,2). Die Ergebnisse unterstützen ein längeres Gesamtüberleben in der Trainingsgruppe gegenüber der Gesundheitsaufklärungsgruppe (Hazard-Ratio für Tod = 0,63; 95% CI: 0,43–0,94). Das 8-Jahres-Gesamtüberleben lag in der Trainingsgruppe bei 90,3% und in der Gesundheitsaufklärungsgruppe bei 83,2% (Differenz: 7,1 Prozentpunkte; 95% CI: 1,8–12,3). Muskuloskelettale unerwünschte Ereignisse traten in der Trainingsgruppe häufiger auf als in der Gesundheitsaufklärungsgruppe (bei 18,5% vs. 11,5% der Patient*innen).

Schlussfolgerungen: Ein 3-jähriges strukturiertes Bewegungsprogramm, das kurz nach einer adjuvanten Chemotherapie bei Kolonkarzinom begonnen wurde, führte zu einem signifikant längeren krankheitsfreien Überleben. Weitere Ergebnisse sind mit einem längeren Gesamtüberleben vereinbar.

K.S. Courneya, Faculty of Kinesiology, Sport, and Recreation, College of Health Sciences, University of Alberta, Edmonton, AB, Canada, e-mail: kerry.courneya@ualberta.ca

oder

C.M. Booth, Department of Oncology, Queen's University, Kingston, ON, Canada, e-mail: booth@queensu.ca

DOI: 10.1056/nejmoa2502760

N Engl J Med. 2025;392(24):2425-2437

Encorafenib, cetuximab, and mFOLFOX6 in *BRAF*-mutated colorectal cancer

Elez E, Yoshino T, Shen L, Lonardi S, Van Cutsem E, Eng C, Kim TW, Wasan HS, Desai J, Ciardiello F, Yaeger R, Maughan TS, Morris VK, Wu C, Usari T, Laliberte R, Dychter SS, Zhang X, Tabernero J, Kopetz S; BREAKWATER Trial Investigators

Encorafenib, Cetuximab und mFOLFOX6 beim *BRAF*-mutierten kolorektalen Karzinom

Hintergrund: In einer unverblindeten Phase-III-Studie wurde die Erstlinientherapie mit Encorafenib plus Cetuximab (EC) mit oder ohne Chemotherapie (Oxaliplatin, Leucovorin und Fluorouracil [mFOLFOX6]) beim *BRAF*-V600E-mutierten metastasierten kolorektalen Karzinom, einem aggressiven Subtyp mit schlechter Prognose, mit der Standardtherapie (Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab) verglichen. Dabei zeigten sich signifikante Unterschiede in Bezug auf einen der beiden primären Endpunkte, das objektive Ansprechen gemäß verblindeter, unabhängiger zentraler Bewertung (Odds-Ratio [OR] für EC+mFOLFOX6 vs. Standardtherapie = 2,44; einseitiges p < 0,001). Dieses Ergebnis führte zu einer beschleunigten Zulassung dieser in der Prüfung befindlichen Kombinationstherapie für das *BRAF*-V600E-mutierte metastasierte kolorektale Karzinom durch die US-amerikanische Arzneimittelbehörde Food and Drug Administration (FDA), und zwar auch als Erstlinientherapie. Jetzt liegen Daten zum progressionsfreien Überleben (dem zweiten primären Endpunkt) und eine aktualisierte Zwischenanalyse des Gesamtüberlebens vor.
Methoden: Patient*innen mit unbehandeltem *BRAF*-V600E-mutiertem metastasiertem kolorektalem Karzinom wurden randomisiert einer Behandlung mit EC, EC+mFOLFOX6 oder der Standardtherapie zugeteilt. Die beiden primären Endpunkte waren das objektive Ansprechen (zuvor berichtet) und das progressionsfreie Überleben gemäß verblindeter, unabhängiger zentraler Bewertung in der EC+mFOLFOX6-Gruppe und der Standardtherapie-Gruppe. Wichtigster sekundärer Endpunkt war das Gesamtüberleben.
Ergebnisse: Unter EC+mFOLFOX6 kam es zu einem signifikant längeren progressionsfreien Überleben als unter der Standardtherapie (Median: 12,8 vs. 7,1 Monate; Hazard-Ratio für Krankheitsprogression oder Tod = 0,53; 95% Konfidenzintervall [CI]: 0,41–0,68; p < 0,001). In einer Zwischenanalyse war das Gesamtüberleben unter EC+mFOLFOX6 signifikant länger als unter der Standardtherapie (Median: 30,3 vs. 15,1 Monate; Hazard-Ratio für

Tod = 0,49; 95% CI: 0,38–0,63; p < 0,001). Die Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse betrug während der Behandlung unter EC+mFOLFOX6 46,1% und unter der Standardtherapie 38,9%. Die Sicherheitsprofile entsprachen den bekannten Profilen der jeweiligen Wirkstoffe.

Schlussfolgerungen: Diese Studie zeigte bei Patient*innen mit *BRAF*-V600E-mutiertem metastasiertem kolorektalem Karzinom unter der Erstlinientherapie mit EC+mFOLFOX6 ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben als unter der Standardtherapie.

S. Kopetz, University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA,
e-mail: skopetz@mdanderson.org

DOI: 10.1056/nejmoa2501912

N Engl J Med. 2025;392(23):2297-2308

Nonoperative management of mismatch repair-deficient tumors

Cercek A, Foote MB, Rousseau B, Smith JJ, Shia J, Sinopoli J, Weiss J, Lumish M, Temple L, Patel M, Wilde C, Saltz LB, Argiles G, Stadler Z, Artz O, Maron S, Ku G, Gu P, Janjigian YY, Molena D, Iyer G, Coleman J, Abida W, Cohen S, Soares K, Schattner M, Strong VE, Yaeger R, Paty P, Shcherba M, Sugarman R, Romesser PB, Zervoudakis A, Desai A, Segal NH, El Dika I, Widmar M, Wei I, Pappou E, Fumo G, Aparo S, Gonen M, Gollub M, Jayaprakasam VS, Kim TH, Garcia Aguilar J, Weiser M, Diaz LA, Jr.

Nichtoperative Behandlung von Mismatch-Reparatur-defizienten Tumoren

Hintergrund: Bei einem Großteil von Patient*innen mit lokal fortgeschrittenem Rektumkarzinom mit defizienter Mismatch-Reparatur (mismatch repair-deficient, dMMR) konnte durch eine neoadjuvante Checkpoint-Inhibition eine Operation vermieden werden. Ob dieser Ansatz auf alle soliden dMMR-Tumoren im Frühstadium, unabhängig vom Tumorsitus, übertragen werden kann, ist nicht bekannt.
Methoden: In dieser Phase-II-Studie erhielten Patient*innen mit soliden dMMR-Tumoren im Stadium I, II oder III, bei denen eine Operation mit kurativer Absicht infrage kam, eine 6-monatige neoadjuvante Therapie mit Dostarlimab, einem Blocker des programmierten Zelltods 1 (PD-1). Das Ansprechen auf die Behandlung wurde in 2 Kohorten beurteilt: Die Patient*innen in Kohorte 1 wiesen ein lokal fortgeschrittenes dMMR-Rektumkarzinom auf, während die Patient*innen in Kohorte 2 nicht-rektale solide dMMR-Tumoren hatten. Patient*innen mit klinischer Komplettremission konnten sich für eine nichtoperative Weiterbehandlung entscheiden; bei Patient*innen mit einer Residualerkrankung sollte eine Resektion durchgeführt werden. In der vorliegenden Analyse war der in Kohorte 1 beurteilte primäre Endpunkt eine anhaltende klinische Komplettremission nach 12 Monaten. Bewertet wurden das rezidivfreie Überleben und die Sicherheit.
Ergebnisse: Insgesamt wurden 117 Patient*innen in die Analyse einbezogen. In Kohorte 1 wiesen alle 49 Patient*innen, die die Behandlung abschlossen, eine klinische Komplettremission auf und entschieden sich für die nichtoperative Weiterbehandlung. Bei insgesamt 37 Patient*innen lag auch nach 12 Monaten noch eine anhaltende klinische Komplettremission und damit ein Ergebnis vor, das das Kriterium der Wirksamkeit erfüllte. In Kohorte 2 kam es bei insgesamt 35 von 54 Patient*innen, die die Behandlung abschlossen, zu einer klinischen Komplettremission, und 33 entschieden sich für eine nichtoperative Weiterbehandlung. Von den 103 Patient*innen beider Kohorten, die die Behandlung abschlossen, kam es bei 84 zu einer klinischen Komplettremission, und 82 unterzogen sich keinem operativen Eingriff. Bei den insgesamt 117 Patient*innen lag das rezidivfreie Überleben nach 2 Jahren bei 92% (95% Konfidenzintervall [CI]: 86–99); die mediane Nachbeobachtungszeit für ein Rezidiv betrug 20,0 Monate (Bereich: 0–60,8). Bei den meisten Patient*innen (95%) kam es entweder zu reversiblen unerwünschten Ereignissen des Grades 1 oder 2 (60%), oder es traten keine unerwünschten Ereignisse auf (35%). Die Möglichkeit einer kurativen Resektion war während oder nach der Behandlung in keinem der Fälle gefährdet.

Schlussfolgerungen: Bei Patient*innen mit soliden dMMR-Tumoren im Frühstadium, bei denen eine Operation mit kurativer Absicht infrage kam, führte die neoadjuvante PD-1-Inhibition bei einem Großteil zum Organerhalt.

A. Cercek and L.A. Diaz, Jr., Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, USA,
e-mail: cerceka@mskcc.org and
e-mail: diaz15@mskcc.org

DOI: 10.1056/nejmoa2404512

Darmkrebsvorsorge/Endoskopie

Gut. 2025;74(7):1104-1112

Multicentre randomised controlled trial of a self-assembling haemostatic gel to prevent delayed bleeding following endoscopic mucosal resection (PURPLE trial)

Drews J, Zachäus M, Kleemann T, Schirra J, Cahyadi O, Möschler O, Schulze C, Steinbrück I, Wedi E, Pech O, Weismüller TJ, Küllmer A, Abdelhafez M, Wedemeyer J, Beyna T, Riedel J, Halm UP, Güther C, Vasapolli R, Torres Reyes C, Quast DR, Bachmann O, Dedonaki E, Ulrich J, Marchuk I, Frahm C, Steffen T, Wohlmuth P, Bunde T, Geßler N, von Hahn T

Multizentrische randomisierte kontrollierte Studie zu einem selbstassemblierenden hämostatischen Gel zur Prävention von Spätblutungen nach endoskopischer Mukosaresektion (PURPLE-Studie)

Hintergrund: Das prophylaktische Auftragen eines hämostatischen Gels auf den Resektionsbereich ist möglicherweise eine einfache Methode, um Spätblutungen zu verhindern, wie sie häufig als Komplikation nach einer endoskopischen Mukosaresektion (endoscopic mucosal resection, EMR) auftreten.

Zielsetzung: In dieser Studie sollte untersucht werden, ob das prophylaktische Auftragen eines hämostatischen Gels auf den Resektionsbereich unmittelbar nach einer EMR die Rate klinisch signifikanter Spätblutungen reduzieren kann.
Studiendesign: Durchgeführt wurde die prospektive randomisierte Studie an 15 deutschen Zentren mit Patient*innen, die sich einer Heißschlingen-EMR flacher Läsionen im Duodenum (≥ 10 mm) bzw. im Kolon und Rektum (≥ 20 mm) unterzogen. Ein prophylaktischer Clip-Verschluss war nicht zulässig, wobei aber vor der Randomisierung selektives Clipping oder Koagulation zur Behandlung intraprozeduraler Blutungen oder zum prophylaktischen Verschluss sichtbarer Gefäße möglich war. Die Patient*innen wurden nach dem Zufallsprinzip entweder dem Auftragen eines hämostatischen Gels oder keiner Prophylaxe zugewiesen. Primärer Endpunkt war eine Spätblutung innerhalb von 30 Tagen.
Ergebnisse: Die Studie wurde nach einer Zwischenanalyse vorzeitig wegen unzureichender Wirksamkeit beendet. Der primäre Endpunkt wurde bei 232 Patient*innen (208 in der kolorektalen, 26 in der duodenalen Gruppe) analysiert. Beide Gruppen waren in Bezug auf Alter, Geschlecht, Komorbiditäten und Läsionsmerkmale vergleichbar. Vor der Randomisierung wurden in 51,9% der Fälle Präventivmaßnahmen wie selektives Clipping oder Koagulation durchgeführt, wobei kein Unterschied zwischen den Gruppen bestand. Spätblutungen traten in 14 Fällen (11,7%; 95% Konfidenzintervall [CI]: 7,1–18,6%) nach Hämostase-Gel und in 7 Fällen (6,3%; 95% CI: 3,1–12,3%) in der Kontrollgruppe auf (p = 0,227), wobei kein Unterschied zwischen der kolorektalen und der duodenalen Untergruppe bestand.

Schlussfolgerung: Die Anwendung eines hämostatischen Gels nach einer endoskopischen Mukosaresektion großer flacher Läsionen im Duodenum bzw. in Kolon und Rektum führt nicht zu einer geringeren Rate an Spätblutungen.

T. von Hahn, Gastroenterology, Hepatology and Interventional Endoscopy, Asklepios Klinik Barmbek, Hamburg, Germany, e-mail: t.hahn@asklepios.com

DOI: 10.1136/gutjnl-2024-334229 ■

JAMA. 2025;334(1):56-63

Clinical validation of a circulating tumor DNA-based blood test to screen for colorectal cancer

Shaukat A, Burke CA, Chan AT, Grady WM, Gupta S, Katona BW, Ladabaum U, Liang PS, Liu JJ, Putcha G, Robertson DJ, Schoen RE, Meng Z, Piscitello A, Sun CK, Xu C, Lin CJ, Lee LC, Baldo L, Levin TR; PREEMPT CRC Investigators

Klinische Validierung eines Bluttests auf zirkulierende Tumor-DNA zur Darmkrebsvorsorge

Hintergrund: Die Darmkrebsvorsorge wird allgemein empfohlen, aber zu selten genutzt. Die Vorsorge mittels eines Bluttests wird möglicherweise besser akzeptiert als die Endoskopie oder Stuhltests, muss aber erst in einer Screening-Population klinisch validiert werden.
Zielsetzung: Beurteilung der klinischen Leistung eines Bluttests auf zirkulierende Tumor-DNA zum Nachweis eines kolorektalen Karzinoms in einer Population mit durchschnittlichem Risiko unter Verwendung der Koloskopie mit Histopathologie als Referenzmethode.
Design, Setting und Teilnehmende: Prospektive, multizentrische Querschnittsbeobachtungsstudie, in die zwischen Mai 2020 und April 2022 asymptomatische Erwachsene im Alter von 45 bis 85 Jahren mit einem durchschnittlichen Risiko für ein kolorektales Karzinom eingeschlossen wurden, die sich bereit erklärten, sich einer Standard-Vorsorgekoloskopie zu unterziehen. Die Teilnehmenden, das Personal und die Patholog*innen waren gegenüber den Ergebnissen des Bluttests verblindet, und die Labortests wurden gegenüber den Ergebnissen der Koloskopie verblindet durchgeführt. Die Studie wurde an 201 Zentren in 49 US-Bundesstaaten und in den Vereinigten Arabischen Emiraten durchgeführt. Die Blutentnahme wurde entweder im Zentrum oder über eine mobile Phlebotomie durchgeführt.
Expositionen: Die Teilnehmenden mussten sich nach der Blutentnahme einer Vorsorgekoloskopie unterziehen.
Primäre Endpunkte und Ergebnisparameter: Die primären Endpunkte waren die Sensitivität für den Nachweis eines kolorektalen Karzinoms, die Spezifität für fortgeschrittene kolorektale Neoplasien (kolorektales Karzinom oder fortgeschrittene präkanzeröse Läsionen), der negative Vorhersagewert für fortgeschrittene kolorektale Neoplasien und der positive Vorhersagewert für fortgeschrittene kolorektale Neoplasien. Sekundärer Endpunkt war die Sensitivität für fortgeschrittene präkanzeröse Läsionen.
Ergebnisse: Das mediane Alter der Teilnehmenden in der auswertbaren Kohorte (n = 27.010) betrug 57,0 Jahre; davon waren 55,8% Frauen. Die Sensitivität für kolorektale Karzinome lag bei 79,2% (57/72; 95% Konfidenzintervall [CI]: 68,4–86,9%) und die Spezifität für fortgeschrittene kolorektale Neoplasien bei 91,5% (22.306/24.371; 95% CI: 91,2–91,9%). Der negative Vorhersagewert für fortgeschrittene kolorektale Neoplasien belief sich auf 90,8% (22.306/24.567; 95% CI: 90,7–90,9%) und der positive Vorhersagewert für fortgeschrittene kolorektale Neoplasien auf 15,5% (378/2443; 95% CI: 14,2–16,8%). Alle primären Endpunkte erfüllten die vordefinierten Akzeptanzkriterien. Die Sensitivität für fortgeschrittene präkanzeröse Läsionen betrug 12,5% (321/2567; 95% CI: 11,3–13,8%), womit das vordefinierte Akzeptanzkriterium nicht erfüllt wurde.

Schlussfolgerungen und Relevanz: In einer Screening-Population mit durchschnittlichem Risiko für ein kolorektales Karzinom zeigte ein blutbasierter Test eine akzeptable Genauigkeit beim Nachweis von kolorektalen Karzinomen, der Nachweis fortgeschrittener präkanzeröser Läsionen stellt aber nach wie vor eine Herausforderung dar. Weitere Bemühungen sind erforderlich, um die Sensitivität des Tests zu verbessern.

T.R. Levin, Kaiser Permanente Division of Research, Pleasanton, CA, USA, e-mail: theodore.levin@kp.org

DOI: 10.1001/jama.2025.7515 ■

Lancet Gastroenterol Hepatol. 2025;10(10):915-923

Safety of artificial intelligence-assisted optical diagnosis for leaving colorectal polyps in situ during colonoscopy (PRACTICE): A non-inferiority, randomised controlled trial

Antonelli G, Desideri F, Scarozza P, Andrisani G, Zerboni G, Furnari M, Bevilacqua N, Cossignani M, Di Fonzo M, Cereatti F, Navazzotti G, Antenucci C, Di Matteo FM, Bevivino G, Caruso A, Spadaccini M, Schiavone S, Grossi C, Rizkala T, Comberlato M, Bretthauer M, Sharma P, Von Renteln D, Rex DK, Correale L, Repici A, Mori Y, Iacopini F, Hassan C

Sicherheit der KI-assistierten optischen Diagnose für das Belassen von kolorektalen Polypen in situ während der Koloskopie (PRACTICE): eine randomisierte kontrollierte Nichtunterlegenheitsstudie

Hintergrund: In den Leitlinien wird empfohlen, bei der Koloskopie im Rektosigmoid diagnostizierte Polypen < 5 mm in situ zu belassen, wenn sie optisch als nicht-neoplastisch eingestuft wurden. Allerdings wurde noch keine randomisierte kontrollierte Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit dieser Strategie durchgeführt.
Methoden: In diese offene, multizentrische, randomisierte kontrollierte Nichtunterlegenheitsstudie wurden Erwachsene ab 18 Jahren eingeschlossen, die sich in 4 italienischen Zentren zur Vorsorge, Nachsorge oder aufgrund einer klinischen Indikation einer Koloskopie unterzogen. Die geeigneten Patient*innen wurden über ein zentrales webbasiertes System im Verhältnis 1:1 randomisiert (stratifiziert nach Geschlecht, Alter und vorheriger Adenom-Entfernung) und entweder der „Leave-in-situ"-Gruppe zugewiesen, in der die Endoskopiker*innen nach optischer Diagnostik nicht-neoplastische Läsionen an Ort und Stelle belassen konnten, oder aber der „Resect-all"-Gruppe, in der alle entdeckten Polypen unabhängig von der optischen Diagnose systematisch entfernt wurden. Die Patient*innen und Endoskopiker*innen waren hinsichtlich der Gruppenzuweisung nicht verblindet, wohl aber die Patholog*innen und die Prüfärztinnen und -ärzte, die die Ergebnisse beurteilten. Sämtliche Interventionen in beiden Gruppen wurden mithilfe eines computergestützten Erkennungs- und Diagnosesystems durchgeführt. Die Endoskopiker*innen diagnostizierten Läsionen optisch anhand einer Kombination aus weißem und blauem Licht sowie mittels computergestützter Erkennung. Der primäre Endpunkt war die Adenom-Detektionsrate (ADR), definiert als Anteil der Teilnehmenden mit mindestens 1 entdeckten Adenom (Analyse pro Patient*in), bewertet nach Intention-to-Treat, um festzustellen, ob die Leave-in-situ-Strategie der Resektionsmethode nicht unterlegen war, mit einem absoluten Nichtunterlegenheitswert von 10%.
Erkenntnisse: Zwischen dem 1. Oktober 2022 und dem 30. April 2024 wurden 1147 Patient*innen eingeschlossen. Davon wurden 895 Patient*innen (507 [57%] weiblich, 388 [43%] männlich, mittleres Alter 61,1 Jahre [SD: 9,8]) nach dem Zufallsprinzip entweder der Leave-in-situ-Gruppe (n = 441) oder der Resect-all-Gruppe (n = 454) zugewiesen. 197 Adenome oder kolorektale Karzinome wurden in der Leave-in-situ-Gruppe und 211 in der Resect-all-Gruppe entdeckt; die ADR betrug 44,7% (95% CI: 40,4–49,5) in der Leave-in-situ-Gruppe und 46,5% (41,8–51,2) in der Resect-all-Gruppe (absolute Differenz: -1,8 Prozentpunkte, 95% CI: -8,9–4,9; $p_{Nichtunterlegenheit}$ = 0,013). In keiner der beiden Gruppen wurden koloskopiebedingte Komplikationen, wie etwa Perforation und Blutung, berichtet.

Interpretation: Gemessen an der Adenom-Detektionsrate beeinträchtigte die Leave-in-situ-Strategie auf Basis optischer Diagnostik mit computergestützter Diagnoseunterstützung nicht die onkologische Sicherheit der Koloskopie. Durch die Reduzierung unnötiger Polypektomien könnte diese Strategie eine attraktive Option für die Koloskopiepraxis darstellen.

Y. Mori, Clinical Effectiveness Research Group, University of Oslo, Oslo, Norway,
e-mail: yuichi.mori@medisin.uio.no

DOI: 10.1016/S2468-1253(25)00140-2 ■

EXPERTENMEINUNG

PD Dr. Armin Küllmer

Diminutive Polypen ohne Adenomverdacht im Rektosigmoid: drin lassen!

Diminutive Polypen (< 5 mm) im Rektosigmoid nicht zu entfernen, sofern anhand der optischen Diagnose kein Adenomverdacht besteht (= „leave-in-situ"), ist eine gängige Empfehlung nationaler und internationaler Leitlinien. In der klinischen Praxis wird dies jedoch immer noch nicht flächendeckend durchgeführt. Die Ursache ist hauptsächlich dem Design der dieser Empfehlung zugrunde liegenden Studien geschuldet, bei denen jeder Polyp auch nach optischer Diagnose als „nicht-adenomatös" letztlich doch zur histologischen Bestätigung entfernt wurde und somit der/die jeweils Untersuchende möglicherweise beeinflusst war.
Die hier vorliegende randomisierte kontrollierte Studie (n = 895 Patient*innen) umgeht diesen Bias, indem zum ersten Mal der Effekt der „leave-in-situ"-Strategie, bei der die Polypen nicht entfernt werden, untersucht wurde. Hätte die Strategie nicht funktioniert, wäre eine höhere Adenom-Detektionsrate in der Kontrollgruppe aufgetreten. Dies war jedoch nicht der Fall, da die in der Kontrollgruppe entfernten Polypen eben „nicht-neoplastisch" waren. Die Studie beweist somit, dass in der klinischen Praxis durch eine konsequente Durchführung dieser Strategie unnötige Polypektomien mit all ihren ökonomischen (z. B. Materialkosten, Pathologiebefundung) und sozialen (unnötige Beunruhigung von Patient*innen) Folgen vermieden werden können, ohne dass hierdurch Abstriche bei der Güte der Krebsvorsorge gemacht werden müssen.
Der zweite Aspekt der Studie ist die Frage des Beitrags der künstlichen Intelligenz zum Ergebnis. Im Studienprotokoll war der Einsatz des CADx-Systems, bei der eine Dignitätseinschätzung vorgenommen wird („nicht-neoplastisch" vs. „neoplastisch"), in beiden Gruppen Pflicht. Angesichts der hohen Adenom-Detektionsrate von > 40% in beiden Gruppen ist bei bekanntermaßen niedrigem Zusatznutzen der KI in diesem Bereich eher von einem geringen Effekt auszugehen.

Der wichtige Beitrag der Studie zur Krebsvorsorge bleibt jedoch bestehen. Ob mit oder ohne KI-Einsatz: Diminutive Polypen im Rektosigmoid sollen nicht entfernt werden, wenn optisch nicht adenomsuspekt. ■

Gastroenterology. 2025;169(2):337-345.e2

The efficacy of texture and color enhancement imaging observation in the detection of colorectal lesions: A multicenter, randomized controlled trial (deTXIon study)

Toyoshima N, Sakamoto T, Shinmura K, Hotta K, Misawa M, Tamai N, Uraoka T, Matsuda T, Shibata T, Mizuguchi Y, Takamaru H, Nakamura K, Kakugawa Y, Shiroyama M, Kawagoe R, Tsuchiya K, Ikematsu H, Inaba A, Minakata N, Imai K, Takada K, Ito S, Wakamura K, Kudo SE, Sumiyama K, Ito M, Tomaru S, Fujimoto A, Saito Y

Wirksamkeit der Beobachtung mit Textur- und Farbverstärkungsbildgebung beim Auffinden von kolorektalen Läsionen: eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte Studie (deTXIon-Studie)

Hintergrund und Ziele: Die Koloskopie ist der Goldstandard zur Detektion und Resektion von Andenomen und Krebserkrankungen im Frühstadium, um die Inzidenz und Mortalitätsraten des kolorektalen Karzinoms (KRK) zu reduzieren. Diese Studie sollte die Überlegenheit der Textur- und Farbverstärkungsbildgebung (TXI) gegenüber der Weißlicht-Bildgebung (white light imaging, WLI) beim Auffinden von kolorektalen Läsionen bestätigen.
Methoden: Diese randomisierte, kontrollierte Studie wurde zwischen März 2023 und Oktober 2023 an 8 japanischen Einrichtungen durchgeführt. Eingeschlossen wurden Teilnehmer*innen im Alter von 40–80 Jahren, bei denen eine Vorsorgeuntersuchung auf KRK oder eine Untersuchung zu anderen als Vorsorgezwecken geplant war, wie etwa zur Nachsorge nach Polypektomie, wegen positiver Ergebnisse im Test auf okkultes Blut im Stuhl und wegen abdominaler Symptome. Unter Verwendung neuester Koloskop-Modelle wurden in einem Arm Spiegelungen im TXI-Modus 1 und im anderen Arm Spiegelungen im WLI-Modus durchgeführt. Der primäre Endpunkt war die mittlere Anzahl an Adenomen, die mit dem Verfahren aufgefunden wurden. Zu den sekundären Endpunkten zählten die Adenom-Detektionsrate, die Polypen-Detektionsrate, die Detektionsrate von flachen Polypen und unerwünschte Ereignisse.
Ergebnisse: Insgesamt wurden 956 Patient*innen eingeschlossen und randomisiert. Nach Ausschluss der Patient*innen, die die Einschlusskriterien nicht erfüllten, wurden 451 bzw. 445 Patient*innen in den TXI- bzw. den WLI-Arm eingeschlossen. Die mittlere Anzahl an Adenomen, die mit jedem Verfahren aufgefunden wurden, betrug 1,4 bzw. 1,5, und die Adenom-Detektionsrate betrug 57,2% bzw. 56,0% im TXI- bzw. WLI-Arm. Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den 2 Armen. Die Polypen-Detektionsrate und die Detektionsrate für flache Polypen waren im TXI-Arm signifikant höher als im WLI-Arm und betrugen 82,5% bzw. 74,4% (p = 0,003) und 76,5% bzw. 70,3% (p = 0,036).

Schlussfolgerungen: In dieser Studie zeigte sich keine Überlegenheit der Textur- und Farbverstärkungsbildgebung (TXI) gegenüber der Weißlicht-Bildgebung beim Auffinden von neoplastischen Läsionen. Beim Auffinden flacher Polypen kann die TXI jedoch wirksam sein.

Y. Saito, Endoscopy Division, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan, e-mail: ytsaito@ncc.go.jp

DOI: 10.1053/j.gastro.2025.03.007 ■

Gut. 2025;74(9):1430-1436

Combining faecal haemoglobin, iron deficiency anaemia status and age can improve colorectal cancer risk prediction in patients attending primary care with bowel symptoms: A retrospective observational study

Digby J, Nobes J, Strachan JA, McCann R, Hall C, Fraser CG, Mowat C

Die Kombination von fäkalem Hämoglobin, Eisenmangelanämie-Status und Alter kann die Vorhersage des Darmkrebsrisikos bei Patient*innen verbessern, die aufgrund von Darmsymptomen in der Primärversorgung behandelt werden: eine retrospektive Beobachtungsstudie

Hintergrund: In der Primärversorgung wird in den Leitlinien des National Institute for Health and Care Excellence bei Krebsverdacht die Messung des fäkalen Hämoglobins (f-Hb) empfohlen, wenn Verdacht auf ein kolorektales Karzinom (KRK) besteht. Dabei steht ein Schwellenwert ≥ 10 µg Hb/g Faeces für ein Risiko von 3%. Allerdings verläuft eine Koloskopie meist unauffällig.
Zielsetzung: Es sollte untersucht werden, ob die Kombination von f-Hb, Patientenalter und Status einer Eisenmangelanämie (iron-deficient anaemia, IDA) die Risikovorhersage verbessern kann.
Studiendesign: Retrospektive monozentrische Beobachtungsstudie bei symptomatischen Patient*innen, die zwischen Dezember 2015 und Dezember 2019 zeitgleich f-Hb-Proben und Proben für ein großes Blutbild (full blood count, FBC) abgaben. Der f-Hb-Wert wurde unter Anwendung eines HM-JACKarc (Hitachi Chemical Diagnostics Systems) geschätzt. Patient*innen wurden nach dem Vorliegen/der Abwesenheit einer IDA in Kategorien eingeteilt. Über eine Verknüpfung mit Akten im Scottish Cancer Registry wurde das Auftreten eines KRK festgestellt. Mit Kaplan-Meier-Schätzwerten wurde das kumulierte 1-Jahres-KRK-Risiko anhand des Patientenalters, des f-Hb-Werts und des Vorliegens einer IDA ermittelt.
Ergebnisse: Von 34.647 gültigen f-Hb-Werten, die herangezogen wurden, lagen 7889 (22,8%) bei ≥ 10 µg Hb/g. Von diesen Proben hatten 33.285 (96,1%) assoziierte FBC-Werte, von denen wiederum 3000 (9,0%) eine IDA aufwiesen. Insgesamt wurde das Auftreten von 571 KRK erfasst. Das Darmkrebsrisiko überstieg 3% bei Patient*innen mit einem f-Hb-Wert > 99 µg Hb/g im Alter > 40 Jahren und erreichte 30% (19,4–41,0) bei Patient*innen mit einem f-Hb-Wert > 99 µg im Alter > 55 Jahren, die auch eine IDA hatten. 2029 f-Hb-Werte (25,7%) lagen im Bereich von 10–19 µg Hb/g, davon lag bei 27 ein KRK vor (1,3%). In dieser Untergruppe

überschritt das KRK-Risiko bei Patient*innen < 85 Jahren ohne IDA nicht 3%.

Schlussfolgerung: Mit der Kombination von fäkalem Hämoglobin (f-Hb), Patientenalter und Eisenmangelanämie-Status können die Vorhersage des Darmkrebsrisikos verbessert, eine Gruppe mit niedrigem Risiko mit einem f-Hb-Wert < 20 µg Hb/g und ohne Eisenmangelanämie identifiziert und Informationen im Hinblick auf überarbeitete Überweisungsempfehlungen geliefert werden.

C. Mowat, Division of Respiratory Medicine and Gastroenterology, University of Dundee, Dundee, UK, e-mail: cmowat@dundee.ac.uk

DOI: 10.1136/gutjnl-2024-334248

Gastrointestinale Infektionen, Divertikelkrankheit, sonstige Entzündung

N Engl J Med. 2025;393(3):255-266

Multidose ondansetron after emergency visits in children with gastroenteritis

Freedman SB, Williamson-Urquhart S, Plint AC, Dixon A, Beer D, Joubert G, Pechlivanoglou P, Finkelstein Y, Heath A, Zhang JZ, Wallace A, Offringa M, Klassen TP; Pediatric Emergency Research Canada Innovative Clinical Trials Study Group

Ondansetron als Mehrfachdosis nach Aufenthalt in der Notaufnahme bei Kindern mit Gastroenteritis

Hintergrund: Ondansetron verbessert bei Verabreichung in der Notaufnahme den Therapieerfolg bei Kindern mit akutem Gastroenteritis-assoziiertem Erbrechen. Es wird häufig bei der Entlassung zur Linderung der Symptome verordnet, doch die Evidenzbasis für dieses Vorgehen ist begrenzt.
Methoden: Eine doppelblinde, randomisierte Überlegenheitsstudie mit Kindern im Alter von 6 Monaten bis unter 18 Jahren mit akutem Gastroenteritis-assoziiertem Erbrechen wurde in 6 pädiatrischen Notaufnahmen durchgeführt. Das Pflegepersonal erhielt 6 Dosen oral zu verabreichendes Ondansetron oder Placebo, welches sie bei anhaltendem Erbrechen während der ersten 48 Stunden nach Studieneinschluss verabreichen sollten. Primärer Endpunkt war eine mittelschwere bis schwere Gastroenteritis, definiert als 9 oder mehr Punkte auf der modifizierten Vesikari-Skala (die Skala umfasst 0–20 Punkte, wobei eine höhere Punktzahl einen höheren Schweregrad anzeigt) während der 7 Tage nach Studieneinschluss. Zu den sekundären Endpunkten gehörten das Auftreten von Erbrechen, die Dauer des Erbrechens (definiert als die Zeit ab Studieneinschluss bis zur letzten Erbrechensepisode), die Anzahl der Erbrechensepisoden innerhalb von 48 Stunden nach Studieneinschluss, ungeplante Arztbesuche innerhalb von 7 Tagen nach Studieneinschluss und der Erhalt intravenöser Flüssigkeit.
Ergebnisse: Insgesamt wurden 1030 Kinder randomisiert. Eine mittelschwere bis schwere Gastroenteritis trat bei 5,1% (23/452 Teilnehmende, für die Daten vorhanden waren) in der Ondansetron-Gruppe und bei 12,5% (55/441) in der Placebo-Gruppe auf (nicht-angepasste Risikodifferenz: -7,4 Prozentpunkte; 95% Konfidenzintervall [CI]: -11,2 bis -3,7). Nach Anpassung für Prüfzentrum, Gewicht und fehlende Daten war Ondansetron mit einem geringeren Risiko einer mittelschweren bis schweren Gastroenteritis assoziiert als Placebo (angepasste Odds-Ratio = 0,50; 95% CI: 0,40–0,60). Obwohl kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen in Bezug auf das Auftreten oder die mediane Dauer des Erbrechens festgestellt werden konnte, war die Gesamtzahl der Erbrechensepisoden innerhalb von 48 Stunden nach Studieneinschluss unter Ondansetron geringer als unter Placebo (angepasstes Ratenverhältnis = 0,76; 95% CI: 0,67–0,87). Der Prozentsatz an Kindern mit ungeplanten Arztbesuchen, und der Prozentsatz an Kindern, die nach Studieneinschluss intravenös Flüssigkeit erhielten, unterschied sich nicht wesentlich zwischen den Gruppen. Auch bei der Inzidenz unerwünschter Ereignisse gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (Odds-Ratio = 0,99; 95% CI: 0,61–1,61).

Schlussfolgerungen: Bei Kindern mit Gastroenteritis-assoziiertem Erbrechen führte die Verabreichung von Ondansetron nach einem Aufenthalt in der Notaufnahme zu einem geringeren Risiko für eine mittelschwere bis schwere Gastroenteritis in den darauffolgenden 7 Tagen als die Verabreichung eines Placebos.

S.B. Freedman, Sections of Emergency Medicine and Gastroenterology, Department of Pediatrics, Alberta Children's Hospital, University of Calgary, Calgary, AB, Canada,
e-mail: stephen.freedman@albertahealthservices.ca

DOI: 10.1056/nejmoa2503596

Untere gastrointestinale Blutung

Endoscopy. 2025;57(8):839-848

In-hospital mortality in patients with lower gastrointestinal bleeding: Development and validation of a prediction score

Dajti E, Frazzoni L, Castellet-Farrús S, Guardiola J, Sinagra E, Anderloni A, Ferrara F, Gkolfakis P, Camus Duboc M, Mandarino FV, Sadeghi A, Lorenzo-Zúñiga V, Perez S, Triantafyllou K, Curado MP, Facciorusso A, Collatuzzo G, Hassan C, Radaelli F, Fuccio L; ALIBI Study Group

Krankenhausmortalität bei Patient*innen mit Blutungen im unteren Gastrointestinaltrakt: Entwicklung und Validierung eines Prognosescores

Hintergrund: Blutungen im unteren Gastrointestinaltrakt (lower gastrointestinal bleeding, LGIB) kommen häufig vor und sind mit erhöhter Morbidität und Mortalität sowie erhöhten Gesundheitskosten verbunden. Derzeit gibt es kein prospektiv validiertes Prognosemodell für die Mortalität bei Patient*innen mit LGIB. Ziel der Studie war es, einen Risikoscore zu erarbeiten und zu validie-

ren, mit dem die Krankenhausmortalität bei Patient*innen genau vorhergesagt werden kann, die aufgrund von LGIB aufgenommen wurden.
Methoden: Es wurden Daten von Patient*innen aus einer landesweiten Kohortenstudie in 15 Zentren in Italien (2019–2020) verwendet, um den Risikoscore – den ALIBI-Score (Acute Lower gastrointestinal Bleeding and In-hospital mortality Score) – abzuleiten. Das Modell wurde dann extern an einer Kohorte konsekutiv eingeschlossener Patient*innen validiert, die von 2022–2024 in 12 Zentren in 6 Ländern (Italien, Spanien, Frankreich, Griechenland, Iran und Brasilien) wegen LGIB stationär aufgenommen wurden. Der primäre Endpunkt war die Krankenhausmortalität; außerdem wurde über die Nachblutungsraten und die Krankenhausmortalitätsrate berichtet, stratifiziert nach Risikoscore und Zeitpunkt der Koloskopie.
Ergebnisse: Von den 1198 Patient*innen der Ableitungskohorte hatten 105 (8,8%) Nachblutungen und 41 (3,4%) starben. Das Alter, der Charlson-Komorbiditätsindex, das Auftreten von Blutungen während des stationären Aufenthalts, eine hämodynamische Instabilität und der Kreatininspiegel waren unabhängige Prädiktoren für die Krankenhausmortalität. Das Modell zeigte eine ausgezeichnete Trennschärfe (Fläche unter der Grenzwertoptimierungskurve, area under the receiver operating curve [AUROC]: 0,81; 95% CI: 0,75–0,87) und Kalibrierung. In der Validierungskohorte (n = 752 Patient*innen) wurden die gute Trennschärfe (AUROC: 0,79; 95% CI: 0,72–0,86) und Kalibrierung des Modells bestätigt. Die Patient*innen wurden in Kategorien mit geringem Risiko (0–4 Punkte; 1% Mortalität), mittlerem Risiko (5–9 Punkte; 4,6% Mortalität) und hohem Risiko (10–13 Punkte; 19,1% Mortalität) eingeteilt.

Schlussfolgerung: Mit einem neuen validierten Score lässt sich die Krankenhausmortalität bei Patient*innen mit Blutungen im unteren Gastrointestinaltrakt effektiv vorhersagen und ist somit hilfreich bei Risikostratifizierung und -management.

L. Fuccio, Gastroenterology Unit, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Bologna, Italy, e-mail: lorenzo.fuccio3@unibo.it

DOI: 10.1055/a-2541-2312 ■

Mikroskopische Kolitis

J Crohns Colitis. 2025;19(7):jjaf110

The long-term disease course of microscopic colitis: A European prospective incident cohort study

Verhaegh BPM, Münch A, Guagnozzi D, Wildt S, Cebula W, Pedersen N, Kiudelis V, Lucendo AJ, Lyutakov I, Tontini GE, Pigò F, Russo E, Hjortswang H, Munck LK; European Microscopic Colitis Group (EMCG)

Der Langzeitverlauf der mikroskopischen Kolitis: eine europäische prospektive Kohortenstudie inzidenter Erkrankungen

Hintergrund und Ziele: Der Krankheitsverlauf der mikroskopischen Kolitis ist weitgehend unbekannt, und der aktuelle Wissensstand basiert auf retrospektiven Daten. Ziel der Studie PRO-MC Collaboration war es, den langfristigen Krankheitsverlauf sowie die Prognosefaktoren prospektiv zu beschreiben.
Methoden: Patient*innen mit neu diagnostizierter mikroskopischer Kolitis wurden in ein prospektives, europäisches, multizentrisches, webbasiertes Register eingeschlossen. Daten zu Patientencharakteristika, Symptomen, Therapie und Lebensqualität wurden zu Studienbeginn und in festgelegten Nachbeobachtungsintervallen systematisch erfasst. Es wurden 4 Phänotypen des Krankheitsverlaufs definiert.
Ergebnisse: Von 422 registrierten neu diagnostizierten Patient*innen nahmen 220 am gesamten 5-Jahres-Nachbeobachtungszeitraum teil. Nach 5 Jahren hatten 6% einen klinisch inaktiven Erkrankungsverlauf, 54% erreichten nach der Behandlung eine Remission, 33% hatten einen schubförmigen und 7% einen chronisch aktiven Krankheitsverlauf. Bei Patient*innen mit schubförmigem oder chronisch aktivem Verlauf war die Lebensqualität stärker beeinträchtigt, und sie benötigten häufiger eine Langzeitbehandlung mit Budesonid. Der Krankheitsverlauf im ersten Jahr nach Diagnosestellung war der einzige Prädiktor für den Langzeitverlauf.

Schlussfolgerungen: Die mikroskopische Kolitis ist eine chronische Erkrankung, die bei fast der Hälfte der Patient*innen in den ersten 5 Jahren nach Diagnosestellung einen schubförmigen oder kontinuierlichen Verlauf zeigt. Der Krankheitsverlauf im ersten Jahr erwies sich als Prädiktor für den Langzeitverlauf.

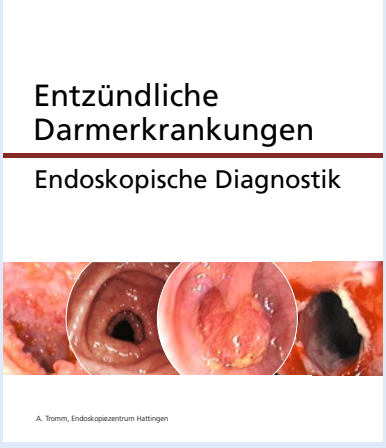
B.P.M. Verhaegh, Department of Gastroenterology, Laurentius Hospital Roermond, Roermond, The Netherlands, e-mail: bas.verhaegh@lzr.nl

DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjaf110 ■

Falk Literatur aktuell

aus dem Medienangebot der Falk Foundation Services

Die Broschüre kann auf beiliegender Fax-Antwort kostenlos angefordert werden.



Entzündliche Darmerkrankungen – Endoskopische Diagnostik
S42 (56 Seiten)
34. aktualisierte Auflage 2025

Advances in Hepatology – from Mechanistic Insights to Novel Therapeutic Concepts

Interview mit Prof. Dr. Frank Tacke, Berlin

Innovationen in die klinische Praxis bringen!

von Dr. Michael Bonk

Prof. Dr. Frank Tacke, Klinikdirektor der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hepatologie und Gastroenterologie an der Charité Berlin, war Mitorganisator des Symposiums „Advances in Hepatology“ vom 24.–25. Oktober in Berlin. Die Veranstaltung fokussierte auf molekulare und zelluläre Mechanismen von Lebererkrankungen, neue Therapieansätze sowie innovative Forschungsmethoden und diagnostische Optionen. Wir haben Prof. Tacke während des Symposiums interviewt.

Was waren die wichtigsten Ziele für Sie beim Symposium „Advances in Hepatology“ und welche Impulse hat es gebracht?

Prof. Dr. Frank Tacke: Wir wollten eine Standortbestimmung für die Hepatologie machen: Was hat sich getan, wo sind die wichtigsten offenen Fragen, und welche neuen Antworten gibt es? Das betrifft die Erkennung und das Management von Lebererkrankungen, insbesondere für Situationen, die vor einem Jahrzehnt noch keine Therapieoptionen hatten. Neue therapeutische Möglichkeiten zeichnen sich ab, etwa bei Fettlebererkrankungen, die jetzt MASLD genannt werden, oder bei seltenen Erkrankungen wie der primär sklerosierenden Cholangitis.

Welche Themen und Forschungsbereiche erachten Sie aktuell als besonders wichtig?

Prof. Dr. Frank Tacke: Wir haben einen enormen Wissenszuwachs in der Grundlagenwissenschaft, dank technologischer Fortschritte. Wir können heute teilweise auf Einzelzellebene charakterisieren, was in einer erkrankten Leber passiert. Die Herausforderung ist, dass wir die Translation hinbekommen, d. h. die Erkenntnisse dazu nutzen, Krankheitsmechanismen aufzuklären und neue Interventionen zu entwickeln. Das wird der Beginn sein für eine neue Welle an personalisierten, wirklich maßgeschneiderten Therapieoptionen.

Wie hängen Fettlebererkrankungen, hepatozelluläres Karzinom und Leberimmunologie zusammen?

Prof. Dr. Frank Tacke: Jede Art von Leberschädigung provoziert eine Entzündungsreaktion, die zu Fibrose oder Zirrhose führen kann – und das Risiko für Leberkrebs erhöht. Diese Prozesse sind eng miteinander verbunden und stellen verschiedene Stadien der Krankheitsprogression dar. Fettlebererkrankungen sind dabei die größte Herausforderung, da sie so viele Menschen betreffen.

Welche Fortschritte gibt es in Diagnostik und Therapie?

Prof. Dr. Frank Tacke: In der Diagnostik haben nichtinvasive Verfahren große Fortschritte gebracht. Früher war die Leberbiopsie zentral, heute können wir mit Tests wie Elastografie oder Kernspintomografie die Schweregrade von Lebererkrankungen genau bestimmen. Im therapeutischen Bereich war die Zulassung des ersten Medikaments für Fettlebererkrankungen ein Meilenstein. Auch in der Krebstherapie gibt es Fortschritte, etwa durch Immuntherapien. Für Erkrankungen wie die primär biliäre Cholangitis stehen neue Medikamente in der Zweitlinie zur Verfügung.

Wie wichtig ist die interdisziplinäre Zusammenarbeit?

Prof. Dr. Frank Tacke: Sie ist essenziell. Fortschritte in der Forschung erfordern die Zusammenarbeit von Expert*innen aus der Zellbiologie, Immunologie, Datenwissenschaft und Informatik. In der Klinik bedeutet Interdisziplinarität, dass Radiolog*innen, Patholog*innen, Chirurg*innen und Hepatolog*innen eng zusammenarbeiten. Auch Fachbereiche wie Nephrologie, Kardiologie und Diabetologie, bei denen die Leber gar nicht so stark im Fokus steht, sollten stärker eingebunden werden, da sie oft Lebererkrankungen mitdiagnostizieren können.

Welche Rolle spielt so ein Symposium dabei?

Prof. Dr. Frank Tacke: Es ist wichtig, dass man sich öffnet und dass wir in der Hepatologie z. B. auch die kardiometabolischen Konsequenzen von Lebererkrankungen mitbetrachten und umgekehrt. Und dass wir die Aufmerksamkeit dafür wecken bei anderen Fachdisziplinen, dass die Leber oftmals auch mitbetroffen ist, wenn beispielsweise ein langjähriger Diabetes vorliegt. Bei den Leberkrankungen muss man auch immer die Auswirkungen auf den Gesamtorganismus bedenken. Zum Beispiel können Interventionen, die das Mikrobiom beeinflussen, die Darm-Leber- oder Darm-Leber-Hirn-Achse mitbeeinträchtigen oder zum Teil auch verbessern.

Thema Präzisionsmedizin: In den Vorträgen wurden Organoide oder Single-Cell-Omics, Multi-Omics und KI mitberücksichtigt. Wie bewerten Sie das Potenzial dieser Technologien, auch für die personalisierte Medizin?

Prof. Dr. Frank Tacke: Das Potenzial ist riesig, aber wir nutzen bislang nur einen kleinen Teil. Technologien wie Organoide, die aus Patientenmaterial oder aus Stammzellen hergestellt werden, könnten es ermöglichen, Signalwege zu analysieren und potenzielle Therapien zu testen. Single-Cell- und Multi-Omics sowie KI helfen uns, personalisierte Therapien zu entwickeln. Diese Ansätze sind noch nicht vollständig entwickelt, bergen aber ein großes Potenzial. Sie helfen uns dabei, im Blick zu behalten, wer welche Therapie in personalisierter Form bekommen sollte, um davon optimal zu profitieren.

Was würden Sie Kolleg*innen empfehlen, die nicht am Symposium teilgenommen haben?

Prof. Dr. Frank Tacke: Informieren Sie sich über die neuesten Entwicklungen, etwa auf der Webseite des Symposiums, und versuchen Sie, das nächste Falk-Symposium nicht zu verpassen. Es war eine großartige Veranstaltung mit Top-Expert*innen, die gezeigt haben, wo wir stehen, welche offenen Fragen es gibt und wie wir Innovationen in die klinische Praxis umsetzen können.

PANKREAS

Akute und chronische Pankreatitis

Gut. 2025;74(7):1094-1102

Rectal diclofenac versus indomethacin for prevention of post-ERCP pancreatitis (DIPPP): A multicentre, double-blind, randomised, controlled trial

Kang X, Xia M, Wang J, Wang X, Luo H, Qin W, Liang Z, Zhao G, Yang L, Sun H, Tao J, Ning B, Zhong L, Zhang R, Ma X, Zhao J, Yue L, Jin H, Kang C, Ren G, Liang S, Wang H, Wang L, Nie Y, Wu K, Fan DM, Pan Y

Rektales Diclofenac versus Indometacin zur Prävention von Post-ERCP-Pankreatitis (DIPPP): eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte kontrollierte Studie

Hintergrund: Jüngste Metaanalysen lassen darauf schließen, dass Diclofenac Indometacin hinsichtlich der Prävention einer Pankreatitis nach endoskopisch-retrograder Cholangiopankreatikografie (ERCP) überlegen sein könnte. Ziel dieser Studie war es, die Wirksamkeit der rektalen Gabe von 100 mg Indometacin in Bezug auf die Inzidenz der Post-ERCP-Pankreatitis mit Diclofenac zu vergleichen.
Studiendesign: Diese multizentrische, doppelblinde, randomisierte kontrollierte Studie wurde in 9 Zentren der Tertiärversorgung in China durchgeführt. Patient*innen mit niedrigem und hohem Risiko für eine Post-ERCP-Pankreatitis und nativer Papille wurden randomisiert (1:1) der rektalen Gabe von 100 mg Diclofenac oder 100 mg Indometacin vor der ERCP zugeordnet. Der primäre Endpunkt war das Auftreten einer Post-ERCP-Pankreatitis gemäß der Definition nach dem Cotton-Konsens. Für die Analyse wurde das Intention-to-Treat-Prinzip angewendet.
Ergebnisse: Nach der vorab festgelegten ersten Interimsanalyse wurde die Studie wegen Aussichtslosigkeit vorzeitig beendet. Zwischen Juni 2023 und Mai 2024 wurden 1204 Patient*innen randomisiert der Diclofenac-Gruppe (n = 600) oder der Indometacin-Gruppe zugeordnet (n = 604). Die Charakteristika zu Studienbeginn waren ausgewogen. Der primäre Endpunkt trat bei 53 (8,8%) von 600 Patient*innen in der Diclofenac-Gruppe und bei 37 (6,1%) von 604 Patient*innen in der Indometacin-Gruppe ein (relatives Risiko = 1,44; 95% Konfidenzintervall [CI]: 0,96–2,16; p = 0,074). Eine Post-ERCP-Pankreatitis trat bei 35 von 247 Hochrisiko-Patient*innen (14,2%) in der Diclofenac-Gruppe und 26 von 266 Hochrisiko-Patient*innen (9,8%) in der Indometacin-Gruppe auf (p = 0,124). Die Inzidenz einer Post-ERCP-Pankreatitis war auch bei Patient*innen mit niedrigem Risiko in beiden Gruppen vergleichbar (18/353 [5,1%] vs. 11/338 [3,3%]; p = 0,227). Sonstige ERCP-assoziierte Komplikationen unterschieden sich nicht zwischen den 2 Gruppen.
Schlussfolgerung: Die rektale Gabe von 100 mg Diclofenac vor dem Eingriff war der gleichen Dosis Indometacin hinsichtlich der Prävention einer Post-ERCP-Pankreatitis nicht überlegen. Diese Erkenntnisse untermauerten die Gabe von 100 mg Indometacin oder Diclofenac für die Prophylaxe einer Post-ERCP-Pankreatitis bei Patient*innen ohne Kontraindikationen in aktuellen Leitlinien.

Y. Pan, State Key Laboratory of Holistic Integrative Management of Gastrointestinal Cancers and National Clinical Research Center for Digestive Diseases, Xijing Hospital of Digestive Diseases, Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, China, e-mail: yanglinpan@hotmail.com

DOI: 10.1136/gutjnl-2024-334466

Gastroenterol J. 2025;13(4):631-639

Increased early post-discharge mortality in patients with acute pancreatitis

Davidsen L, Knoph CS, Cook ME, Drewes AM, Olesen SS

Erhöhte Mortalität früh nach Entlassung bei Patient*innen mit akuter Pankreatitis

Hintergrund: Neu aufkommende Evidenz lässt darauf schließen, dass Personen, die von einer akuten Pankreatitis genesen, in der Frühphase nach der Entlassung ein signifikantes Mortalitätsrisiko haben können. Obwohl es diese Befürchtungen gibt, fehlen umfassende bevölkerungsbasierte Studien zu dieser Fragestellung.
Zielsetzung: Untersuchung der Krankenhausmortalität und der Mortalität nach Entlassung bei Patient*innen mit akuter Pankreatitis und der Veränderung dieser Parameter im Lauf der Zeit.
Methoden: In eine landesweite bevölkerungsbasierte Kohortenstudie in Dänemark wurden alle Erwachsenen eingeschlossen, die nach dem Auftreten einer akuten Pankreatitis zwischen 2002 und 2017 entlassen wurden. Pro Patient*in wurden jeweils 5 nach Alter und Geschlecht gematchte Personen aus der Allgemeinbevölkerung als Kontrollen ausgewählt. Unter Anwendung einer Cox-Regressionsanalyse wurde die Gesamtmortalität nach 90 Tagen sowie nach 1, 2 und 5 Jahren nach Entlassung ermittelt und wurden Trends bei der Krankenhausmortalität und der Mortalität nach Entlassung im Lauf des Studienzeitraums untersucht. Modelle wurden im Hinblick auf Komorbiditäten, starkes Rauchen, Alkoholmissbrauch und soziodemografische Faktoren angepasst.
Ergebnisse: Von 28.759 Erwachsenen mit inzidenter akuter Pankreatitis verstarben 956 (3,3%) im Krankenhaus. Die 27.803 Patient*innen, die nach einer erstmaligen Episode einer akuten Pankreatitis aus dem Krankenhaus entlassen wurden, wurden mit 139.035 Personen (Durchschnittsalter 58,1 Jahre; 51,1% Männer) gematcht. Die kumulierte Mortalität 90 Tage nach Entlassung betrug 5,0% für die Kohorte mit akuter Pankreatitis und 0,55% für die Kontrollen. Das Mortalitätsrisiko war bei Patient*innen mit akuter Pankreatitis innerhalb von 90 Tagen nach Entlassung signifikant erhöht (angepasste Hazard-Ratio [aHR] = 7,62; 95% Konfidenzintervall [CI]: 6,86–8,45); das Risiko nahm mit der Zeit ab, blieb aber bis zu 5 Jahre lang erhöht (aHR = 1,85; 95% CI: 1,79–1,92). Die Krankenhausmortalität sank im Lauf des Studienzeitraums (aHR = 0,65; 95% CI: 0,53–0,81) von

2002–2005 bis 2014–2017, während das Mortalitätsrisiko nach Entlassung stabil blieb (aHR = 0,85; 95% CI: 0,72–1,01). Auf Magen-Darm- und Herz-Kreislauf-Erkrankungen entfielen 59,4% der Todesfälle innerhalb von 90 Tagen nach Entlassung.

Schlussfolgerungen: In den letzten Jahren hat sich die Krankenhausmortalität im Zusammenhang mit akuter Pankreatitis verbessert. Dennoch bleibt das Mortalitätsrisiko nach Entlassung hoch, insbesondere in den ersten 90 Tagen.

S.S. Olesen, Centre for Pancreatic Diseases and Mech-Sense, Department of Gastroenterology and Hepatology, Aalborg University Hospital, Aalborg, Denmark, e-mail: soso@rn.dk

DOI: 10.1002/ueg2.12766 ■

Gut. 2025;74(9):1467-1475

Parecoxib sequential with imrecoxib for occurrence and remission of severe acute pancreatitis: A multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial

Huang L, Feng Z, Yang W, Zhu Y, Li J, Huang L, Wang R, Peng L, He M, Tang Y, Chen P, Lan C, Zhou X, Zhou L, Ye C, Zhang L, Jiang J, Ye Y, Wang R, He Y, Liu Y, Gong H, Xiong H, Xia L, Xu H, Zhang B, Tu R, Du C, Cui L, Gao J, Huang Z, Tang C

Sequenzielle Therapie mit Parecoxib und Imrecoxib bei Auftreten und Remission einer schweren akuten Pankreatitis: eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studie

Hintergrund: Es gibt keine wirksame medikamentöse Behandlung für das durch eine schwere akute Pankreatitis (SAP) verursachte Organversagen (OV).
Zielsetzung: In dieser Studie sollten die Wirksamkeit und Sicherheit von Cyclooxygenase-2-Inhibitoren (COX-2-I) bei der Behandlung der SAP beurteilt werden.
Studiendesign: In dieser multizentrischen, doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten, prüfärztlich initiierten Studie wurden 348 Patient*innen im Alter von 18–75 Jahren mit akuter Pankreatitis, bei denen < 1 Woche zwischen Krankheitsbeginn und Krankenhausaufnahme lag und die einen APACHE-II-Score (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score) ≥ 7 oder einen modifizierten Marshall-Score ≥ 2 aufwiesen, nach dem Zufallsprinzip (1:1) der COX-2-I-Gruppe (sequenzielle Therapie mit Parecoxib gefolgt von Imrecoxib) oder der Placebo-Gruppe zugewiesen. Beurteilt wurden das Auftreten einer SAP, die Dauer des OV, lokale Komplikationen, die klinischen Ergebnisse sowie Entzündungsmediatoren im Serum.
Ergebnisse: Eine SAP trat im Vergleich zur Placebogruppe um 20,7% weniger häufig auf (77,6% vs. 61,5%; p = 0,001), und die Dauer des SAP-bedingten anhaltenden OV war nach der COX-2-I-Therapie um 2 Tage verkürzt (p < 0,001). Bei Patient*innen, die innerhalb von oder später als 48 Stunden nach Einsetzen der Beschwerden eingeschlossen wurden, war das Auftreten einer SAP um 23,8% (p = 0,001) bzw. 8,5% (p = 0,202) reduziert, und die Dauer des SAP-bedingten anhaltenden OV war nach der COX-2-I-Therapie um 3 Tage (p = 0,001) bzw. 2 Tage (p = 0,010) verkürzt. Zu lokalen Komplikationen kam es in der COX-2-I-Gruppe signifikant seltener als in der Placebo-Gruppe (33,7% vs. 49,1%; p = 0,004). Nach der COX-2-I-Therapie waren die Serumwerte der Entzündungsmediatoren und die 30-Tages-Mortalität (von 8,6% auf 3,4%; p < 0,05) signifikant reduziert. Unerwünschte Ereignisse traten in beiden Behandlungsgruppen ähnlich häufig auf.

Schlussfolgerung: Eine sequenzielle Therapie mit Parecoxib und Imrecoxib erwies sich als gut verträglich und reduzierte wirksam das Auftreten und die Dauer einer SAP und lokaler Komplikationen, indem die systemische Entzündungsreaktion unterdrückt und in der Folge die Morbidität verringert wurde.

C. Tang and Z. Huang, Department of Gastroenterology, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China, e-mail: shcqcdmed@163.com and e-mail: huang-zhiyin@qq.com

DOI: 10.1136/gutjnl-2024-334038 ■

Dig Dis Sci. 2025;70(6):2204-2211

Decreased life expectancy in patients with acute and chronic pancreatitis

Munigala S, Subramaniam DS, Subramaniam DP, Xian H, Munigala SM, Kottapalli KC, Burroughs TE, Sheth SG

Verringerte Lebenserwartung bei Patient*innen mit akuter und chronischer Pankreatitis

Hintergrund und Ziele: Bevölkerungsbasierte Daten zur Lebenserwartung und Mortalität bezüglich akuter Pankreatitis (AP) und chronischer Pankreatitis (CP) in den Vereinigten Staaten von Amerika liegen nur in begrenztem Umfang vor. In dieser Studie werden die Lebenserwartung, die Mortalitätsraten und die Todesursachen von Patient*innen mit AP und CP bewertet.
Methoden: Unter Verwendung der landesweiten Veterans-Administration-Datenbank von 1999 bis 2015 wurden Patient*innen mit AP und CP (anhand von ICD-9-Codes) und Nicht-Pankreatitis-Patient*innen (Kontrollen) identifiziert. Das Alter zum Todeszeitpunkt wurde als Surrogatparameter für die Lebenserwartung verwendet. Die Lebenserwartung von Patient*innen mit AP und CP wurde unter Anwendung eines proportionalen Hazard-Modells (Cox-Regression) mit der von Kontrollen verglichen. Die Mortalitätsraten und die Todesursachen von Patient*innen mit AP, mit CP und von Kontrollen wurden ebenfalls ermittelt.
Ergebnisse: Insgesamt wurden 35.550 Patient*innen mit AP und 12.545 mit CP sowie 100.000 Kontrollen ausgewählt. Die Lebenserwartung von Patient*innen mit AP (69 Jahre) und CP (71 Jahre) war signifikant niedriger als die der Kontrollen (81 Jahre; p < 0,001). Das Mortalitätsrisiko von Patient*innen mit AP (angepasste Hazard-Ratio [aHR] = 1,61; 95% Konfidenzintervall [CI]: 1,58–1,65; p < 0,001) und CP (aHR = 1,64; 95% CI: 1,59–1,68; p < 0,001) war höher als bei den Kontrollen. Während der Nachbeobachtungszeit starben etwa 42% aller Patient*innen (AP: 44,3%, CP: 52,1% und Kontrollen 39,7%). Kreislaufstörungen, Neoplasien und Atemwegserkrankungen waren die Haupttodesursachen bei Patient*innen mit AP und CP.

Schlussfolgerungen: Akute und chronische Pankreatitis sind mit einer verringerten Lebensdauer und einer höheren Mortalität assoziiert, was ihre klinische Bedeutung unterstreicht. Obwohl es signifikant mehr Todesfälle infolge von Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts/Verdauungssystems gab, waren die meisten Todesfälle bei Patient*innen mit AP und CP primär auf nicht-gastrointestinale Ursachen zurückzuführen.

S. Munigala, Department of Internal Medicine, Washington University in St. Louis, Saint Louis, MO, USA, e-mail: satish.munigala@slu.edu

DOI: 10.1007/s10620-025-08944-w

Pankreastumoren

J Clin Oncol. 2025;43(20):2255-2264

PRODIGE 29-UCGI 26 (NEOPAN): A phase III randomized trial comparing chemotherapy with FOLFIRINOX or gemcitabine in locally advanced pancreatic carcinoma

Ducreux M, Desgrippes R, Rinaldi Y, Di Fiore F, Guimbaud R, Evesque L, Bachet JB, Vanelslander P, Lecomte T, Capitain O, Parzy A, Bolliet M, Etienne PL, Forestier J, El Hajbi F, Bignon AL, Lebrun-Ly V, De Sousa Carvalho N, Texier M, Bouche O

PRODIGE 29-UCGI 26 (NEOPAN): eine randomisierte Phase-III-Vergleichsstudie zur chemotherapeutischen Behandlung des lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms mit FOLFIRINOX oder Gemcitabin

Ziel: Bei mehr als 30% der Patient*innen mit Pankreaskarzinom ist das Karzinom wegen seiner lokalen Ausdehnung inoperabel. In diesen Fällen liegt das mediane Gesamtüberleben (overall survival, OS) bei < 1 Jahr. Die Kombination aus Fluorouracil (FU), Oxaliplatin und Irinotecan (FOLFIRINOX) ist Gemcitabin bei der Behandlung des metastasierten Pankreaskarzinoms überlegen, jedoch ist Gemcitabin weiterhin die Standardtherapie bei lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom.
Methoden: Teilnehmen konnten Patient*innen mit histologisch gesichertem lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom, bei denen eine Operation nicht infrage kam und die einen Performance-Status (PS) gemäß Eastern Cooperative Oncology Group/WHO von ≤ 1 hatten. Die randomisierte Zuteilung erfolgte stratifiziert nach Zentrum, Tumorlokalisation (Pankreaskopf ja/nein), WHO-PS (0 vs. 1) und Alter (≤ 60 Jahre vs. > 60 Jahre). Die Patient*innen erhielten 6 Monate lang FOLFIRINOX oder Gemcitabin. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (progression-free survival, PFS). Die wichtigsten sekundären Endpunkte waren OS, Zeit bis zu einem Therapieversagen, Lebensqualität und Sicherheit. Für den Nachweis einer Verlängerung des PFS um 3 Monate mit einer Teststärke von 80% (Log-Rank-Test; zweiseitiges α von 5%) waren 170 Patient*innen (142 Ereignisse) erforderlich.
Ergebnisse: 171 Patient*innen im Alter von 35–84 Jahren wurden eingeschlossen und maximal 5 Jahre lang beobachtet. Über einen medianen Nachbeobachtungszeitraum von 59,6 Monaten (95% Konfidenzintervall [CI]: 42,3 bis nicht erreicht) wurden 168 Ereignisse beobachtet und das mediane PFS betrug unter FOLFIRINOX 9,7 Monate (95% CI: 7,0–11,7) und unter Gemcitabin 7,7 Monate (95% CI: 6,2–9,2; Hazard-Ratio [HR] = 0,7 [95% CI: 0,5–1,0], p = 0,04). Das mediane OS betrug in der FOLFIRINOX-Gruppe 15,7 Monate (95% CI: 11,9–20,4) und in der Gemcitabin-Gruppe 15,4 Monate (95% CI: 11,7–18,6; HR= 1,02 [95% CI: 0,73–1,43]; p = 0,95).

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse bestätigen, dass FOLFIRINOX das progressionsfreie Überleben beim lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom im Vergleich zu Gemcitabin signifikant verbessert und gut vertragen wird. Es wurde kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zwischen den beiden Gruppen beobachtet.

M. Ducreux, Gustave Roussy Cancer Center, Tumor Cells Dynamics, INSERM U1279, Université Paris-Saclay, Villejuif, France, e-mail: michel.ducreux@gustaveroussy.fr

DOI: 10.1200/JCO-24-02210

Lancet Gastroenterol Hepatol. 2025;10(7):634-647

Validation of two plasma multimetabolite signatures for patients at risk of or with suspected pancreatic ductal adenocarcinoma (METAPAC): A prospective, multicentre, investigator-masked, enrichment design, phase 4 diagnostic study

Mahajan UM, Oehrle B, Goni E, Strobel O, Kaiser J, Grützmann R, Werner J, Friess H, Gress TM, Seufferlein TW, Uhl W, Will U, Neoptolemos JP, Wittel UA, Vornhülz M, Sirtl S, Beyer G, Regel I, Boeck S, Heinemann V, Frost F, Steveling A, Völzke H, Petersmann A, Nauck M, Weber E, Kamlage B, Lerch MM, Mayerle J; METAPAC trial investigators

Validierung zweier Plasma-Multimetaboliten-Signaturen bei Patient*innen mit erhöhtem Risiko für oder Verdacht auf ein duktales Adenokarzinom des Pankreas (METAPAC): eine prospektive, multizentrische, prüferseitig verblindete Phase-IV-Diagnostik-Studie mit Enrichment-Design

Hintergrund: Das duktale Adenokarzinom des Pankreas ist schwer zu behandeln und eine frühere Diagnosestellung ist entscheidend, um das Gesamtüberleben der Patient*innen zu verbessern. Zwei zu einem früheren Zeitpunkt identifizierte Plasma-Metaboliten-Signaturen wurden unabhängig validiert, um in Kohorten mit erhöhtem jährlichem Risiko ein duktales Adenokarzinom des Pankreas auszuschließen.
Methoden: Die METAPAC-Studie war eine prospektive, multizentrische, prüferseitig verblindete Phase-IV-Studie mit Enrichment-Design und wurde an 23 Zentren in Deutschland durchgeführt. Patient*innen, bei denen in der diagnostischen Bildgebung Läsionen im Pankreas identifiziert wurden, die diagnostisch weiter abgeklärt werden mussten, wurden in die Studie aufgenommen und 24 Monate lang beobachtet. Mithilfe der Flüssigchromatografie-Tandem-Massenspektrometrie erfolgte eine gezielte quantitative Analyse von Metaboliten im Plasma. Die verbesserte Metaboliten-Signatur (improved metabolic signature, i-Metabolic-Signatur) bestand aus 12 Analyten plus das Carbohydrate Antigen 19-9 (CA 19-9). Die minimalistische Metaboliten-Signatur

(minimalistic metabolic signature, m-Metabolic-Signatur) bestand aus 4 Analyten plus CA 19-9. Primärer Endpunkt der Studie war der Ausschluss eines duktalen Adenokarzinoms des Pankreas mit einer Spezifität von 85% und der höchstmöglichen diagnostischen Genauigkeit. Alle statistischen Analysen erfolgten nach dem Per-Protocol-Prinzip. Die Studie ist im Deutschen Register Klinischer Studien registriert (DRKS00010866).
Erkenntnisse: Zwischen dem 9. September 2016 und dem 8. April 2022 wurden 1370 Patient*innen, bei denen im CT weiter diagnostisch abklärungsbedürftige Pankreasläsionen gefunden wurden, gescreent. Von diesen wurden 1129 (489 mit duktalem Adenokarzinom des Pankreas, 640 Kontrollen) in die primäre Analyse eingeschlossen (medianes Alter: 67 Jahre [Interquartilenabstand: 58–75]; 556 weiblich [49%]; 572 männlich [51%]). Die Kontrollgruppe umfasste Personen mit hohem Risiko, die eine akute Pankreatitis (11 von 1129 Teilnehmer*innen [1%]), chronische Pankreatitis (113 [10%]), intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie (232 [21%]), andere zystische Läsionen als intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie (271 [24%]) oder Metastasen von Tumoren außerhalb des Pankreas (13 [1%]) aufwiesen. Mit der i-Metabolic-Signatur wurde das duktale Adenokarzinom des Pankreas mit einer Fläche unter der Kurve (AUC) von 0,846 (95% Konfidenzintervall [CI]: 0,842–0,849), einer Spezifität von 90,4% (89,8–91,1), einer Sensitivität von 67,5% (66,9–68,0) und einer balancierten Genauigkeit von 80,5% (80,2–80,8) erkannt, im Vergleich zu CA 19-9 alleine (AUC: 0,799 [0,797–0,802]; p < 0,0001; Spezifität: 79,1% [78,7–79,4]; Sensitivität: 81,8% [81,5–82,0]; balancierte Genauigkeit: 80,6% [80,4–80,9]). Mit der m-Metabolic-Signatur wurde das duktale Adenokarzinom des Pankreas mit einer AUC von 0,846 (95% CI: 0,842–0,849; p < 0,0001 vs. nur CA 19-9), einer Spezifität von 93,6% (93,1–94,0), einer Sensitivität von 59,9% (59,3–60,4) und einer Genauigkeit von 79,0% (78,8–79,2) erkannt. In einer Population von 242 Personen mit neu aufgetretenem Diabetes (drei Fälle von inzidentem duktalem Adenokarzinom des Pankreas) konnten Patient*innen mit bzw. ohne duktalem Adenokarzinom des Pankreas anhand der m-Metabolic-Signatur (ohne CA 19-9) signifikant unterschieden werden (p = 0,038). AUC, Spezifität und Sensitivität blieben nach einem Random-Bootstrapping-Verfahren in Bezug auf eine Prävalenz des duktalen Adenokarzinoms des Pankreas zwischen 1% und 20% konstant.

Interpretation: In einer prospektiven Real-World-Kohorte waren zwei Metaboliten-Signaturen im Plasma signifikant besser in der Lage, ein duktales Adenokarzinom des Pankreas auszuschließen, als die alleinige Verwendung von CA 19-9. Diese Erkenntnisse könnten bei Patient*innen mit einem jährlichen Risiko für ein duktales Adenokarzinom des Pankreas von 1% ein Instrument für die Überwachung bieten, um unnötige invasive Maßnahmen zu reduzieren und resezierbare Tumoren früher zu erkennen.

J. Mayerle, Department of Medicine II, LMU University Hospital, LMU Munich, Munich, Germany,
e-mail: julia.mayerle@med.uni-muenchen.de

DOI: 10.1016/S2468-1253(25)00056-1

INTERNATIONAL SYMPOSIA 2026

February 5–6, 2026
NEXT GEN LIVER IMMUNOLOGY: BRIDGING BASIC SCIENCE AND CLINICAL PRACTICE
Symposium | Freiburg (Germany)

April 24–25, 2026
GASTROINTESTINAL INFLAMMATION AND NEOPLASIA
Symposium 243 | Warsaw (Poland)

July 3–4, 2026
XXVIII INTERNATIONAL BILE ACID MEETING: BILE ACIDS IN HEALTH AND DISEASE 2026
Symposium 244 | Vienna (Austria)

October 29, 2026
INFECTIOUS DISEASES IN THE GI TRACT
International Workshop | Brussels (Belgium)

October 30–31, 2026
CURRENT DISEASE MANAGEMENT OF IBD – BETWEEN GUIDELINES AND ART OF TREATMENT
Symposium 245 | Brussels (Belgium)

Together we know more. Together we do more.
Falk Foundation e.V. | Leinenweberstr. 5 | 79108 Freiburg i. Br. | Germany | www.falkfoundation.org

LEBER UND GALLENWEGE

Virushepatitis

Lancet Gastroenterol Hepatol. 2025;10(10):904-914

Estimating the annual number of hepatitis C virus infections through vertical transmission at country, regional, and global levels: A data synthesis study

Trickey A, Artenie A, Feld JJ, Vickerman P

Schätzung der jährlichen Zahl der Hepatitis-C-Virusinfektionen durch vertikale Übertragung auf nationaler, regionaler und globaler Ebene: eine Datensynthese-Studie

Hintergrund: Die Krankheitslast durch das Hepatitis-C-Virus (HCV) bei Frauen im gebärfähigen Alter ist weltweit noch immer hoch. Studien haben ergeben, dass schätzungsweise 7–12% der Kinder von Frauen mit HCV-Infektion ebenfalls infiziert werden, wobei etwa 2/3 der Kinder ihre HCV-Infektion bis zum Alter von 5 Jahren überwinden. Die Studie hatte zum Ziel, die jährliche Zahl der vertikal übertragenen HCV-Infektionen und die Anzahl der Kinder im Alter von 5 Jahren, bei denen die Infektion fortbesteht, auf nationaler bzw. territorialer, regionaler und globaler Ebene zu schätzen.
Methoden: In dieser Datensynthese-Studie wurden Schätzungen zur vertikalen HCV-Übertragung vorgenommen, indem Daten aus verschiedenen Quellen kombiniert wurden: Daten der Vereinten Nationen über die Anzahl der Frauen, altersspezifische Fertilitätsraten, Mortalitätsraten bei Kindern im Alter von 0–5 Jahren sowie die HIV-Prävalenz bei Frauen im Alter von 15–49 Jahren; modellierte Daten zur HCV-Prävalenz bei Frauen im Alter von 15–49 Jahren; Daten aus einer Metaanalyse zur Koinfektionsprävalenz von HCV und HIV; zudem aktuelle Schätzungen der Wahrscheinlichkeit einer vertikalen HCV-Übertragung und einer anschließenden Clearance bis zum Alter von 5 Jahren. Die jährliche Zahl der mit HCV geborenen Kinder wurde geschätzt, indem die Zahl der Frauen mit HCV in 5-Jahres-Altersgruppen mit altersgruppenspezifischen Geburtenraten multipliziert wurde – jeweils getrennt nach HIV-Status – und anschließend mit den HIV-Status-spezifischen Wahrscheinlichkeiten der vertikalen HCV-Übertragung multipliziert wurde. Die Anzahl der mit HCV geborenen Kinder wurde mit der Wahrscheinlichkeit einer spontanen HCV-Clearance bis zum Alter von 5 Jahren multipliziert, wobei die Mortalität berücksichtigt wurde. Alle Schätzungen wurden 1000-mal aus ihren Unsicherheitsintervallen (UI) entnommen, um 95% UI zu erhalten.
Erkenntnisse: Die geschätzte jährliche Gesamtzahl der HCV-Neuinfektionen durch vertikale Übertragung betrug 73.862 (95% UI: 69.808–78.279). Südasien (21.245 [18.095–24.847]), Westafrika (16.482 [14.873–18.283]) und Ostafrika (8182 [7479–9085]) waren die Regionen mit den meisten Infektionen. Pakistan (16.350 [13.325–19.844]) und Nigeria (8483 [6944–10.184]) wiesen die größte Krankheitslast auf und waren zusammen für etwa ein Drittel der Neuinfektionen verantwortlich. Schätzungen zufolge würden 23.120 (20.596–25.813) dieser Kinder im Alter von 5 Jahren noch leben und weiterhin mit HCV infiziert sein.

Interpretation: Gezielte Screening-Maßnahmen, bei denen Schwangere einem HCV-Test unterzogen und bei Bedarf behandelt werden, könnten eine beträchtliche Anzahl neuer HCV-Infektionen verhindern; dazu sind jedoch Daten über die Sicherheit von HCV-Behandlungen bei Schwangeren erforderlich.

A. Trickey, Population Health Sciences, University of Bristol, Bristol, UK, e-mail: adam.trickey@bristol.ac.uk

DOI: 10.1016/s2468-1253(25)00189-x ■

Gastroenterology. 2025;169(1):136-149

The impact of hepatitis B surface antigen reduction via small interfering RNA treatment on natural and vaccine (BRII-179)-induced hepatitis B virus-specific humoral and cellular immune responses

Ji Y, Le Bert N, Lai-Hung Wong G, Douglas MW, Lee A, Zhu C, Wang B, Lv J, Li D, Tan Y, Ma H, Chen J, Chen X, Zhu Q, Yuen MF, Bertoletti A

Auswirkungen einer Reduktion des Hepatitis-B-Oberflächenantigens durch Behandlung mit Small Interfering RNA auf die natürliche und die durch den Impfstoff BRII-179 induzierte Hepatitis-B-Virus-spezifische humorale und zelluläre Immunantwort

Hintergrund und Ziele: Die Auswirkung der Reduktion des Hepatitis-B-Oberflächenantigens (HBsAg) durch Behandlungen mit Small interfering RNA (siRNA) auf die Hepatitis-B-Virus(HBV)-spezifische Immunität bei chronischer Hepatitis B (CHB) ist beim Menschen noch nicht adäquat untersucht worden. Bei dieser Phase-IIa-Studie erhielten Patient*innen mit CHB alle 4 Wochen insgesamt 9 Dosen Elebsiran (BRII-835), eine HBV-spezifische siRNA – entweder allein (n = 10) oder in Kombination mit einem auf virusähnlichen Partikeln basierenden therapeutischen Impfstoff (BRII-179), der Pre-S1-, Pre-S2- und S-Antigene enthielt und zusammen mit (n = 39) oder ohne (n = 41) Interferon alfa verabreicht wurde.
Methoden: Die Autor*innen analysierten 72 Wochen lang virologische, klinische und immunologische Parameter, einschließlich HBsAg, Alanin-Aminotransferase, Hepatitis-B-Oberflächenantikörper (Anti-HBs), die neutralisierende Aktivität repräsentativer Seren sowie die Häufigkeit und Zytokin-Sekretionsfähigkeit von Pre-S1-, Pre-S2- und S-spezifischen T-Zellen, sowohl direkt ex vivo als auch nach Expansion in vitro.
Ergebnisse: Die Kombinationstherapie mit Elebsiran und BRII-179 wurde gut vertragen. Obwohl keine anhaltende HBsAg-Seroclearance oder nennenswerte Mittelwertdifferenz in der HBsAg-Reduktion auf Gruppenebene beobachtet wurde, zeigte sich eine deutliche

Heterogenität des immunologischen Ansprechens in den Gruppen. Die allein durch siRNA vermittelte HBsAg-Reduktion war mit einer minimalen Erholung der HBV-spezifischen Immunantwort assoziiert. Im Gegensatz dazu induzierte die Kombination von Elebsiran mit BRII-179 eine signifikante Veränderung der Immunantwort. Diese war durch die Produktion von Anti-HBs-Antikörpern und eine Zunahme von Interleukin-2-produzierenden T-Helferzellen nachweisbar, die nur für Pre-S1/Pre-S2-Antigene spezifisch sind. Bedeutsam ist, dass die Konzentration der Anti-HBs-Antikörper bei ~ 40% der Teilnehmer*innen mindestens 32 Wochen nach der kombinierten Behandlung bei ≥ 100 IE/l blieb. Darüber hinaus war die Neutralisationsfähigkeit der Anti-HBs-positiven Seren mit einer HBsAg-Reduktion verbunden.

Schlussfolgerung: Die siRNA-induzierte HBsAg-Reduktion kann zur Persistenz und Wirksamkeit des humoralen Arms der HBV-spezifischen adaptiven Immunität bei CHB-Patient*innen beitragen, wenn diese den therapeutischen Impfstoff BRII-179 erhalten.

A. Bertoletti, Programme in Emerging Infectious Diseases, Duke-NUS Medical School, Singapore, Singapore, e-mail: antonio@duke-nus.edu.sg

oder

Q. Zhu, Brii Biosciences Inc, Durham, NC, USA, e-mail: qing.zhu@briibio.com

DOI: 10.1053/j.gastro.2025.02.016

Lancet. 2025;405(10491):1769-1780

Treatment options to support the elimination of hepatitis C: An open-label, factorial, randomised controlled non-inferiority trial

Cooke GS, Hung LM, Flower B, McCabe L, Hang VTK, Thu VT, Thuan DT, Dung NT, Phuong LT, Khoa DB, An NTC, Thach PN, Huong VTT, Bich DT, Tuyen NK, Ansari MA, Le Ngoc C, Quang VM, Phuong NTN, Thao LT, Tran NB, Kestelyn E, Kingsley C, Van Doorn R, Rahman M, Pett SL, Thwaites GE, Barnes E, Day JN, Chau NVV, Walker AS

Behandlungsoptionen zur schnelleren Eliminierung der Hepatitis C: eine offene, faktorielle, randomisierte, kontrollierte Nichtunterlegenheitsstudie

Hintergrund: Die WHO empfiehlt, Hepatitis-C-Infektionen mit 1 von 3 antiviralen Kombinationen 8–12 Wochen lang zu behandeln. Bisher gibt es keine randomisierten Studien zum Vergleich dieser Behandlungsschemata. Hohe Heilungsraten könnten auch mit kürzerer Therapiedauer erreicht werden. Diese Studie hatte zum Ziel, Sofosbuvir-Daclatasvir mit Sofosbuvir-Velpatasvir zu vergleichen und potenzielle neuartige Behandlungsstrategien zu bewerten.
Methoden: Eine mehrarmige, offene, randomisierte, kontrollierte Nichtunterlegenheitsstudie wurde in 2 öffentlichen Krankenhäusern in Vietnam durchgeführt. Für die Teilnahme kamen Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit chronischer Hepatitis-C-Infektion und leichter bis mittelschwerer Leberfibrose infrage. Die Rekrutierung erfolgte stratifiziert nach Zentrum und Virusgenotyp (1–5 vs. 6) mit zufälliger Zuteilung 1:1 zu einer oralen Fixdosiskombination von Sofosbuvir 400 mg plus Daclatasvir 60 mg (Sofosbuvir-Daclatasvir) oder Sofosbuvir 400 mg plus Velpatasvir 100 mg (Sofosbuvir-Velpatasvir). Die Teilnehmer*innen wurden gleichzeitig faktoriell randomisiert 1 von 4 Behandlungsstrategien zugewiesen: 12 Wochen Standardtherapie (standard of care, SOC); 4-wöchige Therapie mit je 1 subkutanen Injektion von pegyliertem Interferon alfa-2a pro Woche; Induktions- und Erhaltungstherapie mit einer 2-wöchigen Standardtherapie, gefolgt von einer 10-wöchigen Therapie an 5 Tagen pro Woche; und eine Response-gesteuerte Therapie (response-guided therapy, RGT) über 4, 8 oder 12 Wochen, die anhand der Viruslast an Tag 7 bestimmt wurde. Der primäre Endpunkt war ein anhaltendes virologisches Ansprechen (sustained virological response, SVR) 12 Wochen nach Abschluss der Behandlung und wurde bei allen auswertbaren Teilnehmer*innen unabhängig von der tatsächlich erhaltenen Behandlung analysiert. Es galt eine Nichtunterlegenheitsgrenze von 5% für den Vergleich der Präparate und eine Nichtunterlegenheitsgrenze von 10% für die Vergleiche der Behandlungsstrategien. Die Sicherheit wurde bei allen randomisierten Teilnehmer*innen untersucht.
Erkenntnisse: Zwischen dem 19. Juni 2020 und dem 10. Mai 2023 wurden 624 Teilnehmer*innen randomisiert (470 [75%] davon waren männlich und 154 [25%] weiblich). 296 (47%) hatten den Genotyp 6 und 328 (53%) die Genotypen 1–5. Der primäre Endpunkt konnte bei 609 (98%) Teilnehmer*innen ermittelt werden. Zu einem SVR kam es bei 294 (97%) von 302 Teilnehmer*innen in der Sofosbuvir-Daclatasvir-Gruppe und bei 292 (95%) von 307 Teilnehmer*innen in der Sofosbuvir-Velpatasvir-Gruppe (Risikodifferenz 2,2%, 90% Glaubwürdigkeitsintervall [credible interval, CrI]: -0,2–4,8, innerhalb der 5%igen Nichtunterlegenheitsgrenze; 93% Wahrscheinlichkeit, dass Sofosbuvir-Daclatasvir der Kombination Sofosbuvir-Velpatasvir überlegen ist). Ein SVR zeigte sich bei 148 (99%) von 150 Teilnehmer*innen in der SOC-Gruppe, bei 143 (94%) von 152 in der Gruppe mit 4-wöchiger antiviraler Behandlung plus Interferon (-4,5%, 90% CrI: -8,3 bis -1,3), bei 151 (99%) von 152 in der Gruppe mit Induktions- und Erhaltungstherapie (0,6%, -1,1–2,7) und bei 144 (93%) von 155 in der RGT-Gruppe (-5,7%, -9,6 bis -2,3); alle Risikodifferenzen lagen innerhalb der 10%igen Nichtunterlegenheitsgrenze. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse waren selten (bei 11 [4%] von 313 Teilnehmer*innen in der Sofosbuvir-Velpatasvir-Gruppe vs. 6 [2%] von 311 in der Sofosbuvir-Daclatasvir-Gruppe; Risikodifferenz -1,6% [95% CrI: -4,2–0,8]), wobei es keine Nachweise für Unterschiede zwischen den Schemata oder Strategien gab. Allerdings waren Nebenwirkungen in der Gruppe unter 4-wöchiger antiviraler Therapie plus Interferon im Vergleich zu den anderen Behandlungsstrategien sehr häufig (Risikodifferenz vs. SOC-Gruppe: 66,8% [59,2–74,0]; p < 0,0001).

Interpretation: Sofosbuvir-Daclatasvir war Sofosbuvir-Velpatasvir nicht unterlegen. Bei neuartigen Strategien zeigte sich eine hohe Wirksamkeit, was dazu beitragen könnte, Behandlungsansätze für schwerer erreichbare Bevölkerungsgruppen zu entwickeln.

G.S. Cooke, Department of Infectious Disease, Imperial College London, London, UK, e-mail: g.cooke@imperial.ac.uk

DOI: 10.1016/s0140-6736(25)00097-2

Immunvermittelte Lebererkrankungen

Gut. 2025;74(9):1486-1499

Characteristic immune cell interactions in livers of children with acute hepatitis revealed by spatial single-cell analysis identify a possible postacute sequel of COVID-19

Röttele F, Zollner A, Mogler C, Yuksel M, Arikan C, Karl V, Aberle JH, Aberle SW, Kogler H, Vécsei A, Vodopiutz J, Salié H, Gräser A, Krimmel L, Martin P, Lurz E, Maier FI, Woelfle L, Nobre S, Goncalves I, Kern L, Schwemmle M, Boettler T, Hofmann M, Hasselblatt P, Thimme R, Tilg H, Müller T, Vogel GF, Bengsch B

Charakteristische Immunzell-Interaktionen in der Leber von Kindern mit akuter Hepatitis, nachgewiesen durch räumliche Einzelzell-analyse, weisen auf eine mögliche postakute Folgeerkrankung von COVID-19 hin

Hintergrund: Im Jahr 2022 wurden vermehrte Fälle von akuter Hepatitis unbekannter Genese (AHUO) bei Kindern beobachtet, welche bei einigen Kindern eine Lebertransplantation erforderlich machten. Für Kohorten in UK und den USA wurde ein Zusammenhang mit Infektionen mit dem Adeno-assoziierten Virus 2 und einer durch CD4⁺-T-Zellen vermittelten Pathologie beschrieben, was jedoch nicht alle Fälle erklärt.
Zielsetzung: Bestimmung der intrahepatischen Immunzell-Interaktionen in der entzündeten Leber und Beurteilung einer möglichen Beteiligung einer SARS-CoV-2-Infektion.
Studiendesign: Patient*innen, die zwischen Februar 2022 und Dezember 2022 eine akute Non-A-E-Hepatitis (10/12 AHUO, 2/12 subakut) hatten und bei denen eine Leberbiopsie erfolgte, wurden in eine europäische Patientenkohorte aufgenommen. An den Leberbiopsien wurden hepatologische, virologische, histopathologische und hochmultiplexe räumliche und Einzelzellanalysen durchgeführt.
Ergebnisse: PCR-Tests auf Adenoviren und SARS-CoV-2 waren bei den Patient*innen negativ. In 3 Fällen war die Adenovirus-Serologie positiv, und bei 10 von 12 Patient*innen gab es serologische Nachweise einer SARS-CoV-2-Infektion in der Anamnese. Die bildgebende Massenzytometrie zeigte eine signifikante intrahepatische Immuninfiltration mit einer Anreicherung von CD8⁺-T-Zellen. Die höchste CD8-Infiltration und damit einhergehende periphere Immunaktivierung wurde bei den Patient*innen mit der schwersten Hepatitis-Erkrankung beobachtet. Die CD8⁺-T-Zell-Infiltration stand im Zusammenhang mit histomorphologisch nachweisbarer Interface-Hepatitis und Brückennekrose. Die Analyse der zellulären Nachbarschaften ergab krankheitsassoziierte mikroanatomische Interaktionen zwischen Populationen von CX3CR1⁺-exprimierenden endothelialen und myeloischen Zellen, die mit Effektor-CD8⁺-T-Zellen interagierten, was auf eine Trias pathogener Zellen hindeutet. Bemerkenswert ist, dass in 11 von 12 Proben durch verschiedene Nachweismethoden in den Bereichen mit signifikanter Pathologie intrahepatisch SARS-CoV-2-Antigene in ACE2-exprimierenden Zellen nachgewiesen wurden. 10 von 12 Patient*innen erhielten eine Kortikosteroidtherapie; es waren keine Lebertransplantationen erforderlich.

Schlussfolgerungen: Bei Kindern mit Non-A-E-Hepatitis (AHUO) wurde eine mögliche Manifestation einer immunvermittelten postakuten Folgeerkrankung von COVID-19 identifiziert, die mit einem charakteristischen Immuninfiltrat assoziiert ist. Bei pädiatrischer AHUO sollte eine Testung auf COVID-19 in Betracht gezogen werden.

B. Bengsch, Clinic for Internal Medicine II, Freiburg University Medical Center, Freiburg, Germany, e-mail: bertram.bengsch@uniklinik-freiburg.de

oder

G.F. Vogel, Department of Paediatrics I, Medical University of Innsbruck, Innsbruck, Austria, e-mail: georg.vogel@i-med.ac.at

DOI: 10.1136/gutjnl-2024-333880 ■

Hepatology. 2025;81(6):1660-1670

Efficacy and safety of infliximab in patients with autoimmune hepatitis

Efe C, Lytvyak E, Eşkazan T, Liberal R, Androutsakos T, Turan Gökçe D, Terziroli Beretta-Piccoli B, Janik M, Bernsmeier C, Arvaniti P, Milkiewicz P, Batibay E, Yüksekyayla O, Ergenç I, Arikan Ç, Stättermayer AF, Barutçu S, Cengiz M, Gül Ö, Heurgue A, Heneghan MA, Verma S, Purnak T, Törüner M, Akdogan Kayhan M, Hatemi I, Zachou K, Macedo G, Drenth JPH, Björnsson E, Montano-Loza AJ, Wahlin S, Higuera-de la Tijera F

Wirksamkeit und Sicherheit von Infliximab bei Patient*innen mit Autoimmunhepatitis

Hintergrund und Ziele: Bei Autoimmunhepatitis (AIH) kommt nur eine begrenzte Anzahl von Arzneimitteln als Standardtherapie oder als alternative Behandlungsmöglichkeit zur Anwendung. Für Patient*innen, die auf diese Therapien nicht ansprechen, gibt es keine konkreten Empfehlungen. In dieser Studie wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Infliximab bei Patient*innen mit AIH analysiert.
Ansatz und Ergebnisse: Es handelte sich um eine retrospektive Studie bei 42 Patient*innen mit AIH, die in 21 Leberzentren in 12 Ländern mit Infliximab behandelt wurden. Die Patient*innen wurden nach dem Grund für die Infliximab-Therapie in Gruppen eingeteilt. Die Patient*innen in Gruppe 1 (n = 20) hatten auf eine Standard-, Zweitlinien- (Mycophenolatmofetil und 6-Mercaptopurin) oder Drittlinien-Therapie (Tacrolimus oder Cyclosporin) nicht angesprochen. In Gruppe 2 (n = 22) wurde Infliximab zur Behandlung begleitender extrahepatischer Autoimmunerkrankungen verabreicht. Die Patient*innen erhielten im Median 17 (Bereich: 3–104) Infliximab-Infusionen. Ein vollständiges biochemisches Ansprechen (Vollremission) wurde während der Infliximab-Therapie bei 33 Patient*innen (78%) erreicht oder aufrechterhalten. In Gruppe 1 führte Infliximab bei 11 von 20 Patient*innen (55%) zu einer Vollremission. In Gruppe 2 konnte die Remission bei 16 Patient*innen, die vor der Behandlung mit Infliximab eine Vollremission erreicht hatten, aufrechterhalten werden, und bei den übrigen 6 Patient*innen mit aktiver AIH (5 unter Stan-

dard- und 1 unter Zweit- und Drittlinientherapie) kam es nach der Infliximab-Therapie zu einer Vollremission. Infliximab führte bei 75% (6/8) der Non-Responder auf die Zweitlinientherapie und bei 46% (6/13) der Patient*innen, die auf die Drittlinientherapie nicht ansprachen, zu einer Vollremission. Insgesamt erreichten 65% (17/26) der Patient*innen mit aktiver AIH unter Infliximab eine Vollremission. Infliximab wurde bei 3 Patient*innen in der Gruppe 1 abgesetzt. Bei einem Patienten kam es zu einer schweren allergischen Reaktion, und 2 Patientinnen entwickelten Autoantikörper gegen Infliximab.

Schlussfolgerung: Die Studie lässt darauf schließen, dass Infliximab eine wirksame und sichere Rescue-Therapie bei Autoimmunhepatitis sein kann.

C. Efe, Department of Gastroenterology, Harran University Hospital, Osmanbey Yerleşkesi, Haliliye/Şanlıurfa, Turkey, e-mail: scumaliefe@gmail.com

DOI: 10.1097/hep.0000000000001089

Steatotische Lebererkrankungen inkl. MASLD

Hepatology. 2025;82(1):127-139

Viral antibody response predicts morbidity and mortality in alcohol-associated hepatitis

Hsu CL, Wang L, Maestri E, Jacob AR, Do WL, Mayo S, Bosques-Padilla F, Verna EC, Abraldes JG, Brown RS, Jr., Vargas V, Altamirano J, Caballería J, Shawcross DL, Louvet A, Lucey MR, Mathurin P, Garcia-Tsao G, Stärkel P, Bataller R, Wang XW, Schnabl B; AlcHepNet Investigators

Antivirale Antikörperantwort ist Prädiktor für Morbidität und Mortalität bei Alkohol-assoziierter Hepatitis

Hintergrund und Ziele: Die Alkohol-assoziierte Hepatitis (AAH) ist auch bei Alkoholabstinenz mit sehr hoher Mortalität assoziiert: Bis zu 40% der Patient*innen versterben innerhalb von 6 Monaten nach Diagnosestellung. Patient*innen mit AAH sind besonders anfällig für Infektionen, und diese können zu Multiorgan-Dysfunktion führen und die Prognose verschlechtern.
Ansatz und Ergebnisse: Bei 36 gesunden Kontrollen, 48 Patient*innen mit Alkoholkonsumstörung und 224 Patient*innen mit AAH aus 2 multizentrischen Beobachtungsstudien wurden umfassende serologische Profile zurückliegender viraler und bakterieller Infektionen erstellt. Hierzu erfolgte ein systematisches Scanning auf virale und bakterielle Epitope mithilfe von VirScan, einer Technologie, die mittels Phagen-Display-Immunpräzipitation und Sequenzierung diejenigen Peptide nachweist, die von Antikörpern im Patientenserum erkannt werden. Dies soll eine umfassende Analyse antiviraler und antibakterieller Antikörper und die Identifikation von serologischen Biomarkern zur Outcome-Prognose bei den Patient*innen ermöglichen. Die serologischen Profile der 3 Populationen zeigten signifikante Unterschiede. Bei Patient*innen mit Alkoholkonsumstörung war die Anzahl der Antikörper-Epitope im Serum während Abstinenz höher als während aktiven Alkoholkonsums. Im Serum von Patient*innen mit AAH wurde eine verminderte Zahl und Diversität viraler und bakterieller Antikörper-Targets nachgewiesen, und zwar insbesondere bei Patient*innen mit höherem Child-Pugh-Score. Bei Patient*innen mit AAH war ein vermindertes antivirales – jedoch nicht antibakterielles – Antikörper-Repertoire im Serum mit Dekompensation und Mortalität assoziiert. Die virale Epitop-Signatur im Serum ermöglichte die Vorhersage der 90-Tage-Mortalität bei AAH.

Schlussfolgerungen: Alkoholabstinenz ist mit einer signifikanten Zunahme der antiviralen und antibakteriellen Antikörperantworten im Serum assoziiert. Ein vermindertes antivirales Antikörper-Repertoire im Serum ist bei Patient*innen mit Alkohol-assoziierter Hepatitis ein Prädiktor für eine Dekompensation der Lebererkrankung und für Mortalität.

B. Schnabl, Department of Medicine, University of California San Diego, La Jolla, CA, USA, e-mail: beschnabl@health.ucsd.edu

DOI: 10.1097/hep.0000000000001046

EXPERTENMEINUNG

Prof. Dr. Tobias Böttler

Verlust der antimikrobiellen Antikörperdiversität durch Alkoholabusus – reversibel, solange die Leber noch mitmacht

Fortgeschrittene Lebererkrankungen sind mit einer eingeschränkten Immunkompetenz und zahlreichen Infektionskomplikationen assoziiert. Die Arbeit von Hsu et al. macht deutlich, dass Alkoholabusus jedoch bereits vor der Entwicklung einer schweren Lebererkrankung das Immunrepertoire nachhaltig beeinträchtigt. Mithilfe einer immunologisch-serologischen Hochdurchsatzanalyse zeigen die Autor*innen, dass sowohl schädlicher Alkoholkonsum als auch die Alkohol-assoziierte Lebererkrankung mit einer verminderten Diversität pathogen-spezifischer Antikörperantworten einhergehen. Während Alkoholabstinenz bei Personen ohne Lebererkrankung eine deutliche Erholung der Antikörperdiversität bewirkte, blieb dieser Effekt bei fortgeschrittener Lebererkrankung aus. Besonders bemerkenswert ist, dass die Vielfalt antiviraler Antikörper ein unabhängiger Prädiktor für Mortalität und hepatische Dekompensation war, während sich ein entsprechender Zusammenhang für antibakterielle Antikörper nicht zeigte.
Die Studie verdeutlicht eindrucksvoll, dass Alkoholabusus und die daraus resultierende Lebererkrankung zwei additive und teilweise voneinander unabhängige Determinanten einer humoralen Immunschwäche darstellen. Dies ist insbesondere im Hinblick auf die Reversibilität der Immundysregulation von Bedeutung, die im Kontext einer fortgeschrittenen Lebererkrankung offenbar nicht mehr gegeben ist. Diese Beobachtung überrascht nicht, zeigt sich doch im Rahmen einer Zirrhose häufig ein systemisches Immundysregulationssyndrom („cirrhosis-associated immune dysfunction“, CAID), das unter anderem mit einer funktionellen Immunschwäche, erhöhter Infektanfälligkeit und einem redu-

zierten Ansprechen auf Schutzimpfungen einhergeht. Paradoxerweise finden sich bei fortgeschrittenen Lebererkrankungen häufig erhöhte Serumspiegel von Immunglobulinen (v. a. IgG und IgA), deren Antigenspezifität weitgehend unklar bleibt. Diskutiert werden einerseits eine unspezifische Immunaktivierung mit Reaktivierung von Antikörper-produzierenden Gedächtniszellen, andererseits eine durch portale Hypertension bedingte systemische Exposition gegenüber intestinalen Antigenen, die in der Peripherie *de novo* Immunantworten gegen irrelevante Zielstrukturen induzieren. Die Beobachtung, dass die antimikrobielle Antikörperdiversität mit zunehmender Lebererkrankung jedoch eher abnimmt, lässt sich besser in den zweiten Erklärungsansatz einordnen. Da in der vorliegenden Studie primär Patient*innen mit Alkohol-assoziierter Steatohepatitis untersucht wurden, bleibt allerdings unklar, inwieweit die Kohorte tatsächlich auch Fälle mit fortgeschrittener portaler Hypertension umfasst – ein Aspekt, der für die immunologische Interpretation von besonderem Interesse gewesen wäre.
Ein weiterer zentraler Befund der Arbeit ist die selektive Assoziation einer verminderten antiviralen, nicht jedoch antibakteriellen Antikörperdiversität mit Mortalität und hepatischer Dekompensation. Klinisch sind sowohl bakterielle als auch virale Infektionen bekannte Auslöser von Dekompensationsereignissen, doch werden virale Infektionen – etwa Herpesvirusreaktivierungen, Influenza, respiratorische Viren oder Hepatitis-E-Virus-Infektionen – bislang nur selten systematisch erfasst. Die vorliegenden Daten regen daher an, künftig stärker zwischen viralen und bakteriellen Dekompensationstriggern zu differenzieren – insbesondere im Hinblick auf Impfstrategien und mögliche antivirale Prophylaxen bei Hochrisikopatient*innen mit Alkohol-assoziierter Lebererkrankung. ■

N Engl J Med. 2025;392(21):2089-2099

Phase 3 trial of semaglutide in metabolic dysfunction-associated steatohepatitis

Sanyal AJ, Newsome PN, Kliers I, Østergaard LH, Long MT, Kjær MS, Cali AMG, Bugianesi E, Rinella ME, Roden M, Ratziu V; ESSENCE Study Group

Phase-III-Studie mit Semaglutid bei metabolische Dysfunktion-assoziierter Steatohepatitis

Hintergrund: Semaglutid, ein Glucagon-like-Peptid-1-Rezeptoragonist, ist ein Kandidat zur Behandlung der metabolische Dysfunktion-assoziierten Steatohepatitis (MASH).
Methoden: In dieser laufenden multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie wurden 1197 Patient*innen mit bioptisch bestätigter MASH und Fibrosestadium 2 oder 3 im Verhältnis 2:1 einer 240-wöchigen Behandlung mit einmal wöchentlich subkutan verabreichtem Semaglutid in einer Dosis von 2,4 mg oder Placebo zugewiesen. In dieser Arbeit werden die Ergebnisse einer geplanten Zwischenanalyse berichtet, die in Woche 72 mit den ersten 800 Patient*innen durchgeführt wurde (Teil 1). Die primären Endpunkte von Teil 1 waren die Resolution der Steatohepatitis ohne Verschlechterung der Leberfibrose und der Rückgang der Leberfibrose ohne Verschlechterung der Steatohepatitis.

Ergebnisse: Zu einer Resolution der Steatohepatitis ohne Verschlechterung der Fibrose kam es bei 62,9% der 534 Patient*innen in der Semaglutid-Gruppe und bei 34,3% der 266 Patient*innen in der Placebo-Gruppe (geschätzte Differenz: 28,7 Prozentpunkte; 95% Konfidenzintervall [CI]: 21,1–36,2; p < 0,001). Zu einem Rückgang der Leberfibrose ohne Verschlechterung der Steatohepatitis kam es bei 36,8% der Patient*innen in der Semaglutid-Gruppe und bei 22,4% in der Placebo-Gruppe (geschätzte Differenz: 14,4 Prozentpunkte; 95% CI: 7,5–21,3; p < 0,001). Die Ergebnisse zu den 3 sekundären Endpunkten, die als Ausgleich für Mehrfachtests in den Prüfplan aufgenommen wurden, waren wie folgt: Eine Kombination aus Resolution der Steatohepatitis und Rückgang der Leberfibrose wurde bei 32,7% der Patient*innen in der Semaglutid-Gruppe und bei 16,1% derjenigen in der Placebo-Gruppe festgestellt (geschätzte Differenz: 16,5 Prozentpunkte; 95% CI: 10,2–22,8; p < 0,001). Das Körpergewicht veränderte sich im Mittel um -10,5% unter Semaglutid und um -2,0% unter Placebo (geschätzte Differenz: -8,5 Prozentpunkte; 95% CI: -9,6 bis -7,4; p < 0,001). Die mittleren Veränderungen der Scores für körperliche Schmerzen der beiden Gruppen unterschieden sich nicht signifikant. Gastrointestinale unerwünschte Ereignisse waren in der Semaglutid-Gruppe häufiger.

Schlussfolgerung: Bei Patient*innen mit MASH und moderater oder fortgeschrittener Leberfibrose verbesserte Semaglutid in einer einmal wöchentlich verabreichten Dosis von 2,4 mg die leberhistologischen Werte.

A.J. Sanyal, Stravitz-Sanyal Institute for Liver Disease and Metabolic Health, Virginia Commonwealth University School of Medicine, Richmond, VA, USA, e-mail: arun.sanyal@vcuhealth.org

DOI: 10.1056/nejmoa2413258 ■

Lancet. 2025;406(10504):719-730

Safety and efficacy of once-weekly efruxifermin versus placebo in metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (HARMONY): 96-week results from a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial

Noureddin M, Frias JP, Neff GW, Lucas KJ, Behling C, Bedossa P, Dubourg J, Chan D, Burch M, Fong E, de Temple B, Minerva M, Barrett K, Shringarpure R, Tillman EJ, Rolph T, Cheng A, Yale K

Sicherheit und Wirksamkeit von Efruxifermin einmal wöchentlich im Vergleich zu Placebo bei metabolische Dysfunktion-assoziierter Steatohepatitis (HARMONY): 96-Wochen-Ergebnisse einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-IIb-Studie

Hintergrund: Efruxifermin ist ein bivalentes Analogon des Fibroblasten Wachstumsfaktors 21, das für die Behandlung der metabolische Dysfunktion-assoziierten Steatohepatitis (MASH) entwickelt wird. Ziel dieser Studie war die prospektive Beurteilung der Sicherheit

und Wirksamkeit der Verabreichung von Efruxifermin über 96 Wochen bei Personen mit MASH und mittelschwerer (Stadium 2; F2) oder schwerer (Stadium 3; F3) Fibrose.
Methoden: Bei HARMONY handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-IIa-Studie, die in 41 universitären und kommunalen Versorgungszentren in den USA durchgeführt wurde. Erwachsene (im Alter von 18–75 Jahren) mit bioptisch gesicherter MASH (definiert als Score für die Aktivität der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung [Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Activity Score, NAS] von 4 oder höher und einem Score von 1 oder höher für Steatose, Ballonierung und lobuläre Entzündung) mit Fibrose im histologischen Stadium F2 oder F3 wurden über ein interaktives Antwortsystem nach dem Zufallsprinzip (1:1:1) einer einmal wöchentlichen subkutanen Verabreichung von Efruxifermin (28 mg oder 50 mg) oder Placebo zugeteilt. Die Teilnehmer*innen, Prüfärztinnen und -ärzte, Patholog*innen, Mitarbeitenden der Klinik und der Sponsor waren hinsichtlich der Gruppenzuordnung verblindet. Der primäre Endpunkt war eine Verbesserung der Leberfibrose (Rückgang ≥ 1 Stadium) ohne Verschlechterung der MASH zu Woche 24, worüber bereits berichtet wurde. Endpunkte zum Behandlungsende in Woche 96 waren unter anderem eine abschließende Bewertung des primären Endpunkts sowie die Resolution der MASH ohne Verschlechterung der Fibrose.
Erkenntnisse: Zwischen dem 22. März 2021 und dem 7. Februar 2022 wurden 128 Teilnehmer*innen randomisiert, davon erhielten 126 mindestens 1 Dosis Efruxifermin oder Placebo und wurden in die modifizierte Intention-to-Treat-Analyse einbezogen. 79 (62%) der Teilnehmenden waren weiblich und 49 (38%) männlich. Der Anteil der Teilnehmer*innen in der Population für die modifizierte Intention-to-Treat-Analyse mit einer Verbesserung der Fibrose um ≥ 1 Stadium ohne Verschlechterung der MASH in Woche 96 betrug 8 von 43 (19%) in der Placebo-Gruppe, 12 von 40 (30%) in der 28-mg-Gruppe (Differenz versus Placebo: 12 Prozentpunkte [95% Konfidenzintervall {CI}: -6–31]; p = 0,19) und 21 von 43 (49%) in der 50-mg-Gruppe (Differenz: 31 Prozentpunkte [12–49]; p = 0,0030). Von 88 Teilnehmer*innen mit Biopsien in Woche 96 wurde eine Verbesserung der Fibrose um ≥ 1 Stadium ohne Verschlechterung der MASH bei 8 von 34 Personen (24%) in der Placebo-Gruppe, 12 von 26 (46%) in der 28-mg-Gruppe (Differenz versus Placebo: 22 Prozentpunkte [95% CI: -1–45]; p = 0,070) und 21 von 28 (75%) in der 50-mg-Gruppe (Differenz: 52 Prozentpunkte, [31–73]; p < 0,0001) beobachtet. 38 von 40 Teilnehmer*innen (95%) in der 28-mg-Gruppe, 43 von 43 (100%) in der 50-mg-Gruppe und 42 von 43 (98%) in der Placebo-Gruppe berichteten über ein unerwünschtes Ereignis. Leichte bis mittelschwere gastrointestinale unerwünschte Ereignisse traten unter Efruxifermin häufiger auf als unter Placebo. In keiner der Gruppen gab es Berichte über arzneimittelbedingte Leberschäden oder Todesfälle.

Interpretation: Efruxifermin bewirkte nach 96 Wochen eine stärkere Verbesserung der Fibrose als Placebo, was eine weitergehende Untersuchung in Phase-III-Studien rechtfertigt.

M. Noureddin, Houston Research Institute, Houston, TX, USA, e-mail: noureddinmd@houstonresearchinstitute.com

DOI: 10.1016/s0140-6736(25)01073-6

N Engl J Med. 2025;392(24):2413-2424

Efruxifermin in compensated liver cirrhosis caused by MASH

Noureddin M, Rinella ME, Chalasani NP, Neff GW, Lucas KJ, Rodriguez ME, Rudraraju M, Patil R, Behling C, Burch M, Chan DC, Tillman EJ, Zari A, de Temple B, Shringarpure R, Jain M, Rolph T, Cheng A, Yale K

Efruxifermin bei kompensierter, durch MASH verursachter Leberzirrhose

Hintergrund: In Phase-II-Studien bei Patient*innen mit Fibrose im Stadium 2 oder 3 infolge einer metabolische Dysfunktion-assoziierten Steatohepatitis (MASH) reduzierte Efruxifermin, ein bivalentes Analogon des Fibroblastenwachstumsfaktors 21 (FGF21), die Fibrose und bewirkte eine Rückbildung der MASH. Es gibt Bedarf an Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Efruxifermin bei Patient*innen mit kompensierter Zirrhose (Fibrosestadium 4) aufgrund einer MASH.
Methoden: In dieser randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie der Phase IIb wurden Patient*innen mit MASH, bei denen eine bioptisch bestätigte kompensierte Zirrhose (Fibrosestadium 4) vorlag, einer Behandlung mit subkutan verabreichtem Efruxifermin (in einer Dosis von 28 mg oder 50 mg einmal wöchentlich) oder Placebo zugeteilt. Der primäre Endpunkt war eine Verringerung der Fibrose um mindestens 1 Stadium ohne Verschlechterung der MASH in Woche 36. Zu den sekundären Endpunkten gehörte dasselbe Kriterium in Woche 96.
Ergebnisse: Insgesamt wurden 181 Patient*innen randomisiert und erhielten mindestens 1 Dosis Efruxifermin oder Placebo. Bei 154 dieser Patient*innen wurde nach 36 Wochen und bei 134 Patient*innen nach 96 Wochen eine Leberbiopsie durchgeführt. Nach 36 Wochen kam es bei 8 von 61 Patient*innen (13%) in der Placebo-Gruppe, bei 10 von 57 Patient*innen (18%) in der Gruppe mit 28 mg Efruxifermin (Differenz zu Placebo nach Ausgleich von Stratifizierungsfaktoren: 3 Prozentpunkte; 95% Konfidenzintervall [CI]: -11–17; p = 0,62), und bei 12 von 63 Patient*innen (19%) in der Gruppe mit 50 mg Efruxifermin (Differenz zu Placebo: 4 Prozentpunkte; 95% CI: -10–18; p = 0,52) zum Rückgang der Fibrose ohne Verschlechterung der MASH. Nach 96 Wochen kam es bei 7 von 61 Patient*innen (11%) in der Placebo-Gruppe, bei 12 von 57 Patient*innen (21%) in der Gruppe mit 28 mg Efruxifermin (Differenz zu Placebo: 10 Prozentpunkte; 95% Konfidenzintervall [CI]: -4–24), und bei 18 von 63 Patient*innen (29%) in der Gruppe mit 50 mg Efruxifermin (Differenz zu Placebo: 16 Prozentpunkte; 95% CI: 2–30) zum Rückgang der Fibrose ohne Verschlechterung der MASH. Gastrointestinale unerwünschte Ereignisse traten unter Efruxifermin häufiger auf und waren leicht oder mittelschwer ausgeprägt.

Schlussfolgerung: Bei Patient*innen mit kompensierter Zirrhose infolge einer metabolische Dysfunktion-assoziierten Steatohepatitis führte Efruxifermin nach 36 Wochen zu keiner signifikanten Verringerung der Fibrose.

M. Noureddin, Houston Methodist Hospital, Department of Medicine, Sherrie and Alan Conover Center for Liver Disease and Transplantation, Houston, TX, USA, or Houston Research Institute, Houston, TX, USA, e-mail: noureddinmd@houstonresearchinstitute.com

DOI: 10.1056/nejmoa2502242

J Hepatol. 2025;83(1):21-30

Modeling the health and economic impact of pharmacologic therapies for MASLD in the United States

Wallace C, Gamkrelidze I, Estes C, Razavi H, Sanyal AJ

Modellierung der gesundheitlichen und ökonomischen Auswirkungen von Arzneimitteltherapien für MASLD in den Vereinigten Staaten von Amerika

Hintergrund und Ziele: Die metabolische Dysfunktion-assoziierte steatotische Lebererkrankung (MASLD) ist eine häufige Krankheit, die zu chronischer Lebererkrankung führt, wodurch erhebliche Kosten für das Gesundheitssystem entstehen. Diese Arbeit sollte die Auswirkungen einer hypothetischen Arzneimitteltherapie, mit der die Progression der Fibrose bei MASLD aufgehalten wird, auf die Krankheitslast und die ökonomische Belastung modellieren.
Methoden: Bei dem amerikanischen Krankheitslast-Modell für MASLD handelt es sich um ein Markov-Modell, das die Krankheitsprogression und die Auswirkungen von Diagnose und Behandlung prognostiziert. Die Diagnosekosten für alle Patient*innen und die direkten Kosten für Patient*innen mit MASLD-assoziierter Lebererkrankung flossen ebenfalls ein. Die Krankheitslast bei MASLD und die ökonomischen Auswirkungen wurden für 5 Szenarien modelliert: 1 Fall ohne Behandlung und 4 Interventionen, in die die Auswirkung der allmählichen Stärkung des Bewusstseins für die Erkrankung, der Vorsorgeuntersuchungen und Diagnosestellung sowie der Behandlung mit antisteatotischen Arzneimitteln und einem zukünftigen, hypothetischen Arzneimittel, das die Progression der Fibrose aufhält, einflossen.
Ergebnisse: Die Behandlung mit einem Arzneimittel, das nur die Steatose rückgängig macht, hatte einen minimalen (< 1–2%) Effekt auf kumulierte Fälle chronischer Lebererkrankungen und vermiedene Krankheitskosten. Die Szenarien, in denen ein hypothetisches Arzneimittel die Progression der Fibrose aufhält, führten zur Verringerung der Fälle von dekompensierter Zirrhose (11–39%), hepatozellulärem Karzinom (10–34%) und leberbedingten Todesfällen (8–31%), einer Verringerung der kumulierten verlorenen Lebensjahre durch gesundheitliche Einschränkungen und Tod (disability-adjusted life-years, DALYs) von 9–31% und einer Vermeidung inkrementeller Krankheitskosten in Höhe von 40,5–99,1 Mrd. USD.

Schlussfolgerung: Eine verbesserte Diagnosestellung und Behandlung für die MASLD-Population mit mittelschwerer bis fortgeschrittener Fibrose verhindert fortgeschrittene Lebererkrankungen und Todesfälle und führt zur Verringerung der damit zusammenhängenden direkten Krankheitskosten. Neben einer Erweiterung des Bewusstseins für die Erkrankung, der Vorsorgeuntersuchungen und der Diagnosestellung ist die Einführung von Arzneimitteltherapien, die die Progression der Fibrose aufhalten, notwendig, um einen gesundheitlichen und ökonomischen Nutzen für die MASLD-Population zu erzielen.

H. Razavi, Center for Disease Analysis Foundation, Lafayette, CO, USA, e-mail: hrazavi@cdafound.org

DOI: 10.1016/j.jhep.2025.01.009

Lancet. 2025;406(10505):821-831

Antisense oligonucleotide DGAT-2 inhibitor, ION224, for metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (ION224-CS2): Results of a 51-week, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial

Loomba R, Morgan E, Yousefi K, Li D, Geary R, Bhanot S, Alkhouri N; ION224-CS2 Investigators

DGAT-2 Antisense-Oligonukleotid Inhibitor ION224 zur Behandlung der metabolische Dysfunktion-assoziierten Steatohepatitis (ION224-CS2): Ergebnisse einer 51-wöchigen, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-II-Studie

Hintergrund: ION224, ein auf die Leber gerichtetes Antisense-Oligonukleotid, welches Diacylglycerol-O-Acyltransferase 2 (DGAT2) hemmt, unterdrückt die De-novo-Lipogenese, einen wichtigen Stoffwechselweg, der mit Lipotoxizität und der zugrunde liegenden Entzündung, Leberzellschädigung und Fibrose bei der metabolische Dysfunktion-assoziierten Steatohepatitis (MASH) verbunden ist. Ziel dieser Studie war die prospektive Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von ION224 bei Patient*innen mit MASH und Fibrose.
Methoden: ION224-CS2 war eine adaptive, zweiteilige, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-II-Studie, die an 43 klinischen Zentren in den USA und Puerto Rico bei Patient*innen im Alter von 18–75 Jahren mit bioptisch bestätigter MASH und Fibrose (Stadien F1, F2 und F3) und einer Lebersteatose ≥ 10% durchgeführt wurde. In Teil 1 wurden die Teilnehmer*innen randomisiert (1:1:1) einer einmal monatlich verabreichten subkutanen Injektion von ION224 60 mg, 90 mg, 120 mg oder Placebo zugeteilt. In Teil 2 wurden die Teilnehmer*innen nach einer vorab definierten Zwischenanalyse zur Sicherheit und Wirksamkeit (Lebersteatose) randomisiert (2:1) einer Behandlung mit ION224 90 mg, 120 mg oder Placebo zugeteilt. Der primäre Endpunkt war ein Rückgang des Scores für die Aktivität der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Activity Score, NAS) um ≥ 2 Punkte, mit einer um ≥ 1 Punkt verbesserten Ballonierung von Hepatozyten oder lobulären Entzündung und ohne Verschlechterung der Fibrose in Woche 51. Die Primäranalyse erfolgte in einem vordefinierten Per-Protocol-Set, das Patient*innen umfasste, die mindestens 10 von 13 Dosen des Studienmedikaments erhalten hatten, ohne 3 aufeinanderfolgende Dosen auszulassen, und bei denen die letzte Leberbiopsie am Ende der Behandlung durchgeführt wurde.
Erkenntnisse: Zwischen dem 8. Juni 2021 und dem 27. Dezember 2022 wurden 160 Teilnehmer*innen randomisiert entweder mit ION224 60 mg (n = 23), 90 mg (n = 45) oder 120 mg (n = 46) oder mit Placebo (n = 46) behandelt, und 123 davon wurden in das Per-Protocol-Set aufgenommen. Den primären Endpunkt erreichten 18 (46%) von 39 Teilnehmer*innen in der 90-mg-Gruppe (vorhergesagtes Risiko = 46,2% [95% CI: 30,5–61,8]; Risikodifferenz = 27,4% [95% CI: 6,7–48,1], p = 0,0094) und 20 (59%) von 34 in der 120-mg-Gruppe (58,8% [42,3–75,4]; 40,1% [18,7–61,4], p = 0,0002), gegenüber 6 (19%) von 32 Teilnehmer*innen in der Placebo-Gruppe

(vorhergesagtes Risiko = 18,7% [95% CI: 5,2–32,3]). ION224 war sicher und gut verträglich. Unerwünschte Ereignisse wurden bei 107 (94%) der mit ION224 Behandelten und bei 41 (89%) der 46 mit Placebo Behandelten beschrieben. Es traten keine Todesfälle und keine Therapie-assoziierten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf.

Interpretation: Diese Studie liefert den ersten klinischen Beweis dafür, dass die Antisense-vermittelte Hemmung von Diacylglycerol-O-Acyltransferase 2 (DGAT2) mit ION224 eine sichere und wirksame Strategie zur Behandlung von metabolische Dysfunktion-assoziierter Steatohepatitis sein könnte. Da die beobachteten histologischen Verbesserungen unabhängig von Veränderungen des Körpergewichts auftraten, kann darauf geschlossen werden, dass eine Kombination mit anderen Therapien wie GLP-1-basierten Behandlungen möglich ist.

R. Loomba, MASLD 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: 10.1016/s0140-6736(25)00979-1

Lancet Gastroenterol Hepatol. 2025;10(8):734-745

Efimosfermin alfa (BOS-580), a long-acting FGF21 analogue, in participants with phenotypic metabolic dysfunction-associated steatohepatitis: A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a trial

Loomba R, Kowdley KV, Rodriguez J, Kim NJ, Alvarez AM, Morrow L, Jeglinski B, Clawson A, Chowdhury S, Bain G, Odrljin T

Efimosfermin alfa (BOS-580), ein lang wirksames FGF21-Analogon, bei phänotypischer metabolische Dysfunktion-assoziierter Steatohepatitis: eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-IIa-Studie

Hintergrund: Metabolische Dysfunktion-assoziierte Steatohepatitis (MASH) ist eine fortschreitende Erkrankung, die durch Steatose, Entzündung und Leberfibrose gekennzeichnet ist. Efimosfermin alfa (Efimosfermin, ehemals BOS-580) ist eine lang wirksame, gentechnisch veränderte Variante von FGF21, die speziell für eine verlängerte Halbwertszeit konzipiert wurde. Das Ziel der Studie war, die Sicherheit und Verträglichkeit mehrerer Efimosfermin-Dosierungen und Dosisschemata im Vergleich zu Placebo zu bewerten und explorative Biomarker für die Wirksamkeit bei Teilnehmer*innen mit phänotypischer MASH zu untersuchen.
Methoden: Diese multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-IIa-Studie wurde in 12 Zentren in den USA durchgeführt. Für die Studie kamen Personen mit phänotypischer MASH im Alter von 18–75 Jahren und einem BMI von 30–45 kg/m² infrage. Diese wurden anhand eines zentralisierten interaktiven Randomisierungssystems ohne Stratifizierungsfaktoren nach dem Zufallsprinzip 1 von 5 Dosierungskohorten zugewiesen: Efimosfermin 75 mg einmal alle 4 Wochen, 75 mg einmal alle 2 Wochen, 150 mg einmal alle 4 Wochen, 150 mg einmal alle 2 Wochen oder 300 mg einmal alle 4 Wochen während eines Behandlungszeitraums von 12 Wochen. Die Zuweisung erfolgte im Verhältnis 1:1:1:1 zu allen Kohorten außer zu der für Efimosfermin 150 mg einmal alle 4 Wochen – diese Kohorte wurde erst nach Abschluss der Zuweisung zu den anderen Kohorten gebildet. Innerhalb jeder Kohorte wurden die Teilnehmer*innen in festen Blöcken zu je 5 Personen im Verhältnis 4:1 randomisiert einer subkutanen Injektion von Efimosfermin oder Placebo zugewiesen. Prüfärztinnen und -ärzte sowie Teilnehmer*innen waren hinsichtlich der Kohortenzuweisung und Therapiezuteilung verblindet. Der primäre Endpunkt, nämlich Sicherheit und Verträglichkeit, wurde während des gesamten 12-wöchigen Behandlungszeitraums und beim Follow-up 4 Wochen nach der letzten Dosis im vollständigen Analyse-Set (definiert als eingeschlossene Teilnehmer*innen, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten hatten) bewertet. Teil A (über den hier berichtet wird) dieser Phase-II-Studie ist abgeschlossen, während die anderen Teile der Phase-II-Studie noch laufen.
Erkenntnisse: Zwischen dem 27. August 2021 und dem 22. Juli 2022 wurden 360 Personen gescreent, von denen 102 in Frage kamen. Sie wurden nach dem Zufallsprinzip entweder Placebo (n = 37) oder Efimosfermin 75 mg alle 4 Wochen (n = 8), 75 mg alle 2 Wochen (n = 14), 150 mg alle 4 Wochen (n = 15), 150 mg alle 2 Wochen (n = 15) oder 300 mg alle 4 Wochen (n = 13) über einen Zeitraum von insgesamt 12 Wochen zugewiesen. 45 (44%) der 102 Teilnehmer*innen waren weiblich und 57 (56%) männlich, das Durchschnittsalter lag bei 53 Jahren (Standardabweichung [SD]: 11) und der mittlere BMI betrug 36,5 kg/m² (SD: 4,1). Von 65 Teilnehmer*innen unter Efimosfermin-Therapie traten bei 43 (66%) therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse (TAUE) auf: bei 4 (50%) von 8 Teilnehmer*innen, die alle 4 Wochen 75 mg erhielten, bei 10 (71%) von 14, die 75 mg alle 2 Wochen erhielten, bei 6 (40%) von 15, die 150 mg alle 4 Wochen erhielten, bei 12 (80%) von 15, die 150 mg alle 2 Wochen erhielten, und bei 11 (85%) von 13, die 300 mg alle 4 Wochen erhielten. TAUE wurden bei 18 (49%) der 37 Teilnehmer*innen unter Placebo erfasst. Die TAUE waren in der Regel leicht bis mittelschwer und klangen spontan ab. Die häufigsten TAUE waren gastrointestinaler Natur und wurden von 9 (24%) der 37 Teilnehmer*innen in der Placebo-Gruppe und 26 (40%) der 65 in der Efimosfermin-Gruppe berichtet: bei 2 (25%) von 8 Teilnehmer*innen, die 75 mg alle 4 Wochen erhielten, 8 (57%) von 14, die 75 mg alle 2 Wochen erhielten, 2 (13%) von 15, die 150 mg alle 4 Wochen erhielten, 8 (53%) von 15, die 150 mg alle 2 Wochen erhielten, und 6 (46%) von 13, die 300 mg alle 4 Wochen erhielten. Die häufigsten gastrointestinalen Ereignisse waren Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö. Es gab keine therapieassoziierten Todesfälle. In Woche 12 war bei 47 (89%) der 53 Teilnehmer*innen unter Efimosfermin (und für die Daten vorlagen) die hepatische Fettfraktion um mindestens 30% reduziert: bei 5 (63%) von 8 Teilnehmer*innen, die 75 mg alle 4 Wochen erhielten, 11 (92%) von 12, die 75 mg alle 2 Wochen erhielten, 9 (90%) von 10, die 150 mg alle 4 Wochen erhielten, 11 (92%) von 12, die 150 mg alle 2 Wochen erhielten, und alle 11 (100%), die 300 mg alle 4 Wochen erhielten, verglichen mit 2 (7%) von 30 Teilnehmer*innen unter Placebo.

Interpretation: Bei Teilnehmer*innen mit phänotypischer MASH wies Efimosfermin ein günstiges Sicherheitsprofil auf und zeigte Verbesserungen bei Indikatoren der Lebersteatose. Diese Ergebnisse dienen als Grundlage für künftige Studien mit Efimosfermin bei diesem wichtigen Krankheitsbild.

R. Loomba, MASLD 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: 10.1016/s2468-1253(25)00067-6

Klinische Hepatologie/ Epidemiologie

J Hepatol. 2025;83(3):662-669

Rat hepatitis E virus as an aetiological agent of acute hepatitis of unknown origin

Caballero-Gómez J, Casares-Jiménez M, Gallo-Marín M, Pereira-Pardo S, Beato-Benítez A, Poyato A, Guerra R, Avellón A, Schilling-Loeffler K, Freyre-Carrillo C, García-Bocanegra I, Jiménez-Martín D, Corona-Mata D, Viciana I, Fajardo T, Muñoz-Chimeno M, Quevedo M, Ríos-Muñoz L, Pérez AB, Cano-Terriza D, Macías J, Fuentes A, Johne R, Rivero-Juarez A, Rivero A; GEHEP-014 Study Group

Das Ratten-Hepatitis-E-Virus als ätiologischer Erreger akuter Hepatitiden unbekannter Genese

Hintergrund und Ziele: Das Ratten-Hepatitis-E-Virus (ratHEV) ist eine weltweit neu aufkommende Ursache für akute Hepatitiden. Die begrenzte Anzahl von ratHEV-Fällen könnte damit zusammenhängen, dass es keine geeignete molekulardiagnostische Methode gibt. Daher sind die klinischen Auswirkungen und die Verbreitung von ratHEV als Ursache für akute Hepatitiden nach wie vor ungeklärt.
Methoden: Die Studie wurde in 4 Phasen durchgeführt. I) Identifizierung: Mittels Literaturrecherche wurden molekulare Testverfahren identifiziert. II) Testung: Die Methoden wurden an einer Nagetier-Testkohorte beurteilt, und es wurde der am besten geeignete molekulardiagnostische Algorithmus ermittelt. III) Ableitung: Der ermittelte Algorithmus wurde an einer größeren Nagetier-Kohorte getestet. IV) Klinische Validierung: Durch Anwendung des Algorithmus in einer Kohorte von Personen mit akuter Hepatitis unbekannter Genese wurden die Häufigkeit von ratHEV als ätiologischer Erreger einer akuten Hepatitis und seine klinischen Auswirkungen ermittelt.
Ergebnisse: Die beurteilten Testverfahren lieferten unterschiedliche Häufigkeiten von positiven Ergebnissen. Nach dem Vergleich aller verfügbaren molekularen Methoden wurde ein molekulardiagnostischer Algorithmus entwickelt. Dieser ergab, dass 17,5% der 103 Nagetiere in der Validierungskohorte mit ratHEV infiziert waren. In der klinischen Validierungskohorte wurden im Verlauf der 3-jährigen Studie bei 562 Patient*innen mit akuter Hepatitis unbekannter Genese 8 Fälle einer Infektion mit ratHEV identifiziert. Dies entspricht einer Häufigkeit von 1,4%. Eine betroffene Person (12,5%) hatte eine schwere akute Hepatitis. Vier Patient*innen (50,0%) mussten stationär behandelt werden; dabei kam es zu 1 Todesfall (12,5%). Die bei diesen Patient*innen nachgewiesenen Stämme waren phylogenetisch nahe verwandt mit denen, die bei Ratten in Spanien gefunden wurden.

Schlussfolgerungen: Diese Studie hat gezeigt, dass ratHEV eine neu aufkommende und unterdiagnostizierte Ursache für akute Hepatitiden ist. Die Ergebnisse liefern Belege dafür, dass ratHEV überwacht und in die Differenzialdiagnose der akuten Hepatitis einbezogen werden sollte.

A. Rivero-Juarez, Grupo de Virología Clínica y Zoonosis, Unidad de Enfermedades Infecciosas, Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC), Hospital Universitario Reina Sofía, Universidad de Córdoba, Córdoba, Spain, e-mail: arjvet@gmail.com

DOI: 10.1016/j.jhep.2025.02.027

Zirrhose und portale Hypertension

J Hepatol. 2025;83(1):81-91

Microbiota transplant for hepatic encephalopathy in cirrhosis: The THEMATIC trial

Bajaj JS, Fagan A, Gavis EA, Sterling RK, Gallagher ML, Lee H, Matherly SC, Siddiqui MS, Bartels A, Mousel T, Davis BC, Puri P, Fuchs M, Moutsoglou DM, Thacker LR, Sikaroodi M, Gillevet PM, Khoruts A

Mikrobiotatransfer gegen hepatische Enzephalopathie bei Zirrhose-Patient*innen: die THEMATIC-Studie

Hintergrund und Ziele: Die Prävention von Rezidiven der hepatischen Enzephalopathie (HE) bei Leberzirrhose, die mit einer veränderten Darm-Leber-Hirn-Achse assoziiert wird, stellt eine medizinische Versorgungslücke dar. Der Nutzen des fäkalen Mikrobiotatransfers (FMT) wurde in Phase-I-Studien nachgewiesen, aber es gibt nach wie vor Fragen zu Verabreichungsart und Dosierung.
Methoden: Es wurde eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Phase-II-Studie mit Kapsel- und Einlauf-FMT bei Patient*innen mit Zirrhose und HE unter Lactulose und Rifaximin durchgeführt. Die Teilnehmenden wurden randomisiert und 4 Gruppen zugeteilt (3 aktive Dosen / 2 aktive Dosen und 1 Placebo-Dosis / 1 aktive Dosis und 2 Placebo-Dosen / 3 Placebo-Dosen). Alle Patient*innen erhielten 2 Kapseln und 1 Einlauf (entweder Placebo oder FMT) und wurden 6 Monate lang nachbeobachtet. Der primäre Endpunkt waren FMT-assoziierte (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse ([serious] adverse events, [S]AEs) unter Verwendung einer Intention-to-Treat-Analyse. Sekundäre Endpunkte waren ein HE-Rezidiv, Krankenhausaufenthalte aller Ursachen, Todesfälle, das Anwachsen des Spendematerials und die Lebensqualität. Das FMT-Material stammte von veganen oder omnivoren Spender*innen.
Ergebnisse: In die Studie wurden 60 Patient*innen (15/Gruppe) mit ähnlichen Charakteristika zu Studienbeginn eingeschlossen. FMT war eine sichere Methode,

es wurden keine FMT-assoziierten SAEs/AEs gemeldet. Die Gesamtzahl der SAEs (p = 0,96) bzw. Todesfälle (p = 1,0) war vergleichbar. Zwischen den Gruppen gab es signifikante Unterschiede bei HE-Rezidiven (p = 0,035; Cramer's V = 0,39). Der Post-hoc-Auswertung zufolge betraf die höchste Rezidivrate die Nur-Placebo-Gruppe – im Vergleich zu allen FMT-Gruppen (40% vs. 9%; Odds-Ratio [OR] = 0,15; 95% CI: 0,04–0,64). Zwischen den FMT-Gruppen waren die HE-Rezidivraten ähnlich, unabhängig von Verabreichungsart, Dosis oder Spendertyp. Die Lebensqualität verbesserte sich in den FMT-Empfängergruppen. Das Anwachsen war am ausgeprägtesten bei Patient*innen mit einem hohen Lachnospiraceae-Wert vor der FMT und weniger ausgeprägt bei Patient*innen mit einem HE-Rezidiv.

Schlussfolgerungen: Der fäkale Mikrobiotatransfer (FMT) war bei Patient*innen mit Zirrhose und hepatischer Enzephalopathie (HE) unter Maximaltherapie sicher; es wurden keine FMT-assoziierten AEs gemeldet, unabhängig von Dosis, Verabreichungsart oder Spendertyp. Nach einer Post-hoc-Analyse war die HE-Rezidivrate in der Gruppe, die nur Placebo erhielt, am höchsten und stand im Zusammenhang mit einem niedrigeren Lachnospiraceae-Wert bei Studienbeginn und einem geringeren Anwachsen des Spendematerials.

J.S. Bajaj, Division of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, Virginia Commonwealth University and Richmond VA Medical Center, Richmond, VA, USA, e-mail: jasmohan.bajaj@vcuhealth.org

DOI: 10.1016/j.jhep.2024.12.047 ■

J Hepatol. 2025;83(3):682-691

Effect of albumin treatment duration on response rates and outcomes in patients with cirrhosis and acute kidney injury

Schleicher EM, Karbannek H, Weinmann-Menke J, Galle PR, Stallmach A, Gairing SJ, Zipprich A, Ripoll C, Labenz C

Einfluss der Albumintherapie-Dauer auf Ansprechrate und Therapieerfolg bei Zirrhose und akutem Nierenversagen

Hintergrund und Ziele: In Leitlinien wird bei Zirrhose und akutem Nierenversagen (acute kidney injury, AKI) eine 48-stündige Volumenexpansion mit Albumin empfohlen, um eine Hypovolämie zu korrigieren und eine prärenale AKI auszuschließen. In einer kürzlichen Aktualisierung der konsensbasierten ADQI-ICA-Leitlinien wurde empfohlen, diese Dauer auf 24 Stunden zu verkürzen, wobei man sich vor allem auf Expertenmeinungen stützte. Ziel dieser Studie war es, die Ansprechraten auf eine Albumintherapie nach 24 und 48 Stunden zu bewerten und die prognostische Bedeutung von 3 verschiedenen Definitionen für das Ansprechen auf eine Albumintherapie zu vergleichen und zu beurteilen.
Methoden: Es wurden die Daten von 127 prospektiv rekrutierten Zirrhose- und AKI-Patient*innen aus 2 deutschen Zentren analysiert. Dabei wurden 3 Definitionen für das Ansprechen nach 24 und 48 Stunden untersucht: (1) Absinken des Serumkreatinins (SCr) um > 0,3 mg/dl, (2) Absinken des SCr um > 25% und (3) Absinken des SCr in mindestens 1 AKI-Stadium. Der Nachbeobachtungszeitraum wurde bis zur Lebertransplantation, zum Tod oder zur Hämodialyse verlängert.
Ergebnisse: Insgesamt sprachen je nach Definition 30–54% der Patient*innen auf eine Albumintherapie an; die Ansprechraten waren in den verschiedenen AKI-Stadien ausgewogen. Bemerkenswerterweise hatte eine relevante Anzahl an Patient*innen, die nach 48 Stunden auf die Behandlung ansprachen, dies innerhalb der ersten 24 Stunden nicht getan. Die Raten für das zusätzliche Ansprechen auf Albumin während der zweiten 24 Stunden gemäß den Definitionen 1, 2 und 3 betrug 28%, 22% und 18%. Das Ansprechen gemäß Definition 3 war mit höheren Raten des Hämodialyse- und transplantationsfreien Überlebens assoziiert.

Schlussfolgerung: Bei einem erheblichen Teil der Patient*innen dauerte es 48 Stunden, bis sie auf die Albumintherapie ansprachen. Eine Verkürzung der Albumintherapie kann zu einer Überbehandlung mit Terlipressin führen.

C. Labenz, Department of Internal Medicine I, University Medical Center of the Johannes Gutenberg-University, Mainz, Germany, e-mail: christian.labenz@unimedizin-mainz.de

DOI: 10.1016/j.jhep.2025.03.008 ■

Lancet Gastroenterol Hepatol. 2025;10(8):726-733

Pre-emptive TIPS for gastric variceal bleeding in patients with cirrhosis (GAVAPROSEC): An open-label randomised clinical trial

Cervoni JP, Weil D, Desmarets M, Lannes A, D'Alteroche L, Bouzbib C, Larrue H, Lemaitre E, Faure S, Latournerie M, Jézéquel C, Billioud C, Carbonell N, Saliba F, Tanné F, Hiriart JB, Olivier-Hourmand I, Nguyen Khac E, Archambeaud I, Hilleret MN, Oberti F, Elkrief L, Meunier L, Gerster T, Rode A, Bardou-Jacquet E, Robic MA, Ozenne V, Sacleux SC, Reboux N, Chermak F, Calame P, Borentain P, Thevenot T, Di Martino V, Thabut D, Louvet A, Rudler M, Bureau C; Club Francophone pour l'Etude de l'Hypertension Portale, GAVAPROSEC study group

Präemptive TIPS-Anlage zur Vorbeugung von Magenvarizenblutungen bei Leberzirrhose (GAVAPROSEC): eine unverblindete randomisierte klinische Studie

Hintergrund: Für Zirrhose-Patient*innen wird zur Behandlung akuter Fundusvarizenblutungen und zur Vorbeugung von Nachblutungen die Obliteration von Varizen mittels Gewebekleber in Kombination mit nichtselektiven Betablockern (NSBB) empfohlen. In dieser Studie wurde die Wirksamkeit der vorbeugenden Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (pre-emptive TIPS, pTIPS) in dieser Situation untersucht.
Methoden: Die unverblindete randomisierte Studie wurde an 17 Tertiärzentren in Frankreich durchgeführt. Patient*innen mit Zirrhose und akuter Fundusvarizenblutung (unter Ausschluss von gastroösophagealen Varizen vom Typ 1), bei denen durch endoskopische

Gewebekleber-Injektion und vasoaktive Therapie eine initiale Hämostase erreicht wurde und die mindestens 12 Stunden lang stabil blieben, wurden randomisiert 2 Gruppen zugewiesen. Die eine Gruppe erhielt innerhalb von 72 Stunden einen beschichteten pTIPS, in der anderen Gruppe wurden die bedarfsweisen Sitzungen mit Gewebekleber-Obliterationen in Kombination mit NSBB fortgeführt. Die Randomisierung erfolgte zentralisiert, nach Zentren stratifiziert und in Viererblöcken (im Verhältnis 1:1). Der primäre Endpunkt war die Kombination aus Gesamtmortalität und klinisch relevanter Nachblutung innerhalb von 1 Jahr. Die Analysen wurden an der modifizierten Intention-to-Treat(mITT)-Population durchgeführt.

Erkenntnisse: Zwischen dem 3. Januar 2019 und dem 25. Februar 2023 wurden 292 Patient*innen gescreent; von diesen wurden 105 in die Studie eingeschlossen und randomisiert. Nach Ausschluss von 2 Patient*innen, die irrtümlich randomisiert wurden, und von 2 Patient*innen, die ihre Einwilligung zurückzogen, wurden 101 Patient*innen in die mITT-Population eingeschlossen (mittleres Alter: 58,2 Jahre [Standardabweichung {SD}: 9,7]; 81 männlich [80%]; 91 mit alkoholbedingter Leberzirrhose [90%]; mittlerer MELD-Score: 14,3 [SD: 5,0]). Von diesen 101 Patient*innen wurden 47 der pTIPS-Gruppe und 54 der Gewebekleber-Obliteration-plus-NSBB-Gruppe zugeteilt. Die 1-Jahres-Wahrscheinlichkeit, nicht zu versterben bzw. keine Nachblutung zu erleiden, betrug in der pTIPS-Gruppe 77% (95% Konfidenzintervall [CI]: 62–87), im Vergleich zu 37% (24–50) in der Gewebekleber-Obliteration-plus-NSBB-Gruppe (Hazard-Ratio = 0,25 [95% CI: 0,12–0,51]; p < 0,0001). In der Kontrollgruppe wurde bei 20 Patient*innen (37%) eine TIPS-Anlage als Rescue-Therapie erforderlich. Bei 8 Patient*innen (3 [6%] in der pTIPS-Gruppe und 5 [9%] in der Kontrollgruppe) wurde eine Gewebekleber-Migration gemeldet. In der pTIPS-Gruppe trat 1 Fall von kardialer Dekompensation auf. Die kumulierte 1-Jahres-Inzidenz der hepatischen Enzephalopathie war in beiden Gruppen ähnlich (35% [95% CI: 21–49] vs. 32% [19–45]).

Interpretation: Die vorbeugende Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (pTIPS) reduzierte bei Patient*innen mit Zirrhose und akuter Fundusvarizenblutung das Nachblutungs- bzw. Mortalitätsrisiko innerhalb des ersten Jahres signifikant und sollte als Erstlinientherapie in Betracht gezogen werden.

C. Bureau, Service d'Hépatologie, Hôpital Rangueil, CHU Toulouse, and Université de Toulouse, Toulouse, France, e-mail: bureau.c@chu-toulouse.fr

DOI: 10.1016/s2468-1253(25)00156-6 ■

EXPERTENMEINUNG

PD Dr. Michael Schultheiß

Pre-emptive TIPS: jetzt auch bei der Fundusvarizenblutung

In den letzten Jahren hat sich zunehmend die Erkenntnis durchgesetzt, dass bei der Leberzirrhose mit klinisch signifikanter portaler Hypertonie die Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS) bereits in früheren Stadien erfolgen sollte. Früher Meilenstein dieser Entwicklung war eine 2010 im *New England Journal of Medicine* publizierte Studie zum frühzeitigen Einsatz des TIPS nach Ösophagusvarizenblutung (DOI: 10.1056/NEJMoa0910102), die zusammen mit Folgestudien dazu geführt hat, dass der „early" oder „pre-emptive" TIPS innerhalb von 72 Stunden nach einer Ösophagusvarizenblutung bei Patient*innen mit fortgeschrittener Leberzirrhose (≥ Child-Pugh B) heute hepatologischer Standard ist.

Unter einem ähnlichen Studiendesign hat sich die französische GAVAPROSEC-Studiengruppe um Christophe Bureau nun der Magenfundusvarizenblutungen (GOV2- und IGV1-Varizen) angenommen. Eine solche Studie war überfällig: Die endoskopische Therapie von Magenvarizen gilt auch für erfahrene Gastroenterolog*innen als schwierig und herausfordernd, Rezidivblutungen sind häufig und über 40% der Patient*innen versterben im 1-Jahres-Verlauf. Die bisherige Leitlinienempfehlung für eine TIPS-Anlage in der Sekundärprophylaxe (also nach Versagen der konventionellen Therapie bestehend aus endoskopischer Gewebekleber-Injektion und nichtselektiven Betablockern [NSBB]) wurde deshalb für einen früheren Einsatz des TIPS hinterfragt.

Die Studie ist aus meiner Sicht exzellent konzipiert: Trotz der vergleichsweise eher seltenen Magenvarizenblutung konnten in einem gut 4-jährigen Zeitraum 292 Patient*innen in 17 französischen Zentren gescreent und letztlich 101 Patient*innen in die beiden Vergleichsgruppen randomisiert werden. 47 Patient*innen erhielten einen pre-emptive TIPS (pTIPS), 54 Patient*innen wurden mittels bedarfsweisen Sitzungen von Gewebekleber-Obliterationen und NSBB therapiert. Der Blick auf die Baseline-Daten zeigt, dass die eingeschlossenen Patient*innen mit einer Leberfunktion von Child-Pugh A–C zu 90% an einer alkoholbedingten Leberzirrhose litten. Komplikationen traten gehäuft bei der endoskopischen Therapie auf mit 13 Blutungsepisoden und 8 Fällen einer Migration des Gewebeklebers (einschließlich der initialen Behandlungen vor Randomisierung). Bei der Interpretation der Ergebnisse muss aber auf die Auswahl der NSBB hingewiesen werden: Statt des stärker PSG-senkenden Carvedilol erhielten deutlich mehr Patient*innen Propranolol (41 x Propranolol, 8 x Carvedilol, 1 x Nadolol). Obwohl das Gesamtüberleben keinen statistisch signifikanten Vorteil zeigte (1-Jahres-Überleben 84% in der pTIPS-Gruppe vs. 77%), sind doch bemerkenswerte Vorteile für die pTIPS-Gruppe zu verzeichnen: Die 1-Jahres-Nachblutungsraten lagen bei 3 von 47 versus 24 von 54 Fällen, die Gesamtmortalität bei 7 von 47 versus 11 von 54 Fällen. Der kombinierte primäre Endpunkt aus 1-Jahres-Mortalität und -Nachblutung zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil für die pTIPS-Kohorte (37% vs. 77%, p < 0,0001). Auffallend ist auch die Rate der Crossover-Fälle: 20 von 54 Patient*innen in der konventionellen Gruppe erhielten später einen TIPS aufgrund einer Nachblutung!

Zusammengefasst zeigt die Studie eindrücklich eine Reduktion von Nachblutungen bei Magenfundusvarizen durch einen pTIPS im Vergleich zur konventionellen Therapie. Allerdings berichtet die Studie über eine selektionierte Kohorte mit alkoholbedingten Leberzirrhotiker*innen, die in der Kontrollgruppe größtenteils mit Propranolol statt Carvedilol behandelt wurden. Deshalb sind weitere Folgestudien zu dieser Thematik dringend notwendig. ■

Hepatology. 2025;82(1):140-154

Hemodynamic effects of carvedilol plus simvastatin in cirrhosis with severe portal hypertension and suboptimal response to β-blockers: A double-blind, placebo-controlled, randomized trial

Alvarado-Tapias E, Brujats A, Puente A, Ardevol A, Rodriguez-Arias A, Fajardo J, Pavel O, Garcia-Guix M, Aracil C, Poca M, Cuyàs B, Cantó E, Montañés R, Garcia-Osuna A, Escorsell À, Torras X, Villanueva C

Hämodynamische Wirkungen von Carvedilol plus Simvastatin bei Leberzirrhose mit schwerer portaler Hypertonie und suboptimalem Ansprechen auf Betablocker: eine doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte Studie

Hintergrund und Ziele: Carvedilol ist ein nicht-selektiver Betablocker (NSBB) mit anti-α1-adrenerger Wirkung, der sich bei der Senkung des über den Lebervenendruckgradienten (hepatic venous pressure gradient, HVPG) beurteilten Pfortaderdrucks als wirksamer erwiesen hat als herkömmliche NSBB. Allerdings ist die Senkung des HVPG bei 35–45% der Patient*innen nach wie vor unzureichend. Statine bessern eine endotheliale Dysfunktion, verringern den hepatischen Gefäßwiderstand und haben pleiotrope Effekte. Es wurde untersucht, ob die zusätzliche Gabe von Simvastatin die Wirkung von Carvedilol auf den HVPG bei Leberzirrhose mit schwerer portaler Hypertonie und suboptimalem Ansprechen auf herkömmliche NSBB verbessert.
Methoden: Zur Primärprophylaxe überwiesene Patient*innen mit Leberzirrhose und Hochrisiko-Varizen wurden konsekutiv in die Studie eingeschlossen. Zu Beginn der Studie und erneut nach i.v. Propranolol wurde der HVPG gemessen. Patient*innen, die suboptimal ansprachen (HVPG-Senkung < 20%), wurden mit Carvedilol behandelt und randomisiert einer doppelblinden Verabreichung von Placebo oder Simvastatin zugewiesen. Es wurde das dauerhafte Ansprechen des HVPG nach 4–6 Wochen bestimmt, wobei die HVPG-Messungen nach einer Standard-Flüssigmahlzeit wiederholt wurden, um eine endotheliale Dysfunktion einzuschätzen. Vor jeder Messung wurden Plasmaproben gewonnen und auf Entzündungsparameter untersucht.
Ergebnisse: Von 184 geeigneten Patient*innen wurden 82 randomisiert entweder Carvedilol plus Simvastatin (n = 41) oder Carvedilol plus Placebo (n = 41) zugewiesen. Die Charakteristika zu Studienbeginn waren ähnlich. Der HVPG sank sowohl unter Carvedilol plus Simvastatin (von 18,6 ± 4 auf 15,7 ± 4 mmHg; p < 0,001) als auch unter Carvedilol plus Placebo (von 18,9 ± 3 auf 16,9 ± 3 mmHg; p < 0,001) signifikant. Stärker war die Senkung unter Carvedilol plus Simvastatin (2,97 ± 2,5 vs. 2,05 ± 1,6 mmHg, p = 0,031). Bei 37% versus 15% der Patient*innen sank der HVPG um ≥ 20% (OR = 3,37; 95% Konfidenzintervall: 1,15–9,85; p = 0,021). Nach der Testmahlzeit stieg der HVPG in beiden Gruppen an (p < 0,01), wobei dieser Anstieg unter Carvedilol plus Simvastatin abgeschwächt war (12 ± 8% vs. 23 ± 16%, p < 0,001). Die Spiegel von Zytokinen (Interleukin-6, Monocyte-Chemoattractant-Protein-1 und Malondialdehyd) nahmen unter Carvedilol plus Simvastatin signifikant stärker ab (p < 0,01). Die Inzidenz von unerwünschten Ereignissen war vergleichbar.
Schlussfolgerungen: Bei Patient*innen mit schwerer portaler Hypertonie (alle mit Hochrisiko-Varizen) und suboptimalem hämodynamischem Ansprechen auf herkömmliche NSBB können durch die Kombinationstherapie mit Carvedilol plus Simvastatin die unter einer Carvedilol-Monotherapie erzielte Senkung des Pfortaderdrucks signifikant verstärkt, eine endotheliale Dysfunktion gebessert und proinflammatorische Zytokine reduziert werden.

C. Villanueva, Department of Gastroenterology, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain, e-mail: cvillanueva@santpau.cat

DOI: 10.1097/hep.0000000000001148

Tumoren der Leber

J Hepatol. 2025;83(2):426-439

Contrast-enhanced ultrasound-based AI model for multi-classification of focal liver lesions

Ding W, Meng Y, Ma J, Pang C, Wu J, Tian J, Yu J, Liang P, Wang K

KI-Modell auf Basis von kontrastmittelverstärktem Ultraschall für die Mehrfachklassifikation fokaler Leberläsionen

Hintergrund und Ziele: Eine akkurate Mehrfachklassifikation ist die Grundlage einer angemessenen Behandlung fokaler Leberläsionen (FLL). Ultraschall ist die häufigste bildgebende Untersuchung, jedoch nicht sehr genau. Der kontrastmittelverstärkte Ultraschall (contrast-enhanced ultrasound, CEUS) ist leistungsfähiger, hängt aber stark von der Erfahrung der Anwender*innen ab. Daher war das Ziel des Autorenteams, ein CEUS-basiertes KI-Modell für die FLL-Mehrfachklassifikation zu entwickeln und dessen Leistung in multizentrischen klinischen Untersuchungen zu beurteilen.
Methoden: Zwischen Januar 2017 und Dezember 2023 wurden CEUS-Videos, immunhistochemische Biomarker und klinische Daten zu soliden FLL > 1 cm bei Erwachsenen aus 52 Zentren gesammelt, um das Modell zu erstellen und zu testen. Das Modell wurde darauf ausgelegt, FLL in 6 Typen zu unterteilen: hepatozelluläres Karzinom, hepatische Metastasen, intrahepatisches Cholangiokarzinom, hepatisches Hämangiom, hepatischer Abszess und andere. Zunächst wurde ein Trainingsdatensatz A, bestehend aus den Modulen Erkrankung, Biomarker und Klinik, sowie ein Validierungsdatensatz erstellt. Anschließend wurden die 3 Module zum Modell^{-DCB} in einem Trainingsdatensatz B zusammengefasst sowie ein interner Testdatensatz erstellt. Die Leistung des Modell^{-DCB} wurde mit der von CEUS- und von MRT-anwendenden Radiolog*innen in 3 externen Testdatensätzen verglichen.
Ergebnisse: Insgesamt wurden 3.725 FLL aus 52 Zentren in den Trainingsdatensatz A (n = 2.088), in den Validierungssatz (n = 592), in den Trainingsdatensatz B (n = 234), in den internen Testdatensatz (n = 110) und die externen Testdatensätze A (n = 113), B (n = 276) und C (n = 312) eingeteilt. In den externen Testdatensätzen A, B und C lag die Leistung (Genauigkeit von 0,85–0,86) des

Modell^{-DCB} deutlich über der Leistung wenig erfahrener CEUS-Radiolog*innen (0,59–0,73) und war vergleichbar mit der Leistung sehr erfahrener CEUS-Radiolog*innen (0,79–0,85) und sehr erfahrener MRT-Radiolog*innen (0,82–0,86). In mehreren Untergruppenanalysen zu demografischen Merkmalen, Tumormerkmalen und Ultraschallgeräten reichte die Genauigkeit des Modells von 0,79 bis 0,92.

Schlussfolgerungen: Das CEUS-basierte Modell^{-DCB} führt eine genaue Mehrfachklassifikation von FLL durch. Für ein breites Spektrum an Bevölkerungsgruppen ist es vielversprechend, insbesondere für diejenigen in abgelegenen Gebieten mit erschwertem Zugang zu MRT-Diagnostik.

K. Wang or J. Tian, CAS Key Laboratory of Molecular Imaging, Institute of Automation, Chinese Academy of Sciences, Beijing, China, e-mail: kun.wang@ia.ac.cn or e-mail: jie.tian@ia.ac.cn

oder

J. Yu or P. Liang, Department of Interventional Ultrasound, Chinese PLA General Hospital, Beijing, China, e-mail: jiemi301@163.com or e-mail: liangping301@hotmail.com

DOI: 10.1016/j.jhep.2025.01.011

J Hepatol. 2025;83(2):358-366

A phase 3 randomized study of first-line NUC-1031/cisplatin versus gemcitabine/cisplatin in advanced biliary tract cancer

Knox JJ, McNamara MG, Bazin IS, Oh DY, Zubkov O, Breder V, Bai LY, Christie A, Goyal L, Cosgrove DP, Springfeld C, Sjoquist KM, Park JO, Verdaguer H, Braconi C, Ross PJ, De Gramont A, Shroff RT, Zalcberg JR, Palmer DH, Smith JR, Oelmann E, Bruce T, Valle JW

Eine randomisierte Phase-III-Studie zu NUC-1031/Cisplatin versus Gemcitabin/Cisplatin als Erstlinienbehandlung bei fortgeschrittenem Gallengangskarzinom

Hintergrund und Ziele: Die Wirksamkeit von Gemcitabin plus Cisplatin als bisherige Erstlinienstandardtherapie für das fortgeschrittene Gallengangskarzinom (advanced biliary tract cancer, aBTC) ist relativ eingeschränkt. NUC-1031 ist eine Phosphoramidat-Modifikation von Gemcitabin. Nachfolgend werden die Abschlussanalysen der NuTide:121-Studie dargestellt, in welcher die Wirksamkeit von NUC-1031 plus Cisplatin mit der von Gemcitabin plus Cisplatin bei aBTC verglichen wurde.
Methoden: In dieser offenen, multizentrischen Studie wurden erwachsene Patient*innen mit zuvor unbehandeltem aBTC randomisiert (1:1) entweder NUC-1031 plus Cisplatin (n = 388) oder Gemcitabin plus Cisplatin (n = 385) an Tag 1 und 8 der 21-Tage-Zyklen bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zur Unverträglichkeit zugewiesen. Primäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben (overall survival, OS) und die objektive Ansprechrate (verblindete, unabhängige zentrale Bewertung). Geplant waren 3 Zwischenanalysen und 1 Abschlussanalyse.
Ergebnisse: Zu Studienbeginn waren die Charakteristika ausgewogen; medianes Alter: 65 Jahre; 53% männlich; Primärtumore: intrahepatisches Cholangiokarzinom (CCA; 54%), extrahepatisches CCA (21%), Gallenblasenkarzinom (21%) und Ampullenkarzinom (5%). Das Einschlussverfahren wurde bei Zwischenanalyse 1 gestoppt, da die Aussichtslosigkeitsgrenze für das Gesamtüberleben überschritten wurde. Zum Zeitpunkt des endgültigen Stopps der Datenerfassung lag das mediane Gesamtüberleben für NUC-1031/Cisplatin verglichen mit Gemcitabin/Cisplatin bei 9,2 Monaten (95% Konfidenzintervall [CI]: 8,3–10,4) bzw. 12,6 Monaten (95% CI: 11,0–15,1; HR = 1,79) und das mediane progressionsfreie Überleben bei 4,9 Monaten (95% CI: 4,4–6,0) bzw. 6,4 Monaten (95% CI: 6,1–7,4; HR = 1,45). Die objektive Ansprechrate war höher bei NUC-1031/Cisplatin (18,7% vs. 12,4%; OR = 1,59; p = 0,049). Das Nebenwirkungsprofil der Studienarme war vergleichbar, mit Ausnahme der hepatobiliären Erkrankungen (25% vs. 11%; höhere Inzidenz bei NUC-1031/Cisplatin) und der hämatologischen Ereignisse (48% vs. 65%; höhere Inzidenz bei Gemcitabin/Cisplatin). Unter NUC-1031/Cisplatin erfüllten mehr Patient*innen die Kriterien für ein mögliches arzneimittelinduziertes Leberversagen (27% vs. 7%) und Hy's Law (1,6% vs. 0,5%). Die Behandlungsexposition war bei NUC-1031/Cisplatin niedriger, wahrscheinlich aufgrund eines frühzeitigen Abbruchs der Behandlung wegen unerwünschter Ereignisse (30% vs. 18%).

Schlussfolgerungen: NuTide:121 wurde wegen Aussichtslosigkeit vorzeitig beendet. NUC-1031 plus Cisplatin setzte keinen neuen Standard in der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Gallengangskarzinoms.

J.J. Knox, Princess Margaret Cancer Centre, Toronto, ON, Canada, e-mail: jennifer.knox@uhn.ca

DOI: 10.1016/j.jhep.2025.01.040

Gut. 2025;74(10):1667-1679

Beneficial infections of the enterovirus genus in patients with liver cancer

Ma L, Hung MH, Rashidi Mehrabadi F, Wang L, Li Q, Forgues M, Wang KC, Budhu A, Candia J, Chaisaingmongkol J, Rabibhadana S, Pupacdi B, Ruchirawat M, Wang XW

Enterovirus-Infektionen mit Antitumor-Wirkung bei Leberkrebs

Hintergrund: Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) verursacht weltweit eine bedeutende onkologische Krankheitslast und zeigt eine steigende Inzidenz. Wegen der komplexen Ätiologien fehlt eine einheitliche Präventionsstrategie. Eine Exposition gegenüber Viren kann die Wirtsimmunität über Virusantigene mit spezifischer Reaktivität beeinflussen. Solche Virusantigene könnten eine Immunreaktion gegen eine hepatische Karzinogenese induzieren.
Zielsetzung: Das Ziel dieser Arbeit war, Unterschiede in der Virusexposition zwischen Patient*innen mit HCC und gesunden Personen zu beschreiben und Virusantigene zu identifizieren, die potenziell gegenüber einem HCC schützen.
Studiendesign: Mithilfe einer Phagen-Bibliothek wurden pan-virale serologische Antikörper-Profile bei 2647

Studienteilnehmer*innen bestimmt und die biologischen Aktivitäten ausgewählter Virusantigene auf aus dem Blut gewonnenen Immunzellen von sowohl gesunden Personen als auch Patient*innen mit HCC untersucht. **Ergebnis:** 153 Virusantigene wurden identifiziert, bei denen die serologische Reaktion bei Patient*innen mit HCC signifikant geringer ausfiel als bei gesunden Personen. Darüber hinaus wurde beobachtet, dass bei Patient*innen mit chronischer Lebererkrankung und HCC eine ausgeprägtere serologische Reaktion auf 153 Virusantigene mit einem besseren klinischen Outcome assoziiert ist. Diese Beobachtungen waren in unterschiedlichen Populationen unabhängig von Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit und Ätiologie konsistent. Es wurde ein „Common Epitope" (CE1) identifiziert, welches bei 39% der Rhinovirus- bzw. Enterovirus-Antigene vorhanden ist. CE1 war in der Lage, sowohl eine Aktivierung von $CD4^+$- und $CD8^+$-T-Zellen als auch eine über $CD8^+$-T-Zellen vermittelte Abtötung von HCC-Zellen zu induzieren.

Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass eine stattgefundene Exposition gegenüber Viren der Enterovirus-Gattung für onkologische Patient*innen vorteilhaft sein könnte, und unterstreichen das Potenzial eines Viruspeptid-basierten HCC-Impfstoffs.

X.W. Wang, Laboratory of Human Carcinogenesis, Center for Cancer Research, National Cancer Institute, Bethesda, MD, USA, e-mail: xw3u@nih.gov

DOI: 10.1136/gutjnl-2024-334681

Gastroenterology. 2025;168(6):1170-1177.e12

Noncontrast magnetic resonance imaging versus ultrasonography for hepatocellular carcinoma surveillance: A randomized, single-center trial

Rhee H, Kim MJ, Kim DY, An C, Kang W, Han K, Roh YH, Han KH, Ahn SH, Choi JY, Park JY, Chung YE, Kim SU, Kim BK, Lee S, Lee HW, Lee JS

Native Magnetresonanztomografie versus Ultraschall zur Überwachung auf hepatozelluläres Karzinom: eine randomisierte monozentrische Studie

Hintergrund und Ziele: Ziel der Studie war ein Vergleich von Ultraschall (US) und Magnetresonanztomografie ohne Kontrastmittelgabe (native MRT) bei der Überwachung auf Lebermalignome.
Methoden: An einem einzelnen Zentrum in Südkorea wurde eine randomisierte unverblindete Studie durchgeführt. Die Studie schloss Personen im Alter von 20 bis 70 Jahren mit Leberzirrhose der Child-Pugh-Klasse A ein, die in ihrer Anamnese keinen Leberkrebs aufwiesen und in jüngerer Vergangenheit auch kein anderes Malignom hatten. Teilnehmer*innen wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert bis zu 10 halbjährlichen Kontrollen mittels US oder nativer MRT zugeteilt. Zusätzlich erfolgten Tests auf Alfa-Fetoprotein im Serum. Primäre Endpunkte waren die Detektionsraten von Tumoren im Stadium 0 oder A gemäß Barcelona-Clinic-Liver-Cancer (BCLC)-Klassifikation, die Stadienverteilung bei der Erstdiagnose und die Rate falsch-positiver Überweisungen.
Ergebnisse: Zwischen Juni 2015 und November 2017 wurden 416 Patient*innen gescreent, und 414 wurden eingeschlossen und der Ultraschall-Gruppe (n = 207) oder MRT-Gruppe (n = 207) zugeteilt. Bis November 2022 wurde bei 23 Teilnehmer*innen der US-Gruppe und bei 25 Teilnehmer*innen der MRT-Gruppe Leberkrebs diagnostiziert. Die Detektionsrate von Tumoren im BCLC-Stadium 0 oder A war in der US- und MRT-Gruppe nicht unterschiedlich (7% [95% Konfidenzintervall {CI}: 4–11%] vs. 12% [8–17%]). In der MRT-Gruppe wurden häufiger Tumoren im BCLC-Stadium 0 entdeckt als in der US-Gruppe (8% vs. 2%). In der MRT-Gruppe wurden frühere BCLC-Stadien (p = 0,014) und eine niedrigere Rate von falsch-positiven Überweisungen (0,7% [95% CI: 0,4–1,2%] vs. 3,1% [2,3–4,1%], p < 0,001) beobachtet als in der US-Gruppe.

Schlussfolgerungen: Die native Magnetresonanztomografie ist für die Überwachung von Zirrhose-Patient*innen besser geeignet als der Ultraschall und ermöglicht eine Erstdiagnose in früherem Stadium sowie niedrigere Raten von falsch-positiven Überweisungen.

M.-J. Kim, Department of Radiology, Yonsei University College of Medicine, Seodaemun-gu, Seoul, South Korea, e-mail: kimnex@yuhs.ac

oder

D.Y. Kim, Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seodaemun-gu, Seoul, South Korea, e-mail: dyk1025@yuhs.ac

DOI: 10.1053/j.gastro.2024.12.035

Lancet. 2025;405(10492):1851-1864

Nivolumab plus ipilimumab versus lenvatinib or sorafenib as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma (CheckMate 9DW): An open-label, randomised, phase 3 trial

Yau T, Galle PR, Decaens T, Sangro B, Qin S, da Fonseca LG, Karachiwala H, Blanc JF, Park JW, Gane E, Pinter M, Peña AM, Ikeda M, Tai D, Santoro A, Pizarro G, Chiu CF, Schenker M, He A, Chon HJ, Wojcik-Tomaszewska J, Verset G, Wang QQ, Stromko C, Neely J, Singh P, Jimenez Exposito MJ, Kudo M; CheckMate 9DW investigators

Nivolumab plus Ipilimumab versus Lenvatinib oder Sorafenib als Erstlinientherapie beim inoperablen hepatozellulären Karzinom (CheckMate 9DW): eine unverblindete, randomisierte Phase-III-Studie

Hintergrund: Patient*innen mit inoperablem hepatozellulärem Karzinom haben eine schlechte Prognose, und es werden Behandlungen mit langfristigem Nutzen benötigt. Es werden die Ergebnisse der vorab geplanten Zwischenanalyse der CheckMate-9DW-Studie vorgestellt, in welcher bei der Erstlinientherapie des inoperablen hepatozellulären Karzinoms Nivolumab plus Ipilimumab mit Lenvatinib oder Sorafenib verglichen werden.
Methoden: In die unverblindete, randomisierte Phase-III-Studie wurden an 163 Krankenhäusern und Krebszentren in 25 Ländern in Asien, Australien, Europa, Nordamerika und Südamerika Patient*innen im Alter ab 18 Jahren mit inoperablem hepatozellulärem Karzinom eingeschlossen,

die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten hatten. Die Patient*innen hatten mindestens 1 messbare unbehandelte Läsion gemäß Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) Version 1.1, einen Child-Pugh-Score von 5 oder 6 und einen Performance-Status gemäß Eastern Cooperative Oncology Group von 0 oder 1. Mithilfe eines Systems für interaktive Reaktionstechnologie erfolgte eine randomisierte Zuteilung (1:1) zu einer Behandlung mit entweder Nivolumab (1 mg/kg Körpergewicht) plus Ipilimumab (3 mg/kg Körpergewicht) intravenös alle 3 Wochen für bis zu 4 Dosen, gefolgt von Nivolumab 480 mg alle 4 Wochen, oder einer Behandlung mit – nach prüfärztlichem Ermessen – entweder oralem Lenvatinib (je nach Körpergewicht 8 mg oder 12 mg pro Tag) oder oralem Sorafenib (400 mg zweimal täglich). Die Randomisierung war stratifiziert nach Ätiologie, Vorliegen einer makrovaskulären Invasion oder extrahepatischen Ausbreitung oder von beidem sowie Alfa-Fetoprotein-Konzentration zu Studienbeginn. Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben, welches bei allen randomisiert zugeteilten Patient*innen bestimmt wurde. Sicherheit war ein exploratorischer Endpunkt und wurde bei allen randomisiert zugeteilten Patient*innen beurteilt, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.
Erkenntnisse: Zwischen dem 6. Januar 2020 und dem 8. November 2021 wurden 668 Patient*innen randomisiert Nivolumab plus Ipilimumab (n = 335) oder entweder Lenvatinib oder Sorafenib (n = 333) zugeteilt. Eine frühe Überkreuzung der Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben spiegelte eine höhere Anzahl von Todesfällen unter Nivolumab plus Ipilimumab in den ersten 6 Monaten nach der Randomisierung wider (Hazard-Ratio [HR] = 1,65 [95% Konfidenzintervall {CI}: 1,12–2,43]). Anschließend trennten sich die Kurven jedoch dauerhaft zugunsten von Nivolumab plus Ipilimumab (0,61 [0,48–0,77]). Nach einem medianen Nachbeobachtungszeitraum von 35,2 Monaten (Interquartilenabstand: 31,1–39,9) fiel das Gesamtüberleben unter Nivolumab plus Ipilimumab signifikant besser aus als unter Lenvatinib oder Sorafenib (Median: 23,7 Monate [95% CI: 18,8–29,4] vs. 20,6 Monate [17,5–22,5]; HR = 0,79 [0,65–0,96]; zweiseitiger stratifizierter Log-Rang-Test: p = 0,018). Die entsprechenden Gesamtüberlebensraten betrugen nach 24 Monaten 49% (95% CI: 44–55) versus 39% (34–45) und nach 36 Monaten 38% (32–43) versus 24% (19–30). Bei 137 von 332 mit Nivolumab plus Ipilimumab behandelten Patient*innen (41%) und bei 138 von 325 mit Lenvatinib oder Sorafenib behandelten Patient*innen (42%) traten Therapie-assoziierte unerwünschte Ereignisse vom Grad 3–4 auf. Der Behandlung mit Nivolumab plus Ipilimumab wurden 12 Todesfälle und der Behandlung mit Lenvatinib oder Sorafenib wurden 3 Todesfälle zugeschrieben.

Interpretation: Nivolumab plus Ipilimumab erzielte im Vergleich zu Lenvatinib oder Sorafenib bei Patient*innen mit zuvor unbehandeltem inoperablem hepatozellulärem Karzinom einen signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben und zeigte eine beherrschbare Sicherheit. Die Ergebnisse unterstützen eine Erstlinientherapie mit Nivolumab plus Ipilimumab in dieser Situation.

P.R. Galle, University Medical Center,
I Medical Department, Mainz, Germany,
e-mail: peter.galle@unimedizinmainz.de

DOI: 10.1016/s0140-6736(25)00403-9

Hepatology. 2025;81(6):1714-1727

Outcome and management of patients with hepatocellular carcinoma who achieved a complete response to immunotherapy-based systemic therapy

Scheiner B, Kang B, Balcar L, Radu IP, Reiter FP, Adžić G, Guo J, Gao X, Yuan X, Cheng L, Gorgulho J, Schultheiss M, Peeters F, Hucke F, Ben Khaled N, Piseddu I, Philipp A, Sinner F, D'Alessio A, Pomej K, Saborowski A, Bathon M, Schwacha-Eipper B, Zarka V, Lampichler K, Nishida N, Lee PC, Krall A, Saeed A, Himmelsbach V, Tesini G, Huang YH, Vivaldi C, Masi G, Vogel A, Schulze K, Trauner M, Djanani A, Stauber R, Kudo M, Parikh ND, Dufour JF, Prejac J, Geier A, Bengsch B, von Felden J, Venerito M, Weinmann A, Peck-Radosavljevic M, Finkelmeier F, Dekervel J, Ji F, Wang HW, Rimassa L, Pinato DJ, Bouattour M, Chon HJ, Pinter M

Verlauf und Management von Patient*innen mit hepatozellulärem Karzinom, die nach einer Immuntherapie-basierten systemischen Behandlung eine Komplettremission erzielten

Hintergrund und Ziele: Der weitere Verlauf bei Patient*innen mit hepatozellulärem Karzinom (HCC), die nach einer auf Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICI) basierenden systemischen Behandlung eine Komplettremission erzielen, ist unbekannt.
Ansatz und Ergebnisse: Retrospektive Studie an 28 Zentren in Asien, Europa und den Vereinigten Staaten zu Patient*innen mit HCC, die nach ICI-basierten systemischen Behandlungen eine Komplettremission gemäß den modifizierten Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (mRECIST) erzielten. Von 3933 Patient*innen mit HCC, die ICI-basierte nicht-kurative systemische Behandlungen erhielten, erreichten 174 (4,4%) eine Komplettremission gemäß mRECIST und 97 (2,5%) außerdem eine Komplettremission gemäß RECIST Version 1.1 (RECIST V1.1). Das Durchschnittsalter der Gesamtkohorte (männlich: 85%; Stadium C gemäß Barcelona-Clinic-Liver-Cancer-Klassifikation: 70%) betrug 65,9 ± 9,8 Jahre. Die Mehrzahl (83%) erhielt ICI-basierte Kombinationstherapien. Der mediane Nachbeobachtungszeitraum betrug 32,2 (95% Konfidenzintervall: 29,9–34,4) Monate. Die 1- und 3-Jahres-Gesamtüberlebensraten betrugen 98% und 86%. Die 1- und 3-Jahres-Raten des rezidivfreien Überlebens waren bei Patient*innen, die nur eine mRECIST-Komplettremission erzielten, und bei solchen, die eine RECIST-V1.1-Komplettremission erzielten, ausgezeichnet (78% und 55%; 70% und 42%). Von den Patient*innen, die ICI aus anderen Gründen als einem Rezidiv absetzten, hatten diejenigen, die ihre Immuntherapie nach der ersten mRECIST-Komplettremission noch ≥ 6 Monate lang erhalten hatten, ein längeres rezidivfreies Überleben als diejenigen, welche ihre Immuntherapie früher absetzten (p = 0,008). Von 9 Patient*innen, bei denen eine kurative Resektion nach systemischer Therapie erfolgte, hatten 8 (89%) eine pathologische Komplettremission (RECIST-V1.1-Komplettremission: n = 2/2; nur mRECIST-Komplettremission: n = 6/7).

Schlussfolgerungen: Das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben bei Patient*innen mit alleiniger mRECIST-Komplettremission und solchen mit RECIST-V1.1-Komplettremission waren ausgezeichnet, und

6 von 7 Patient*innen mit alleiniger mRECIST-Komplettremission, welche eine Resektion nach systemischer Therapie erhielten, erzielten eine pathologische Komplettremission. Trotz potenzieller Limitierungen unterstützen diese Ergebnisse die Verwendung der mRECIST-Kriterien für klinische Entscheidungen im Kontext einer Immuntherapie. Hinsichtlich des Absetzens von Immun-Checkpoint-Inhibitoren scheint es ratsam, die Behandlung mindestens 6 Monate über die Komplettremission hinaus durchzuführen.

M. Pinter, Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine III, Medical University of Vienna, Vienna, Austria, e-mail: matthias.pinter@meduniwien.ac.at

oder

H.J. Chon, Division of Medical Oncology, Department of Internal Medicine, CHA Bundang Medical Center, CHA University, Bundang-gu Seongnam, South Korea, e-mail: minidoctor@cha.ac.kr

DOI: 10.1097/hep.0000000000001163

Lebertransplantation

J Hepatol. 2025;83(3):729-737

Simultaneous liver transplant and sleeve gastrectomy provides durable weight loss, improves metabolic syndrome and reduces allograft steatosis

Larson EL, Ellias SD, Blezek DJ, Klug J, Hartman RP, Ziller NF, Bamlet H, Mao SA, Perry DK, Nimma IR, Badurdeen D, Yang L, Leise MD, Watt KD, Diwan TS, Taner T, Rosen CD, Elli EF, Madura JA, Jadlowiec CC, Lizaola-Mayo B, Kellogg TA, Heimbach JK

Lebertransplantation und gleichzeitige Sleeve-Gastrektomie ermöglichen dauerhafte Gewichtsreduzierung, Besserung eines metabolischen Syndroms und Reduzierung einer Steatose des Allotransplantats

Hintergrund und Ziele: Die Prävalenz von Adipositas und metabolischem Syndrom ist bei Kandidat*innen für eine Lebertransplantation (LTX), von denen viele eine metabolische Dysfunktion-assoziierte steatotische Lebererkrankung (MASLD) haben, steigend. Das Ziel dieser Arbeit war die Beurteilung der langfristigen Auswirkungen einer gleichzeitigen Lebertransplantation und Sleeve-Gastrektomie (Simultaneous Liver Transplantation and Sleeve Gastrectomy, LTSG) bei Patient*innen mit Adipositas, welche die Transplantation wegen einer MASLD erhielten.
Methoden: In einer multizentrischen retrospektiven Kohortenstudie wurden Patient*innen, bei denen eine LTSG gemäß eines einheitlichen klinischen Protokolls erfolgte (n = 72), und Patient*innen mit einem BMI > 30, bei denen eine alleinige LTX wegen MASLD erfolgte (n = 185), ausgewertet. Der Nachbeobachtungszeitraum betrug nach LTSG 4–153 (Median: 41) Monate und nach LTX 12–161 (Median: 75) Monate. Endpunkte waren Mortalität, Transplantatverlust, BMI, Komponenten des metabolischen Syndroms sowie Steatose und Fibrose des Allotransplantats.
Ergebnisse: Mortalität und Transplantatverluste fielen in der LTX- und der LTSG-Gruppe nicht signifikant unterschiedlich aus. Die Diabetes-Prävalenz war bei denjenigen, die eine LTSG erhalten hatten, nach 8-jähriger Nachbeobachtung signifikant niedriger als bei Patient*innen mit alleiniger LTX ($p < 0,05$). Hypertonie sank in der LTSG-Gruppe von 61,1% auf 35,8% ($p < 0,01$). Patient*innen, die eine LTSG erhielten (durchschnittlicher Ausgangs-BMI von 45,5), erfuhren > 9 Jahre lang eine signifikante Gewichtsreduzierung gegenüber ihrem Gewicht bei Studienbeginn ($p < 0,001$), wohingegen in der Gruppe mit alleiniger LTX (durchschnittlicher Ausgangs-BMI von 34,0) keine signifikante Änderung beobachtet wurde. Die Inzidenz einer Steatose des Allotransplantats war in der LTSG-Gruppe signifikant niedriger als in der LTX-Gruppe ($p = 0,004$). Die Fibrose-Prävalenz war 3–10 Jahre postoperativ in der LTSG-Gruppe geringer als in der LTX-Gruppe (relatives Risikoverhältnis: 0,46; $p = 0,09$). Bei einer Person aus der LTSG-Gruppe kam es zur Undichtigkeit des Magenschlauchs, und eine andere Person benötigte eine chirurgische Versorgung einer Hiatushernie. Bei 11,1% der Patient*innen der LTSG-Gruppe trat eine schwere gastroösophageale Refluxkrankheit auf; Risikofaktoren waren vorbestehender Diabetes und gastroösophageale Refluxkrankheit.

Schlussfolgerungen: Die LTSG führt im Vergleich zur alleinigen LTX zu andauernder Gewichtsreduzierung, Abklingen von Diabetes und Hypertonie sowie weniger Rezidiven einer Steatose und möglicherweise Fibrose. Es kommt nicht zu einem Anstieg von Mortalität oder Transplantatverlusten.

J.K. Heimbach, William Von Liebig Center for Transplantation, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, MN, USA, e-mail: heimbach.julie@mayo.edu

DOI: 10.1016/j.jhep.2025.02.030

Hepatology. 2025;82(3):612-625

Downstaging of hepatocellular carcinoma before liver transplantation: Results from a national multicenter prospective cohort study

Xu E, Tabrizian P, Gutierrez J, Hoteit M, Ghaziani T, Zhou K, Parikh N, Ajmera V, Aby E, Shui A, Marino R, Martin A, Wong C, Kao K, Dave S, Florman S, Yao F, Mehta N

Downstaging des hepatozellulären Karzinoms vor Lebertransplantation: Ergebnisse einer nationalen, multizentrischen, prospektiven Kohortenstudie

Hintergrund und Ziele: Patient*innen mit hepatozellulärem Karzinom (HCC), die die Kriterien des United Network for Organ Sharing (UNOS) für das Downstaging (DS) erfüllen, zeigen nach einer Lebertransplantation (LTX) hervorragende Outcomes. Studien zum HCC ohne Einschränkung auf die DS-Kriterien des UNOS (nichtselektierte Population; „All-Comers“ [AC]) lieferten durch ihre geringe Stichprobengröße und die kurze Nachbeobachtungszeit begrenzte Ergebnisse, was Anlass zur vorliegenden Analyse gab.

Ansatz und Ergebnisse: Von 2015 bis 2023 wurden in 9 LTX-Zentren in 5 UNOS-Regionen 326 Patient*innen, die die UNOS-DS-Kriterien erfüllten, und 190 Patient*innen, die den AC-Kriterien entsprachen, eingeschlossen und prospektiv nachbeobachtet. Die Ergebnisse von DS und LTX wurden durch eine Analyse konkurrierender Risiken und die Kaplan-Meier-Methode ausgewertet, und zur Ermittlung der Prädiktoren für die Outcomes wurden das Fine-and-Gray- und das Cox-Modell verwendet. In der AC- und der UNOS-DS-Kohorte waren die medianen Werte für Alfa-Fetoprotein (15 vs. 12 ng/ml; p = 0,08), MELD (9 vs. 9; p = 0,52) und Child-Pugh (A vs. A; p = 0,30) vergleichbar. Zwei Jahre nach der ersten lokoregionären Therapie konnte bei 82% in der UNOS-DS-Kohorte und bei 66% in der AC-Kohorte ein Downstaging erreicht werden (p < 0,001). In der AC-Kohorte betrugen die DS-Raten 72% bei der Tumoranzahl plus Durchmesser der größten Läsion < 10 sowie 51% bei der Summe 10–12 und 39% bei der Summe > 12 (p = 0,01). Mit Yttrium-90 wurde bei den AC ein höherer DS-Erfolg erzielt als mit der transarteriellen Chemoembolisation (74% vs. 65%; p < 0,001). 48% der Patient*innen in der UNOS-DS-Kohorte und 40% in der AC-Kohorte unterzogen sich einer LTX (p = 0,10). Die 5-Jahres-Überlebensrate nach LTX war in der UNOS-DS- und in der AC-Kohorte ähnlich (74% vs. 72%; p = 0,77), wobei die 5-Jahres-Rezidivrate nach LTX in der AC-Kohorte höher war (30% vs. 14%; p = 0,02).

Schlussfolgerungen: Trotz der höheren HCC-Rezidivrate und der niedrigeren Intention-to-Treat-Überlebensrate bei den „All-Comers“ (AC) war die Überlebensrate nach Lebertransplantation (LTX) in der UNOS-DS-Kohorte und der AC-Kohorte vergleichbar. Yttrium-90 führte bei den AC zu höheren Downstaging-Erfolgsraten als die transarterielle Chemoembolisation. Eine LTX nach Downstaging ist in einer AC-Kohorte möglich, auch wenn möglicherweise eine Obergrenze für die Tumorlast festgelegt werden muss.

N. Mehta, Department of Medicine, University of California, San Francisco, CA, USA,
e-mail: neil.mehta@ucsf.edu

DOI: 10.1097/hep.0000000000001231

TRANSLATIONAL SCIENCE CORNER

Leber

Nature. 2025;645(8080):507-517

ACLY inhibition promotes tumour immunity and suppresses liver cancer

Gautam J, Wu J, Lally JSV, McNicol JD, Fayyazi R, Ahmadi E, Oniciu DC, Heaton S, Newton RS, Rehal S, Bhattacharya D, Di Pastena F, Nguyen B, Valvano CM, Townsend LK, Banskota S, Batchuluun B, Jabile MJT, Payne A, Lu J, Desjardins EM, Kubota N, Tsakiridis EE, Mistry B, Aganostopoulos A, Houde V, Dansercoer A, Verschueren KHG, Savvides SN, Hammill JA, Bezverbnaya K, Muti P, Tsakiridis T, Dai W, Jiang L, Hoshida Y, Larché M, Bramson JL, Friedman SL, Verstraete K, Wang D, Steinberg GR

ACLY-Hemmung fördert Tumorimmunität und unterdrückt Leberkrebs

Immunsuppressive Mikroumgebungen von Tumoren sind bei Krebserkrankungen wie dem durch metabolische Dysfunktion-assoziierte Steatohepatitis (MASH) bedingten hepatozellulären Karzinom (HCC) (MASH-HCC) weit verbreitet. Der Stoffwechsel der Immunzellen beeinflusst zwar die Effektor-Funktion, dennoch ist die Auswirkung des Tumorstoffwechsels auf die Immunogenität weniger verstanden. Die ATP-Citrat-Lyase (ACLY) verknüpft die Substratverfügbarkeit und den mitochondrialen Stoffwechsel mit der Lipidbiosynthese und der Genregulation. Obwohl die ACLY-Hemmung bei verschiedenen Tumoren eine antiproliferative Wirkung zeigt, ist die klinische Anwendung aufgrund von Schwierigkeiten bei der Entwicklung von Inhibitoren und durch kompensatorische Stoffwechselwege begrenzt. In einem hier verwendeten Mausmodell des MASH-HCC, das die Erkrankung beim Menschen widerspiegelt, führte die genetische Hemmung von ACLY in Hepatozyten und Tumoren zu einer Verringerung der neoplastischen Läsionen um über 70%. Um das therapeutische Potenzial dieses Signalwegs zu bewerten, wurde ein neuartiger niedermolekularer ACLY-Inhibitor, EVT0185 (6-[4-{5-Carboxy-5-Methylhexyl}-Phenyl]-2,2-Dimethylhexansäure), durch phänotypisches Screening identifiziert. EVT0185 wird in der Leber durch SLC27A2 in einen CoA-Thioester umgewandelt. Eine Strukturanalyse mittels Kryo-Elektronenmikroskopie zeigt, dass EVT0185-CoA direkt mit der CoA-Bindungsstelle von ACLY interagiert. Die orale Verabreichung von EVT0185 als Monotherapie reduzierte bei 3 Mausmodellen von MASH-HCC drastisch die Tumorlast und verbesserte die Wirksamkeit der derzeitigen Standardtherapien einschließlich Tyrosinkinase-Inhibitoren und Immuntherapien. Durch transkriptomische und räumliche Profilierung ließ sich bei Mäusen und Menschen ein Zusammenhang zwischen reduzierter ACLY im Tumor und einer Zunahme des Chemokins CXCL13, tumorinfiltrierender B-Zellen und tertiärer lymphatischer Strukturen zeigen. Die B-Zell-Depletion blockierte die antitumorale Wirkung der ACLY-Hemmung. Insgesamt veranschaulichen diese Ergebnisse, wie ein gezielter Eingriff in den Tumorstoffwechsel die Immunfunktion neu einstellen und das Fortschreiten der Krebserkrankung bei MASH-HCC unterdrücken kann.

G.R. Steinberg, Centre for Metabolism, Obesity and Diabetes Research, Department of Medicine, McMaster University, Hamilton, ON, Canada, e-mail: gsteinberg@mcmaster.ca

DOI: 10.1038/s41586-025-09297-0

EXPERTENMEINUNG

Prof. Dr. Dr. Bertram Bengsch

Die gezielte Hemmung der ACLY-vermittelten Lipogenese verstärkt die durch B-Zellen vermittelte Tumor-Immunantwort beim MASH-assoziierten HCC

Die Inzidenz des durch eine metabolische Steatohepatitis (MASH) bedingten hepatozellulären Karzinoms (HCC) steigt im Zusammenhang mit der Zunahme lebensstilbedingter kardiometabolischer Risikofaktoren weltweit an. Mausmodelle des MASH-HCC konnten zeigen, dass die Ätiologie des HCC einen starken Einfluss auf die Tumor-Immunantwort hat und die Ergebnisse der Checkpoint-Therapie beeinflussen kann (DOI: 10.1038/s41586-021-03362-0). Auch Patient*innen mit viraler Ätiologie zeigen tendenziell ein besseres Ansprechen als diejenigen mit nicht-viraler Ätiologie (Patient*innen mit MASH-HCC eingeschlossen). Die Datenlage bleibt allerdings unsicher, da in bisherigen klinischen Studien zur Checkpoint-Therapie präzise Definitionen für das MASH-HCC fehlen (DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-1258).
Die Mechanismen, die veränderte Stoffwechselwege mit der Karzinogenese und antitumoralen Immunantworten verbinden, sind jedoch noch weitgehend unverstanden. Die kürzlich veröffentlichte Studie von Gautam et al. liefert neue Erkenntnisse zur Rolle der Lipogenese in HCC-Tumorzellen. Die Autor*innen konzentrierten sich auf die Rolle der ATP-Citrat-Lyase (ACLY), eines zentralen Stoffwechselenzyms der Lipogenese, das durch seine Funktion im Citrat-Shuttle zur Bildung von zytosolischem Acetyl-CoA eine wichtige Rolle spielt. Die Autor*innen verwendeten ein Mausmodell, das die chemische Karzinogenese (mittels Diethylnitrosamin [DEN]) mit einer fett-/fruktosereichen „westlichen“ Ernährung (WD-DEN) bei Mäusen kombiniert, um das menschliche MASH-HCC nachzuahmen, untersuchten aber auch weitere HCC-Kontrollmodelle (DEN und DEN-CCl4). Sie beobachteten zunächst eine breite Expression von ACLY und wichtige histologische Merkmale des MASH-HCC wie makrovesikuläre und mikrovesikuläre Steatose, Ballonierung, Mallory-Denk-Antikörper und lymphozytäre Infiltration in diesem Modell. In Hepatozyten-spezifischen *Acly*-Knockout-Mäusen beobachteten die Autor*innen eine starke Reduktion der ACLY-Expression, eine Reduktion von

Fettsäuren und eine geringere Tumoranzahl, was zu früheren Veröffentlichungen passt.
Die Autor*innen führten dann ein phänotypisches Screening nach small-molecule-Inhibitoren durch, die die Lipogenese und die Cholesterinsynthese in primären Maushepatozyten hemmen, und identifizierten schließlich die Substanz EVT0185, die als Prodrug von Zellen, die SLC27A2 exprimieren (exprimiert in Hepatozyten, aber nicht signifikant in Immunzellen), in einen aktiven EVT0185-CoA-Thioester mit ACLY-hemmenden Eigenschaften umgewandelt wurde. Eine Behandlung mit EVT0185 hemmte die Tumorentwicklung im MASH-HCC-Mausmodell effektiv und zeigte zudem Synergieeffekte mit einer Checkpoint-Therapie (Anti-PD-L1 und Anti-VEGFR). Mittels Multiplex-Imaginganalyse sowie Einzelzelltranskriptomik und räumlicher Transkriptomanalyse fanden die Autor*innen, dass die ACLY-Hemmung das Chemokin CXCL13 induzierte und B-Zellen, insbesondere Plasmazellen, im Tumormikromilieu anreicherte. Depletionsstudien zeigten dann, dass B-Zellen für die Tumorsuppression kritisch notwendig sind. Ein weiterer Beleg war, dass es in immundefizienten Wirten zu einem ungehemmten Wachstum von *Acly*-defizienten Krebszellen kam, was darauf hindeutet, dass die Wirkung der ACLY-Hemmung auf das Tumorwachstum eher auf die Rekrutierung von B-Zell-Antworten als auf eine direkte Hemmung des Krebszellwachstums oder eine toxische Wirkung auf Krebszellen zurückzuführen ist.
Die Studie zeigt somit einen metabolischen Zusammenhang zwischen der Lipogenese in HCC-Krebszellen und einer Immunregulation auf. Die Lipogenese ist in MASH-HCC-Modellen stark aktiv und es gibt klare phänotypische Ähnlichkeiten mit humanen MASH-assoziierten HCCs.
Die Studie liefert jedoch keine abschließende Aussage darüber, ob dieser Mechanismus ausschließlich für MASH-HCC eine Rolle spielt. ACLY wird schließlich auch bei HCCs anderer Ätiologien exprimiert und ist somit potenziell auch dort ein relevantes Zielmolekül. Tatsächlich gibt es bereits weitere ACLY-fokussierte Arbeiten in anderen, nicht MASH-assoziierten HCC-Modellen, die zeigen, dass die ACLY-Hemmung auch einen therapeutischen Ansatzpunkt bei Resistenzen gegenüber TKI-Therapien darstellt (DOI: 10.7150/jca.52778). Generell gibt es häufig eine Skepsis gegenüber der gezielten Beeinflussung von Stoffwechselenzymen, die für alle menschlichen Zellen von zentraler Bedeutung sind, aufgrund des Risikos signifikanter Nebenwirkungen und unerwünschter Effekte auf die Immunantwort. Auch die ACLY ist bekannt als wichtiges Enzym für die Funktion von T-Zell-Effektorantworten (DOI: 10.1084/jem.20231820). Die Beschreibung eines small-molecule-ACLY-Inhibitors, der als Prodrug in Hepatozyten, nicht aber in Immunzellen aufgrund der selektiven SLC27A2-Expression umgewandelt wird, ist diesbezüglich besonders interessant, da er auf eine geringe Off-Target-Toxizität hoffen lässt.
Als weiteres wichtiges Ergebnis rückt die Studie B-Zellen als potenzielle Mediatoren der Antitumoraktivität bei HCC in den Fokus. Interessanterweise berichten die Autor*innen in ihrem Modell über keine wesentliche Rolle von T-Zell-Antworten nach der ACLY-Inhibition, obwohl sie Synergien mit der T-Zell-abhängigen Checkpoint-Therapie berichten. Allerdings sind B-Zellen beschrieben als Teil eines immunologischen intratumoralen Netzwerks, das zusammen mit CD8-T-Zellen intratumoral mit dem Ansprechen auf Checkpoint-Therapien bei Patient*innen assoziiert ist (DOI: 10.1136/gutjnl-2024-332837). B-Zellen sind ebenfalls prominente Bestandteile von Tertiären Lymphatischen Strukturen (TLS), die ebenfalls mit dem Ansprechen auf das HCC assoziiert sind (DOI: 10.1101/2023.10.16.562104). Die Autor*innen haben in ihrer Studie den Beitrag von B-Zell-Interaktionen mit T-Zellen oder anderen Immunzellen allerdings nicht im Detail weiter untersucht. Daher bleibt unklar, wie genau B-Zellen zu der Antitumorwirkung nach ACLY-Hemmung beitragen. Die Anreicherung von Plasmazellen wirft beispielsweise die Frage auf, ob eine lokale Immunglobulinproduktion beteiligt ist. Weitere Studien sind somit erforderlich, um die Mediatoren des immunsensibilisierenden Effekts zu entschlüsseln. In der Zusammenschau hebt die Arbeit eine Wechselwirkung zwischen dem Krebszellstoffwechsel und dem Immunsystem bei dem MASH-assoziierten HCC hervor. Diese kann durch die Hemmung der Tumorzell-Lipogenese als therapeutische Zielstruktur dienen, um die Tumoren für die Immuntherapie zu sensibilisieren. ■

Gastrointestinale Onkologie

Nature. 2025;644(8076):527-536

Humoral determinants of checkpoint Immunotherapy

Dai Y, Aizenbud L, Qin K, Austin M, Jaycox JR, Cunningham J, Wang EY, Zhang L, Fischer S, Carroll SM, van Aggelen H, Kluger Y, Herold KC, Furchtgott L, Kluger HM, Ring AM

Humorale Determinanten der Checkpoint-Immuntherapie

Während die Bedeutung der zellulären Immunität für die Checkpoint-Immuntherapie (CPI) bei Krebs bekannt ist, wurde der Effekt der über Antikörper vermittelten humoralen Immunität noch vergleichbar wenig erforscht. Mithilfe von Rapid Extracellular Antigen Profiling wurden in einer Kohorte von 374 mittels CPI behandelten onkologischen Patient*innen und 131 gesunden Kontrollen die Autoantikörper-Antwort gegen 6172 extrazelluläre und sezernierte Proteine (das Exoproteom) bestimmt. Insgesamt zeigten die mittels CPI behandelten Krebspatient*innen unterschiedliche Autoreaktivitäten. Diese waren im Vergleich zu den Kontrollen erhöht, wurden jedoch durch die Behandlung minimal verändert. Mittels CPI behandelte Patient*innen konnten anhand der Autoantikörper-Signaturen erstaunlich gut von gesunden Personen unterschieden werden. Während es nur wenige Korrelationen zwischen spezifischen Autoantikörpern und immunvermittelten unerwünschten Ereignissen gab, wurden zahlreiche individuelle Autoantikörper gefunden, die mit deutlich veränderten Odds-Ratios für ein Ansprechen auf die Behandlung assoziiert waren. Hierzu gehörten Autoantikörper gegen immunmodulierende Proteine wie Zytokine, Wachstumsfaktoren und Immunrezeptoren sowie solche gegen Oberflächenproteine auf Tumorzellen. Eine funktionelle Beurteilung mehrerer Autoantikörper-Reaktionen zeigte, dass diese die Aktivität ihrer Zielproteine – z. B. Typ-I-Interferone (IFN-I), IL-6, OSM, TL1A sowie BMPR1A und BMPR2 – neutralisierten.
In präklinischen Maus-Tumormodellen hatte eine Modellierung der Effekte von Autoantikörpern gegen IFN-I und TL1A eine erhöhte Wirksamkeit von CPI zur Folge, was konsistent ist mit deren Effekten bei Patient*innen.

Zusammenfassend zeigen diese Ergebnisse, dass Autoantikörper gegen das Exoproteom das Ansprechen auf eine Checkpoint-Immuntherapie beeinflussen. Gleichzeitig weisen sie auf Signalwege hin, die therapeutisch genutzt werden können, um Immuntherapien zu verstärken.

L. Furchtgott, Seranova Bio, South San Francisco, CA, USA, e-mail: leon@seranovabio.com

oder

H.M. Kluger, Yale Cancer Center, New Haven, CT, USA, e-mail: harriet.kluger@yale.edu

oder

A.M. Ring, Division of Translational Science and Therapeutics, Fred Hutchinson Cancer Center, Seattle, WA, USA, e-mail: aaronring@fredhutch.org

DOI: 10.1038/s41586-025-09188-4

Impressum

Provided by
Dr. Falk Pharma GmbH – Scientific & Educational
Excellence Partner of Falk Foundation e.V.
Leinenweberstraße 5 | 79108 Freiburg im Breisgau | Germany
germany@falkfoundation.org

© 2025 Falk Foundation e.V.
All trademarks registered by Falk Foundation e.V.
All rights reserved.

www.falkfoundation.org

Falls Sie von uns künftig kein **Falk Gastro Review Journal** mehr erhalten wollen, können Sie dem weiteren Bezug telefonisch unter 0761/1514-400, schriftlich oder per E-Mail unter 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 Gastrointestinale Endoskopie
Dr. Lena Sophie Mayer, Fachärztin Darmambulanz
Prof. Dr. Michael Quante, Leiter Gastrointestinale Onkologie
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

XXI. GASTROENTEROLOGIE-SEMINARWOCHE TITISEE

21.–25. Februar 2026

Seminar 2026
TITISEE

Kurhaus Titisee

Wissenschaftliche Leitung:

Prof. Dr. R. Thimme
Prof. Dr. P. Hasselblatt
Klinik für Innere Medizin II
Universitätsklinikum Freiburg

ZUR ZERTIFIZIERUNG ANGEMELDET

Internationale Kongresse

19.–21. Januar 2026, Paris, Frankreich
First Annual Paris International Liver Meeting
https://www.parislivermeeting.com

22.–24. Januar 2026, Edinburgh, UK
EASL Liver Cancer Summit 2026
https://easl.eu/event/liver-cancer-summit-2026

22.–24. Januar 2026, Las Vegas, CA, USA
2026 Crohn's & Colitis Congress
Revolutionizing IBD Care
http://www.crohnscolitiscongress.org

4.–8. Februar 2026, Madonna Di Campiglio, Italien
Alpine Liver and Pancreatic Surgery Meeting (ALPS)
http://www.alpshpbmeeting.org

11.–13. Februar 2026, Antwerpen, Belgien
38th Belgian Week of Gastroenterology
http://www.bwge.be

18.–21. Februar 2026, Stockholm, Schweden
21st Congress of ECCO
Holistic IBD Care
https://www.ecco-ibd.eu/ecco26

26.–28. Februar 2026, Budapest, Ungarn
EASL SLD Summit 2026
https://easl.eu/event/easl-sld-summit-2026

27. Februar – 1. März, 2026, Toronto, ON, Kanada
Joint CDDW™-CLM Conference 2026
https://www.cddw-clm.ca

14.–15. März 2026, Porto, Portugal
World Summit 2026
14th Annual Gut Microbiota for Health (GMFH)
https://www.gutmicrobiotaforhealth.com/summit

19.–22. März 2026, Miami, FL, USA
AHPBA 2026 Annual Meeting
https://www.ahpba.org/future-meetings

26.–28. März 2026, Incheon, Korea
HBP Surgery Week 2026
64th Annual Congress of the
Korean Association of HBP Surgery
https://hbpsurgery.org

Nationale Kongresse

16.–17. Januar 2026, Frankfurt am Main
IBD D-A-CH Kongress
https://www.ibd-dach.com

16.–17. Januar 2026, Leipzig
33. Gastroenterologisches Seminar Leipzig
https://falkfoundation.org

23.–24. Januar 2026, Berlin
20. Jahrestagung der Gesellschaft
für Gastroenterologie und Hepatologie
in Berlin und Brandenburg (GGHBB)
https://www.gghbb.de

5.–6. Februar 2026, Freiburg im Breisgau
Symposium
Next Gen Liver Immunology:
Bridging Basic Science and Clinical Practice
https://falkfoundation.org

5.–7. Februar 2026, Düsseldorf
28. Internationales Endoskopie Symposium
https://endo-duesseldorf.com/de

6.–7. Februar 2026, Freiburg im Breisgau
Jahrestagung 2026
42nd Annual Conference of the German Association
for the Study of the Liver (GASL)
https://www.gasl.de/annual-meeting-2026

20.–21. Februar 2026, Hamburg
152. Jahrestagung der Nordwestdeutschen
Gesellschaft für Innere Medizin
https://www.innere-nordwest.de

20.–22. Februar 2026, Freising
33. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft
für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.
https://www.neurogastro.de

21.–25. Februar 2026, Titisee
XXI. Gastroenterologie-Seminarwoche Titisee
https://falkfoundation.org

5.–7. März 2026, Freiburg im Breisgau
45th Annual Meeting of the
German Pancreas Club (DPC)
https://dpc-conference.de

6.–7. März 2026, Neustadt an der Weinstraße
70. Jahrestagung der Saarländisch-Pfälzischen
Internistengesellschaft e.V. (SPIG)
https://spig-jahreskongress.org

6.–7. März 2026, Mainz (+ online) und
20.–21. März, Berlin (+ online)
Gastro Update 2026
34. Gastroenterologie-Update Seminar
https://gastro-update.com

12.–14. März 2026, Augsburg (+ online)
52. Deutscher Koloproktologen-Kongress
https://www.koloproktologen-kongress.de/

20.–21. März 2026, Hannover
Norddeutscher Gastroenterologentag
35. Jahresstagung der NDGG
https://www.ndgg.org/veranstaltungen

25.–27. März 2026, Leipzig
55. Kongress der Deutschen Gesellschaft für
Endoskopie und Bildgebende Verfahren e.V.
https://www.dge-bv.de

25.–27. März 2026, Leipzig
15. Jahrestagung der Deutschen interdisziplinären
Gesellschaft für Dysphagie e.V.
https://dg-dysphagie.de

27.–28. März 2026, München
Hepatologie UpToDate 2026
https://falkfoundation.org

WISSEN BEWEGT

Falk Foundation – Wissenschaftlicher Dialog für therapeutischen Fortschritt

FORTBILDUNGEN 2026

16.–17. Januar 2026
33. GASTROENTEROLOGISCHES SEMINAR LEIPZIG

7. Februar 2026
2. KOLOPROKTOLOGISCHES SEMINAR HILDESHEIM

21.–25. Februar 2026
XXI. GASTROENTEROLOGIE-SEMINARWOCHE TITISEE

27.–28. März 2026
HEPATOLOGIE UP TO DATE, MÜNCHEN

28. März 2026
CED KONTROVERS, HAMBURG

17.–19. April 2026
KOLLOQUIEN ANLÄSSLICH DES 132. KONGRESSES DER DEUTSCHEN GESELLSCHAFT FÜR INNERE MEDIZIN, WIESBADEN

19.–20. Juni 2026
SEMINAR POTSDAM

20. Juni 2026
5. SPOTLIGHT VISZERALMEDIZIN, TRIER

22. August 2026
GASTROENTEROLOGIE IN HANNOVER

29. August 2026
5. FULDAER GASTRO TAG

27.–28. November 2026
21. KURSUS DER KLINISCHEN HEPATOLOGIE, HAMBURG

Gemeinsam mehr wissen. Gemeinsam mehr bewegen.

Dr. Falk Pharma GmbH – Scientific & Educational Excellence Partner of Falk Foundation e.V.
Leinenweberstr. 5 | 79108 Freiburg i. Br. | Germany
www.falkfoundation.org

FALK
GASTRO
EDUCATION

ENDOSKOPIE

1 CME PUNKT

Kapselendoskopie 2025

Zusammenfassung

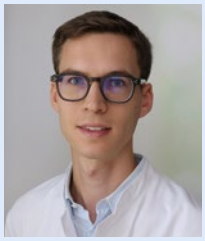
Mit der Kapselendoskopie können Erkrankungen des Dünndarms diagnostiziert werden. Dazu zählen insbesondere die Abklärung von Blutungen, entzündlichen Dünndarmerkrankungen (insbes. Morbus Crohn), Dünndarmtumoren und die Diagnostik von Polyposis-Syndromen.
Nur in speziellen Ausnahmefällen kann die Kapselendoskopie auch in der Diagnostik der Zöliakie eingesetzt werden. Zur Abklärung von unklaren Bauchschmerzen, insbesondere ohne Biomarkerveränderungen, wird sie dagegen nicht empfohlen.

Vor Durchführung einer Kapselendoskopie müssen eine Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) sowie eine Koloskopie erfolgen. Ebenso obligat ist eine entsprechende Aufklärung über die möglichen Risiken, insbesondere die Retention oder Aspiration der Kapsel.
Das Retentionsrisiko kann durch den vorherigen Einsatz einer Patency-Kapsel bei Patient*innen mit erhöhter Risikokonstellation gesenkt werden.

Seit der Zulassung durch die U.S. Food and Drug Administration (FDA) vor circa 25 Jahren haben mehrere Weiterentwicklungen die diagnostische Qualität der Kapselendoskopie verbessert. Mittlerweile gibt es mehrere Hersteller von Kapselendoskopiesystemen, die unter anderem spezielle Kapseln für Patient*innen mit Morbus Crohn oder zur Beurteilung des Kolons anbieten. Eine klare Empfehlung zum Einsatz der Kapselendoskopie zur Beurteilung des Kolons gibt es aktuell jedoch nicht. Damit bleibt die Abklärung von Dünndarmerkrankungen vorerst das primäre Einsatzgebiet der Kapselendoskopie.

Schlüsselwörter

Kapselendoskopie | mittlere gastrointestinale Blutung | Morbus Crohn | Dünndarmtumoren



Paul-Christoph Zeisler

PD Dr. Michael Schultheiß

Paul-Christoph Zeisler*
PD Dr. Michael Schultheiß
Klinik für Innere Medizin II
(Gastroenterologie, Hepatologie,
Endokrinologie und Infektiologie)
Universitätsklinikum Freiburg
Hugstetter Str. 55
79106 Freiburg
E-Mail:
paul.zeisler@uniklinik-freiburg.de

*Korrespondierender Autor

Quelle Titelbild: Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Freiburg

Kapselendoskopie 2025

Einleitung

Erkrankungen des Dünndarms sind selten. Aufgrund seiner anatomischen Beschaffenheit stellen Erkrankungen distal des Duodenums jedoch eine diagnostische und therapeutische Herausforderung dar.
Mit der Einführung der Kapselendoskopie Anfang der 2000er-Jahre steht ein Instrument zur relativ unkomplizierten Beurteilung des Dünndarms zur Verfügung.
Neben der Kapselendoskopie gibt es noch weitere endoskopische Methoden zur Diagnostik (und Therapie) von Erkrankungen des Dünndarms. Dabei spielen seit der Marktrücknahme der Spiralendoskopie die Single- und Doppel-Ballon-Enteroskopie sicherlich die wichtigste Rolle.
In diesem Artikel sollen die Indikationen, Kontraindikationen, Limitationen sowie die zukünftigen Einsatzmöglichkeiten der Kapselendoskopie diskutiert werden.

Geschichte

Zu den Wegbereitern der Kapselendoskopie gehören Gavriel Iddan und Eitan Scapa, die seit Anfang der 1980er-Jahre nach einer Möglichkeit der unkomplizierten Untersuchung des Dünndarms gesucht haben.
Nach 20-jähriger Forschungsarbeit gelang es den Wissenschaftlern, eine funktionsfähige Videokapsel zu entwickeln.
Mit der Zulassung durch die FDA im Jahr 2001 begann der breite Einsatz der Kapselendoskopie in der Diagnostik von Dünndarmerkrankungen. Wenige Jahre später kam die erste Kapsel mit zwei Kameras, die eine nahezu 360° Rundumsicht ermöglichte, zur Beurteilung des Kolons auf den Markt. Seitdem sind weitere Hersteller und Modelle hinzugekommen.

Technik

Weltweit gibt es nur wenige Hersteller für Kapselendoskopiesysteme. Auf die Feinheiten der Unterschiede dieser einzelnen Systeme soll in dieser Übersichtsarbeit nicht eingegangen werden.

Es gibt verschiedene Hersteller für Kapselendoskopiesysteme. Die Kapsel ist nur unwesentlich größer als eine Tablette. Bei den meisten Systemen wird das Bild direkt von der Kapsel über einen Sensorgürtel an den Recorder übertragen. Ein Aufsammeln der Kapsel aus dem Stuhl ist daher nicht notwendig.

Die auf dem Markt verfügbaren Videokapseln sind zwischen 24 und 31 mm lang und damit nur unwesentlich größer als viele Tabletten.
Die Kapsel enthält neben der Kamera eine Lichtquelle, einen Sender und die Batterie. Bei den meisten Herstellern erfolgt die Übertragung der Bilder direkt von der Kapsel an einen tragbaren Sensor mit dazugehörigem Recorder, sodass die Kapsel nach der Defäkation nicht aufgesammelt werden muss. Es gibt aber auch Systeme, bei denen die ausgeschiedene Kapsel aufgefangen wird und nach der Reinigung an eine Docking-Station zur Bildübertragung angeschlossen werden muss.
Die Auswertung erfolgt an einem Computer mittels spezieller Software (Abb. 1).

Abb. 1

Screenshot Auswertungsplattform. (Quelle: Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Freiburg)

Je nach Kapselhersteller nimmt die Kapsel entweder Bilder in einer fest vordefinierten Frequenz oder einer an die Fortbewegungsgeschwindigkeit angepassten Frequenz (ca. 2–6 Bilder pro Sekunde) auf. Mittels eines in den Recorder integrierten Bildschirms ist eine Real-Time-Ansicht möglich, sodass theoretisch eine aktive Blutung live diagnostiziert werden kann. Für eine exakte Diagnostik reicht dieses Instrument jedoch nicht aus, sodass im Anschluss immer eine vollständige Befundung am Computer erfolgen muss.

Für eine lange Zeit war die Batteriedauer ein limitierender Faktor, der nicht selten zu inkompletten Aufzeichnungen des Dünndarms geführt hat. Mit den nun leistungsstärkeren Batterien in neueren Kapselversionen tritt dieses Problem seltener auf.

Die diagnostische Aussagekraft ist für alle Kapseltypen ähnlich [1].

Vorbereitung und Durchführung

Vor Durchführung der Kapselendoskopie muss eine Aufklärung über den Ablauf der Untersuchung und die Risiken erfolgen. Zudem müssen vor der Durchführung eine Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) sowie eine Koloskopie erfolgt sein.

Reduzierte Sichtbedingungen durch Galle, Nahrungsreste oder Luftblasen können die diagnostische Aussagekraft der Kapselendoskopie stark einschränken. Daher sollten vorbereitende Maßnahmen vor der Durchführung einer Kapselendoskopie erfolgen. Diese umfassen unter anderem das Pausieren einer oralen Eisensubstitution, das Einhalten einer Nahrungskarenz vor der Kapselendoskopie sowie Abführmaßnahmen. In den Leitlinien der European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) wird ein Pausieren von nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) sowie Aspirin (sofern aus medizinischer Sicht vertretbar) mindestens 4 Wochen vor Durchführung einer Kapselendoskopie empfohlen [2]. Insbesondere bei Patient*innen mit vermutetem Morbus Crohn ist diese Empfehlung relevant, da die Einnahme dieser Medikamente zu Schleimhautläsionen führen kann, die leicht als Morbus Crohn fehlinterpretiert werden können.

Abb. 2

Links: Nachweis von drei Tabletten im Dünndarmlumen. Rechts: Hämoclip im Dünndarm. (Quelle: Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Freiburg)

Im Rahmen der Vorbereitung sollten Abführmaßnahmen erfolgen.
Welches Abführmittel verwendet und in welcher Menge dieses eingenommen werden sollte und wann der optimale Zeitpunkt der Einnahme ist, konnte bisher nicht eindeutig geklärt werden. Man geht aber davon aus, dass geringere Mengen als für die Vorbereitung einer Koloskopie ausreichen, um eine adäquate Beurteilbarkeit des Dünndarms zu ermöglichen.
Welches Abführmittel bevorzugt werden sollte, ist Gegenstand von aktuellen Diskussionen. Am weitesten verbreitet scheinen Polyethylenglykol(PEG)-basierte Lösungen zu sein. Im Gegensatz zu Natriumphosphat-haltigen Abführmitteln ist hier das Risiko für Elektrolytverschiebungen geringer. Zudem gibt es Hinweise, dass Natriumphosphat-haltige Abführmittel eine Inflammation der Mukosa induzieren können [3]. Sie sollten daher bei der Kapselendoskopie, insbesondere bei Verdacht auf einen Morbus Crohn, vermieden werden.
Der optimale Zeitpunkt der Einnahme des Abführmittels ist unklar. Sowohl die vollständige Einnahme am Tag vor der Untersuchung als auch das Aufteilen auf den Tag vor der Untersuchung und den Untersuchungstag scheinen möglich zu sein.

Vor Durchführung der Kapselendoskopie muss eine Aufklärung erfolgen. Um suffiziente Sichtverhältnisse zu gewähren, sind Abführmaßnahmen notwendig. Schleimhautreizende Medikamente, wie NSAR, sollten vorher pausiert werden.

In Tabelle 1 sind die in der Klinik für Innere Medizin II des Universitätsklinikums Freiburg routinemäßig durchgeführten Vorbereitungsmaßnahmen aufgeführt.

Tab. 1

Vorbereitungsmaßnahmen Kapselendoskopie	
Am Vortag der Kapselendoskopie	Am **Morgen** ist noch ein leichtes Frühstück erlaubt. Körnerprodukte o. Ä. müssen vermieden werden. Anschließend sollte idealerweise nur noch klare Flüssigkeit eingenommen werden (z. B. klare Brühe zum Mittagessen). Ab **15:00 Uhr** ist 1 l PEG-haltiges Abführmittel zu trinken. Dazu soll reichlich klare Flüssigkeit (Wasser, Tee, Saft ohne Fruchtfleisch, Brühe) getrunken werden.
Am Tag der Kapselendoskopie	Ab **05:00 Uhr** ist 1 l PEG-haltiges Abführmittel zu trinken. Dazu soll reichlich klare Flüssigkeit getrunken werden. *Es sollte keine Medikamenteneinnahme erfolgen.* Um **08:00** Uhr erfolgt die Durchführung der Kapselendoskopie in unserer Funktionsabteilung. *Der Patient bzw. die Patientin sollten bequeme, zweigeteilte Kleidung tragen mit Baumwoll-T-Shirt oder -Unterhemd.* **Zwei Stunden** nach der Kapselingestion ist das Trinken von klarer Flüssigkeit erlaubt. **Vier Stunden** nach der Kapselingestion darf wieder gegessen werden. Um **17:00 Uhr** erfolgt die Abgabe des Sensorgürtels und des Recorders in unserer Funktionsabteilung.

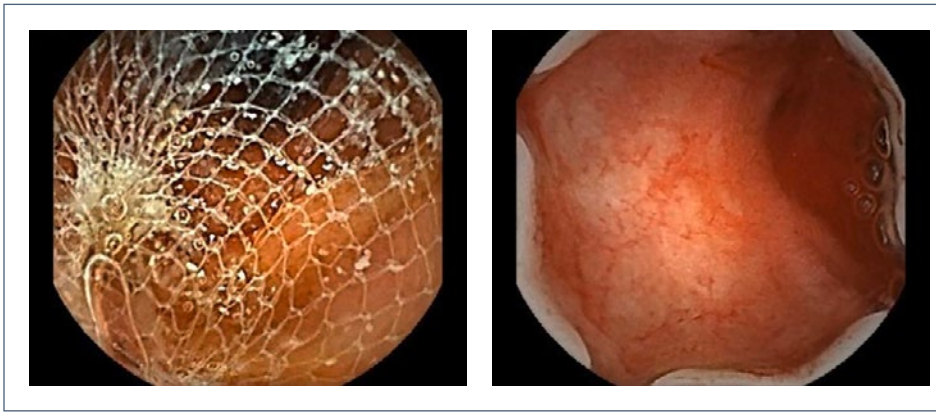
Die zusätzliche Gabe eines Entschäumers kann die Sichtverhältnisse weiter verbessern [4]. Die routinemäßige Gabe von Prokinetika zur Reduktion der Magentransitzeit ist aufgrund der verbesserten Batteriedauer in der Regel nicht mehr notwendig und sollte nur bei sehr langem Verbleib der Kapsel im Magen in Erwägung gezogen werden. Besonders gefährdet für eine verzögerte Magenpassage sind Diabetiker*innen sowie Patient*innen, die Opiate erhalten haben, bettlägerig sind oder bei denen unmittelbar vor der Kapselendoskopie eine Koloskopie durchgeführt worden ist. Aber auch bei Kindern oder Patient*innen mit einem Thoraxmagen kann eine verzögerte Magenpassage auftreten.

Risiken

Die Kapselendoskopie ist eine sichere Untersuchungsmethode. Dennoch bestehen seltene Risiken. Zu den wichtigsten Risiken gehören die Gefahr der Retention sowie der Aspiration der Kapsel. Insgesamt treten diese Ereignisse jedoch selten auf.

Die Kapselaspiration ist eine Rarität mit nur wenigen weltweit beschriebenen Fällen [5, 6]. Bei Patient*innen mit bekannter Dysphagie oder bei kleinen Kindern kann die Kapsel auch endoskopisch eingebracht und im Duodenum abgelegt werden.

Abb. 3



Endoskopisches Einbringen der Kapsel – im linken Bild mit einem Netz, im rechten Bild mit einem Kapselapplikator. (Quelle: Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Freiburg)

Das Risiko für eine Kapselretention wird in der Literatur mit 0,3–2,5% angegeben [7, 8]. Dabei weisen Patient*innen mit Risikofaktoren deutlich höhere Retentionsraten auf. Das Risiko für die Retention unterscheidet sich je nach Patientenkollektiv. Patient*innen mit abdominalen Voroperationen, Stenosesymptomatik oder gesichertem Morbus Crohn haben ein etwas erhöhtes Risiko für eine Kapselretention. Daher ist eine bekannte oder hochgradig vermutete Stenose quasi die einzige harte Kontraindikation für eine Kapselendoskopie.
Die Passagefähigkeit der Kapsel durch den Dünndarm kann vorab mit einer sich selbstauflösenden Patency-Kapsel geprüft werden.
Im Falle einer Kapselretention sollte zunächst ein konservatives Prozedere mit Gabe von Steroiden, gefolgt von dem Versuch der endoskopischen Bergung der Kapsel erfolgen [2].

▸ Die Kapselendoskopie ist ein sicheres Untersuchungsverfahren. Die Kapselaspiration und die Kapselretention sind seltene Komplikationen.

Vor- und Nachteile

Mit der Kapselendoskopie steht eine sichere und schmerzfreie Untersuchungsmethode zur Beurteilung des Dünndarms zur Verfügung. Die Untersuchung kann ambulant durchgeführt werden. Eine Sedierung ist nicht notwendig. Die diagnostische Treffsicherheit ist hoch.

Der wohl größte Nachteil ist, dass die Kapsel lediglich eine diagnostische, nicht jedoch therapeutische Funktion hat. Ein positiver Befund in der Kapselendoskopie zieht daher in der Regel weitere Untersuchungen nach sich.
Zudem kann keine exakte Lokalisation der in der Kapselendoskopie gesehenen Läsion erfolgen, was die Entscheidung für nachfolgende Interventionen erschwert. Als grober Richtwert zur Einschätzung in welchem Abschnitt des Dünndarms die gesehene Läsion liegt, kann die Transitzeit herangezogen werden. Dabei scheinen Läsionen, die innerhalb der ersten 50% des aufgezeichneten Dünndarms identifiziert werden, eher von oral und Läsionen, die nach 75% der Transitzeit auftreten, eher von rektal endoskopisch erreichbar zu sein [9].

▸ Aktuell hat die Kapselendoskopie nur eine diagnostische Funktion, sodass bei Nachweis eines pathologischen Befunds eine weiterführende Diagnostik, z. B. mittels Single-Ballon-Enteroskopie, notwendig ist. Die Auswertung ist sehr zeitintensiv.

Die Fortbewegung der Kapsel erfolgt ausschließlich in Abhängigkeit der Dünndarmperistaltik. Bei langsamer Dünndarmperistaltik oder langem Verbleib der Kapsel im Magen besteht die Gefahr einer inkompletten Aufzeichnung des Dünndarms aufgrund erschöpfter Batteriekapazitäten.

Die Auswertung der Kapselendoskopie ist zeitaufwendig und kann je nach Aufzeichnungsdauer bis zu eine Stunde betragen. Ärztliches Personal wird dadurch lange gebunden und steht für andere Aufgaben nicht zur Verfügung.

Alle aktuell auf dem Markt verfügbaren Kapseln sind Einmalprodukte. Das garantiert zwar ein Höchstmaß an Hygiene und trägt zur Reduktion von Infektionskrankheiten bei, jedoch wird dadurch eine relevante Menge an Elektromüll produziert.

Indikationen und Kontraindikationen

Die häufigsten Indikationen für eine Dünndarmkapselendoskopie sind vermutete Dünndarmblutungen und Dünndarmmanifestationen des Morbus Crohn. Dabei ist die obskure Blutung die häufigste Indikation bei erwachsenen Patient*innen und die Frage nach einer Dünndarmmanifestationen des Morbus Crohn die häufigste Indikation bei Kindern [10, 11].

Die Dünndarmkapselendoskopie kann aber auch zur Diagnostik von Polyposis-Syndromen oder Dünndarmtumoren genutzt werden. Nur in Ausnahmefällen kommt die Kapselendoskopie zur Diagnostik einer Zöliakie zum Einsatz. Bei Patient*innen mit chronischen Bauchschmerzen, insbesondere ohne Biomarkerveränderungen, sollte routinemäßig keine Kapselendoskopie durchgeführt werden.

▸ Es gibt nur wenige Kontraindikationen. Insbesondere bei bekannten Dünndarmstenosen sollte die Kapselendoskopie nicht oder nur nach Durchführung einer erfolgreichen Patency-Kapsel erfolgen. Auch während der Schwangerschaft sollte die Kapselendoskopie vermieden werden.

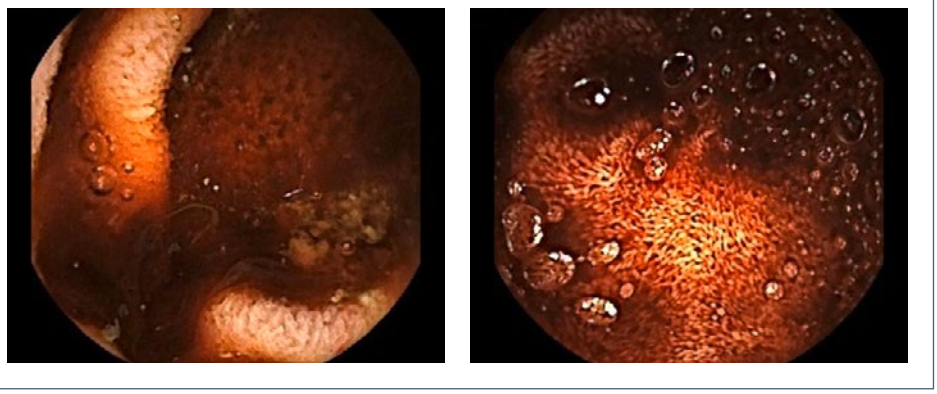
Für die Kapselendoskopie besteht eine Zulassung durch die FDA für Kinder ab 2 Jahren. Auch bei deutlich jüngeren Kindern ist eine Kapselendoskopie komplikationslos möglich, wie das Beispiel eines 8 Monate alten Säuglings an unserer Klinik zeigt.

Bei Kleinkindern oder auch bei bekannter Schluckstörung bei älteren Patient*innen muss die Kapsel endoskopisch eingebracht werden. Hierfür gibt es spezielle Applikatoren, die ein sicheres endoskopisches Einbringen der Kapsel ermöglichen.

Bei Schwangeren sollte aufgrund der Gefahr der Retention und daraus resultierenden möglichen OP-Indikation keine Kapselendoskopie durchgeführt werden. Entgegen der Herstellerangaben stellen Herzschrittmacher oder Defibrillatoren im klinischen Einsatz keine Kontraindikation mehr dar. Auch bei Unterstützungssystemen, wie Left Ventricular Assist Devices (LVAD), scheint der Einsatz der Kapselendoskopie sicher zu sein [12].
Bei Patient*innen mit Voroperationen am Dünndarm sollte eine Kapselendoskopie nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung als Einzelfallentscheidung durchgeführt werden. Auf das erhöhte Retentionsrisiko ist hinzuweisen.

Dünndarmblutung
Die europäische Leitlinie empfiehlt bei Verdacht auf eine Dünndarmblutung die Kapselendoskopie als erste diagnostische Maßnahme [2].
Bei einer overten Blutung sollte die Kapselendoskopie idealerweise innerhalb von 48 Stunden nach Beginn des Blutungsereignisses erfolgen [2]. Eine frühe Durchführung der Kapselendoskopie geht mit einer höheren diagnostischen Trefferquote einher [13–15].

Abb. 4



Nachweis einer Dünndarmblutung. (Quelle: Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Freiburg)

Abb. 5

Typisches Bild einer Angiodysplasie. (Quelle: Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Freiburg)

Die Blutungsquellensuche ist bei erwachsenen Patient*innen die häufigste Indikation für eine Dünndarmkapselendoskopie. Die in der Kapselendoskopie identifizierten Läsionen sollten anhand der Saurin-Klassifikation eingeteilt werden.

Auch zur Abklärung einer okkulten Blutung kann die Dünndarmkapselendoskopie nach unauffälliger ÖGD und Ileokoloskopie verwendet werden. Insbesondere bei der Eisenmangelanämie kommt der Kapselendoskopie eine hervorgehobene Stellung bei der Beurteilung des Dünndarms zu. Bei unauffälliger Dünndarmkapselendoskopie sollten keine routinemäßigen Wiederholungen der Untersuchung erfolgen.

Die in der Kapselendoskopie identifizierten Läsionen sollten anhand der Saurin-Klassifikation eingeteilt werden (Tab. 2). Dabei haben P0-Läsionen kein und P2-Läsionen ein sehr hohes Blutungsrisiko [16].

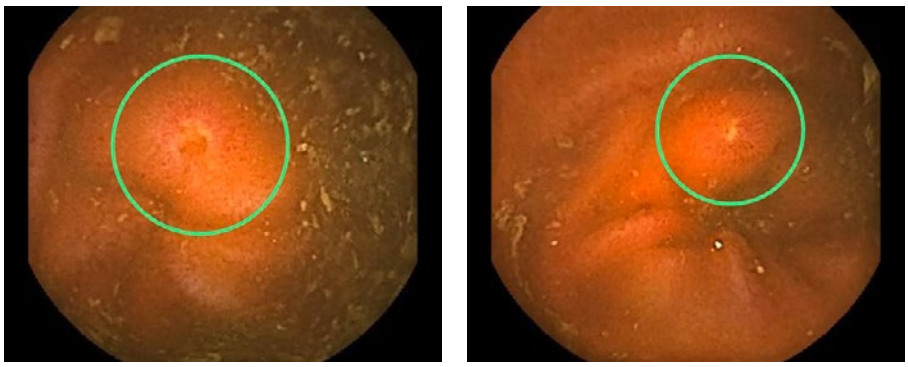
Bei Nachweis von Läsionen in der Dünndarmkapselendoskopie sollte zur Therapie und ggf. zur Diagnosesicherung eine Dünndarmenteroskopie (z. B. mittels Ballonenteroskopie) erfolgen [2].

Tab. 2

Saurin-Klassifikation		
Klassifikation	**Beispiele**	**Blutungsrisiko**
P0	Erythem, Phlebektasie, Divertikel ohne Nachweis von Blut	Kein Blutungsrisiko
P1	Erosionen, Red spots	Niedrig/unbekannt
P2	Ulzerationen, Angiome, Varizen, Tumoren	Hoch

Morbus Crohn
Als eine meistens transmural ulzerierende, chronisch entzündliche Darmerkrankung (CED) kann sich der Morbus Crohn im gesamten Gastrointestinaltrakt manifestieren. Bei Verdacht auf das Vorliegen eines Morbus Crohn sollte als endoskopische Erstuntersuchung eine Ileokoloskopie erfolgen. Bei unauffälliger ÖGD und Ileokoloskopie, aber anhaltenden, Morbus-Crohn-typischen Symptomen, kann zur Untersuchung hinsichtlich einer möglichen Dünndarmmanifestation eine Kapselendoskopie durchgeführt werden.

Abb. 6



Ulzerationen bei einer Patientin mit Morbus Crohn. (Quelle: Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Freiburg)

Aufgrund des möglicherweise strikturierenden bzw. stenosierenden Verlaufs ist die Kapselretention als mögliche Komplikation bei dieser Indikation zu beachten. Bei Patient*innen, bei denen ein Morbus Crohn vermutet wird und bei denen Hinweise für eine Obstruktion bestehen, sollte vor Durchführung einer Dünndarmkapselendoskopie eine Patency-Kapsel verwendet werden [2].
Mit der Patency-Kapsel kann vorab die Passagefähigkeit durch den Dünndarm überprüft werden. Die Patency-Kapsel besteht vorwiegend aus Laktose und Barium, sodass sie circa 30 Stunden nach Ingestion beginnt, sich selbstständig aufzulösen. Der Verbleib der Patency-Kapsel kann mittels Röntgen überprüft werden. Kritisch anzumerken ist jedoch, dass es auch zu einer verzögerten Passagezeit ohne Vorliegen einer relevanten Stenose kommen kann und somit einigen Patient*innen die Kapselendoskopie möglicherweise unnötigerweise vorenthalten wird.
Zu beachten ist, dass der Einsatz einer Patency-Kapsel nicht separat vergütet wird.

Mit der Kapselendoskopie kann eine Dünndarmmanifestation des Morbus Crohn diagnostiziert werden. Bei Stenosesymptomatik sollte vorab eine Patency-Kapsel verwendet werden. Einige Hersteller bieten spezielle Crohn-Kapseln mit nahezu 360°-Optik an.

Sollte es zu einer Retention der Kapsel kommen, ist nicht zwingend ein chirurgisches Vorgehen notwendig. Neben der spontanen Passage im zeitlichen Verlauf kann die Gabe von Steroiden die Passagewahrscheinlichkeit erhöhen. Alternativ kommt bei persistierender Retention – sofern keine Ileussymptomatik vorliegt – auch eine endoskopische Bergung der Kapsel infrage.

Zur Beurteilung des Schweregrads eines Dünndarmbefalls bei Morbus Crohn wird die Verwendung von validierten Scores, insbesondere vor dem Hintergrund einer besseren Vergleichbarkeit bei Verlaufsuntersuchungen, empfohlen [2]. Am weitesten verbreitet und am besten untersucht sind der Lewis-Score und der Capsule Endoscopy Crohn's Disease Activity Index (CECDAI). Beide Scores sind in ihrer Anwendung jedoch kompliziert.

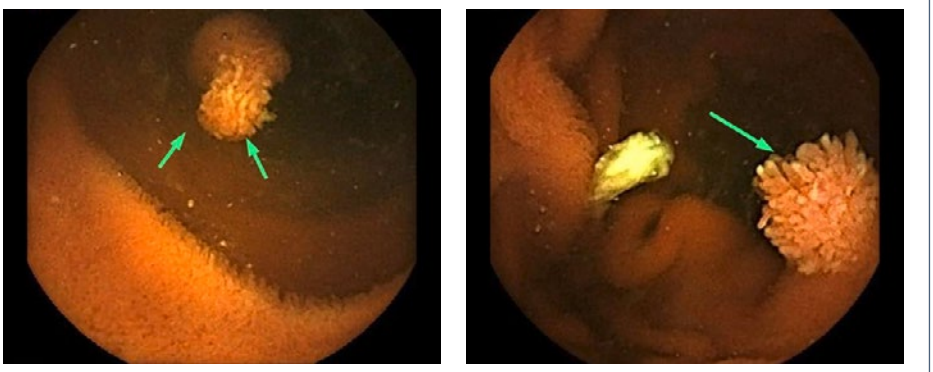
Zur Evaluation der Krankheitsausdehnung sowie des Therapieansprechens kann die Kapselendoskopie im Rahmen der Treat-to-Target-Strategie des Morbus Crohn eingesetzt werden [2]. Hierzu ist im März 2025 eine große Studie erschienen, in der der Nutzen der Kapselendoskopie im Rahmen der Treat-to-Target-Strategie gezeigt werden konnte [17].

Polyposis-Syndrom
Zu den häufigsten Polyposis-Syndromen zählen die familiäre adenomatöse Polyposis coli (FAP), das Peutz-Jeghers-Syndrom und das juvenile Polyposis-Syndrom (JPS).

▸ Bei Patient*innen mit Peutz-Jeghers-Syndrom kann die Kapselendoskopie zur Surveillance des Dünndarms genutzt werden.

Bei Patient*innen mit Peutz-Jeghers-Syndrom sollte die Surveillance des Dünndarms mittels Kapselendoskopie oder Magnetresonanztomografie (MRT) erfolgen [2]. Maßgeblich für die Auswahl der verwendeten Untersuchungsmethode sind die lokale Verfügbarkeit und Expertise.

▸ **Abb. 7**



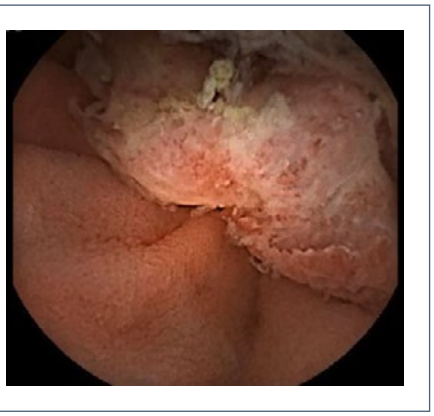
Patient mit Peutz-Jeghers-Sydrom. In der Kapselendoskopie zeigen sich die für ein Peutz-Jeghers-Syndrom typischen hamartomatösen Polypen. (Quelle: Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Freiburg)

Da die FAP insbesondere zur Polypenbildung im Kolon führt, spielt die Kapselendoskopie hier keine Rolle und sollte daher nicht zu Surveillance-Zwecken eingesetzt werden [2].

Bei Patient*innen mit JPS hat die Kapselendoskopie ebenfalls keinen Stellenwert. Hier sollten aufgrund des Ausbreitungsmusters regelmäßige Koloskopien und ÖGDs mit Intubation des Duodenums erfolgen.

Dünndarmtumoren
Bei entsprechendem klinischem Verdacht kann eine Kapselendoskopie zur Diagnose von Dünndarmtumoren durchgeführt werden, insbesondere bei Patient*innen mit Risikofaktoren [2]. Aufgrund von fehlenden Daten hat die Kapselendoskopie hingegen keinen Stellenwert in der Nachsorge von Dünndarmtumoren [2]. Zu beachten ist, dass bei einer tumorbedingten Kapselretention diese nicht als Komplikation, sondern vielmehr als erfolgreiche Diagnostik zu werten ist.

▸ **Abb. 8**



Im Jejunum lokalisierte Metastase eines malignen Melanoms.
(Quelle: Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Freiburg)

Zöliakie
In der Routinediagnostik der Zöliakie spielt die Kapselendoskopie keine Rolle [2, 18]. Stattdessen sollte zur initialen Diagnostik die Bestimmung von Autoantikörpern gegen Gewebstransglutaminase der Klasse Immunglobulin(Ig)A und Gesamt-IgA erfolgen [18].

In Einzelfällen, wie der therapierefraktären Zöliakie, kann trotz strikter glutenfreier Ernährung oder bei Verdacht auf ein Enteropathie-assoziiertes T-Zell-Lymphom die Durchführung einer Kapselendoskopie erwogen werden [18].
Zu beachten ist, dass ein Diätfehler weitaus häufiger die Ursache für ein fehlendes Ansprechen ist als das Vorliegen einer tatsächlichen Refraktärität.

▸ Bei der routinemäßigen Diagnostik der Zöliakie spielt die Kapselendoskopie keine Rolle.

Kolonkapselendoskopie
In den letzten Jahren hat der Einsatz von speziellen Kapseln (in der Regel mit zwei Kameras für eine nahezu 360°-Sicht) zur Beurteilung des Kolons zugenommen.
Eine Empfehlung für den Einsatz der Kapselendoskopie zum Darmkrebsscreening besteht aktuell aber nicht [19].
Zwar bietet die Kapselendoskopie das Potenzial, das Kolon unkompliziert und schamfrei zu untersuchen, die von den Patient*innen vor einer Koloskopie häufig als störend empfundenen Abführmaßnahmen sind jedoch weiterhin bzw. sogar in einer intensivierten Form notwendig. Zudem besteht keine Möglichkeit, durch Luftinsufflation das Sichtfeld zu vergrößern oder durch Spülung die Sauberkeit während der Untersuchung zu verbessern. Im Falle eines Befundnachweises in der Kapselendoskopie ist zudem eine Koloskopie nahezu unumgänglich, um eine weitere Abklärung und histologische Sicherung zu erzielen.

Sollte es zukünftig aber vereinfachte Abführregime geben oder ein so guter Reinigungsgrad erreicht werden können, dass eine zuverlässige Beurteilung des Kolons möglich ist, könnte die Bedeutung der Kolonkapselendoskopie möglicherweise zunehmen. Dies wäre insbesondere der Fall, wenn perspektivisch eine Auswertung mithilfe von künstlicher Intelligenz (KI) erfolgen würde und somit humane Ressourcen (die aufgrund des Fachkräftemangels knapper werden) geschont werden würden. Darüber hinaus bieten die auf dem Markt befindlichen Geräte teilweise bereits die Möglichkeit, die Untersuchung remote, also ohne, dass der Patient bzw. die Patientin einen Arzt oder eine Ärztin aufsuchen muss, durchzuführen. In Deutschland stehen hier jedoch aktuell noch rechtliche Hürden im Weg.

▸ Für die Untersuchung des Kolons sind spezielle Kapseln verfügbar. Die Kolonkapselendoskopie ist aber noch nicht gleichwertig mit einer Koloskopie und wird daher nicht als Alternative zur Darmkrebsvorsorge empfohlen.

Ausblick

Zum jetzigen Zeitpunkt stellt die Kapselendoskopie zwar ein gutes – jedoch sehr zeitaufwendiges – diagnostisches Instrument zur Beurteilung des Dünndarms dar. Geht man von einer Aufnahmefrequenz von 2–6 Bildern pro Sekunde und einer durchschnittlichen Dünndarmpassagezeit von 4 Stunden aus, wird die immense Anzahl an zu begutachtenden Bildern und die für die Auswertung nötige Zeit deutlich. Momentan ist hierfür noch zwingend medizinisches Fachpersonal notwendig. Gute KI-gestützte Auswertungssysteme existieren bisher noch nicht in der klinischen Routine. Hier laufen aber intensive Forschungsarbeiten, sodass sicherlich zeitnah Verbesserungen zu erwarten sind.

Auch an Kapselendoskopiesystemen, die eine externe Steuerung der Kapselposition, z. B. mittels Magneten, oder eine gezielte Freisetzung von Medikamenten im Dünndarm ermöglichen, wird gearbeitet. Zumindest für die Beurteilung des Ösophagus und des Magens zeigen erste Reviews und Metaanalysen von kleineren Studienkollektiven eine gute diagnostische Genauigkeit von magnetisch gesteuerten Kapseln [20, 21].

Zukünftig wird durch technische Weiterentwicklungen sicherlich auch die Bedeutung einer panenterischen Kapselendoskopie, die eine Beurteilung des gesamten Gastrointestinaltrakts von der Speiseröhre bis zum Anus ermöglicht, zunehmen.

Sofern rechtliche Bedenken nicht dagegensprechen, ist auch ein vermehrter Einsatz von Remote-Untersuchungen möglich. Die technischen und regulatorischen Voraussetzungen sind zumindest in den USA bereits gegeben [22].

▸ Durch den Einsatz von KI und einer automatisierten Auswertung könnte die Bedeutung der Kapselendoskopie zunehmen. Von extern steuerbare Kapselsysteme befinden sich in der Entwicklung.

Fazit

Die Dünndarmkapselendoskopie ist eine nicht-invasive Untersuchung zur Diagnostik von Dünndarmerkrankungen. Insbesondere für die Detektion von Blutungen, aber auch bei der Diagnostik von Morbus Crohn oder von Dünndarmtumoren ist die Dünndarmkapselendoskopie mittlerweile ein etabliertes diagnostisches Instrument.
Es bleibt abzuwarten, ob die Bedeutung der Kapselendoskopie, insbesondere zur Beurteilung des Kolons sowie im Sinne einer panenterischen Kapsel zur Beurteilung des gesamten Gastrointestinaltrakts, in Zukunft zunehmen wird.

Interessenkonflikt
P.-C.Z.: Reisekosten: Medtronic GmbH.
M.S.: Vortragshonorare: Falk Foundation e.V., W. L. Gore & Associates; Beraterhonorare: Bentley InnoMed GmbH, Bristol Myers Squibb GmbH.

Literatur

Zu empfehlende Literatur

1 Blanco-Velasco G, Hernández-Mondragón OV, Solórzano-Pineda OM, et al. Which model of small bowel capsule endoscopy has a better diagnostic yield? A systematic review and meta-analysis. Acta Gastroenterol Belg. 2022;85(3):509-517. doi:10.51821/85.3.10322

2 Pennazio M, Rondonotti E, Despott EJ, et al. Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – Update 2022. Endoscopy. 2023;55(1):58-95. doi:10.1055/a-1973-3796

3 Lawrance IC, Willert RP, Murray K. Bowel cleansing for colonoscopy: prospective randomized assessment of efficacy and of induced mucosal abnormality with three preparation agents. Endoscopy. 2011;43(5):412-418. doi:10.1055/s-0030-1256193

4 Chen S, Guo LL, Zhong L, et al. Preparation of small bowel capsule endoscopy (SBCE) with simethicone: A meta-analysis. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2022;46(10):102029. doi:10.1016/j.clinre.2022.102029

5 Thorndal C, Selnes O, Lei II, et al. A systematic review of capsule aspiration in capsule endoscopy. Ann Transl Med. 2024;12(1):12. doi:10.21037/atm-23-763

6 Zhou Y, Wang H, Zhuang M, et al. Capsule endoscopy aspiration and respiratory physician's treatment insights: a case report and literature review. Front Med (Lausanne). 2024;11:1442245. doi:10.3389/fmed.2024.1442245

7 Cheon JH, Kim YS, Lee IS, et al. Can we predict spontaneous capsule passage after retention? A nationwide study to evaluate the incidence and clinical outcomes of capsule retention. Endoscopy. 2007;39(12):1046-1052. doi:10.1055/s-2007-966978

8 Al-Bawardy B, Locke G, Huprich JE, et al. Retained Capsule Endoscopy in a Large Tertiary Care Academic Practice and Radiologic Predictors of Retention. Inflamm Bowel Dis. 2015;21(9):2158-2164. doi:10.1097/mib.0000000000000482

9 Rosa B, Margalit-Yehuda R, Gatt K, et al. Scoring systems in clinical small-bowel capsule endoscopy: all you need to know! Endosc Int Open. 2021;9(6):E802-E823. doi:10.1055/a-1372-4051

10 Liao Z, Gao R, Xu C, et al. Indications and detection, completion, and retention rates of small-bowel capsule endoscopy: a systematic review. Gastrointest Endosc. 2010;71(2):280-286. doi:10.1016/j.gie.2009.09.031

11 Cohen SA. The potential applications of capsule endoscopy in pediatric patients compared with adult patients. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2013;9(2):92-97.

12 Tabet R, Nassani N, Karam B, et al. Pooled Analysis of the Efficacy and Safety of Video Capsule Endoscopy in Patients with Implantable Cardiac Devices. Can J Gastroenterol Hepatol. 2019;2019:3953807. doi:10.1155/2019/3953807

13 Iio S, Oka S, Tanaka S, et al. Clinical Utility of Emergency Capsule Endoscopy for Diagnosing the Source and Nature of Ongoing Overt Obscure Gastrointestinal Bleeding. Gastroenterol Res Pract. 2019;2019:5496242. doi:10.1155/2019/5496242

14 Song JH, Kim JE, Chung HH, et al. Video Capsule Endoscopy Optimal Timing in Overt Obscure Gastrointestinal Bleeding. Diagnostics (Basel). 2022;12(1):154. doi:10.3390/diagnostics12010154

15 Estevinho MM, Pinho R, Fernandes C, et al. Diagnostic and therapeutic yields of early capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy in the setting of overt GI bleeding: a systematic review with meta-analysis. Gastrointest Endosc. 2022;95(4):610-625.e9. doi:10.1016/j.gie.2021.12.009

16 Saurin JC, Delvaux M, Gaudin JL, et al. Diagnostic value of endoscopic capsule in patients with obscure digestive bleeding: blinded comparison with video push-enteroscopy. Endoscopy. 2003;35(7):576-584. doi:10.1055/s-2003-40244

17 Ben-Horin S, Lahat A, Ungar B, et al. Capsule Endoscopy-Guided Proactive Treat-to-Target Versus Continued Standard Care in Patients With Quiescent Crohn's Disease: A Randomized Controlled Trial. Gastroenterology. 2025;169(1):85-93.e3. doi:10.1053/j.gastro.2025.02.031

18 Felber J, Bläker H, Fischbach W, et al. Aktualisierte S2k-Leitlinie Zöliakie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). Z Gastroenterol. 2022;60(5):790-856. doi:10.1055/a-1741-5946

19 Spada C, Hassan C, Bellini D, et al. Imaging alternatives to colonoscopy: CT colonography and colon capsule. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) Guideline – Update 2020. Endoscopy. 2020;52(12):1127-1141. doi: 10.1055/a-1258-4819

20 Yang J, Mao YH, Zeng Q. Diagnostic Accuracy of Tethered Control and Magnetically Controlled Capsule Endoscopy in Esophageal Diseases: A Meta-analysis. J Clin Gastroenterol. 2025; Online ahead of print. doi:10.1097/mcg.0000000000002184

21 Cui J, Wang Z, Li S, et al. Diagnostic accuracy of magnetically controlled capsule endoscopy for gastric conditions: a systematic review and meta-analysis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2025; Online ahead of print. doi:10.1097/meg.0000000000003018

22 Zimring S, Weispfenning R. Medtronic announces 510(k) clearance for PillCamTM Small Bowel 3 @HOME endoscopy procedure [Internet]. Medtronic. 2021 [zitiert 1. Juli 2025]. Verfügbar unter: https://news.medtronic.com/2021-11-15-Medtronic-announces-510-k-clearance-for-PillCam-TM-Small-Bowel-3-HOME-endoscopy-procedure

FALK GASTRO EDUCATION

ENDOSKOPIE

Fragen zur Kapselendoskopie

Frage 1:

Was ist keine typische Indikation für eine Dünndarmkapselendoskopie?

- ☐ Vermutete Dünndarmblutung
- ☐ Verdacht auf einen Morbus Crohn
- ☐ Überwachung bei Peutz-Jeghers-Syndrom
- ☐ Verdacht auf einen Dünndarmtumor
- ☐ Chronische Bauchschmerzen ohne Biomarkerveränderungen

Frage 2:

Welche Aussage zur Kapselendoskopie trifft nicht zu?

- ☐ Die Kapselendoskopie ist ein etabliertes Verfahren zur Beurteilung des Dünndarms
- ☐ Aufgrund der geringen Invasivität ist keine Aufklärung notwendig
- ☐ Aspiration und Retention der Kapsel sind mögliche Komplikationen
- ☐ Vor Ingestion der Kapsel sollten Abführmaßnahmen erfolgen, um eine bessere Sicht zu erreichen
- ☐ Die Kapselendoskopie ist für Kinder ab 2 Jahren zugelassen

Frage 3:

Welche Aussage zu Kontraindikationen ist falsch?

- ☐ Bei Schluckstörungen kann die Kapsel auch endoskopisch eingebracht werden
- ☐ Auch Patient*innen mit Herzschrittmacher können mittels Kapselendoskopie untersucht werden
- ☐ Während der Schwangerschaft sollte keine Kapselendoskopie erfolgen
- ☐ Bei Verdacht auf eine Dünndarmstenose kann die Passagefähigkeit vorab mittels Patency-Kapsel überprüft werden
- ☐ Abdominale Voroperationen jeglicher Art stellen eine absolute Kontra-indikation für die Durchführung einer Kapselendoskopie dar

Frage 4:

Welche Aussage trifft nicht zu? Die Patency-Kapsel

- ☐ muss vor jeder Dünndarmkapselendoskopie durchgeführt werden
- ☐ beginnt sich nach circa 30 Stunden aufzulösen
- ☐ besteht überwiegend aus Laktose
- ☐ ist ungefähr genauso groß wie die „richtige“ Dünndarmkapsel
- ☐ kann ohne vorherige Abführmaßnahmen eingenommen werden

▸ Pro Frage ist 1 Antwort-möglichkeit zutreffend.

Um ein Fortbildungs-zertifikat zu erhalten, beantworten Sie bitte die Fragen online unter:

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

Frage 5:

Welche Aussage zur Kapselretention trifft zu?

- ☐ Kapselretentionen treten nur bei voroperierten Patient*innen auf
- ☐ Kapselretentionen sind selten
- ☐ Kapselretentionen können durch den Einsatz einer Patency-Kapsel sicher verhindert werden
- ☐ Bei einer Kapselretention muss immer eine chirurgische Bergung der Kapsel erfolgen
- ☐ Bei Patient*innen mit Morbus Crohn kommt es regelmäßig zur Retention der Patency-Kapsel

Frage 6:

Welche Aussage zur Kolonkapsel trifft zu?

- ☐ Die Kolonkapsel sollte einer Koloskopie zur Beurteilung des Kolons vorgezogen werden
- ☐ Abführmaßnahmen sind nicht notwendig
- ☐ Es sind keine Interventionen und auch keine Entnahme von Proben möglich
- ☐ Während der Durchführung müssen die Patient*innen im Krankenhaus zur Überwachung bleiben
- ☐ Die Kolonkapsel wird generell als Alternative zur Koloskopie zur Darmkrebs-vorsorge von den gesetzlichen Krankenkassen bezahlt

Frage 7:

Welche Aussage zur Kapselendoskopie ist richtig?

- ☐ Die aktuell auf dem Markt verfügbaren Kapseln eignen sich bereits für eine zuverlässige Beurteilung des Ösophagus, des Magens, des Dünndarms und des Kolons, sodass weitere Untersuchungen überflüssig sind
- ☐ Die Position der Kapsel kann schon heute mittels Magneten routinemäßig kontrolliert werden
- ☐ Die Kapselendoskopie wurde 2001 durch die U.S. Food and Drug Administration (FDA) zur Beurteilung des Dünndarms zugelassen
- ☐ Die Kapsel wird nach der Untersuchung recycelt
- ☐ Die Auswertung erfolgt überwiegend automatisiert durch künstliche Intelligenz

Frage 8:

Welche Aussage zu entzündlichen Darmerkrankungen ist richtig?

- ☐ Alle Patient*innen mit Verdacht auf einen Morbus Crohn sollten neben einer Koloskopie auch eine Kapselendoskopie erhalten
- ☐ Zur Beschreibung von entzündlichen Veränderungen kann der Lewis-Score verwendet werden
- ☐ Im Rahmen der Treat-to-Target-Strategie bei Morbus Crohn sollte die Kapsel-endoskopie nicht zur Evaluation der Krankheitsausdehnung sowie des Therapieansprechens eingesetzt werden
- ☐ Bei mehr als 50% der Patient*innen mit Morbus Crohn kommt es zu einer Kapselretention
- ☐ Patient*innen mit Colitis ulcerosa sollten mindestens einmal eine Kapsel-endoskopie erhalten

Frage 9:

Welche Aussage zu Dünndarmtumoren trifft zu?

- ☐ Dünndarmtumoren treten fast genauso häufig auf wie kolorektale Tumoren
- ☐ Die Kapselendoskopie eignet sich nicht zur Diagnose von Dünndarmtumoren
- ☐ Dünndarmtumoren sind immer bösartig
- ☐ Nach erfolgter Resektion sollten zur Nachsorge keine regelmäßigen Dünndarmkapselendoskopien erfolgen
- ☐ Eine Kapselretention durch einen Dünndarmtumor tritt nie auf

Frage 10:

Welche Aussage zur Kapselendoskopie ist falsch?

- ☐ Für die Zöliakiediagnostik sollten primär eine serologische Untersuchung sowie eine Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) mit Biopsieentnahme aus dem Duodenum erfolgen
- ☐ Bei unklaren Bauchschmerzen ohne Biomarkerveränderungen sollte kein routinemäßiger Einsatz der Kapselendoskopie erfolgen
- ☐ Die Kapselaspiration ist eine sehr seltene Komplikation
- ☐ Mit der Kapselendoskopie können Pathologien des Dünndarms diagnostiziert werden
- ☐ Bei der Diagnose der Zöliakie stellt die Kapselendoskopie ein wichtiges diagnostisches Instrument dar

WISSEN BEWEGT

Falk Foundation – Wissenschaftlicher Dialog für therapeutischen Fortschritt

Gemeinsam mehr wissen. Gemeinsam mehr bewegen.

Dr. Falk Pharma GmbH – Scientific & Educational Excellence Partner of Falk Foundation e.V.
Leinenweberstr. 5 | 79108 Freiburg im Breisgau | Germany

FGR126 1-11/2025 HOF