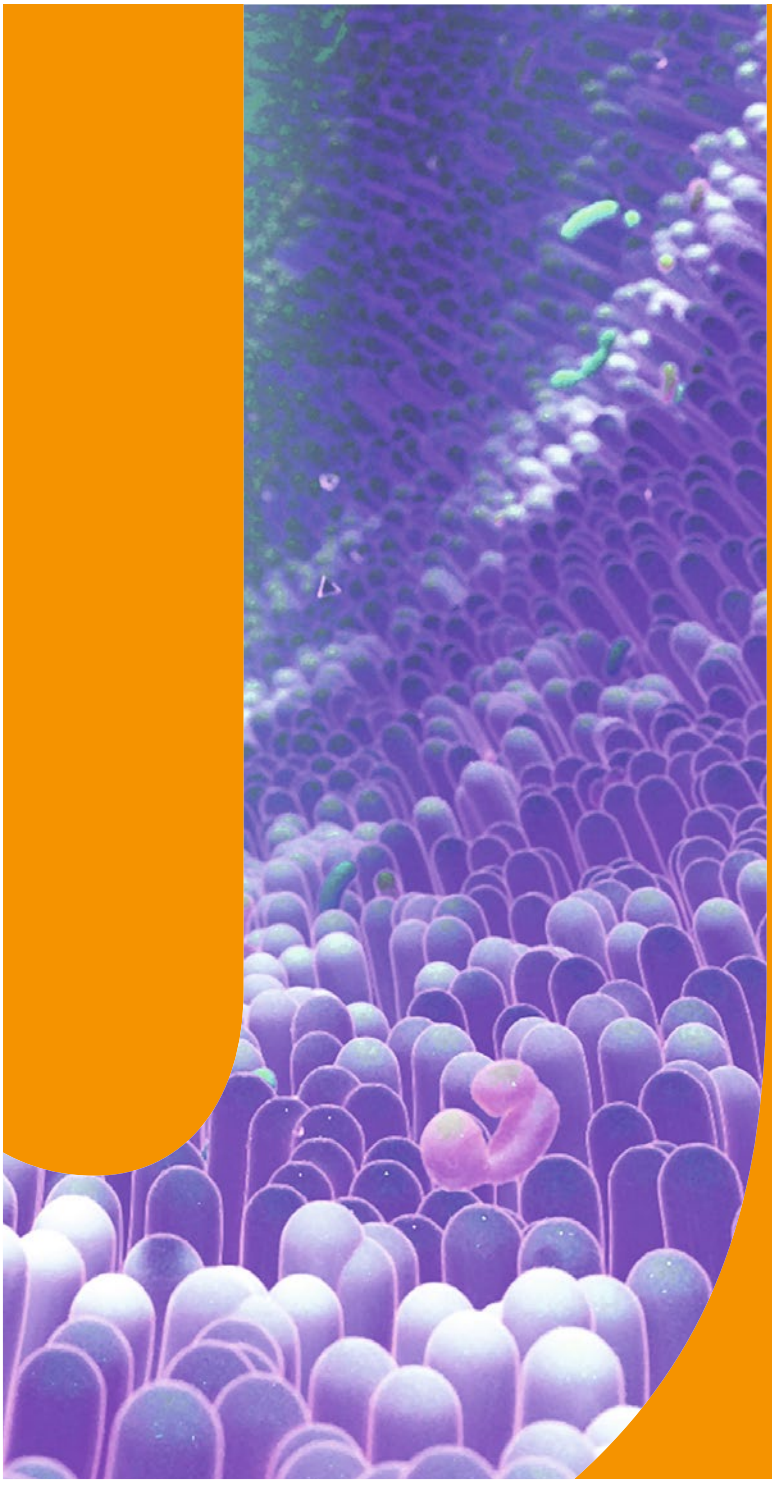
FALK GASTRO REVIEW JOURNAL

www.falkfoundation.org



ÖSOPHAGUS BIS DÜNNDARM
Seite 3–10

DICKDARM BIS REKTUM
Seite 11–24

PANKREAS
Seite 25–29

LEBER UND GALLENWEGE
Seite 31–43

Zertifizierte Fortbildung
THERAPIE DES KOLOREKTALEN KARZINOMS
Seite 45–57

03 2023

Inhalt

	Editorial	2
	ÖSOPHAGUS BIS DÜNNDARM	3 – 10
	DICKDARM BIS REKTUM	11 – 24
	PANKREAS	25 – 29
	LEBER UND GALLENWEGE	31 – 43
	Kongresse 2023	44
	Falk Gastro-Kolleg **Therapie des kolorektalen Karzinoms**	45 – 57

Editorial

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

für mehrere Jahrzehnte waren **Protonenpumpeninhibitoren (PPI)** eine wesentliche Säule der medikamentösen Therapie der **erosiven Refluxösophagitis**. Neuere kompetitive **Kaliumkanalblocker** wie **Vonoprazan** können die Säureproduktion noch wirksamer hemmen. In einer Phase-III-Studie war eine Behandlung mit Vonoprazan wirksamer als Lansoprazol in Bezug auf die Abheilung von Erosionen und die Remissionserhaltung. Diese Überlegenheit bestand vor allem bei Patient*innen mit schwerer Refluxösophagitis (Laine et al., Seite 3). Die zunehmende Anzahl von medikamentösen Therapieoptionen zur Behandlung eines luminalen **Morbus Crohn** wirft die Frage auf, wie sehr sich die Wirksamkeit der einzelnen Medikamente unterscheidet. In einer Netzwerk-Metaanalyse zur Behandlung des luminalen M. Crohn war eine Therapie mit Infliximab (5 mg/kg Körpergewicht) unter Berücksichtigung aller Patient*innen am wirksamsten zur Remissionsinduktion. Bei getrennter Auswertung der Biologika-naiven bzw. -vorbehandelten Patient*innen schnitt Risankizumab (600 mg) am besten ab, wohingegen Upadacitinib (30 mg/Tag) unter Berücksichtigung aller Patient*innen am wirksamsten zur Remissionserhaltung war (Barberio et al., Seite 9).

Die **akute schwere Colitis ulcerosa** ist ein ernstes Krankheitsbild, das enge interdisziplinäre viszeralmedizinische Therapieentscheidungen erfordert. Laut einer Kohortenstudie hat sich in den letzten 25 Jahren die Kolektomierate von Patient*innen mit akuter schwerer Colitis ulcerosa beinahe halbiert und beträgt weltweit nur noch 8–15%. Ein 4-Punkte-Score bestehend aus den Serumkonzentrationen des C-reaktiven Proteins und des Albumins sowie der endoskopischen Aktivität erlaubte eine zuverlässige Vorhersage des Ansprechens auf Kortikosteroide (Adams et al., Seite 14). Die Corona-Pandemie ist zwar vorbei, die langfristigen Folgen einer **COVID-19-Erkrankung** auf den Gastrointestinaltrakt sind aber weitgehend unbekannt. Laut zweier Studien an COVID-19-Patient*innen hatten diese ein signifikant erhöhtes Risiko, an einem **Reizdarmsyndrom** zu erkranken (Golla et al., Seite 15 und Marasco et al., Seite 16).

Die Diagnostik **zystischer Pankreasraumforderungen** ist noch durch die begrenzten diagnostischen Möglichkeiten des Zystensekrets beschränkt. Ein **Next-Generation-Sequencing**-Panel mit 22 Genen war nicht nur sensitiv und spezifisch für verschiedene Pankreaszystentypen und fortgeschrittene Neoplasien, die sich aus muzinösen Zysten entwickeln, sondern zeigte auch die Vielfalt der genomischen Veränderungen in Pankreaszysten und ihre klinische Bedeutung. Solche Technologien der DNA-Sequenzierung werden künftig wohl vermehrt Einzug in die Diagnostik und Therapie von Pankreaszysten halten (Paniccia et al., Seite 28).

Eine große Fallkontrollstudie zeigt ein deutlich erhöhtes Risiko für eine **Metabolismus-assoziierte Fettlebererkrankung (MAFLD) sowie Leberfibrose** bei Patient*innen mit **chronisch entzündlicher Darmerkrankung (CED)** und zwar unabhängig von klassischen metabolischen Risikofaktoren wie Body-Mass-Index oder Typ-2-Diabetes (Rodriguez-Duque et al., Seite 33). Auch nach erfolgreicher antiviraler Therapie einer chronischen **Hepatitis C** haben Patient*innen mit **Diabetes mellitus** ein erhebliches **Risiko für ein hepatozelluläres Karzinom (HCC)**. Metformin scheint das HCC-Risiko bei diesen Patient*innen deutlich zu senken (Tsai et al., Seite 31). Häufigkeit und Risikofaktoren eines Rezidivs einer **Pfortaderthrombose** sind bei Patient*innen **ohne Leberzirrhose** bisher schlecht definiert. Eine aktuelle Studie zeigt, dass solche Rezidivthrombosen asymptomatisch verlaufen können und daher eine gezielte Nachsorge erforderlich ist. Faktor-VIII-Werte von ≥ 150% können dabei helfen, Personen mit hohem Risiko für Rezidivthrombosen zu identifizieren, die von einer Langzeit-Antikoagulation profitieren könnten (Baiges et al., Seite 38). **Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICI)** können eine **schwere immunvermittelte Hepatitis** verursachen. Eine aktuelle prospektive Studie legt nahe, dass eine erneute Behandlung mit ICI durchaus eine praktikable Option sein kann, selbst mit dem gleichen ICI. Bei bis zu 65% der Patient*innen trat bei erneuter Behandlung keine Leberschädigung auf (Riveiro-Barciela et al., Seite 37).

Wir wünschen Ihnen eine anregende Lektüre und einen schönen Sommer!

Ihre

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

ÖSOPHAGUS BIS DÜNNDARM

Achalasie und Motilitätsstörungen

Endoscopy. 2023;55(2):167–75

Long-term outcomes of peroral endoscopic myotomy for achalasia: A systematic review and meta-analysis

Vespa E, Pellegatta G, Chandrasekar VT, Spadaccini M, Patel H, Maselli R, Galtieri PA, Carlani E, Sharma P, Hassan C, Repici A

Langzeitergebnisse der peroralen endoskopischen Myotomie bei Achalasie: ein systematisches Review und eine Metaanalyse

Obwohl die perorale endoskopische Myotomie des Ösophagus (POEM) zum Standardeingriff bei Achalasie gehört, existieren nur wenige Langzeitbeobachtungen. Ziel dieser Analyse war die systematische Überprüfung der gängigen elektronischen Datenbanken (Medline/PubMed, Embase, Scopus) nach Studien, die die Behandlungsergebnisse nach POEM bei Ösophagusachalasie mit einer minimalen medianen Nachbeobachtungsdauer von 36 Monaten bewerteten. Die gepoolten Raten für klinischen Erfolg und postoperativen Reflux wurden berechnet und mit den gleichen Variablen nach 12, 24 und 36 Monaten verglichen. Subgruppenanalysen wurden durchgeführt, um die Heterogenität zwischen den Studien zu untersuchen. Von 1528 Publikationen wurden letztlich 11 Studien (2017–2021) eingeschlossen. Insgesamt wurden 2342 Patient*innen (Alter 48,1 ± 6,8 Jahre; 50,1% Männer) mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 48 Monaten (Interquartilenabstand, 45–60) analysiert. Die gepoolte klinische Erfolgsrate betrug 87,3% (95% Konfidenzintervall [CI]: 83,6–91,0%; I^2 = 73,1%). Die gepoolte symptomatische Refluxrate betrug 22,0% (95% CI: 14,4–29,5%; I^2 = 92,7%). Drei Fälle von peptischen Strikturen und 1 Barrett-Ösophagus wurden gemeldet. Die gepoolte Rate schwerer unerwünschter Ereignisse betrug 1,5% (95% CI: 0,5–2,5%; I^2 = 52,8%).

Die langfristige klinische Wirksamkeit der peroralen endoskopischen Myotomie (POEM) hielt bei 87% der Patient*innen mit Achalasie an. Der symptomatische Reflux nach POEM blieb über die Zeit stabil. Das Risiko für Barrett-Ösophagus und peptische Strikturen ist minimal.

Dr. E. Vespa, Department of Biomedical Sciences, Humanitas University, Pieve Emanuele, Italien, E-Mail: edoardo.vespa@humanitas.it

DOI: 10.1055/a-1894-0147

Reflux

Gastroenterology. 2023;164(1):61–71

Vonoprazan versus lansoprazole for healing and maintenance of healing of erosive esophagitis: A randomized trial

Laine L, DeVault K, Katz P, Mitev S, Lowe J, Hunt B, Spechler S

Wirksamkeit von Vonoprazan versus Lansoprazol zur Abheilung von Erosionen und Remissionserhaltung bei erosiver Refluxösophagitis – eine randomisierte Studie

Für mehrere Jahrzehnte waren Protonenpumpeninhibitoren (PPI) die wesentliche Säule einer medikamentösen Therapie der erosiven Refluxösophagitis. Neuere kompetitive Kaliumkanalblocker wie Vonoprazan können die Säureproduktion noch wirksamer hemmen. Bisher gibt es aber nur wenige Daten über deren Wirksamkeit zur Behandlung der erosiven Refluxösophagitis. In dieser Studie wurden Erwachsene mit erosiver Refluxösophagitis randomisiert und erhielten entweder einmal täglich 20 mg Vonoprazan oder 30 mg Lansoprazol für bis zu 8 Wochen. Patient*innen mit abgeheilten Erosionen wurden erneut randomisiert und erhielten einmal täglich entweder 10 mg oder 20 mg Vonoprazan oder 15 mg Lansoprazol für 24 Wochen. Die primären Endpunkte waren der Anteil von Patient*innen mit endoskopisch nachgewiesener Abheilung der Erosionen nach 8 Wochen und während der Remissionserhaltung nach 24 Wochen. Die Auswertung erfolgte als Nichtunterlegenheitsstudie, allerdings sollte im Falle einer nachgewiesenen Nichtunterlegenheit auch eine Überlegenheitsberechnung erfolgen. Bei den 1024 eingeschlossenen Patient*innen in der Induktionsphase war die Behandlung mit Vonoprazan derjenigen mit Lansoprazol nicht unterlegen, sondern in der explorativen Auswertung sogar überlegen (Abheilungsrate 92,9% vs. 84,6%; Differenz 8,3%; 95% Konfidenzintervall [CI]: 4,5–12,2%). Bei Auswertung der sekundären Endpunkte zeigte sich, dass Vonoprazan im Hinblick auf die Anzahl der Tage ohne Sodbrennen nicht unterlegen war (Differenz 2,7%; 95% CI: -1,6–7,0%) sowie nach 2 Wochen in Bezug auf die Abheilung der erosiven Refluxösophagitis mit einer Los-Angeles-Klassifikation C bzw. D sogar überlegen war (Differenz 17,6%; 95% CI: 7,4–27,4%). Bei 878 Patient*innen unter Erhaltungstherapie war Vonoprazan der Lansoprazol-Therapie in der primären Auswertung ebenfalls nicht unterlegen, sondern in der sekundären Auswertung im Hinblick auf die Abheilungsraten überlegen (20 mg Vonoprazan vs. Lansoprazol: Differenz 8,7%; 95% CI: 1,8–15,5%; 10 mg Vonoprazan vs. Lansoprazol: Differenz 7,2%; 95% CI: 0,2–14,1%). Vonoprazan war der Behandlung mit Lansoprazol ebenfalls in Bezug auf die Abheilung der Erosionen von Patient*innen mit erosiver Refluxösophagitis mit einem Los-Angeles-Stadium C bzw. D überlegen (20 mg Vonoprazan vs. Lansoprazol: Differenz 15,7%; 95% CI: 2,5–28,4%; 10 mg Vonoprazan vs. Lansoprazol: Differenz: 13,3%; 95% CI: 0,02–26,1%).

In dieser prospektiven randomisierten Studie an Patient*innen mit erosiver Refluxösophagitis war eine Behandlung mit dem Kaliumkanalblocker Vonoprazan einer Behandlung mit Lansoprazol in Bezug auf die

Abheilung von Erosionen und die Remissionserhaltung nicht unterlegen, sondern vielmehr überlegen. Dieser Unterschied zeigte sich besonders bei Patient*innen mit schwerer erosiver Refluxösophagitis.

L. Laine, M.D., Professor of Medicine, Section of Digestive Diseases, Yale School of Medicine, New Haven, CT, USA, E-Mail: loren.laine@yale.edu

DOI: 10.1053/j.gastro.2022.09.041

Gastritis und Helicobacter pylori

Am J Gastroenterol. 2023;118(2):269–75

Rates of antimicrobial resistance in Helicobacter pylori isolates from clinical trial patients across the US and Europe

Mégraud F, Graham DY, Howden CW, Trevino E, Weissfeld A, Hunt B, Smith N, Leifke E, Chey WD

Antimikrobielle Resistenzraten in Helicobacter-pylori-Isolaten von Patient*innen in klinischen Studien in den USA und Europa

Die Leitlinien empfehlen, Protonenpumpeninhibitor-basierte Dreifachtherapien mit Clarithromycin bei Helicobacter-pylori-Infektionen nicht in Gegenden mit einer Clarithromycin-Resistenz von ≥ 15% oder bei Patient*innen mit vorheriger Anwendung von Makroliden anzuwenden. Aktuelle Informationen über lokale Resistenzmuster sind begrenzt, insbesondere in den USA. Die Autor*innen berichten in einer großen Studie, die in den USA und Europa durchgeführt wurde, Resistenzraten gegenüber Antibiotika, die üblicherweise zur Behandlung von H. pylori verwendet werden (pHalcon-HP). Während des Screenings wurden Magenschleimhautbiopsien von erwachsenen Teilnehmer*innen mit H. pylori-Infektion gesammelt. Die minimalen Hemmkonzentrationen wurden über die Agar-Verdünnung für Clarithromycin, Amoxicillin und Metronidazol mit Grenzwerten von ≥ 1 µg/ml, > 0,125 µg/ml bzw. > 8 µg/ml bestimmt. Resistenzraten wurden für die USA und für Europa sowie für US-Subregionen und teilnehmende europäische Länder ermittelt und in Isolaten von 907 Teilnehmer*innen festgestellt. Insgesamt waren 22,2% der Isolate resistent gegenüber Clarithromycin, 1,2% gegenüber Amoxicillin und 69,2% gegenüber Metronidazol. Die Resistenzraten in den USA und in Europa waren vergleichbar. Die Metronidazol-Resistenz war am weitesten verbreitet (50–79%), die Amoxicillin-Resistenz am wenigsten (≤ 5%). In allen Subregionen waren ≥ 15% der Isolate resistent gegenüber Clarithromycin, mit Ausnahme des Vereinigten Königreichs (0/8 Isolate). 75% der Clarithromycin-resistenten Isolate waren auch Metronidazol-resistent. Zwei US-Isolate waren resistent gegenüber Clarithromycin und Amoxicillin; eines davon war auch Metronidazol-resistent.

Die in dieser Studie beobachteten Resistenzraten sprechen gegen die fortgesetzte empirische Anwendung einer Protonenpumpeninhibitor-basierten Dreifachtherapie mit Clarithromycin gemäß den derzeitigen Behandlungsrichtlinien. Die Ergebnisse unterstreichen die Notwendigkeit einer Überwachung der Antibiotikaresistenz und die Notwendigkeit neuartiger Behandlungsstrategien für Helicobacter-pylori-Infektionen in den USA und in Europa.

Prof. Dr. F. Mégraud, UMR BRIC, INSERM U1312, University of Bordeaux, Bordeaux, Frankreich, E-Mail: francis.megraud@u-bordeaux.fr

DOI: 10.14309/ajg.0000000000002045

Lancet Gastroenterol Hepatol. 2023;8(3):228–41

Second-line levofloxacin-based quadruple therapy versus bismuth-based quadruple therapy for Helicobacter pylori eradication and long-term changes to the gut microbiota and antibiotic resistome: A multicenter, open-label, randomized controlled trial

Liou JM, Jiang XT, Chen CC, Luo JC, Bair MJ, Chen PY, Chou CK, Fang YJ, Chen MJ, Chen CC, Lee JY, Yang TH, Yu CC, Kuo CC, Chiu MC, Chen CY, Shun CT, Hu WH, Tsai MH, Hsu YC, Tseng CH, Chang CY, Lin JT, El-Omar EM, Wu MS; Taiwan Gastrointestinal Disease and Helicobacter Consortium

Zweitlinientherapie zur Eradikation von Helicobacter pylori mit einer Levofloxacin-basierten versus Bismut-haltigen Quadrupeltherapie und deren Einfluss auf die Darmflora: eine multizentrische randomisierte kontrollierte Studie

Quadrupeltherapien mit Levofloxacin bzw. Bismut sind die empfohlenen Zweitlinientherapien zur Eradikation von Helicobacter pylori nach Versagen einer Clarithromycin-haltigen Therapie. Allerdings haben in den letzten Jahren die Resistenzen gegen Levofloxacin zugenommen. Zudem ist bisher nicht gut verstanden, wie sich die H. pylori-Eradikation langfristig auf Resistenzen der intestinalen Darmflora (das sog. Resistom) auswirkt. Im Rahmen dieser Studie sollten die Wirksamkeit der beiden o. g. Zweitlinien-Quadrupeltherapien im Hinblick auf Wirksamkeit, Verträglichkeit sowie kurz- und langfristige Einflüsse auf die intestinale Mikrobiota, das Resistom und metabolische Parameter untersucht werden. Hierfür wurde eine unverblindete, randomisierte, kontrollierte Studie in 8 Zentren in Taiwan durchgeführt. Erwachsene im Alter von ≥ 20 Jahren mit persistierender H. pylori-Infektion nach Clarithromycin-haltiger Erstlinientherapie wurden 1:1 randomisiert und erhielten entweder eine Levofloxacin-haltige sequenzielle Quadrupeltherapie für 14 Tage (EAML14: jeweils zweimal täglich 40 mg Esomeprazol und 1 g Amoxicillin für 7 Tage, gefolgt von 40 mg Esomeprazol, 500 mg Metronidazol und 250 mg Levofloxacin für weitere 7 Tage) oder eine Bismut-haltige Quadrupeltherapie für 10 Tage (BQ10: 40 mg Esomeprazol zweimal täglich, 300 mg Bismut viermal täglich; 500 mg Tetracyclin viermal täglich und 500 mg Metronidazol dreimal täglich). Primärer Endpunkt war die Eradikationsrate, die mittels ^{13}C-Atemtest 6 Wochen nach der Therapie bestimmt wurde. Die Zusammensetzung der intestinalen Mikrobiota und des Antibiotikaresistoms wurde vor Therapiebeginn sowie nach 2, 8 und 52 Wochen mittels Shotgun-Metagenom-Sequenzierung und 16S-rRNA-Sequenzierung

bestimmt. Die Häufigkeit von Nebenwirkungen und Veränderungen der Mikrobiota sowie des Antibiotikaresistoms wurde bei allen Patient*innen ausgewertet, von denen Daten verfügbar waren. Zwischen Februar 2015 und Dezember 2020 wurden 560 Patient*innen randomisiert und erhielten EAML14 oder BQ10 (n = 280 pro Gruppe, 53% Frauen; mittleres Alter 55,9 Jahre in der EAML14-Gruppe bzw. 54,9 Jahre in der BQ10-Gruppe). In der Intention-to-Treat-Auswertung erreichten 246 von 280 Patient*innen mit EAML14 (88%) und 245 von 280 Patient*innen mit BQ10 (88%) eine erfolgreiche H. pylori-Eradikation. Die transienten Störungen der intestinalen Mikrobiota nach 2 Wochen normalisierten sich nach 1 Jahr unter beiden Therapien weitgehend wieder hin zum Ausgangswert. Die Erholung der Diversität unter BQ10-Therapie war langsamer und die Keimvielfalt erholte sich nach beiden Therapien nur teilweise. Das gesamte Resistom nahm unter den Therapien nach 2 Wochen signifikant zu und erholte sich nach 8 Wochen wieder. Im Vergleich zur BQ10-Therapie waren die Resistenzraten von Escherichia coli und Klebsiella pneumonia gegenüber Levofloxacin, Ciprofloxacin, Ampicillin (bzw. Ampicillin/Sulbactam) und verschiedenen Cephalosporinen unter EAML14 nach 2 Wochen signifikant erhöht und normalisierten sich nach 8 und 52 Wochen wieder hin zu den Ausgangswerten. Die Häufigkeit von Nebenwirkungen war unter BQ10 signifikant größer als unter EAML14 (211/273 [77%] vs. 134/277 [48%]; p < 0,0001).

Im Rahmen dieser prospektiven Studie zur Zweitlinien-Eradikationstherapie für Helicobacter pylori nach Versagen einer Clarithromycin-haltigen Therapie wiesen Levofloxacin- und Bismut-haltige Quadrupeltherapien eine vergleichbare Wirksamkeit auf. Nach einem passageren Anstieg von Resistenzen und einer Dysbiose der intestinalen Mikrobiota nach 2 Wochen normalisierte sich die Darmflora im Verlauf hin zu den Ausgangswerten.

Prof. Dr. J.-M. Liou, Department of Internal Medicine, National Taiwan University Hospital, College of Medicine, Taipei, Taiwan, E-Mail: jyhmingliou@gmail.com

DOI: 10.1016/s2468-1253(22)00384-3

Eosinophile Ösophagitis

Am J Gastroenterol. 2023;118(2):263–8

Eosinophilic gastritis and enteritis are increased in families with eosinophilic esophagitis

Allen-Brady K, Colletier KJ, Woller S, Eliason K, Uchida AM, Ro G, Newman M, Peterson KA

Eosinophile Gastritis und Enteritis sind in Familien mit eosinophiler Ösophagitis erhöht

Es liegen begrenzte Daten zum familiären Risiko für distale eosinophile gastrointestinale Erkrankungen (EGIDs) bei Patient*innen mit eosinophiler Ösophagitis (EoE) vor. Die Autor*innen analysierten das Risiko einer eosinophilen Gastritis/Gastroenteritis (EG/EGE) und einer eosinophilen Kolitis (EC) als Formen distaler EGIDs unter Verwendung der International Disease Classification-9/10-Codes bei Patient*innen mit EoE und ihren Verwandten. Die Utah Population Database ist eine Datenbank, die genealogische Informationen und Krankenakten in Utah verknüpft. Es wurden EGIDs bei Proband*innen und ihren Verwandten ersten, zweiten und dritten Grades über diese Datenbank identifiziert. Relatives Risiko und 95%-Konfidenzintervalle wurden geschätzt. Alle Personen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen wurden eliminiert, um Fehldiagnosen mit EGIDs zu vermeiden. Die Autor*innen schlossen 8455 Proband*innen mit EoE, 396 mit EG/EGE und 172 mit EC ein. Diejenigen mit EoE hatten ein erhöhtes Risiko für EG/EGE und EC. Das EG-/EGE-Risiko war bei Verwandten ersten und zweiten Grades von Proband*innen mit EoE erhöht, auch ohne begleitende EoE bei den Angehörigen. Ein erhöhtes EG-/EGE-Risiko bei Verwandten ersten und zweiten Grades war auch bei EoE-Proband*innen ohne EG/EGE oder EC vorhanden. Es wurde keine isolierte familiäre Häufung von EG/EGE nach Ausschluss von Fällen mit komorbider EoE beobachtet. EC-Proband*innen ohne EoE hatten ein erhöhtes Risiko für EG/EGE, aber es wurden keine Hinweise auf ein familiäres EC-Risiko beobachtet.

Das relative Risiko für eosinophile Gastritis/Gastroenteritis (EG/EGE) ist bei Verwandten von Patient*innen mit eosinophiler Ösophagitis signifikant erhöht, was darauf hindeutet, dass unter diesen eosinophilen gastrointestinalen Erkrankungen gemeinsame genetische Faktoren existieren. EG/EGE und eosinophile Kolitis zeigten eine begrenzte familiäre Häufung, obwohl die Stichprobengrößen klein waren.

K.A. Peterson, M.D., Professor of Medicine, Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, University of Utah, Salt Lake City, UT, USA, E-Mail: kathryn.peterson@hsc.utah.edu

DOI: 10.14309/ajg.0000000000002021

Barrett-Ösophagus, Ösophagus- und Magenkarzinom

Gut. 2023;72(2):256–63

Phase II trial of weekly erlotinib dosing to reduce duodenal polyp burden associated with familial adenomatous polyposis

Samadder NJ, Foster N, McMurray RP, Burke CA, Stoffel E, Kanth P, Das R, Cruz-Correa M, Vilar E, Mankaney G, Buttar N, Thirumurthi S, Turgeon DK, Sossenheimer M, Westover M, Richmond E, Umar A, Della'Zanna G, Rodriguez LM, Szabo E, Zahrieh D, Limburg PJ

Wöchentliche Gabe von Erlotinib zur Reduktion der Polypenlast im Duodenum bei Patient*innen mit familiärer adenomatöser Polyposis – eine Phase-II-Studie

Patient*innen mit familiärer adenomatöser Polyposis (FAP) haben ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entstehung von Adenomen und Karzinomen des Duodenums.

In einer Vorarbeit konnte gezeigt werden, dass sich durch eine Kombination von Sulindac und Erlotinib die Polypenlast im Duodenum reduzieren lässt. Diese Kombinationstherapie führte aber zu zahlreichen Nebenwirkungen. Im Rahmen dieser Studie wurde daher untersucht, ob eine wöchentliche Gabe von Erlotinib bei FAP-Patient*innen dieses Nebenwirkungsprofil reduziert und dennoch zu einer Reduktion der Polypenlast im Duodenum führt. Hierfür wurde zwischen Oktober 2017 und September 2019 eine einarmige Phase-II-Studie an 46 FAP-Patient*innen an 8 akademischen Tumorzentren durchgeführt. Die Patient*innen nahmen selbstständig 350 mg Erlotinib oral pro Woche über einen Zeitraum von 6 Monaten ein. Primärer Endpunkt war die Polypenlast im Duodenum, die durch die Summe der Durchmesser aller duodenalen Polypen definiert und mittels Ösophagogastroduodenoskopie zu Studienbeginn und nach 6 Monaten bestimmt und als prozentuale Veränderung angegeben wurde. Coprimärer Endpunkt war das Auftreten von Nebenwirkungen mit einem Schweregrad 2 oder 3. Sekundäre Endpunkte umfassten die Anzahl der duodenalen Polypen sowie die Polypenanzahl und Polypenlast im unteren Gastrointestinaltrakt, sofern dieser endoskopisch untersucht wurde. Es wurden 46 Patient*innen eingeschlossen (mittleres Alter 44,1 Jahre, 48% Frauen), von denen 42 die Therapie über 6 Monate durchführten und in die Per-Protocol-Auswertung eingeschlossen wurden. Die duodenale Polypenlast nahm unter der Erlotinib-Therapie signifikant ab und reduzierte sich im Mittelwert um 29,6% (95% Konfidenzintervall [CI]: -36,6 bis -19,7%; $p < 0,0001$). Ähnliche Ergebnisse wurden bei Patient*innen mit fortgeschrittener duodenaler Polyposis (Spigelman Klasse 3) beobachtet (Veränderung um -27%; 95% CI: -38,7 bis -15,2%; $p < 0,0001$). Die Spigelman-Klassifikation konnte nach der 6-monatigen Intervention bei 12% der Teilnehmer*innen heruntergestuft werden. Auch die Anzahl der Polypen im unteren Gastrointestinaltrakt nahm nach 6 Monaten Therapie signifikant ab (im Median -30,8%; Interquartilenabstand, -47,4–0,0%; $p = 0,0256$). Nebenwirkungen mit einem Schweregrad 2 oder 3 traten bei 71,7% der Patient*innen auf, wobei nur 2 Patient*innen eine Grad-3-Toxizität aufwiesen, die möglicherweise mit der Therapie in Zusammenhang stand.

In dieser einarmigen Phase-II-Studie an Patient*innen mit familiärer adenomatöser Polyposis (FAP) konnte gezeigt werden, dass eine wöchentliche Gabe von Erlotinib über 6 Monate zu einer signifikanten Reduktion der Polypenlast im Duodenum und etwas weniger im unteren Gastrointestinaltrakt führte. Auch wenn etwa drei Viertel der Patient*innen Nebenwirkungen mit einem Schweregrad 2 oder 3 aufwiesen, waren diese gut beherrschbar. Eine Therapie mit Erlotinib sollte daher weiter untersucht werden, um das Auftreten von Polypen im Duodenum zu verhindern.

N.J. Samadder, M.D. oder P.J. Limburg, M.D., Gastroenterology and Hepatology, Mayo Clinic Rochester, Rochester, MN, USA, E-Mail: samadder.jewel@mayo.edu oder E-Mail: limburg.paul@mayo.edu

DOI: 10.1136/gutjnl-2021-326532 ■

Lancet Oncol. 2023;24(1):107–16

Endoscopic surveillance with systematic random biopsy for the early diagnosis of hereditary diffuse gastric cancer: A prospective 16-year longitudinal cohort study

Lee CYC, Olivier A, Honing J, Lydon AM, Richardson S, O'Donovan M, Tischkowitz M, Fitzgerald RC, di Pietro M

Endoskopische Überwachung mit systematischer Zufallsbiopsie zur Früherkennung von hereditärem diffusem Magenkrebs: eine prospektive 16-Jahres-Längsschnitt-Kohortenstudie

Erblicher diffuser Magenkrebs, der im Allgemeinen durch keimbahnpathogene Varianten von CDH1 verursacht wird, zeigt sich in Form eines früh manifestierenden Siegelringzellkarzinoms. Die prophylaktische totale Gastrektomie ist die definitive Behandlung. Die endoskopische Überwachung kann den Zeitpunkt der prophylaktischen totalen Gastrektomie durch den Nachweis mikroskopischer Siegelringzellkarzinomherde beeinflussen. Es gibt jedoch kaum Untersuchungen zur optimalen endoskopischen Probenentnahmetechnik und Charakterisierung von Siegelringzellkarzinomherden bei hereditärem diffusem Magenkrebs. Ziel dieser Studie war es, die diagnostische Ausbeute verschiedener Probenentnahmestrategien formal zu bewerten und Kriterien für die Charakterisierung endoskopischer Läsionen zu identifizieren. Für diese prospektive Längsschnitt-Kohortenstudie wurden erwachsene Personen (≥ 18 Jahre) des Cambridge University Hospitals National Health Service (NHS) Foundation Trust analysiert, die zwischen dem 1. Juni 2005 und dem 31. Juli 2021 die Testkriterien für erblichen diffusen Magenkrebs erfüllten. Das primäre Ergebnis war der Nachweis von intramukosalen Siegelringzellkarzinomherden. Die Erkennungsrate und die anatomische Lage des Siegelringzellkarzinoms wurden in zufälligen Biopsieproben, die gemäß einem systematischen Protokoll entnommen wurden, im Vergleich zu Biopsien, die gezielt bei Auffälligkeiten entnommen wurden, bewertet. Endoskopische Läsionen wurden mit Weißlicht- und Narrow-Band-Imaging mit Vergrößerung untersucht, um die Wahrscheinlichkeit von Krebsherden zu beurteilen. 145 Personen wurden eingeschlossen, von denen 68 männlich (47%) und 92 Träger der CDH1-pathogenen Variante (63%) waren. Bei 58 Patient*innen (40%) wurde ein invasives Siegelringzellkarzinom über eine mediane Nachbeobachtungszeit von 51 Monaten (Interquartilenabstand, 18–80) diagnostiziert. Die Erstdiagnose eines Siegelringzellkarzinoms wurde am häufigsten anhand zufälliger Biopsien (29 von 58 Patient*innen [50%]) und nicht durch gezielte Biopsien (15 Patient*innen [26%]) gestellt. Die anatomische Verteilung von Siegelringzellkarzinomherden, die durch zufällige Biopsien nachgewiesen wurden, spiegelte genauer jene wider, die in prophylaktischen totalen Gastrektomieproben identifiziert wurden, als dies bei gezielten Biopsien der Fall war. Das Weglassen zufälliger Biopsien in dieser Kohorte hätte zu einer Unterdiagnoserate von 42% geführt. Unter Verwendung eines neuartigen Panels endoskopischer Kriterien wurden Magenläsionen mit Siegelringzellkarzinom mit einer Sensitivität von 67,3% und einer Spezifität von 90,2% vorhergesagt.

Zufallsbiopsien verbessern die Früherkennung von Siegelringzellkarzinomen und ergänzen gezielte Biop-

sien bei der Überwachung von hereditärem diffusem Magenkrebs. Diese Probenentnahmemethode sollte der Behandlungsstandard bei der Durchführung aller Überwachungsendoskopien bei Personen mit hereditärem diffusem Magenkrebs sein.

Dr. M. di Pietro, Early Cancer Institute, University of Cambridge, Cambridge Biomedical Campus, Cambridge, Großbritannien, E-Mail: md460@cam.ac.uk

DOI: 10.1016/s1470-2045(22)00700-8

Obere und mittlere gastrointestinale Blutung

Aliment Pharmacol Ther. 2023;57(3):313–22

Prevalence and prognostic significance of vitamin C deficiency in patients with acute upper gastrointestinal bleeding: A prospective cohort study

Hui S, Lim A, Koh E, Abasszade J, Morgan A, Tan PY, Lemoh C, Robertson M

Prävalenz und prognostische Bedeutung des Vitamin-C-Mangels bei Patient*innen mit akuten oberen gastrointestinalen Blutungen: eine prospektive Kohortenstudie

Vitamin C ist ein essenzieller Nährstoff, der unter anderem für die Kollagensynthese generell und insbesondere im Gastrointestinaltrakt wichtig ist. Die Prävalenz des Vitamin-C-Mangels (VCM) bei Patient*innen mit oberen gastrointestinalen Blutungen (OGIB) und dessen Zusammenhang mit den klinischen Auswirkungen sollten dokumentiert werden. Eine prospektive Kohortenstudie mit Patient*innen mit OGIB wurde durchgeführt. Die Vitamin-C-Nüchternwerte wurden bei der Aufnahme erhoben. Primäre Endpunkte waren die Prävalenz des VCM (Vitamin-C-Spiegel < 23 µmol/l; schwerer VCM < 12 µmol/l) und das Auftreten von unerwünschten Ereignissen, abhängig vom VCM-Status. Sekundäre Endpunkte waren die Hospitalisierungsdauer und die Notwendigkeit einer Aufnahme auf die Intensivstation. Insgesamt wurden 227 Patient*innen eingeschlossen (Durchschnittsalter 64,5 Jahre, 63,9% Männer). Ein VCM wurde bei 74 (32,6%) und ein schwerer Mangel bei 32 Patient*innen (14,1%) festgestellt. In der VCM-Gruppe traten im Vergleich zu Patient*innen mit normalen Vitamin-C-Spiegeln häufiger unerwünschte Ereignisse (45,9% vs. 24,8%, p < 0,01), eine höhere Sterblichkeit im Krankenhaus (9,5% vs. 1,3%, p < 0,01), ein längerer Krankenhausaufenthalt (62,2% vs. 47,1%, p = 0,03) und eine erhöhte Rate an Re-Blutungen (17,6% vs. 7,8%, p = 0,03) auf. Multivariate logistische Regressionsmodelle zeigten, dass der VCM unabhängig mit dem zusammengesetzten Endpunkt unerwünschter Ereignisse korreliert.

Vitamin-C-Mangel ist bei Patient*innen mit oberen gastrointestinalen Blutungen weit verbreitet und geht mit schlechteren klinischen Ergebnissen, einschließlich höherer Sterblichkeit, erneuter Blutungen und eines längeren Krankenhausaufenthalts, einher. Interventionelle Studien sind erforderlich, um die Auswirkungen einer frühzeitigen Vitamin-C-Substitution auf die klinischen Ergebnisse zu bestimmen.

S. Hui, Department of Gastroenterology and Hepatology, Monash Medical Center, Melbourne, VIC, Australien, E-Mail: samuel.hui@monash.edu

DOI: 10.1111/apt.17359

Morbus Crohn

Aliment Pharmacol Ther. 2023;57(4):426–34

Effectiveness and safety of risankizumab induction therapy for 100 patients with Crohn's disease: A GETAID multicenter cohort study

Fumery M, Defrance A, Roblin X, Altwegg R, Caron B, Hébuterne X, Stefanescu C, Meyer A, Nachury M, Laharie D, Nancey S, Le Berre C, Serrero M, Geyl S, Giletta C, Ah-Soune P, Duveau N, Uzzan M, Abitbol V, Biron A, Tran-Minh ML, Paupard T, Vuitton L, Elgharabawy Y, Peyrin-Biroulet L

Wirksamkeit und Sicherheit einer Induktionstherapie mit Risankizumab bei 100 Patient*innen mit Morbus Crohn: eine multizentrische GETAID-Kohortenstudie

In mehreren Phase-III-Studien konnte die Wirksamkeit des Interleukin-23-Antikörpers Risankizumab zur Behandlung eines mittelschweren bis schweren Morbus Crohn gezeigt werden. Es liegen bislang aber noch keine Real-World-Daten aus dem klinischen Alltag vor. Im Rahmen dieser Arbeit sollten die kurzfristige Wirksamkeit und die Sicherheit von Risankizumab bei M. Crohn-Patient*innen ausgewertet werden. Hierfür wurden alle Patient*innen mit refraktärem luminalem M. Crohn retrospektiv ausgewertet, die zwischen Mai 2021 und Mai 2022 an 22 französischen GETAID-Zentren mit Risankizumab behandelt worden waren. Der primäre Endpunkt war eine steroidfreie klinische Remission nach 12 Wochen (definiert durch einen Harvey-Bradshaw-Index [HBI] < 5 Punkte). Zu den sekundären Endpunkten gehörten das klinische Ansprechen (Abnahme des HBI um ≥ 3 Punkte und/oder Gesamt-HBI < 5 Punkte), eine biochemische Remission (C-reaktives Protein ≤ 5 mg/l), die Notwendigkeit einer M. Crohn-bedingten Operation und Nebenwirkungen. Von den 100 eingeschlossenen Patient*innen waren alle zuvor mit Tumor-Nekrose-Faktor-Antikörpern behandelt worden, zudem hatten 94 Vedolizumab und 98 Ustekinumab erhalten. Alle Patient*innen waren mit mindestens 3 Biologika vorbehandelt und 61 waren am Darm voroperiert. Alle bis auf 3 Patient*innen (97%) erhielten in den Wochen 0, 4 und 8 eine intravenöse Induktionstherapie mit 600 mg Risankizumab. In Woche 12 wurde bei 45,8% der Patient*innen eine steroidfreie klinische Remission, bei 58% eine klinische Remission und bei 78,5% ein klinisches Ansprechen beobachtet. In einer Subgruppenanalyse, die auf Patient*innen beschränkt war, die zu Studienbeginn objektive Entzündungszeichen aufwiesen (n = 79), wurde bei 39,2% der Patient*innen eine steroidfreie klinische Remission zu Woche 12 erzielt. Bei 50% der Patient*innen wurde eine biochemische Remission erreicht. Sechs Patient*innen beendeten die Risankizumab-Therapie vor Erreichen der Woche 12 wegen mangelnder Wirksamkeit. Bei weiteren 6 Patient*innen war eine M. Crohn-bedingte Hospitalisierung erforder-

lich und bei 3 Patient*innen wurde eine Darmresektion durchgeführt. In der multivariablen Analyse war nur ein sekundärer Wirkverlust von Ustekinumab in der Vorgeschichte gegenüber einem primären Therapieversagen signifikant mit einer klinischen Remission zu Woche 12 assoziiert (Odds-Ratio = 2,80; 95% Konfidenzintervall: 1,07–7,82; p = 0,041). Es wurden 20 Nebenwirkungsereignisse bei 20 Patient*innen berichtet, darunter 7 schwerwiegende Nebenwirkungen (6 Exazerbationen der Grunderkrankung und 1 schwere Hypertonie).

In dieser französischen Kohorte mit 100 therapierefraktären Patient*innen mit luminalem Morbus Crohn und extensiver medikamentöser Vorbehandlung (einschließlich Ustekinumab) führte eine Induktionstherapie mit Risankizumab bei etwa 3 von 4 Patient*innen zu einem klinischen Ansprechen und bei etwa der Hälfte zu einer steroidfreien klinischen Remission.

Prof. Dr. M. Fumery, Department of Gastroenterology, Amiens University Hospital, and PeriTox, Université de Picardie, Amiens, Frankreich, E-Mail: fumery.mathurin@chu-amiens.fr

DOI: 10.1111/apt.17358 ■

Clin Gastroenterol Hepatol. 2023;21(1):153–63.e12

Early ultrasound response and progressive transmural remission after treatment with ustekinumab in Crohn's disease

Kucharzik T, Wilkens R, D'Agostino MA, Maconi G, Le Bars M, Lahaye M, Bravatà I, Nazar M, Ni L, Ercole E, Allocca M, Machková N, de Voogd FAE, Palmela C, Vaughan R, Maaser C; STARDUST Intestinal Ultrasound study group

Frühes Ansprechen im Ultraschall und progressive transmurale Remission nach Behandlung mit Ustekinumab bei Morbus Crohn

In dieser STARDUST-Teilstudie wurde die Wirkung von Ustekinumab auf die transmurale Darmentzündung bei Erwachsenen mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn mittels intestinalem Ultraschall (IUS), einem nicht-invasiven bildgebenden Verfahren, untersucht. STARDUST war eine internationale, multizentrische, interventionelle, randomisierte, kontrollierte Phase-IIIb-Studie, die speziell zum Vergleich von Treat-to-Target- und Standard-of-Care-Behandlungsstrategien bei mit Ustekinumab behandelten M. Crohn-Patient*innen entwickelt wurde. In dieser Teilstudie wurde das am stärksten betroffene Darmsegment zu Studienbeginn durch IUS für alle Analysen verwendet. Wichtige IUS-Endpunkte (zentral gelesen, parameterblind) waren IUS-Ansprechen, transmurale Remission, Darmwanddicke, Blutfluss, Darmwandschichtung und entzündliches Fettgewebe. 77 Patient*innen wurden ausgewertet. Das IUS-Ansprechen konnte 4 Wochen nach Behandlungsbeginn festgestellt werden, mit fortschreitender Verbesserung bis Woche 48. Das IUS-Ansprechen und die transmurale Remissionsrate betrugen in Woche 48 46,3% bzw. 24,1%. IUS-Ansprechraten, transmurale Remission, Darmwanddicke und Normalisierungsraten des Blutflusses waren ausgeprägter in der Patientengruppe mit Dickdarmbefall und bei Biologika-naiven Patient*innen. Eine angemessene/moderate Zuverlässigkeit (κ = 0,21–0,51) wurde zwischen Woche 4 des IUS-Ansprechens und Woche 48 des endoskopischen Gesamtansprechens und der Ergebnisse für fäkales Calprotectin/vollständigen Biomarker beobachtet. Bei der Bestimmung des terminalen Ileums als dem am stärksten betroffenen Darmsegment lag die Übereinstimmung zwischen Endoskopie und IUS bei der Baseline bei > 90%. Ein fehlendes IUS-Ansprechen in Woche 4 war mit einem fehlenden endoskopischen Ansprechen (basierend auf dem vereinfachten endoskopischen Score für den Subscore des terminalen Ileums bei M. Crohn) in Woche 48 assoziiert (negativer prädiktiver Wert = 73%).

In dieser ersten internationalen, multizentrischen, interventionellen Studie zeigte der intestinale Ultraschall (IUS), dass mit Ustekinumab behandelte Morbus-Crohn-Patient*innen ein progressives IUS-Ansprechen (46,3%) und eine transmurale Remission (24,1%) bis Woche 48 erreichten. Ein robusteres Therapieansprechen war bei Patient*innen mit Dickdarmbefall und Biologika-naiven-Patient*innen festzustellen.

Prof. Dr. T. Kucharzik, Klinik für Allgemeine Innere Medizin und Gastroenterologie, Klinikum Lüneburg, Lüneburg, E-Mail: torsten.kucharzik@klinikum-lueneburg.de

DOI: 10.1016/j.cgh.2022.05.055 ■

Gut. 2023;72(3):443–50

Distinct blood protein profiles associated with the risk of short-term and mid/long-term clinical relapse in patients with Crohn's disease stopping infliximab: When the remission state hides different types of residual disease activity

Pierre N, Huynh-Thu VA, Marichal T, Allez M, Bouhnik Y, Laharie D, Bourreille A, Colombel JF, Meuwis MA, Louis E; GETAID (Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du tube Digestif)

Zwei distinkte Serumproteinprofile sind bei Patient*innen mit Morbus Crohn in Remission mit einem Risiko für kurzfristige bzw. mittelfristige bis späte klinische Rezidive nach Absetzen von Infliximab assoziiert

Auch wenn Patient*innen mit Morbus Crohn unter Tumor-Nekrose-Faktor-Antikörpertherapie in anhaltender und stabiler Remission sind, besteht ein hohes Risiko von etwa 50%, innerhalb von 2 Jahren nach Absetzen dieser Therapie ein Rezidiv des M. Crohn zu erleiden. Daher werden nicht-invasive diagnostische Verfahren dringend benötigt, um bei diesen Patient*innen das Vorgehen bezüglich einer Therapiepause besser vorhersagen zu können. Durch einen proteomischen Ansatz wurden im Rahmen dieser Arbeit 92 mit der Immunantwort in Verbindung stehende Proteine in Seren von 102 Patient*innen mit M. Crohn gemessen, die in einer anhaltenden steroidfreien Remission waren und ihre Infliximab-Therapie beendeten. Die Patientengruppe wurde eingeteilt in solche mit frühem (innerhalb von < 6 Monaten) und mittelfristigem/spätem Rezidiv (> 6 Monate nach Therapiepause). Assoziationen zwischen den Proteinkonzentrationen und dem Zeitpunkt eines klinischen Rezidivs wurden mittels univariabler Cox-Analyse

untersucht. Das Risiko (HR) für ein mittelfristiges/spätes Rezidiv war vor allem mit der Expression von Proteinen assoziiert, die überwiegend von Lymphozyten exprimiert werden (LAG3, SH2B3, SIT1; HR = 2,2–4,5; p < 0,05), sowie mit einer geringeren Serumkonzentration anti-inflammatorischer Proteine (IL-10 und HSD11B1; HR = 0,2–0,3; p < 0,05) und von Zell-Zell-Verbindungen (CDSN, CNTNAP2, CXADR, ITGA11; HR = 0,4; p < 0,05). Das Risiko für kurzfristige Rezidive war wesentlich mit hohen Serumkonzentrationen pro-inflammatorischer Mediatoren (IL-6, IL12RB1; HR = 3,5–3,6; p < 0,05) sowie einer niedrigen oder hohen Expression von Proteinen aus Antigen-präsentierenden Zellen assoziiert (CLEC4A, CLEC4C, CLEC7A, LAMP3; HR = 0,4–4,1; p < 0,05).

In dieser Kohorte von 102 Patient*innen mit Morbus Crohn in stabiler steroidfreier Remission unter Infliximab konnte gezeigt werden, dass 2 distinkte Proteinprofile mit dem Risiko für frühe bzw. mittelfristig/spät auftretende Rezidive des M. Crohn nach Absetzen von Infliximab assoziiert sind. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Pathomechanismen von Crohnrezidiven je nach Zeitpunkt ihres Auftretens unterschiedlich sein könnten. Zudem könnten diese Proteinprofile als Biomarker zur Therapieentscheidung über ein Absetzen der Infliximab-Therapie herangezogen werden.

Dr. N. Pierre, Laboratory of Translational Gastroenterology, GIGA-Institute, University of Liège, Lüttich, Belgien, E-Mail: nicolas.pierre@uliege.be

DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327321

Gut. 2023;72(2):264–74

Efficacy of biological therapies and small molecules in induction and maintenance of remission in luminal Crohn's disease: Systematic review and network meta-analysis

Barberio B, Gracie DJ, Black CJ, Ford AC

Wirksamkeit von Biologika und „Small Molecule Inhibitors " zur Induktions- und Erhaltungstherapie bei luminalem Morbus Crohn – eine systematische Übersicht und Netzwerk-Metaanalyse

Die zunehmende Anzahl von medikamentösen Therapieoptionen zur Behandlung eines luminalen Morbus Crohn wirft die Frage auf, wie sehr sich die Wirksamkeit der einzelnen Medikamente unterscheidet. Da die meisten Zulassungsstudien placebokontrolliert waren, wurde hier eine Netzwerk-Metaanalyse durchgeführt, um die relative Wirksamkeit vergleichen zu können. Hierfür wurden alle bis Juli 2022 veröffentlichten Studien herangezogen, die die Wirksamkeit von Medikamenten für den luminalen M. Crohn im Hinblick auf eine Induktion und Erhaltung einer klinischen Remission in Abhängigkeit der Vorbehandlung (Biologika-naiv vs. vorbehandelt) untersucht hatten. Es wurden 25 Studien mit dem Endpunkt einer Remissionsinduktion mit insgesamt 8720 Patient*innen ausgewertet. Im Vergleich zu Placebo hatte Infliximab die beste Wirksamkeit im Hinblick auf ein mögliches primäres Nichtansprechen bei der Remissionsinduktion (relatives Risiko [RR] = 0,67; 95% Konfidenzintervall [CI]: 0,56–0,79; p-Score 0,95), gefolgt von 600 mg Risankizumab und 45 mg Upadacitinib. In Hinblick auf das Erreichen einer klinischen Remission bei getrennter Auswertung nach Biologika-naiven bzw. Biologika-vorbehandelten Patient*innen schnitt Risankizumab am besten ab (RR = 0,66; 95% CI: 0,52–0,85; p-Score 0,78 bzw. RR = 0,74; 95% CI: 0,67–0,82; p-Score 0,92). Im Hinblick auf eine Remissionserhaltung wurden 15 Studien mit 4016 Patient*innen ausgewertet. Im Hinblick auf ein Rezidiv des M. Crohn war bei Berücksichtigung aller Patient*innen Upadacitinib (30 mg/Tag) die wirksamste Therapie (RR = 0,61; 95% CI: 0,52–0,72; p-Score 0,93), gefolgt von Adalimumab (40 mg/Woche) und Infliximab (10 mg/kg Körpergewicht alle 8 Wochen). Bei Biologika-naiven Patient*innen war Adalimumab (40 mg/Woche) am wirksamsten (RR = 0,59; 95% CI: 0,48–0,73; p-Score 0,86), wohingegen Vedolizumab (108 mg s.c. alle 2 Wochen) am wirksamsten bei der Remissionserhaltung von Biologika-vorbehandelten Patient*innen war (RR = 0,7; 95% CI: 0,57–0,86; p-Score 0,82).

In dieser Netwerk-Metaanalyse zur Behandlung des luminalen Morbus Crohn war eine Therapie mit Infliximab (5 mg/kg Körpergewicht) unter Berücksichtigung aller Patient*innen am wirksamsten zur Remissionsinduktion. Bei getrennter Auswertung der Biologika-naiven bzw. -vorbehandelten Patient*innen schnitt Risankizumab (600 mg) am besten ab, wohingegen Upadacitinib (30 mg/Tag) bei Berücksichtigung aller Patient*innen am wirksamsten für die Remissionserhaltung war.

Prof. Dr. A.C. Ford, Leeds Gastroenterology Institute, Leeds Teaching Hospitals NHS Trust, Leeds, Großbritannien, E-Mail: alexf12399@yahoo.com

DOI: 10.1136/gutjnl-2022-328052

Inflamm Bowel Dis. 2023;29(2):185–94

Top-down versus step-up strategies to prevent postoperative recurrence in Crohn's disease

Buisson A, Blanco L, Manlay L, Reymond M, Dapoigny M, Rouquette O, Dubois A, Pereira B

Top-down- versus Step-up-Strategien zur Verhinderung postoperativer Rezidive bei Morbus Crohn

Es ist noch nicht abschließend geklärt, wie bei Patient*innen mit Morbus Crohn nach ileokolischer Resektion das weitere Krankheitsmanagement erfolgen soll. Im Rahmen dieser Arbeit wurden postoperative Step-up- und Top-down-Therapiestrategien verglichen, um kurz- und langfristig postoperative Rezidive bei M. Crohn-Patient*innen zu verhindern. Aus einer umfassenden französischen Patientendatenbank wurden konsekutive Patient*innen mit M. Crohn ausgewertet, die zwischen 2014 und 2021 eine Darmresektion erhalten hatten. Verglichen wurden Patient*innen mit Top-down-Strategien (Beginn von Biologika innerhalb des ersten Monats nach der Operation) oder Step-up-Strategien (kein Biologikum zwischen Operation und der obligaten Kontrollkoloskopie nach 6 Monaten). Alle Patient*innen erhielten systematisch eine Endoskopie nach 6 Monaten und eine Therapieeskalation bei Vorliegen eines endoskopischen postope-

rativen Rezidivs, definiert durch einen Rutgeerts-Score ≥ i2a. Für alle Vergleiche wurde eine Propensity-Score-Analyse durchgeführt. Bei den ausgewerteten 115 Patient*innen mit M. Crohn war eine Top-down-Therapie die effektivste Strategie, um nach 6 Monaten ein endoskopisches postoperatives Rezidiv zu verhindern (46,8% vs. 65,9%; p = 0,042) und eine vollständige endoskopische Remission zu erreichen (Rutgeerts-Score i0: 45,3% vs. 19,3%; p = 0,004). Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen im Hinblick auf klinisch manifeste postoperative Rezidive (Hazard-Ratio [HR] = 0,86; 95% Konfidenzintervall [CI]: 0,44–1,66; p = 0,66) und die Progression der Darmschädigung beobachtet (HR = 0,81; 95% CI: 0,63–1,06; p = 0,12). Ein endoskopisches postoperatives Rezidiv nach 6 Monaten war mit einem erhöhten Risiko eines klinischen postoperativen Rezidivs (HR = 1,97; 95% CI: 1,07–3,64; p = 0,029) und einer Progression der Darmschädigung assoziiert (HR = 3,33; 95% CI: 1,23–9,02; p = 0,018). In der Subgruppe ohne endoskopisches postoperatives Rezidiv nach 6 Monaten waren die Risiken eines klinischen postoperativen Rezidivs und Fortschreitens der Darmschädigung in der Top-down-Gruppe signifikant verbessert (HR = 0,59; 95% CI: 0,37–0,94; p = 0,025 bzw. HR = 0,73; 95% CI: 0,63–0,83; p < 0,001).

Laut dieser retrospektiven Auswertung ist eine Top-down-Strategie signifikant besser als eine Step-up-Behandlung geeignet, um kurz- und langfristige postoperative Rezidive bei Morbus Crohn zu verhindern.

Prof. Dr. A. Buisson, Gastroenterology Department, University Hospital Estaing, Clermont-Ferrand, Frankreich, E-Mail: a_buisson@hotmail.fr

DOI: 10.1093/ibd/izac065 ■

Lancet Gastroenterol Hepatol. 2023;8(3):215–27

Withdrawal of infliximab or concomitant immunosuppressant therapy in patients with Crohn's disease on combination therapy (SPARE): A multicenter, open-label, randomized controlled trial

Louis E, Resche-Rigon M, Laharie D, Satsangi J, Ding N, Siegmund B, D'Haens G, Picon L, Bossuyt P, Vuitton L, Irving P, Viennot S, Lamb CA, Pollok R, Baert F, Nachury M, Fumery M, Gilletta C, Almer S, Ben-Horin S, Bouhnik Y, Colombel JF, Hertervig E; GETAID and the SPARE-Biocycle research group

Absetzen von Infliximab oder des begleitenden Immunsuppressivums bei Patient*innen mit Morbus Crohn unter Kombinationstherapie (SPARE): eine multizentrische randomisierte Studie

Zur Behandlung des Morbus Crohn mit Infliximab wird aufgrund der besseren Wirksamkeit häufig eine Kombinationstherapie mit einem Immunsuppressivum eingesetzt. Mögliche langfristige Komplikationen einer immunsuppressiven Kombinationstherapie unterstreichen die Notwendigkeit prospektiver Studien über eine mögliche Therapiedeeskalation. Im Rahmen dieser Studie sollten daher die Rezidivraten und die Dauer einer Remission über einen Zeitraum von 2 Jahren nach Absetzen von Infliximab oder des Immunsuppressivums untersucht werden. Hierfür wurde eine offene, multizentrische, randomisierte und kontrollierte Studie an 64 Zentren in 7 Ländern in Europa und Australien durchgeführt. Patient*innen mit M. Crohn, die sich seit mindestens 6 Monaten in steroidfreier Remission und seit mindestens 8 Monaten unter Kombinationstherapie mit Infliximab und einem Immunsuppresivum befanden, wurden 1:1:1 randomisiert und erhielten entweder eine fortgesetzte Kombinationstherapie, oder es wurde Infliximab bzw. das Immunsuppressivum abgesetzt. Die Randomisierung erfolgte unter Berücksichtigung der Krankheitsdauer vor Einleitung der ersten Tumor-Nekrose-Faktor-Antikörpertherapie (≤ 2 Jahre vs. > 2 Jahre), des Ansprechens auf eine Therapie mit Immunsuppressiva vor Einleitung der Kombinationstherapie und des endoskopischen Nachweises von Ulzerationen bei Studienbeginn. Die Auswertungen erfolgten zentral, im Falle eines Rezidivs wurde die Therapie optimiert bzw. eskaliert. Die coprimären Endpunkte umfassten die Rezidivrate (als Überlegenheitsanalyse) und die Dauer der Remission innerhalb von 2 Jahren nach Studienbeginn (erfasst durch Nichtunterlegenheit, wobei ein Unterschied von 35 Tagen als Grenze für die Nichtunterlegenheit festgelegt wurde). Die Auswertungen erfolgten nach der Intention-to-Treat-Methode. Zwischen November 2015 und April 2019 wurden 254 Patient*innen gescreent, von denen 211 randomisiert und 207 in die Auswertung eingeschlossen wurden (n = 67 mit fortgesetzter Kombinationstherapie, n = 71 mit Absetzen von Infliximab und n = 69 mit Absetzen des Immunsuppressivums). 39 Patient*innen hatten ein Rezidiv (8/67 [12%] unter fortgesetzter Kombinationstherapie; 25/71 (35%] nach Absetzen von Infliximab bzw. 6/69 (9%) nach Absetzen des Immunsuppressivums). Die Rezidivraten innerhalb von 2 Jahren betrugen unter fortgesetzter Kombinationstherapie 14% (95% Konfidenzintervall [CI]: 4–23), nach Absetzen von Infliximab 36% (95% CI: 24–47) bzw. nach Absetzen des Immunsuppressivums 10% (95% CI: 2–18). Die Hazard-Ratio (HR) für ein Rezidiv betrug nach Absetzen von Infliximab versus Kombinationstherapie 3,45 (95% CI: 1,56–7,69; p = 0,003) bzw. nach Absetzen von Infliximab versus Absetzen des Immunsuppressivums 4,76 (95% CI: 1,92–11,11; p = 0,0004). Von 28 Patient*innen mit Rezidiv und daraufhin eskalierter bzw. optimierter Therapie erreichten 25 erneut eine Remission. Die mittlere Remissionsdauer während einer Beobachtungsdauer von 2 Jahren betrug unter Kombinationstherapie 698 Tage (95% CI: 688–727 Tage), nach Absetzen von Infliximab 684 Tage (95% CI: 651–717) bzw. nach Absetzen des Immunsuppressivums 706 Tage (95% CI: 682–730 Tage). Es traten 31 schwere Nebenwirkungen bei 20 Patient*innen über alle Gruppen verteilt auf, die häufigsten Nebenwirkungen waren Infektionen und eine Exazerbation der Grunderkrankung.

Im Rahmen dieser prospektiven Studie über mögliche EXIT-Strategien von Patient*innen mit Morbus Crohn und längerer steroidfreier Remission unter Kombinationstherapie mit einem Immunsuppressivum und Infliximab konnte gezeigt werden, dass es nach Absetzen von Infliximab häufig zu Crohn-Rezidiven kommt, wohingegen das Immunsuppressivum recht problemlos abgesetzt werden konnte.

Prof. Dr. E. Louis, Department of Gastroenterology, University Hospital CHU of Liège, Lüttich, Belgien, E-Mail: edouard.louis@uliege.be

DOI: 10.1016/s2468-1253(22)00385-5 ■

DICKDARM BIS REKTUM

Colitis ulcerosa, Crohn-Colitis

Lancet Gastroenterol Hepatol. 2023;8(1):31–42

Outcomes, dosing, and predictors of vedolizumab treatment in children with inflammatory bowel disease (VEDOKIDS): A prospective, multicenter cohort study

Atia O, Shavit-Brunschwig Z, Mould DR, Stein R, Matar M, Aloi M, Ledder O, Focht G, Urlep D, Hyams J, Broide E, Weiss B, Levine J, Russell RK, Turner D

Ergebnisse, Dosierung und Prädiktoren der Behandlung mit Vedolizumab bei Kindern mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (VEDOKIDS): eine prospektive, multizentrische Kohortenstudie

Zur Anwendung von Vedolizumab bei Kindern mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) liegen nur wenige Daten vor. Ziel dieser Studie war es, die Sicherheit, Wirksamkeit und Dosierung von Vedolizumab zu bewerten, um eine Remission von CED zu induzieren. VEDOKIDS war eine pädiatrische, multizentrische, prospektive Kohortenstudie, die in 17 Zentren in 6 Ländern durchgeführt wurde. In der Auswertung werden die 14-Wochen-Ergebnisse als erste Analysen des geplanten 3-jährigen Follow-ups der VEDOKIDS-Kohorte berichtet. Kinder (Alter 0–18 Jahre) mit CED, die eine Therapie mit Vedolizumab begonnen hatten, wurden zu Studienbeginn sowie zu Therapiewoche 2, 6 und 14 visitiert. Die Kinder wurden gemäß den örtlichen Verschreibungspraktiken ohne Standardisierung der Dosierung oder der Eskalationskriterien behandelt. Allerdings schlug das Studienprotokoll eine Dosierung von 177 mg/m² Körperoberfläche (bis zu 300 mg maximal) vor. Der primäre Endpunkt war eine Remission ohne Steroide und ohne exklusive enterale Ernährungstherapie nach 14 Wochen, analysiert nach dem Intention-to-Treat-Prinzip. Serumproben wurden zur Analyse der Arzneimittelkonzentration und des fäkalen Calprotectins zu Studienbeginn sowie nach 2, 6 und 14 Wochen entnommen. Unerwünschte Ereignisse wurden in Echtzeit aufgezeichnet und als schwerwiegend oder nicht schwerwiegend und als mit Vedolizumab zusammenhängend oder nicht zusammenhängend klassifiziert. Zwischen dem 19. Mai 2016 und dem 1. April 2022 wurden 142 Kinder (76 [54%] Mädchen und 66 [46%] Jungen; Durchschnittsalter 13,6 ± 3,6 Jahre) aufgenommen. 65 (46%) Kinder hatten einen Morbus Crohn, 68 (48%) hatten eine Colitis ulcerosa und 9 (6%) hatten eine nicht-klassifizierte CED (diejenigen mit nicht-klassifizierter CED wurden mit der Colitis-ulcerosa-Gruppe analysiert). 32 (42%, 95% Konfidenzintervall [CI]: 30–54) von 77 Kindern mit Colitis ulcerosa und 21 (32%, 95% CI: 23–45) von 65 Kindern mit M. Crohn befanden sich nach 14 Wochen in einer Remission ohne Steroide und ohne exklusive enterale Ernährungstherapie. Die medianen Arzneimittelkonzentrationen in Woche 14 waren bei Kindern mit Colitis ulcerosa höher als bei Kindern mit M. Crohn (11,5 µg/ml [Interquartilenabstand {IQR}, 5,5–18,1] vs. 5,9 µg/ml [IQR, 3,0–12,7]; p = 0,006). Bei Kindern, die weniger als 30 kg wogen, betrug die optimale Arzneimittelkonzentration im Zusammenhang mit einer Remission ohne Steroide und ohne exklusive enterale Ernährungstherapie 7 µg/ml in Woche 14 (area under the curve, 0,69, 95% CI: 0,41–0,98), entsprechend einer Dosis von 200 mg/m² Körperoberfläche oder 10 mg/kg. 32 (23%) von 142 Kindern berichteten über mindestens 1 unerwünschtes Ereignis, die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren Kopfschmerzen (5 [4%]), Myalgie (4 [3%]) und Fieber (3 [2%]). Keines der unerwünschten Ereignisse wurde als schwerwiegend eingestuft und nur 2 (1%) Patient*innen brachen die Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab.

Nach 14-wöchiger Therapie zeigte Vedolizumab eine gute Sicherheit und Wirksamkeit bei der Induktion einer Remission bei Kindern mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED), insbesondere bei solchen mit Colitis ulcerosa. Vedolizumab sollte bei Kindern in Betracht gezogen werden, wenn andere für CED zugelassene medikamentöse Interventionen erfolglos sind. Bei Kindern, die weniger als 30 kg wiegen, sollte Vedolizumab entsprechend der Körperoberfläche (200 mg/m²) oder dem Gewicht (10 mg/kg) des Kindes dosiert werden.

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

DOI: 10.1016/s2468-1253(22)00307-7 ■

Am J Gastroenterol. 2023;118(1):138–47

Rapid and sustained symptom relief in patients with ulcerative colitis treated with filgotinib: Data from the phase 2b/3 SELECTION trial

Danese S, Ferrante M, Feagan BG, Peyrin-Biroulet L, Hibi T, Sandborn WJ, Schreiber S, Ritter T, Loftus EV, Jr., Rogler G, Oortwijn A, Yun C, Le Brun FO, Dinoso J, Hsieh J, Vermeire S

Schnelles und anhaltendes klinisches Ansprechen auf eine Therapie mit Filgotinib bei Patient*innen mit Colitis ulcerosa: Ergebnisse der Phase-IIb/3-SELECTION-Studie

Patient*innen mit Colitis ulcerosa wünschen sich nach einer Therapieumstellung einen raschen Wirkungseintritt mit einer nachhaltigen Besserung ihrer symptomatischen Beschwerden. Im Rahmen dieser Auswertung der Phase-IIb/3-SELECTION-Studie wurde der partielle Mayo-Score ausgewertet, um die Schnelligkeit und Aufrechterhaltung des Therapieansprechens unter einer Therapie mit dem JAK1-Inhibitor Filgotinib zu untersuchen. Zudem wurden Assoziationen zwischen dem symptomatischen Therapieansprechen und der Lebens-

qualität erfasst. Es handelt sich hierbei um eine Post-hoc-Auswertung der SELECTION-Studie, in der Patient*innen mit mittel- bis hochgradig aktiver Colitis ulcerosa doppelblind und placebokontrolliert für 58 Wochen mit Filgotinib oder mit Placebo behandelt wurden. Ausgewertet wurden die Patiententagebücher der Tage 1–15 nach Therapieeinleitung und das jeweilige Ansprechen nach 10 und 58 Wochen. Die krankheitsassoziierte Lebensqualität wurde nach 10 und 58 Wochen erfasst. Eine Therapie mit Filgotinib führte im Vergleich zu Placebo zu einer Besserung der rektalen Blutungen und der Stuhlfrequenz innerhalb von 7 Tagen ($p < 0,05$). Bereits nach 2 Wochen erreichten signifikant mehr Patient*innen unter 200 mg Filgotinib im Vergleich zu Placebo eine durch den partiellen Mayo-Score definierte Remission (Biologika-naive Patient*innen: 15,1% vs. 8,0%; $p = 0,041$; Biologika-vorbehandelte Patient*innen: 10,3% vs. 4,2%; $p = 0,0274$). Ein ähnlicher Therapieeffekt wurde nach 58 Wochen beobachtet ($p < 0,0001$). Die Subscores für rektale Blutung und Stuhlfrequenz nach 7 Tagen waren mit den klinischen Ansprechraten nach 10 bzw. 58 Wochen assoziiert. Patient*innen mit einer klinischen Remission nach 10 bzw. 58 Wochen hatten auch eine bessere krankheitsassoziierte Lebensqualität.

Diese Post-hoc-Auswertung der SELECTION-Studie belegt, dass eine Therapie mit dem JAK1-Inhibitor Filgotinib innerhalb von wenigen Tagen zu einem schnellen und anhaltenden Therapieansprechen führt. Diese Ergebnisse sind konsistent mit Beobachtungen unter einer Therapie mit dem JAK-Inhibitor Upadacitinib.

Prof. Dr. S. Danese, Gastroenterology and Endoscopy, IRCCS Ospedale San Raffaele, Mailand, Italien,
E-Mail: sdanese@hotmail.com

DOI: 10.14309/ajg.0000000000001979 ■

Clin Gastroenterol Hepatol. 2023;21(1):182–91.e2

Superior effectiveness of tofacitinib compared to vedolizumab in anti-TNF-experienced ulcerative colitis patients: A nationwide Dutch Registry study

Straatmijer T, Biemans VBC, Visschedijk M, Hoentjen F, de Vries A, van Bodegraven AA, Bodelier A, de Boer NKH, Dijkstra G, Festen N, Horjus C, Jansen JM, Jharap B, Mares W, van Schaik FDM, Ponsioen C, Romkens T, Srivastava N, van der Voorn MPJA, West R, van der Woude J, Wolvers MDJ, Pierik M, van der Meulen-de Jong AE, Duijvestein M; Initiative on Crohn and Colitis

Überlegene Wirksamkeit von Tofacitinib im Vergleich zu Vedolizumab bei Anti-TNF-vortherapierten Colitis-ulcerosa-Patient*innen: eine landesweite niederländische Registerstudie

Kliniker*innen haben Schwierigkeiten mit der Frage, wann und in welcher Reihenfolge Biologika und Janus-kinase-Inhibitoren bei Patient*innen mit Anti-Tumor-Nekrose-Faktor-α (TNF)-refraktärer Colitis ulcerosa eingesetzt werden sollen. Das Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit und Sicherheit von Vedolizumab und Tofacitinib bei Anti-TNF-exponierten Patient*innen mit Colitis ulcerosa im prospektiven landesweiten Initiative on Crohn and Colitis (ICC)-Register zu vergleichen. Colitis-ulcerosa-Patient*innen, bei denen die Anti-TNF-Behandlung fehlschlug und die eine Vedolizumab- oder Tofacitinib-Behandlung begannen, wurden aus dem niederländischen ICC-Register identifiziert. Die Autor*innen wählten Patient*innen mit sowohl klinischer als auch biochemischer oder endoskopischer Krankheitsaktivität bei Therapiebeginn aus. Zuvor mit Vedolizumab oder Tofacitinib behandelte Patient*innen wurden ausgeschlossen. Kortikosteroidfreie klinische Remission (Simple Clinical Colitis Activity Index ≤ 2), biochemische Remission (C-reaktives Protein ≤ 5 mg/l oder fäkales Calprotectin ≤ 250 µg/g) und Sicherheitsergebnisse wurden nach 52 Behandlungswochen verglichen. Ein inverser Propensity-Score-gewichteter Vergleich wurde verwendet, um für Confounding und Selektionsbias zu adjustieren. Insgesamt wurden 83 mit Vedolizumab und 65 mit Tofacitinib behandelte Patient*innen eingeschlossen. Die nach dem Propensity-Score gewichtete Analyse zeigte, dass mit Tofacitinib behandelte Patient*innen in den Wochen 12, 24 und 52 mit größerer Wahrscheinlichkeit eine kortikosteroidfreie klinische Remission und eine biochemische Remission erreichten als mit Vedolizumab behandelte Patient*innen (Odds-Ratio [OR] = 6,33, 95% Konfidenzintervall [CI]: 3,81–10,50, $p < 0,01$; OR = 3,02, 95% CI: 1,89–4,84, $p < 0,01$ und OR = 1,86, 95% CI: 1,15–2,99, $p = 0,01$ und OR = 3,27, 95% CI: 1,96–5,45, $p < 0,01$; OR = 1,87, 95% CI: 1,14–3,07, $p = 0,01$ und OR = 1,81, 95% CI: 1,06–3,09, $p = 0,03$). Es gab keinen Unterschied bei der Infektionsrate oder schweren unerwünschten Ereignissen.

Tofacitinib war im Vergleich zu Vedolizumab mit überlegenen Wirksamkeitsergebnissen bei Anti-Tumor-Nekrose-Faktor-vortherapierten Patient*innen mit Colitis ulcerosa assoziiert. Die Ergebnisse zur Therapiesicherheit waren vergleichbar.

Dr. M. Duijvestein, The Initiative on Crohn and Colitis, Nijmegen, Niederlande,
E-Mail: marjolijn.duijvestein@radboudumc.nl

DOI: 10.1016/j.cgh.2022.04.038 ■

Clin Gastroenterol Hepatol. 2023;21(1):192–9.e7

Increasing incidence of pouchitis between 1996 and 2018: A population-based Danish cohort study

Barnes EL, Allin KH, Iversen AT, Herfarth HH, Jess T

Steigende Pouchitis-Inzidenz zwischen 1996 und 2018: eine bevölkerungsbasierte dänische Kohortenstudie

Der aktuelle Kenntnisstand zur Epidemiologie der Pouchitis basiert auf stark selektionierten und meist monozentrischen Kohortenstudien. Daher sollte hier prospektiv und populationsbasiert die Pouchitis-Inzidenz bei Patient*innen mit Colitis ulcerosa in den ersten 2 Jahren nach ileoanaler Pouch-Anastomose bestimmt und deren zeitliche Trends untersucht werden. Mithilfe landesweiter Register wurde zunächst eine populationsbasierte Kohorte aller dänischen Patient*innen erstellt, die sich bei Colitis ulcerosa zwischen 1996 und 2018 einer Proktokolektomie mit ileoanaler Pouch-Anastomose unterzogen hatten. Primärer Endpunkt war die Entwicklung einer Pouchitis innerhalb der ersten 2 postoperativen Jahre. Mittels Kaplan-Meier- und Cox-pro-

portionaler Hazard-Modellierung wurde zudem die Zeit bis zum Auftreten einer Pouchitis ausgewertet. Insgesamt wurde bei 1664 Patient*innen eine ileoanale Pouch-Anastomose durchgeführt. Die kumulative Pouchitis-Inzidenz in den ersten beiden postoperativen Jahren stieg von 40% im Zeitraum von 1996 bis 2000 (95% Konfidenzintervall [CI]: 35–46%) auf 55% im Zeitraum von 2015 bis 2018 an (95% CI: 48–63%). Patient*innen, die zwischen 2015 und 2018 operiert wurden, zeigten auch ein erhöhtes Pouchitis-Risiko im Vergleich zum frühesten Studienzeitraum (1996–2000) nach Berücksichtigung von Geschlecht, Alter und sozioökonomischem Status (Hazard-Ratio = 1,57; 95% CI: 1,20–2,05).

Diese populationsbasierte Studie aus Dänemark zeigte bei Patient*innen mit Colitis ulcerosa nach Kolektomie und Anlage einer ileoanalen Pouch-Anastomose zwischen 1996 und 2018 einen absoluten Anstieg der Pouchitis-Inzidenz um 15% und einen relativen Anstieg um 38%. Die höchste kumulative Pouchitis-Inzidenz wurde im jüngsten Beobachtungszeitraum zwischen 2015 und 2018 beobachtet. Diese auffällige Zunahme der Pouchitis-Inzidenz unterstreicht die Notwendigkeit einer weiterführenden Erforschung von Ursachen und Prävention der Pouchitis.

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

DOI: 10.1016/j.cgh.2022.04.015

Gastroenterology. 2023;164(2):241–55

Intestinal barrier healing is superior to endoscopic and histologic remission for predicting major adverse outcomes in inflammatory bowel disease: The prospective ERIca trial

Rath T, Atreya R, Bodenschatz J, Uter W, Geppert CE, Vitali F, Fischer S, Waldner MJ, Colombel JF, Hartmann A, Neurath MF

Die Heilung der Darmbarriere ist der endoskopischen und der histologischen Remission überlegen, um schwerwiegende Nebenwirkungen bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen vorherzusagen: die prospektive ERIca-Studie

Die endoskopische und die histologische Remission haben sich bei der Behandlung von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) als wichtigste therapeutische Ziele, die mit günstigen langfristigen Krankheitsergebnissen assoziiert sind, erwiesen. Die Autor*innen verglichen prospektiv den prädiktiven Wert der Barriereheilung mit endoskopischer und histologischer Remission für die Vorhersage des langfristigen Krankheitsverhaltens in einer großen Kohorte von Patient*innen mit CED in klinischer Remission. Zu Studienbeginn erhielten Patient*innen mit CED in klinischer Remission eine Ileokoloskopie mit Beurteilung der intestinalen Barrierefunktion durch konfokale Endomikroskopie. Die endoskopische und die histologische Krankheitsaktivität sowie die Barriereheilung wurden prospektiv anhand etablierter Scores bewertet. Während der anschließenden Nachsorge wurden die Patient*innen engmaschig auf die klinische Krankheitsaktivität und das Auftreten von schwerwiegenden Nebenwirkungen (major adverse outcomes, MAOs) überwacht: Krankheitsschübe, CED-bedingte Krankenhauseinweisungen oder Operationen und Beginn oder Dosiseskalation von systemischen Steroiden, Immunsuppressiva, Small Molecules, oder biologische Therapien. Die endgültige Analyse umfasste 181 Patient*innen, 100 mit Morbus Crohn und 81 mit Colitis ulcerosa. Während einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 35 (M. Crohn) und 25 (Colitis ulcerosa) Monaten erlitten 73% der Patient*innen mit M. Crohn und 69% der Patient*innen mit Colitis ulcerosa mindestens 1 MAO. Die Wahrscheinlichkeit eines MAO-freien Überlebens war signifikant höher bei Patient*innen mit CED mit endoskopischer Remission im Vergleich zu endoskopisch aktiver Erkrankung. Darüber hinaus sagte die histologische Remission ein MAO-freies Überleben bei Patient*innen mit Colitis ulcerosa, aber nicht mit Zöliakie voraus. Die Barriereheilung bei der Endomikroskopie war der endoskopischen und der histologischen Remission bei der Vorhersage des MAO-freien Überlebens sowohl bei Colitis ulcerosa als auch bei M. Crohn überlegen.

Die Barriereheilung ist bei Patient*innen mit klinisch remittierender chronisch entzündlicher Darmerkrankung mit einem verringerten Risiko einer Krankheitsprogression assoziiert. Es bestand eine überlegene Vorhersageleistung im Vergleich zur endoskopischen und zur histologischen Remission. Die Analyse der Barrierefunktion könnte als zukünftiges Behandlungsziel in klinischen Studien in Betracht gezogen werden.

Prof. Dr. M.F. Neurath, Medizinische Klinik 1, Universitätsklinikum Erlangen-Nürnberg, Erlangen, E-Mail: markus.neurath@uk-erlangen.de

DOI: 10.1053/j.gastro.2022.10.014

Clin Gastroenterol Hepatol. 2023;21(3):761–70.e13

Inflammatory bowel disease is associated with an increased risk of incident acute arterial events: Analysis of the United Kingdom Biobank

Alayo QA, Loftus EV, Jr., Yarur A, Alvarado D, Ciorba MA, de las Fuentes L, Deepak P

Erhöhtes Risiko für akute arterielle Ereignisse bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen: Analyse der Biobank des Vereinigten Königreichs

Populationsbasierte Studien weisen bei Patient*innen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) auf ein erhöhtes Risiko für akute arterielle Ereignisse (AAEs) hin. Im Rahmen dieser Arbeit sollte das Risiko von neu und vorzeitig auftretenden AAEs bei Teilnehmenden mit CED in der UK-Biobank mit dem Risiko von Kontrollpersonen ohne CED verglichen werden. Durch Cox-Regressionsanalysen unter Berücksichtigung von kardiovaskulären und CED-Basisrisikofaktoren, Ernährung, körperlicher Aktivität und Serumkonzentrationen des hochempfindlichen C-reaktiven Proteins (hsCRP) wurde mittels angepasster Hazard-Ratios (aHRs) die Assoziation zwischen CED und AAEs oder vorzeitigen AAEs (Auftreten in einem Alter < 55 Jahre für Männer bzw. < 65 Jahre für Frauen) bestimmt. Prädiktoren für

AAEs bei CED wurden nach der Schwere der Erkrankung gewichtet (einschließlich CED-bedingter Hospitalisationen oder Operationen). Unter 455.950 Teilnehmenden der Biobank wurden 5094 mit CED und 20.376 Kontrollen ohne CED verglichen. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 12,4 Jahren hatten CED-Patient*innen eine höhere Inzidenzrate von AAEs (924,1 vs. 730,9 pro 100.000 Personenjahre; p < 0,001), ein höheres Risiko für alle AAEs (aHR = 1,19; 95% Konfidenzintervall [CI]: 1,08–1,31; p < 0,001) und vorzeitige AAEs (aHR = 1,38; 95% CI: 1,11–1,72; p = 0,001). Die Serumkonzentrationen des hsCRP (höchstes Quartil: aHR = 1,53; 95% CI: 1,15–2,03) und der Schweregrad der Erkrankung (aHR = 5,40; 95% CI: 4,03–7,22) waren bei CED-Patient*innen unabhängige Prädiktoren für das Auftreten von AAEs.

In einer prospektiven britischen Kohorte war bei Patient*innen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) das Risiko für neu und vorzeitig auftretende akute arterielle Ereignisse (AAEs) erhöht. Über die etablierten Risikofaktoren hinaus waren die Erkrankungsaktivität und -schwere der CED unabhängige Prädiktoren für AAEs.

P. Deepak, M.D., Associate Professor of Medicine, Inflammatory Bowel Diseases Center, Division of Gastroenterology, Department of Medicine, Washington University School of Medicine, St. Louis, MO, USA, E-Mail: deepak.parakkal@wustl.edu

DOI: 10.1016/j.cgh.2022.08.035

J Crohns Colitis. 2023;17(1):30–6

Risk factors for developing inflammatory bowel disease within and across families with a family history of IBD

Torres J, Gomes C, Jensen CB, Agrawal M, Ribeiro-Mourão F, Jess T, Colombel JF, Allin KH, Burisch J

Innerfamiliäre und familienübergreifende Risikofaktoren für die Entwicklung einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung bei positiver Familienanamnese für CED

Eine Familienanamnese für chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) ist der stärkste Risikofaktor für eine eigene Erkrankung. Einige Verwandte ersten Grades entwickeln jedoch eine Krankheit, andere nicht. Unter Verwendung des dänischen nationalen Patientenregisters untersuchten die Autor*innen Risikofaktoren in Familien mit 2 oder mehr betroffenen Verwandten ersten Grades. Zuerst verglichen sie die Expositionen zwischen Geschwistern mit und ohne CED innerhalb derselben Familie (innerfamiliäre Analyse), anschließend die Expositionen zwischen Personen mit und ohne CED in allen Familien (familienübergreifende Analyse). Zu den Expositionen gehörten Geschlecht, Geburtsreihenfolge, Entbindungsart, Antibiotika, persönliche und familiäre Vorgeschichte von immunvermittelten Krankheiten, Magen-Darm-Infektionen und chirurgische Vorgeschichte vor der Diagnose. Uni- und multivariable bedingte logistische Regressionsanalysen wurden durchgeführt. In die „innerfamiliäre Analyse“ wurden 1669 Familien eingeschlossen (1732 Fälle, 2447 Kontrollen). Weibliches Geschlecht (angepasste Odds-Ratio [aOR] = 1,40, 95% Konfidenzintervall [CI]: 1,23–1,59), ankylosierende Spondylitis in der Anamnese (aOR = 2,88, 95% CI: 1,05–7,91) und Exposition gegenüber Antibiotika (aOR = 1,28, 95% CI: 1,02–1,61) erhöhten das Risiko für CED. In die „familienübergreifende Analyse“ wurden 1254 Fälle und 37.584 Kontrollen eingeschlossen, was einen Zusammenhang mit früherer ankylosierender Spondylitis (aOR = 3,92, 95% CI: 1,38–11,12) und Exposition gegenüber Antibiotika (aOR = 1,29, 95% CI: 1,04–1,60) bestätigte. Zwei oder mehr Verwandte (aOR = 6,26, 95% CI: 1,34–29,29) oder ein Geschwister mit CED (aOR = 1,36, 95% CI: 1,18–1,57) zu haben, erhöhte das CED-Risiko. Eine Appendektomie reduzierte das Risiko einer Colitis ulcerosa (aOR = 0,32, 95% CI: 0,14–0,72).

In Familien mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung (CED) identifizierten die Autor*innen Risikofaktoren für die Entwicklung einer Erkrankung bei nicht betroffenen Verwandten ersten Grades. Diese Befunde bieten eine Gelegenheit zur Beratung von Angehörigen Betroffener.

Dr. Dr. J. Torres, Division of Gastroenterology, Hospital Beatriz Ângelo, Loures, Portugal, E-Mail: joanatorres00@gmail.com

DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjac111

Gut. 2023;72(3):433–42

Early management of acute severe UC in the biologics era: Development and international validation of a prognostic clinical index to predict steroid response

Adams A, Gupta V, Mohsen W, Chapman TP, Subhaharan D, Kakkadasam Ramaswamy P, Kumar S, Kedia S, McGregor CGC, Ambrose T, George BD, Palmer R, Brain O, Walsh A, Ahuja V, Travis SPL, Satsangi J

Frühzeitige Behandlung der akuten schweren Colitis ulcerosa in Zeiten der Biologikatherapie: Entwicklung und internationale Validierung eines prognostischen klinischen Scores zur Vorhersage des Ansprechens auf Kortikosteroide

Im Rahmen dieser Studie sollte untersucht werden, ob sich die aktuellen Therapieleitlinien zur Behandlung der akuten schweren Colitis ulcerosa in besseren Behandlungsergebnissen niederschlagen. Zudem sollte ein einfacher klinischer Score entwickelt werden, der das Nichtansprechen auf Kortikosteroide bei stationärer Aufnahme vorhersagt. Hierfür wurden die Therapieverläufe von 131 Erwachsenen mit akuter schwerer Colitis ulcerosa (117 Patient*innen) ausgewertet, die in Oxford zwischen 2015 und 2019 behandelt worden waren, und mit den Daten einer historischen Kohorte von 1992 bis 1993 verglichen. Alle Patient*innen erhielten eine Therapie mit intravenösen Kortikosteroiden und die endoskopische Aktivität wurde mittels Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS)-Score quantifiziert. Das Nichtansprechen auf Kortikosteroide war durch die Notwendigkeit einer medikamentösen Rescue-Therapie oder Operation definiert. Ein anhand der Oxford-Kohorte entwickeltes prädiktives Modell wurde in je einem Zentrum in Australien (n = 110) und Indien (n = 62) validiert. In der Oxford-Kohorte benötigten 15% der Patient*in-

nen während des stationären Aufenthalts eine Kolektomie im Vergleich zu 29% in der historischen Kohorte (p = 0,033). 71 Patient*innen (54%) erhielten eine medikamentöse Rescue-Therapie (jeweils 27% mit Ciclosporin bzw. Tumor-Nekrose-Faktor-Antikörpern), wohingegen in der historischen Kohorte 27% eine Rescue-Therapie mit Ciclosporin erhalten hatten (p = 0,0015). Die Serumkonzentrationen des C-reaktiven Proteins (CRP) (p = 0,00066) und des Albumins (p = 0,0066) bei Aufnahme sowie der UCEIS-Score (p = 0,015) erlaubten eine Vorhersage des Nichtansprechens auf Kortikosteroide. Es wurde hierfür ein einfacher aus 4 Punkten bestehender Score entwickelt (CRP ≥ 100 mg/l [1 Punkt]; Albumin ≤ 25 g/l [1 Punkt]; UCEIS-Score ≥ 4 Punkte [1 Punkt] bzw. UCEIS-Score ≥ 7 Punkte [2 Punkte]). Patient*innen mit einem Score von 0, 1, 2, 3 bzw. 4 Punkten erzielten in 100%, 75%, 54,9%, 18,2% bzw. 0% ein Therapieansprechen auf Kortikosteroide. Ein Score ≥ 3 Punkte war mit einer Wahrscheinlichkeit eines Nichtansprechens auf Kortikosteroide von 84% assoziiert (95% Konfidenzintervall: 70–98). Die Kolektomierate in den Validierungskohorten lag zwischen 8% und 11%.

Die Auswertung dieser Kohortenstudie belegt, dass sich die Kolektomierate von Patient*innen mit akuter schwerer Colitis ulcerosa in den letzten 25 Jahren beinahe halbiert hat und weltweit nur noch 8–15% beträgt. Ein 4-Punkte-Score bestehend aus den Serumkonzentrationen des C-reaktiven Proteins und des Albumins sowie der endoskopischen Aktivität erlaubte eine zuverlässige Vorhersage des Ansprechens auf Kortikosteroide.

Dr. A. Adams und Prof. Dr. J. Satsangi, Translational Gastroenterology Unit, University of Oxford, Oxford, Großbritannien, E-Mail: alex.adams@ndm.ox.ac.uk und E-Mail: jack.satsangi@ndm.ox.ac.uk

DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327533

Reizdarmsyndrom/Funktionelle und motorische Störungen

Clin Gastroenterol Hepatol. 2023;21(3):789–96.e1

Long-term gastrointestinal sequelae following COVID-19: A prospective follow-up cohort study

Golla R, Vuyyuru S, Kante B, Kumar P, Thomas DM, Makharia G, Kedia S, Ahuja V

Langfristige gastrointestinale Folgen nach COVID-19: eine prospektive Follow-up-Kohortenstudie

Die COVID-19-Erkrankung ist mit langfristigen gastrointestinalen Folgen assoziiert, prospektive Längsschnittdaten sind jedoch spärlich. Die Autor*innen untersuchten prospektiv die Häufigkeit, das Spektrum und die Risikofaktoren von postinfektiösen funktionellen gastrointestinalen Störungen/Störungen der Darm-Hirn-Interaktion (post infection functional gastrointestinal disorders/disorders of gut-brain interaction, PI-FGID/DGBI) nach COVID-19. 320 Patient*innen mit COVID-19 und 2 Kontrollgruppen (Gruppe A mit 320 gesunden Ehepartnerinnen/Ehepartnern bzw. Familienmitgliedern und Gruppe B mit 280 gesunden, serologisch COVID-negativen Kontrollen) wurden unter Verwendung validierter Rom-IV-Kriterien zur Bewertung der Häufigkeit von PI-FGID/DGBI prospektiv nach 1, 3 und 6 Monaten nachbeobachtet. Von den 320 Patient*innen entwickelten nach 1 Monat 36 (11,3%) FGID-Symptome. Anhaltende Symptome wurden bei 27 (8,4%) nach 3 Monaten und bei 21 (6,6%) nach 6 Monaten festgestellt. Nach 3 Monaten hatten 8 Patient*innen (2,5%) ein Reizdarmsyndrom (RDS), 7 (2,2%) eine funktionelle Diarrhö, 6 (1,9%) eine funktionelle Dyspepsie, 3 (0,9%) eine funktionelle Verstopfung, 2 (0,6%) eine funktionelle Dyspepsie mit RDS-Überlappung und 1 Patient*in (3,7%) hatte funktionelle Blähungen und Überdehnung. Unter den symptomatischen Individuen waren nach 3 Monaten 8 Patient*innen (29,6%) positiv für eine isolierte Kohlenhydrat-Malabsorption, 1 Patient*in (3,7%) war positiv für ein Post-Infektions-Malabsorptionssyndrom und 1 Patient*in (3,7%) war positiv für eine intestinale Methanogen-Überwucherung. Keine der gesunden Kontrollpersonen entwickelte FGID bis zu 6 Monaten im Follow-up (p < 0,01). Prädiktive Faktoren nach 3 und 6 Monaten waren die Schwere der Infektion (p < 0,01) und das Vorhandensein von gastrointestinalen Symptomen zum Zeitpunkt der Infektion (p < 0,01).

COVID-19 führte nach 3 und 6 Monaten Nachbeobachtung zu einer signifikant höheren Anzahl von neu auftretenden postinfektiösen funktionellen gastrointestinalen Störungen/Störungen der Darm-Hirn-Interaktion im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen. Bei weiteren Untersuchungen kann bei einigen Patient*innen eine zugrunde liegende Malabsorption diagnostiziert werden.

Prof. Dr. V. Ahuja oder Prof. Dr. S. Kedia, Department of Gastroenterology and Human Nutrition, All India Institute of Medical Sciences, Neu Delhi, Indien, E-Mail: vineet.aiims@gmail.com oder E-Mail: dr.saurabhkedia@gmail.com

DOI: 10.1016/j.cgh.2022.10.015

Aliment Pharmacol Ther. 2023;57(1):81–93

Randomized clinical trial: Efficacy and safety of the live biotherapeutic product MRx1234 in patients with irritable bowel syndrome

Quigley EMM, Markinson L, Stevenson A, Treasure FP, Lacy BE

Randomisierte klinische Studie: Wirksamkeit und Sicherheit des lebenden Biotherapeutikums MRx1234 bei Patient*innen mit Reizdarmsyndrom

MRx1234 ist ein biotherapeutisches Lebendprodukt, das einen Stamm von Blautia hydrogenotrophica enthält. Es befindet sich in der Entwicklung zur Behandlung des Reizdarmsyndroms (RDS). Die Studie erfolgte zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von MRx1234 bei Patient*innen mit RDS vom Obstipationstyp (RDS-O) oder RDS vom Diarrhötyp (RDS-D). Die Autor*innen führten eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-II-Studie

durch. Patient*innen im Alter von 18 bis 70 Jahren wurden in 2 parallele Kohorten (RDS-O; RDS-D) zu MRx1234 oder Placebo für 8 Wochen randomisiert (1:1). Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Gesamtansprechrate – eine Kombination aus verbesserten Stuhlgewohnheiten (RDS-O: Stuhlfrequenz; RDS-D: Stuhlkonsistenz) und Intensität der Bauchschmerzen – für ≥ 50% der Behandlungsdauer in jeder Kohorte. Die statistische Prüfung lag auf einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,10. Von 366 randomisierten Patient*innen (164 RDS-O; 202 RDS-D) erhielten 365 eine beliebige Studienmedikation (177 MRx1234, 188 Placebo). Insgesamt waren numerisch, obwohl statistisch nicht signifikant, mehr Patient*innen, die MRx1234 erhielten, Responder in den Kohorten RDS-O (25,0% vs. 17,1%) und RDS-D (23,4% vs. 17,8%). Ähnliche Ergebnisse wurden in der zusätzlichen kombinierten Kohortenanalyse beobachtet (24,1% vs. 17,5%; p = 0,063). Für die Komponenten des primären Endpunkts berichteten signifikant mehr Patient*innen unter MRx1234 als unter Placebo über eine Verbesserung des Stuhlgangs in den RDS-O-, RDS-D- und kombinierten Kohorten, während in jeder Kohorte Verbesserungen der Bauchschmerzen beobachtet wurden. Das Sicherheitsprofil von MRx1234 war ähnlich wie bei Placebo.

MRx1234 hat das Potenzial, eine neue, sichere Behandlungsoption für Patient*innen mit Reizdarmsyndrom (RDS) vom Obstipationstyp (RDS-O) oder RDS vom Diarrhötyp (RDS-D) und für solche mit gemischten Symptomen oder Übergängen zwischen Subtypen zu werden.

E.M.M. Quigley, M.D., Professor of Medicine, Division of Gastroenterology and Hepatology, Lynda K. and David M. Underwood Center for Digestive Disorders, Houston Methodist Hospital and Weill Cornell Medical College, Houston, TX, USA,
E-Mail: equigley@houstonmethodist.org

DOI: 10.1111/apt.17310

Gut. 2023;72(3):484–92

Post-COVID-19 irritable bowel syndrome

Marasco G, Cremon C, Barbaro MR, Cacciari G, Falangone F, Kagramanova A, Bordin D, Drug V, Miftode E, Fusaroli P, Mohamed SY, Ricci C, Bellini M, Rahman MM, Melcarne L, Santos J, Lobo B, Bor S, Yapali S, Akyol D, Sapmaz FP, Urun YY, Eskazan T, Celebi A, Kacmaz H, Ebik B, Binicier HC, Bugdayci MS, Yağcı MB, Pullukcu H, Kaya BY, Tureyen A, Hatemi İ, Koc ES, Sirin G, Calıskan AR, Bengi G, Alıs EE, Lukic S, Trajkovska M, Hod K, Dumitrascu D, Pietrangelo A, Corradini E, Simren M, Sjölund J, Tornkvist N, Ghoshal UC, Kolokolnikova O, Colecchia A, Serra J, Maconi G, De Giorgio R, Danese S, Portincasa P, Di Sabatino A, Maggio M, Philippou E, Lee YY, Salvi D, Venturi A, Borghi C, Zoli M, Gionchetti P, Viale P, Stanghellini V, Barbara G; GI-COVID19 study group

Reizdarmsyndrom nach COVID-19-Erkrankung

Die langfristigen Folgen einer COVID-19-Erkrankung auf den Gastrointestinaltrakt sind unbekannt. Im Rahmen dieser Studie sollte daher die Prävalenz von gastrointestinalen Beschwerden und von Post-COVID-19-Störungen der Darm-Hirn-Achse nach einer stationären Therapie einer COVID-19-Erkrankung ermittelt werden. Im Rahmen einer multizentrischen prospektiven Studie (GI-COVID-19) wurden Patient*innen mit bzw. ohne COVID-19-Erkrankung bei stationärer Aufnahme sowie 1, 6 und 12 Monaten nach der Aufnahme untersucht. In diesem Rahmen wurden gastrointestinale Beschwerden, Ängste und depressive Veränderungen mittels validierter Fragebögen erfasst. Es wurden 2183 hospitalisierte Patient*innen eingeschlossen. Die primäre Auswertung umfasste 883 Patient*innen (614 mit COVID-19 und 269 Kontrollen), da Patient*innen mit vorbestehenden gastrointestinalen Beschwerden und/oder abdominalen Voroperationen ausgeschossen wurden. Bei der stationären Aufnahme traten gastrointestinale Beschwerden häufiger bei COVID-19-Patient*innen auf als in der Kontrollgruppe (59,3% vs. 39,7%; p < 0,001). Nach einer Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten traten bei den Kontrollen häufiger harte Stühle bzw. eine Obstipation auf als bei den COVID-19-Patient*innen (16% vs. 9,6%; p = 0,019 bzw. 17,7% vs. 10,9%; p = 0,011). COVID-19-Patient*innen berichteten im Vergleich zu Kontrollpersonen aber häufiger über ein Reizdarmsyndrom nach den Rom-IV-Kriterien (3,2% vs. 0,5%; p = 0,045). Faktoren, die mit der Diagnose eines Reizdarmsyndroms assoziiert waren, umfassten eine Anamnese für Allergien, die chronische Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren und das Vorhandensein einer Dyspnoe. Nach 6 Monaten war der Anteil der Patient*innen, die die Kriterien einer Depression erfüllten, in der Post-COVID-19-Gruppe signifikant höher als bei Kontrollen.

Im Vergleich zu Kontrollpersonen litten Patient*innen mit COVID-19-Erkrankung in dieser prospektiven Beobachtungsstudie über 1 Jahr nach COVID-19-Infektion signifikant seltener an festem Stuhl bzw. Obstipation. Andererseits hatten Patient*innen mit COVID-19-Erkrankung ein signifikant erhöhtes Risiko innerhalb 1 Jahres an einem Reizdarmsyndrom zu erkranken.

Prof. Dr. G. Barbara, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna IRCCS, Bologna, Emilia-Romagna, Italien,
E-Mail: giovanni.barbara@unibo.it

DOI: 10.1136/gutjnl-2022-328483

Am J Gastroenterol. 2023;118(2):329–37

Meditation and yoga for irritable bowel syndrome: A randomized clinical trial

D'Silva A, Marshall DA, Vallance JK, Nasser Y, Rajagopalan V, Szostakiwskyj JH, Raman M

Meditation und Yoga bei Reizdarmsyndrom: eine randomisierte klinische Studie

Persönlich angeleitetes Yoga ist wirksam bei der Behandlung der Symptome des Reizdarmsyndroms (RDS). Die Wirksamkeit, Durchführbarkeit und Sicherheit von virtuell angeleitetem Yoga für Patient*innen mit RDS sind bisher unbekannt. Erwachsene, bei denen ein RDS diagnostiziert wurde, wurden nach dem Zufallsprinzip entweder in eine Hatha-Yoga-Interventionsgruppe mit 8 wöchentlichen Online-Kursen, die virtuell durchgeführt wurden (Behandlungsgruppe), oder in eine reine Beratungsgruppe (Kontrollgruppe) eingeteilt und bei Studienbeginn sowie nach der Intervention untersucht.

Anhand einer nicht angepassten Varianzanalyse wurden die Unterschiede zwischen den Gruppen und innerhalb der Gruppen in Bezug auf den primären Endpunkt (Rückgang um ≥ 50 Punkte auf der IBS Symptom Severity Scale [IBS-SSS]) und die sekundären Endpunkte (Lebensqualität, Angst und Depression, Müdigkeit, somatische Symptome, wahrgenommener Stress, COVID-19-Stress und Selbstmitgefühl) ermittelt. Die Durchführbarkeit wurde anhand der Rekrutierungs- und Abbruchquoten, der Therapietreue, der Teilnehmerzufriedenheit und der Sicherheit (d. h. der unerwünschten Ereignisse) bewertet. 79 Personen nahmen an der Studie teil (Durchschnittsalter 45,4 ± 14,0 Jahre, 92% Frauen, Abbruchquote 20%). Der IBS-SSS-Score nahm in der Behandlungsgruppe signifikant ab (Δ-Veränderung = 54,7, p = 0,028), nicht aber in der Kontrollgruppe (Δ-Veränderung = 22,6, p = 0,277). 14 Patient*innen (37%) in der Yoga-Gruppe erreichten nach der Intervention einen klinisch relevanten Rückgang von ≥ 50 Punkten auf der IBS-SSS, verglichen mit 8 Patient*innen (20%) in der Kontrollgruppe (p = 0,242). Es wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen im IBS-SSS-Score nach der Intervention festgestellt (p = 0,149), aber es wurden signifikante Unterschiede zugunsten der Behandlungsgruppe in Bezug auf Lebensqualität (p = 0,030), Müdigkeit (p = 0,035) und wahrgenommenen Stress (p = 0,040) festgestellt. Das Yoga-Programm erwies sich als gut durchführbar. Die Tendenz, Yoga zu praktizieren, nahm in beiden Gruppen von der Ausgangssituation bis zum Ende der Intervention signifikant ab (p < 0,001). Dieser Rückgang korrelierte jedoch nicht mit den praktizierten Übungsminuten.

Virtuell angeleitetes Yoga ist sicher, durchführbar und wirksam bei der Verringerung von Reizdarmsymptomen. In Bezug auf den primären Endpunkt war die Intervention einer Kontrollgruppe, die nur beraten wurde, jedoch nicht überlegen. Generell ist bekannt, dass sich körperliche Bewegung positiv auf Reizdarmsyndrom-assoziierte psychische und somatische Beschwerden auswirkt.

Prof. Dr. M. Raman, Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine, Cumming School of Medicine, University of Calgary, Calgary, Kanada, E-Mail: mkothand@ucalgary.ca

DOI: 10.14309/ajg.0000000000002052 ■

Kolonkarzinom

Gut. 2023;72(2):338–44

Global burden of colorectal cancer in 2020 and 2040: Incidence and mortality estimates from GLOBOCAN

Morgan E, Arnold M, Gini A, Lorenzoni V, Cabasag CJ, Laversanne M, Vignat J, Ferlay J, Murphy N, Bray F

Globale Belastung durch Darmkrebs in 2020 und 2040: Inzidenz- und Mortalitätsschätzungen von GLOBOCAN

Darmkrebs (kolorektales Karzinom, KRK) ist die dritthäufigste Krebsart weltweit. Die geografische und zeitliche Belastung durch diese Krebsart gibt Aufschluss über die Prävalenz von Risikofaktoren und die Fortschritte bei den Krebsbekämpfungsstrategien. Die Studie untersuchte die aktuellen und zukünftigen Auswirkungen durch KRK in 185 Ländern in den Jahren 2020 und 2040. Hierfür wurden Daten zu KRK-Fällen und Todesfällen aus der GLOBOCAN-Datenbank für das Jahr 2020 extrahiert. Altersstandardisierte Inzidenz- und Mortalitätsraten wurden nach Geschlecht, Land, Weltregion und dem Human Development Index (HDI) für 185 Länder berechnet. Altersspezifische Raten wurden ebenfalls geschätzt. Die prognostizierte Anzahl von KRK-Fällen und Todesfällen im Jahr 2040 wurde auf der Grundlage globaler demografischer Projektionen des HDI berechnet. Im Jahr 2020 wurden schätzungsweise über 1,9 Millionen neue KRK-Fälle und 930.000 Todesfälle verzeichnet. Die Inzidenzraten waren in Australien/Neuseeland und in europäischen Regionen am höchsten (40,6/100.000, Männer) und am niedrigsten in mehreren afrikanischen Regionen und Südasien (4,4/100.000, Frauen). Ähnliche Muster wurden bei den Mortalitätsraten beobachtet, wobei die höchsten in Osteuropa (20,2/100.000, Männer) und die niedrigsten in Südasien (2,5/100.000, Frauen) beobachtet wurden. Die Belastung durch KRK wird bis 2040 voraussichtlich auf 3,2 Millionen neue Fälle und 1,6 Millionen Todesfälle ansteigen, wobei die meisten Fälle voraussichtlich in Ländern mit hohem oder sehr hohem HDI auftreten werden.

Darmkrebs ist weltweit eine sehr häufige Krebsart und weitgehend vermeidbar durch Beeinflussung von Risikofaktoren sowie durch die Erkennung und Entfernung von Präkanzerosen. Angesichts der steigenden Raten in Schwellenländern und bei jüngeren Erwachsenen besteht ein dringender Bedarf, die Erkenntnisse solcher Analysen besser zu verstehen und darauf zu reagieren, um zukünftige Fälle und Todesfälle durch die Krankheit zu verhindern.

Dr. E. Morgan, Cancer Surveillance Branch, International Agency for Research on Cancer, Lyon, Frankreich, E-Mail: morgane@iarc.who.int

DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327736 ■

Lancet Gastroenterol Hepatol. 2023;8(2):133–44

Trifluridine-tipiracil plus bevacizumab versus capecitabine plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer ineligible for intensive therapy (SOLSTICE): A randomized, open-label phase 3 study

André T, Falcone A, Shparyk Y, Moiseenko F, Polo-Marques E, Csöszi T, Campos-Bragagnoli A, Liposits G, Chmielowska E, Aubel P, Martín L, Fougeray R, Amellal N, Saunders MP

Trifluridin-Tipiracil plus Bevacizumab versus Capecitabin plus Bevacizumab als Erstlinienbehandlung bei Patient*innen mit metastasiertem Darmkrebs, die nicht für eine Intensivtherapie geeignet sind (SOLSTICE): eine randomisierte, offene Phase-III-Studie

Trifluridin-Tipiracil plus Bevacizumab hat in früheren Phase-II-Studien bei Patient*innen mit inoperablem

metastasiertem Darmkrebs Wirksamkeit gezeigt. Ziel dieser Studie war es, die Erstlinienbehandlung von Trifluridin-Tipiracil plus Bevacizumab im Vergleich zu Capecitabin plus Bevacizumab bei Patient*innen mit inoperablem metastasiertem Darmkrebs zu untersuchen, die für eine Intensivbehandlung nicht geeignet sind. In diese offene, randomisierte Phase-III-Studie wurden Patient*innen ab 18 Jahren mit histologisch bestätigtem metastasiertem Darmkrebs aus 25 Ländern und Regionen aufgenommen, die für eine voll dosierte Zweifach- oder Dreifach-Chemotherapie und kurative Resektion nicht infrage kamen. Die Teilnehmer*innen wurden nach dem Zufallsprinzip (1:1) Trifluridin-Tipiracil plus Bevacizumab oder Capecitabin plus Bevacizumab bis zum Fortschreiten der Krankheit oder inakzeptabler Toxizität unter Verwendung eines interaktiven Web-Response-Systems zugeteilt, stratifiziert nach dem Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance-Status (0 vs. 1 vs. 2), der Lokalisation des primären Tumors (rechter vs. linker Dickdarm) und dem Hauptgrund dafür, dass keine intensivere Chemotherapie möglich war (klinischer Zustand vs. nicht-klinischer Zustand). Der primäre Endpunkt war das vom Prüfarzt/der Prüfärztin beurteilte progressionsfreie Überleben, definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur radiologischen Progression oder zum Tod jedweder Ursache in der Intention-to-Treat-Population. Die Sicherheit wurde bei allen Patient*innen bewertet, die mindestens 1 Dosis des Studienmedikaments eingenommen hatten. Die Studie läuft noch, die hier präsentierten Ergebnisse sind die der primären Analyse des progressionsfreien Überlebens, die durchgeführt wurde, nachdem 629 Ereignisse aufgetreten waren. Zwischen dem 21. März 2019 und dem 14. September 2020 wurden 856 Patient*innen (54% männlich, 46% weiblich) randomisiert und Trifluridin-Tipiracil plus Bevacizumab (n = 426) oder Capecitabin plus Bevacizumab (n = 430) zugeteilt. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 16,6 Monaten (95% Konfidenzintervall [CI]: 16,5–17,1) betrug die Hazard-Ratio [HR] für das progressionsfreie Überleben für Trifluridin-Tipiracil plus Bevacizumab im Vergleich zu Capecitabin plus Bevacizumab 0,87 (95% CI: 0,75–1,02; p = 0,0464; das im Protokoll definierte Signifikanzniveau von p = 0,021 wurde nicht erreicht). Das vom Prüfarzt/der Prüfärztin bewertete mediane progressionsfreie Überleben betrug 9,4 Monate (95% CI: 9,1–10,9) mit Trifluridin-Tipiracil plus Bevacizumab gegenüber 9,3 Monaten (95% CI: 8,9–9,8) mit Capecitabin plus Bevacizumab. Die häufigsten behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse ≥ Grad 3 waren Neutropenie (220 von 423 Patient*innen [52%] in der Trifluridin-Tipiracil-plus-Bevacizumab-Gruppe gegenüber 6 von 427 Patient*innen [1%] in der Capecitabin-plus-Bevacizumab-Gruppe), verringerte Neutrophilenzahl (78 [18%] vs. 4 [< 1%]), Anämie (60 [14%] vs. 16 [4%]) und Hand-Fuß-Syndrom (0 vs. 61 [15%]). Neun Todesfälle (5 in der Trifluridin-Tipiracil-plus-Bevacizumab-Gruppe und 4 in der Capecitabin-plus-Bevacizumab-Gruppe) standen im Zusammenhang mit der Behandlung.

Die Erstlinientherapie mit Trifluridin-Tipiracil plus Bevacizumab war Capecitabin plus Bevacizumab in dieser Population nicht überlegen. Wie erwartet unterschied sich das Sicherheitsprofil zwischen den beiden Behandlungen, aber es gab keine neuen Sicherheitsbedenken. Trifluridin-Tipiracil plus Bevacizumab stellt in dieser Patientengruppe eine praktikable Alternative zu Capecitabin plus Bevacizumab dar.

Prof. Dr. T. André, Department of Medical Oncology, Sorbonne University and Hospital Saint-Antoine, Paris, Frankreich, E-Mail: thierry.andre@aphp.fr

DOI: 10.1016/s2468-1253(22)00334-x ■

J Clin Oncol. 2023;41(4):803–15

Prognostic impact of early treatment and oxaliplatin discontinuation in patients with stage III colon cancer: An ACCENT/IDEA pooled analysis of 11 adjuvant trials

Gallois C, Shi Q, Meyers JP, Iveson T, Alberts SR, de Gramont A, Sobrero AF, Haller DG, Oki E, Shields AF, Goldberg RM, Kerr R, Lonardi S, Yothers G, Kelly C, Boukovinas I, Labianca R, Sinicrope FA, Souglakos I, Yoshino T, Meyerhardt JA, André T, Papamichael D, Taieb J

Prognostische Auswirkungen des frühen Absetzens der Behandlung und des frühen Absetzens von Oxaliplatin bei Patient*innen mit Dickdarmkrebs im Stadium III: eine gepoolte ACCENT/IDEA-Analyse von 11 adjuvanten Studien

Die 6-monatige Oxaliplatin-basierte adjuvante Chemotherapie bei Patient*innen mit Dickdarmkrebs im Stadium III ist Standard bei Hochrisiko-Patient*innen im Stadium III. Allerdings fehlen Daten darüber, ob ein frühes Absetzen aller Behandlungen (early discontinuation of all treatment, ETD) oder ein frühes Absetzen von Oxaliplatin (early discontinuation of oxaliplatin, EOD) die Prognose verschlechtern könnte. In dieser retrospektiven Analyse wurden die prognostischen Auswirkungen von ETD und EOD bei Patient*innen mit Dickdarmkrebs im Stadium III aus den ACCENT/IDEA-Datenbanken untersucht. Bei den Patient*innen war eine 6-monatige Infusion von Fluorouracil, Leucovorin und Oxaliplatin oder Capecitabin plus Oxaliplatin geplant gewesen. ETD wurde definiert als Absetzen der Behandlung und EOD als Absetzen von Oxaliplatin (unter Beibehaltung von Fluorouracil bzw. Capecitabine), bevor die Patient*innen maximal 75% der geplanten Zyklen erhalten hatten. Der Zusammenhang zwischen ETD/EOD und Gesamtüberleben und krankheitsfreiem Überleben wurde anhand von Cox-Modellen bewertet. Die Analyse von ETD und EOD umfasste 10.447 (20,9% mit ETD) bzw. 7243 (18,8% mit EOD) Patient*innen. Im Vergleich zu Patient*innen ohne ETD oder EOD waren Patient*innen mit ETD oder EOD statistisch eher weiblich und hatten einen Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance-Status ≥ 1. Bei ETD waren die Patient*innen älter und hatten einen niedrigeren Body-Mass-Index. In multivariablen Analysen war ETD mit einer Abnahme des krankheitsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens verbunden (Hazard-Ratio [HR] = 1,61, p < 0,001 und HR = 1,73, p < 0,001). Bei der EOD war dies nicht der Fall (HR = 1,07, p = 0,3 und HR = 1,13, p = 0,1). Allerdings hatten Patient*innen, die weniger als 50% der geplanten Oxaliplatin-Zyklen erhielten, eine schlechtere Prognose.

Die Ergebnisse der Studie an einer großen Patientenzahl legen nahe, dass bei Patient*innen mit adjuvanter Chemotherapie ein frühes Absetzen aller Behand-

lungen mit schlechteren onkologischen Ergebnissen verbunden ist. Bei Patient*innen, bei denen lediglich Oxaliplatin abgesetzt wird, ist dies nicht der Fall. Diese Daten befürworten das Absetzen von Oxaliplatin bei gleichzeitiger Fortführung der Behandlung mit Fluoropyrimidin bei Patient*innen mit signifikanter Neurotoxizität, wenn sie mehr als 50% der geplanten 6-monatigen Chemotherapie erhalten haben.

Prof. Dr. J. Taieb, Department of Gastroenterology and Digestive Oncology, Hôpital Européen Georges Pompidou, Université Paris-Cité, Paris, Frankreich, E-Mail: jtaieb75@gmail.com

DOI: 10.1200/jco.21.02726

Lancet Oncol. 2023;24(2):187–94

Hemicolectomy versus appendectomy for patients with appendiceal neuroendocrine tumors 1–2 cm in size: A retrospective, Europe-wide, pooled cohort study

Nesti C, Bräutigam K, Benavent M, Bernal L, Boharoon H, Botling J, Bouroumeau A, Brcic I, Brunner M, Cadiot G, Camara M, Christ E, Clerici T, Clift AK, Clouston H, Cobianchi L, Ćwikła JB, Daskalakis K, Frilling A, Garcia-Carbonero R, Grozinsky-Glasberg S, Hernando J, Hervieu V, Hofland J, Holmager P, Inzani F, Jann H, Jimenez-Fonseca P, Kaçmaz E, Kaemmerer D, Kaltsas G, Klimacek B, Knigge U, Kolasińska-Ćwikła A, Kolb W, Kos-Kudła B, Kunze CA, Landolfi S, La Rosa S, López López C, Lorenz K, Matter M, Mazal P, Mestre-Alagarda C, Morales del Burgo P, Nieveen van Dijkum EJM, Oleinikov K, Orci LA, Panzuto F, Pavel M, Perrier M, Reims HM, Rindi G, Rinke A, Rinzivillo M, Sagaert X, Satiroglu I, Selberherr A, Siebenhüner AR, Tesselaar MET, Thalhammer MJ, Thiis-Evensen E, Toumpanakis C, Vandamme T, van den Berg JG, Vanoli A, van Velthuysen MLF, Verslype C, Vorburger SA, Lugli A, Ramage J, Zwahlen M, Perren A, Kaderli RM

Hemikolektomie versus Appendektomie bei Patient*innen mit neuroendokrinen Tumoren der Appendix mit einer Größe von 1–2 cm: eine retrospektive, europaweite, gepoolte Kohortenstudie

Das Bewusstsein für eine potenziell globale Übertherapie von Patient*innen mit 1–2 cm großen neuroendokrinen Tumoren (NET) der Appendix durch onkologische Resektionen nimmt zu, aber die Seltenheit dieses Tumors verhindert bisher klare Empfehlungen. Ziel der Studie war es, das maligne Potenzial von NET der Appendix mit 1–2 cm Größe bei Patient*innen mit oder ohne rechtsseitige Hemikolektomie zu bewerten. In dieser retrospektiven Kohortenstudie wurden Daten aus 40 Krankenhäusern in 15 europäischen Ländern für Patient*innen jeden Alters und Performance-Status der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) mit einem histopathologisch bestätigten Appendix-NET von 1–2 cm Größe gepoolt, die zwischen dem 1. Januar 2000 und dem 31. Dezember 2010 eine vollständige Resektion des Primärtumors erhielten. Die Patient*innen hatten entweder nur eine Appendektomie oder eine Appendektomie mit onkologischer rechtsseitiger Hemikolektomie oder eine Ileozökalresektion. Vordefinierte primäre Endpunkte waren die Häufigkeit von Fernmetastasen und die tumorbedingte Mortalität. Zu den sekundären Endpunkten gehörten die Häufigkeit regionaler Lymphknotenmetastasen, der Zusammenhang zwischen regionalen Lymphknotenmetastasen und histopathologischen Risikofaktoren sowie das Gesamtüberleben mit oder ohne rechtsseitige Hemikolektomie. Die Cox-proportionale Hazards-Regression wurde verwendet, um das relative Gesamtsterblichkeitsrisiko im Zusammenhang mit einer rechtsseitigen Hemikolektomie im Vergleich zu einer alleinigen Appendektomie abzuschätzen. Es wurden 282 Patient*innen mit Verdacht auf Appendixtumoren identifiziert, von denen 278 mit einem Appendix-NET von 1–2 cm Größe eingeschlossen wurden. 163 Patient*innen (59%) hatten eine Appendektomie und 115 (41%) hatten eine rechtsseitige Hemikolektomie, 110 (40%) waren Männer, 168 (60%) waren Frauen, und das Durchschnittsalter bei der ersten Operation betrug 36,0 ± 18,2 Jahre. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 13,0 Jahre (Interquartilenabstand, 11,0–15,6). Nach zentralisierter histopathologischer Auswertung wurde ein Appendix-NET als möglicher oder wahrscheinlicher Primärtumor bei 2 von 278 Patient*innen (1%) mit distanten Peritonealmetastasen und bei 2 von 278 Patient*innen (1%) mit distanten Lebermetastasen eingestuft. Alle Metastasen wurden synchron ohne tumorbedingte Todesfälle während der Nachsorge diagnostiziert. Regionale Lymphknotenmetastasen wurden bei 22 von 112 Patient*innen (20%) mit rechtsseitiger Hemikolektomie mit verfügbaren Daten gefunden. Auf der Grundlage histopathologischer Risikofaktoren schätzten die Autor*innen, dass 12,8% (95% Konfidenzintervall [CI]: 6,5–21,1) der Patient*innen, die sich einer Appendektomie unterzogen, wahrscheinlich verbleibende regionale Lymphknotenmetastasen hatten. Das Gesamtüberleben war bei Patient*innen mit Appendektomie und rechtsseitiger Hemikolektomie ähnlich (angepasste Hazard-Ratio = 0,88, 95% CI: 0,36–2,17; p = 0,71).

Diese Studie liefert Hinweise darauf, dass eine rechtsseitige Hemikolektomie nach vollständiger Entfernung eines 1–2 cm großen neuroendokrinen Tumors (NET) der Appendix durch Appendektomie nicht indiziert ist und dass regionale Lymphknotenmetastasen des NET der Appendix klinisch nicht relevant sind. Außerdem zeigten die präsentierten Ergebnisse keinen Benefit für einen zusätzlichen postoperativen Ausschluss von Metastasen und die histopathologische Bewertung von Risikofaktoren. Diese Ergebnisse sollten in Konsens-Best-Practice-Leitlinien für diese Patientenkohorte einfließen.

PD Dr. R.M. Kaderli, Department of Visceral Surgery and Medicine, Inselspital, Bern University Hospital, University of Bern, Bern, Schweiz, E-Mail: reto.kaderli@insel.ch

DOI: 10.1016/s1470-2045(22)00750-1

Darmkrebsvorsorge/Endoskopie

Gastrointest Endosc. 2023;97(5):941–51.e2

Underwater versus conventional EMR of large non-pedunculated colorectal lesions: A multicenter randomized controlled trial

Rodríguez Sánchez J, Alvarez-Gonzalez MA, Pellisé M, Coto-Ugarte D, Uchima H, Aranda-Hernández J, Santiago García J, Marín-Gabriel JC, Riu Pons F, Nogales O, Carreño Macian R, Herreros-de-Tejada A, Hernández L, Patrón GO, Rodriguez-Tellez M, Redondo-Cerezo E, Sánchez Alonso M, Daca M, Valdivielso-Cortazar E, Álvarez Delgado A, Enguita M, Montori S, Albéniz E

Unterwasser- versus konventionelle EMR bei großen, nicht-gestielten kolorektalen Läsionen: eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte Studie

Die endoskopische Unterwasser-Mukosaresektion (UEMR) ist ein alternatives Verfahren zur konventionellen endoskopischen Mukosaresektion (CEMR) zur Behandlung großer, nicht-gestielter kolorektaler Läsionen (large non-pedunculated colorectal lesions, LNPCLs). In dieser multizentrischen, randomisierten, kontrollierten klinischen Studie wurden die Wirksamkeit und die Sicherheit von UEMR mit CEMR bei LNPCLs verglichen. Hierzu wurden Patient*innen zwischen Februar 2018 und Februar 2020 an 11 Krankenhäusern in Spanien in die Studie eingeschlossen. Insgesamt 298 Patient*innen (311 Läsionen) wurden randomisiert und den Gruppen UEMR (n = 149) und CEMR (n = 162) zugeteilt. Das Hauptergebnis war das Auftreten eines Rezidivs in mindestens 1 Nachsorgekoloskopie. Zu den sekundären Endpunkten gehörten unter anderem technische Aspekte, die En-bloc-Resektionsrate, die R0-Resektionsrate und unerwünschte Ereignisse. In Bezug auf den primären Endpunkt gab es keine Unterschiede in der Gesamtrezidivrate (9,5% UEMR vs. 11,7% CEMR; absolute Risikodifferenz, -2,2%; 95% Konfidenzintervall [CI]: -9,4–4,9%). In der Subgruppe mit Polypen zwischen 20 und 30 mm war die Rezidivrate der UEMR jedoch signifikant niedriger (3,4% UEMR vs. 13,1% CEMR; absolute Risikodifferenz, -9,7%; 95% CI: -19,4–0%). Die R0-Resektionsrate zeigte die gleiche Tendenz, wobei signifikante Unterschiede zugunsten der UEMR nur bei Polypen zwischen 20 und 30 mm auftraten. Insgesamt war die UEMR schneller und einfacher durchzuführen als die CEMR bei insgesamt gleich niedriger Komplikationsrate.

Die endoskopische Unterwasser-Mukosaresektion ist eine echte Alternative zue konventionellen endoskopischen Mukosaresektion bei der Behandlung von großen nicht-gestielten kolorektalen Läsionen und könnte aufgrund ihrer höheren En-bloc- und R0-Resektionsraten als erste Behandlungsoption für Läsionen zwischen 20 und 30 mm angesehen werden.

Dr. Dr. J. Rodríguez Sánchez, Endoscopy Unit, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spanien, E-Mail: joakinrodriguez@gmail.com

und

Dr. Dr. E. Albéniz, Gastroenterology Department, Endoscopy Unit, Hospital Universitario de Navarra, Pamplona, Navarra, Spanien, E-Mail: edualbeniz@hotmail.com

DOI: 10.1016/j.gie.2022.12.013

Endoscopy. 2023;55(1):14–22

Artificial intelligence-assisted optical diagnosis for the resect-and-discard strategy in clinical practice: The Artificial intelligence BLI Characterization (ABC) study

Rondonotti E, Hassan C, Tamanini G, Antonelli G, Andrisani G, Leonetti G, Paggi S, Amato A, Scardino G, Di Paolo D, Mandelli G, Lenoci N, Terreni N, Andrealli A, Maselli R, Spadaccini M, Galtieri PA, Correale L, Repici A, Di Matteo FM, Ambrosiani L, Filippi E, Sharma P, Radaelli F

Künstliche Intelligenz-gestützte optische Diagnose für die Resect-and-Discard-Strategie in der klinischen Praxis: die Artificial Intelligence BLI Characterization (ABC)-Studie

Die optische Diagnose von Dickdarmpolypen ist außerhalb von Expertenzentren mit hohem Untersuchungsvolumen schlecht reproduzierbar. Die vorliegende Studie zielte darauf ab zu beurteilen, ob die durch künstliche Intelligenz (KI)-gestützte optische Echtzeitdiagnose genau genug ist, um die Leave-in-situ-Strategie für diminutive (≤ 5 mm) rektosigmoidale Polypen (DRSPs) umzusetzen. Ambulante konsekutive Koloskopie-Patient*innen mit ≥ 1 DRSP wurden eingeschlossen und die Polypen von Endoskopiker*innen mit unterschiedlicher Expertise in der optischen Diagnose mithilfe eines Echtzeit-KI-Systems (CAD-EYE) als Adenome oder Non-Adenome kategorisiert. Der primäre Endpunkt war das Erreichen eines negativen prädiktiven Werts (NPV) von ≥ 90% für eine adenomatöse Histologie bei KI-gestützter optischer Diagnose von DRSPs (Preservation and Incorporation of Valuable endscopic Innovations [PIVI-1]-Schwellenwert), mit Histopathologie als Referenzstandard. Die Übereinstimmung zwischen optischen und histologischen Überwachungsintervallen nach der Polypektomie (≥ 90%; PIVI-2-Schwellenwert) wurde ebenfalls gemäß den Richtlinien der European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) und der United States Multi-Society Task Force (USMSTF) berechnet. Insgesamt wurden bei 389 Patient*innen 596 DRSPs histologisch untersucht; eine KI-gestützte optische Diagnose mit hoher Zuverlässigkeit wurde in 92,3% gestellt. Der NPV der KI-gestützten optischen Diagnose für DRSPs (PIVI-1) betrug 91,0% (95% Konfidenzintervall [CI]: 87,1–93,9%). Der PIVI-2-Schwellenwert wurde bei 97,4% (95% CI: 95,7–98,9%) bzw. 92,6% (95% CI: 90,0–95,2%) der Patient*innen gemäß ESGE bzw. USMSTF erreicht. Die Genauigkeit der KI-gestützten optischen Diagnose war für Nicht-Expert*innen (82,3%, 95% CI: 76,4–87,3%) signifikant geringer als für Expert*innen (91,9%, 95% CI: 88,5–94,5%), Nicht-Expert*innen näherten sich jedoch im Laufe der Zeit schnell dem Leistungsniveau von Expert*innen an.

Die künstliche Intelligenz (KI)-gestützte optische Diagnose erfüllt die geforderten PIVI-Schwellenwerte.

Dies ersetzt jedoch nicht die Notwendigkeit der Einschätzung durch den geübten Endoskopiker bzw. die geübte Endoskopikerin. Das KI-System scheint hier nützlich zu sein, insbesondere bei Ungeübten.

Dr. Dr. E. Rondonotti, Gastroenterology Unit, Valduce Hospital, Como, Italien, E-Mail: ema.rondo@gmail.com

DOI: 10.1055/a-1852-0330

Gastrointest Endosc. 2023;97(3):537–43.e2

Impact of withdrawal time on adenoma detection rate: Results from a prospective multicenter trial

Desai M, Rex DK, Bohm ME, Davitkov P, DeWitt JM, Fischer M, Faulx G, Heath R, Imler TD, James-Stevenson TN, Kahi CJ, Kessler WR, Kohli DR, McHenry L, Rai T, Rogers NA, Sagi SV, Sathyamurthy A, Vennalaganti P, Sundaram S, Patel H, Higbee A, Kennedy K, Lahr R, Stojadinovikj G, Campbell C, Dasari C, Parasa S, Faulx A, Sharma P

Einfluss der Rückzugszeit auf die Adenomdetektionsrate: Ergebnisse einer prospektiven multizentrischen Studie

Die Durchführung einer qualitativ hochwertigen Koloskopie ist entscheidend für die Optimierung der Adenomdetektionsrate (ADR). Eine Rückzugszeit von ≥ 6 Minuten wird bei der Koloskopie in diesem Zusammenhang als Surrogatparameter empfohlen. Allerdings existiert kein Schwellenwert, ab wann eine Rückzugszeit als qualitativ hochwertig angesehen wird, ebenso ist der exakte Einfluss der (längeren) Rückzugszeit auf die ADR unbekannt. In dieser prospektiven, multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Studie wurde daher die Rückzugszeit (ohne Polypenresektion und Darmreinigungszeit) bei Proband*innen untersucht, die sich einer Screening- und/oder Überwachungskoloskopie unterzogen. Hierbei wurde der Zusammenhang zwischen der Rückzugszeit in Einminutenschritten und der ADR untersucht und die Odds-Ratio (OR) mit 95%-Konfidenzintervallen (CIs) angegeben. Es wurde eine lineare Regressionsanalyse durchgeführt, um den Schwellenwert für die maximale Inspektionszeit zu ermitteln, der sich auf die ADR auswirkt. Es wurden insgesamt 1142 Proband*innen (Alter 62,3 ± 8,9 Jahre; 80,5% Männer) einer Screening- (45,9%) oder Überwachungskoloskopie (53,6%) unterzogen. Die Screening-Gruppe hatte eine mediane Rückzugszeit von 9,0 Minuten (Interquartilenabstand [IQR], 3,3) mit einer ADR von 49,6%, während die Überwachungsgruppe eine mediane Rückzugszeit von 9,3 Minuten (IQR, 4,3) mit einer ADR von 63,9% aufwies. Die ADR stieg bei einer Rückzugszeit von 6 Minuten bis 13 Minuten entsprechend an, darüber hinaus kam es zu keinem weiteren Anstieg (50,4% vs. 76,6%, p < 0,01). Für jede Verlängerung der Rückzugszeit um 1 Minute bestand eine um 6% höhere Wahrscheinlichkeit, eine weitere Person mit einem Adenom zu entdecken (OR = 1,06; 95% CI: 1,02–1,10; p = 0,004).

Die Ergebnisse dieser multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Studie unterstreichen die Bedeutung von Qualitätsstandards bei Vorsorgeuntersuchungen und zeigen auf, dass mit einer verlängerten Rückzugszeit (bis 13 Minuten) ein inkrementeller Zuwachs der Adenomdetektionsrate erreicht werden kann.

P. Sharma, M.D., Associate Professor of Medicine, Department of Gastroenterology, Kansas City VA Medical Center, Kansas City, MO, USA

DOI: 10.1016/j.gie.2022.09.031

Clin Gastroenterol Hepatol. 2023;21(2):507–19

Cost-effectiveness of earlier or more intensive colorectal cancer screening in overweight and obese patients

Yeoh A, Mannalithara A, Ladabaum U

Kosteneffektivität einer früheren oder intensiveren Darmkrebsvorsorge bei übergewichtigen und adipösen Patient*innen

Übergewichtige und adipöse Personen haben nicht nur erhöhte Raten an Darmkrebs (kolorektales Karzinom, KRK), sondern auch eine höhere Sterblichkeit aufgrund anderer Ursachen sowie insgesamt höhere Gesundheitsausgaben. In dieser Studie wurde die Kosteneffektivität einer intensivierten Darmkrebsvorsorge bei übergewichtigen und adipösen Personen untersucht. Hierfür wurde ein bereits validiertes analytisches Modell für die Darmkrebsvorsorge angepasst, um den Beginn des Screenings mit 45 oder 40 Jahren statt mit 50 Jahren oder die Verkürzung der Screening-Intervalle bei Frauen und Männern mit einem Body-Mass-Index (BMI) im Bereich von normal bis Grad-III-Adipositas zu vergleichen. Zu den Strategien gehörten eine Koloskopie alle 10 Jahre (Colo10) oder alle 5 Jahre (Colo5) oder ein jährlicher fäkaler immunchemischer Test (FIT). Ohne Screening waren die geschlechtsspezifischen Gesamt-KRK-Todesfälle bei Personen mit Übergewicht oder Adipositas I–III ähnlich hoch, was den Ausgleich eines höheren KRK-Risikos durch eine niedrigere Lebenserwartung bei steigendem BMI widerspiegelt. Für alle BMI- und Geschlechtsgruppen waren Colo10 ab 45 Jahren oder FIT ab 40 Jahren ab einem Schwellenwert von 100.000 $ pro gewonnenem qualitätsangepasstem Lebensjahr (QALY) kosteneffektiv. Colo10 ab 40 Jahren war nur für Männer mit Adipositas II–III mit 93.300 $ bzw. 80.400 $ pro QALY kosteneffektiv. Die Verlagerung von Colo10 in ein früheres Anfangsalter wurde gegenüber Colo5 mit späterem Anfangsalter immer bevorzugt. Die Ergebnisse waren in der Sensitivitätsanalyse stabil, einschließlich unterschiedlicher Gesamtmortalität, Komplikationen und BMI-spezifischer KRK-Risiken.

Die Autor*innen schlussfolgern, dass eine Darmkrebsvorsorge ab 45 Jahren mittels Koloskopie oder ab 40 Jahren mit einem fäkalen immunchemischen Test für Frauen und Männer im gesamten Body-Mass-Index (BMI)-Bereich kosteneffektiv erscheint. Bei Männern mit Adipositas II–III, die das höchste Darmkrebs-, aber auch Gesamtmortalitätsrisiko aufweisen, erscheint eine Koloskopie ab 40 Jahren kosteneffektiv. Es bleibt zu entscheiden, ob der BMI als einzelner Prädiktor verwendet oder in ein multivariables Instrument integriert werden sollte, um das Darmkrebs-Screening maßzuschneidern.

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

DOI: 10.1016/j.cgh.2022.07.028

Clin Gastroenterol Hepatol. 2023;21(2):487–96.e3

Biopsy of non-tumor sites after biopsy of a colorectal cancer is not associated with metachronous cancers: A case-control study

Lam AY, Lee JK, Merchant S, Jensen CD, Sedki M, Corley DA

Die Biopsie von nicht-tumorösen Läsionen nach Biopsie eines Kolonkarzinoms ist nicht mit metachronen Karzinomen assoziiert: eine Fallkontrollstudie

Neuere Untersuchungen haben die biologische Plausibilität für die iatrogene Tumoraussaat mittels Koloskopie als Ursache für metachrone kolorektale Karzinome (KRK) gezeigt. Diese Studie bewertete den Zusammenhang zwischen der Biopsie von nicht-tumorösen Läsionen nach einer KRK-Biopsie und dem Risiko eines metachronen KRK in einer großen kommunalen Gesundheitseinrichtung. Es erfolgte eine retrospektive Fallkontrollstudie an Erwachsenen mit einem initialen KRK, das zwischen Januar 2006 und Juni 2018 durch eine Koloskopie festgestellt wurde, und die sich einer kurativen Resektion unterzogen. Die Fälle entwickelten ein zweites primäres (metachrones) KRK, das 6 Monate bis 4 Jahre nach dem ersten KRK diagnostiziert wurde, und wurden nach Alter, Geschlecht, Diagnose einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung, Hautfarbe und ethnischer Zugehörigkeit mit bis zu 5 Kontrollen ohne eine zweite KRK-Diagnose abgeglichen. Die Exposition erfolgte durch Biopsie im Dickdarmsegment des metachronen KRK (oder einem entsprechenden Segment bei Kontrollen) nach Tumorbiopsie, ermittelt mit Verblindung zum Fallstatus. Assoziationen wurden mittels bedingter logistischer Regression bewertet und für potenzielle Confounder angepasst. Von 14.119 Patient*innen, bei denen während der Koloskopie ein initiales KRK diagnostiziert wurde, erhielten 107 eine zweite KRK-Diagnose. Nach Ausschlüssen für rezidivierendes oder synchrones KRK wurden 45 Fälle und 212 Kontrollen eingeschlossen. Es gab keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Biopsie von nicht-tumorösen Läsionen nach der initialen KRK-Biopsie und dem Risiko eines metachronen KRK im Segment der zusätzlichen Biopsiestelle (angepasste Odds-Ratio = 2,29; 95% Konfidenzintervall: 0,77–6,81).

Metachrone Karzinome sind nicht signifikant mit einer Biopsie von nicht-tumorösen Läsionen nach einer Biopsie des primären Karzinoms assoziiert. Obwohl die Stichprobengröße keinen definitiven Ausschluss einer Assoziation zulässt, geben diese Ergebnisse keinen Anhalt für die iatrogene Tumoraussaat als häufigen Risikofaktor für ein metachrones kolorektales Karzinom.

A.Y. Lam, M.D., Department of Gastroenterology, Kaiser Permanente San Francisco, San Francisco, CA, USA, E-Mail: angela.y.lam@kp.org

DOI: 10.1016/j.cgh.2022.05.006

Gastrointestinale Infektionen/ Divertikelkrankheit/Sonstige Entzündung

Lancet. 2023;401(10374):366–76

Two days versus 5 days of postoperative antibiotics for complex appendicitis: A pragmatic, open-label, multicenter, non-inferiority randomized trial

de Wijkerslooth EML, Boerma EJG, van Rossem CC, van Rosmalen J, Baeten CIM, Beverdam FH, Bosmans JWAM, Consten ECJ, Dekker JWT, Emous M, van Geloven AAW, Gijsen AF, Heijnen LA, Jairam AP, Melles DC, van der Ploeg APT, Steenvoorde P, Toorenvliet BR, Vermaas M, Wiering B, Wijnhoven BPL, van den Boom AL; APPIC Study Group

Zwei Tage versus fünf Tage postoperativer Antibiotikatherapie bei komplexer Appendizitis: eine praxisorientierte, offene, multizentrische, randomisierte Nichtunterlegenheitsstudie

Die angemessene Dauer der postoperativen Antibiotikagabe bei komplexer Appendizitis ist unklar. Die zunehmende globale Bedrohung durch antimikrobielle Resistenzen rechtfertigt einen restriktiven Einsatz von Antibiotika, was auch die Nebenwirkungen, die Dauer des Krankenhausaufenthalts und die Kosten reduzieren könnte. In dieser praxisorientierten, offenen Nichtunterlegenheitsstudie in 15 Krankenhäusern in den Niederlanden wurden Patient*innen mit komplexer Appendizitis (Alter ≥ 8 Jahre) nach dem Zufallsprinzip (1:1) einer 2-tägigen oder 5-tägigen intravenösen Antibiotikagabe nach der Appendektomie zugeteilt. Die Randomisierung wurde nach Zentren stratifiziert und die behandelnden Ärztinnen und Ärzte sowie die Patient*innen wurden nicht für die Behandlungszuweisung verblindet. Der primäre Endpunkt war ein zusammengesetzter Endpunkt aus infektiösen Komplikationen und Mortalität innerhalb von 90 Tagen. Das Hauptergebnis war die absolute Risikodifferenz (95% Konfidenzintervall [CI]) im primären Endpunkt, angepasst an Alter und Schweregrad der Appendizitis, mit einer Nichtunterlegenheitsspanne von 7,5%. Die Ergebnisbewertung basierte auf elektronischen Patientenakten und einer telefonischen Konsultation 90 Tage nach Appendektomie. Die Wirksamkeit wurde in der Intention-to-Treat (ITT)- und der Per-Protocol (PP)-Population analysiert. Die Sicherheitsergebnisse wurden in der ITT-Population analysiert. Zwischen dem 12. April 2017 und dem 3. Juni 2021 wurden 13.267 Patient*innen gescreent und 1066 nach dem Zufallsprinzip zugewiesen, 533 jeder Gruppe. 31 Patient*innen aus der 2-Tage-Gruppe und 30 aus der 5-Tage-Gruppe wurden aufgrund von Fehlern bei der Rekrutierung oder der Einwilligung aus der ITT-Analyse ausgeschlossen. Bei 955 von 1005 Patient*innen (95%) erfolgte die Appendektomie laparoskopisch. Die telefonische Nachsorge wurde bei 664 von 1005 Patient*innen (66%) durchgeführt. Der primäre Endpunkt trat bei 51 von 502 analysierten Patient*innen (10%) in der 2-Tage-Gruppe und 41 von 503 analysierten Patient*innen (8%) in der 5-Tage-Gruppe auf (angepasste absolute Risikodifferenz, 2,0%, 95% CI: -1,6–5,6). Die Kom-

plikations- und Re-Interventionsraten waren zwischen den Studiengruppen ähnlich. In der 2-Tage-Gruppe hatten weniger Patient*innen (45 von 502 Patient*innen [9%]) Nebenwirkungen auf die Antibiotika als in der 5-Tage-Gruppe (112 von 503 Patient*innen [22%]; Odds-Ratio [OR] = 0,344, 95% CI: 0,237–0,498). Die Wiederaufnahme ins Krankenhaus erfolgte in der 2-Tage-Gruppe (58 von 502 Patient*innen [12%]) häufiger als in der 5-Tage-Gruppe (29 von 503 Patient*innen [6%]; OR = 2,135, 95% CI: 1,342–3,396). Es gab keine behandlungsbedingten Todesfälle.

Zwei Tage postoperativer intravenöser Antibiotikatherapie bei komplexer Appendizitis sind basierend auf einer Nichtunterlegenheitsspanne von 7,5% 5 Tagen in Bezug auf infektiöse Komplikationen und Mortalität innerhalb von 90 Tagen nicht unterlegen. Diese Ergebnisse gelten für die laparoskopische Appendektomie, die in einer gut ausgestatteten Gesundheitseinrichtung durchgeführt wird. Die Übernahme dieser Strategie wird die Nebenwirkungen von Antibiotika und die Dauer des Krankenhausaufenthalts reduzieren.

Prof. Dr. B.P.L. Wijnhoven oder Dr. A.L. van den Boom, Department of Surgery, Erasmus Medical Center – University Medical Center, Rotterdam, Niederlande, E-Mail: b.wijnhoven@erasmusmc.nl oder E-Mail: alvandenboom@gmail.com

DOI: 10.1016/s0140-6736(22)02588-0 ■

Scand J Gastroenterol. 2023;58(2):151–6

Incidence of acute diverticulitis compared to appendicitis in emergency wards: A 10-year nationwide register and cohort study from Finland

Saren R, Aspegren S, Paajanen H, Ukkonen M, Käkelä P

Inzidenz der akuten Divertikulitis im Vergleich zur Appendizitis in Notaufnahmen: eine 10-jährige landesweite Register- und Kohortenstudie aus Finnland

Die beiden häufigsten abdominalen Infektionen in Notaufnahmen sind die akute Appendizitis (AA) und die akute Divertikulitis/Sigmadivertikulitis (AD). Die Häufigkeit von Vorstellungen in der Notaufnahme wegen einer Divertikulitis hat in vielen Ländern in den letzten Jahrzehnten stark zugenommen. Ziel dieser Studie war es, für einen 10-jährigen Studienzeitraum die landesweiten Veränderungen der Rate an Krankenhauseinweisungen wegen einer AD im Vergleich zu einer AA zu analysieren. Zwischen den Jahren 2009 und 2018 wurden Registerdaten für AA und AD in ganz Finnland erhoben. Landesweite Veränderungen in der Inzidenz und bei der chirurgischen Behandlung der AD wurden mit denen der AA verglichen. Patientendaten und Behandlung der AD wurden detaillierter anhand einer kleineren Kohorte (n = 614) analysiert. Die Inzidenz der AD stieg von 262 Fällen auf 413 Fälle (58%) pro 100.000 Einwohner*innen in 10 Jahren an. Notoperationen wegen einer AD gingen von 27 Fällen auf 24 Fälle pro 100.000 Einwohner*innen (11%) zurück. Die Inzidenz der AA blieb stabil und schwankte zwischen 118 und 124 jährlichen Fällen pro 100.000 Einwohner*innen. In der Patientenkohorte mit AD (n = 614) hatten die meisten Patient*innen (68%) nur eine einzige Divertikulitisepisode innerhalb von 10 Jahren; 16% wurden notoperiert, mit einer Sterblichkeit von 8%. Die krankheitsspezifische Mortalität stieg von 0% auf 5,7% an, zusammen mit dem Alter der Patient*innen, wenn die Altersgruppen < 50 Jahre und > 70 Jahre verglichen wurden.

Die Studie zeigt, dass die Inzidenz der akuten Divertikulitis immer noch zunimmt und derzeit in Notaufnahmen 2–3-mal höher ist als die der Appendizitis.

Prof. Dr. P. Käkelä, Department of Gastrointestinal Surgery, Kuopio University Hospital, Kuopio, Finnland, E-Mail: pirjo.kakela@kuh.fi

DOI: 10.1080/00365521.2022.2111225 ■

Mikroskopische Kolitis

Clin Gastroenterol Hepatol. 2023;21(2):467–75.e2

Appendectomy and future risk of microscopic colitis: A population-based case-control study in Sweden

Maret-Ouda J, Ström JC, Roelstraete B, Emilsson L, Joshi AD, Khalili H, Ludvigsson JF

Zusammenhang zwischen einer Appendektomie und dem Risiko, künftig an mikroskopischer Kolitis zu erkranken: eine populationsbasierte Fallkontrollstudie aus Schweden

Die mikroskopische Kolitis (MK) ist eine entzündliche Darmerkrankung und häufige Ursache für chronische Diarrhö. Einer Appendektomie werden immunmodulatorische Funktionen im Kolon zugeschrieben, was sich auf das Risiko für gastrointestinale Erkrankungen wie der Colitis ulcerosa auswirken könnte. Mögliche Zusammenhänge zwischen einer Appendektomie und dem Risiko, an einer MK zu erkranken, sind nicht gut untersucht. Daher wurde mithilfe der landesweiten schwedischen ESPRESSO-Kohorte („Epidemiology strengthened by histopathology reports in Sweden“) eine Fallkontrollstudie durchgeführt, die auf den Histologiebefunden und nationalen Patientenregistern beruhte. Patient*innen mit MK wurden mit Kontrollen verglichen, die nach Alter, Geschlecht, Kalenderjahr der Biopsie und Wohngegend vergleichbar waren. Daten über eine vorangegangene Appendektomie und Komorbiditäten wurden aus geeigneten Patientenregistern entnommen. Mittels logistischer Regressionsanalyse wurden Odds-Ratios (ORs) mit 95%-Konfidenzintervallen (CIs) bestimmt, die nach Geburtsland und geeigneten Faktoren angepasst wurden. Die Auswertungen erfolgten auch für MK-Subgruppen von Patient*innen mit lymphozytärer Kolitis oder kollagener Kolitis, für die Nachbeobachtungszeit nach Appendektomie und die Schwere einer vorangegangenen Appendizitis. Es wurden 14.520 MK-Patient*innen und 69.491 Kontrollen eingeschlossen, von denen 7,6% (n = 1103) bzw. 5,1% (n = 3510) eine vorangegangene Appendektomie ≥ 1 Jahr vor der Diagnosestellung einer MK bzw. dem Kontrolldatum gehabt hatten. Patient*innen mit vorangegangener Appendektomie hatten ein erhöhtes Risiko, später an einer MK zu erkran-

ken (OR = 1,50; 95% CI: 1,40–1,61). Dies galt gleichermaßen für eine kollagene (OR = 1,67; 95% CI: 1,48–1,88) sowie eine lymphozytäre Kolitis (OR = 1,42; 95% CI: 1,30–1,55). Das Risiko blieb während der gesamten Nachbeobachtungszeit erhöht und war bei Patient*innen mit unkomplizierter Appendizitis am höchsten.

In dieser populationsbasierten Fallkontrollstudie aus Schweden wurde ein mäßig, aber signifikant erhöhtes Risiko gefunden, nach einer Appendektomie an einer mikroskopischen Kolitis zu erkranken.

Dr. Dr. J. Maret-Ouda, Department of Medical Epidemiology and Biostatistics, Karolinska Institutet, Stockholm, Schweden, E-Mail: john.maret-ouda@ki.se

DOI: 10.1016/j.cgh.2022.05.037

PANKREAS

Akute und chronische Pankreatitis

Gastrointest Endosc. 2023;97(3):415–21.e5

Early (< 4 weeks) versus standard (≥ 4 weeks) endoscopic drainage of pancreatic walled-off fluid collections: A systematic review and meta-analysis

Ramai D, Enofe I, Deliwala SS, Mozell D, Facciorusso A, Gkolfakis P, Mohan BP, Chandan S, Previtera M, Maida M, Anderloni A, Adler DG, Ofosu A

Frühe (nach < 4 Wochen) versus standardmäßige (nach ≥ 4 Wochen) endoskopische Drainage von Flüssigkeitskollektionen des Pankreas: eine systematische Übersicht und Metaanalyse

Frühere Studien haben gezeigt, dass der ideale Zeitpunkt für die Drainage von Flüssigkeitskollektionen des Pankreas 4 bis 6 Wochen nach ihrer Entstehung liegt. Einige und insbesondere superinfizierte Kollektionen erfordern jedoch eine frühere Drainage, wobei auch hier der optimale Zeitpunkt der Intervention nicht geklärt ist. Im Rahmen dieser Arbeit wurden die klinische Wirksamkeit und die Sicherheit einer endosonografisch gesteuerten Drainage von Flüssigkeitskollektionen des Pankreas < 4 Wochen nach ihrer Entstehung mit einer Standarddrainage nach ≥ 4 Wochen verglichen. Nach eingehender Literaturrecherche wurden als Endpunkte der technische Erfolg (definiert als erfolgreiche endoskopische Einlage eines Lumen-apposing Metallstents), der klinische Erfolg (definiert als Verringerung der Größe der Kollektion) und verfahrensbedingte unerwünschte Ereignisse erfasst. Zur Analyse wurde ein Random-Effects-Modell verwendet und die Ergebnisse wurden als Odds-Ratio (OR) mit 95%-Konfidenzintervall (CI) ausgedrückt. Sechs Studien mit 630 Patient*innen wurden in die endgültige Auswertung eingeschlossen, von denen 182 Patient*innen (28,9%) eine frühe und 448 Patient*innen (71,1%) eine spätere Drainage erhalten hatten. Der mittlere Durchmesser der Flüssigkeitsansammlungen betrug 143,4 ± 18,8 mm bei früher Intervention bzw. 128 ± 19,7 mm in der Kontrollkohorte. Insgesamt war der technische Erfolg in beiden Kohorten vergleichbar. Der klinische Erfolg begünstigte weder die Standarddrainage noch die frühe Drainage (OR = 0,39; 95% CI: 0,13–1,22; p = 0,11). Es wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede im Hinblick auf unerwünschte Ereignisse (OR = 1,67; 95% CI: 0,63–4,45; p = 0,31) oder die Sterblichkeit gefunden (OR = 1,14; 95% CI: 0,29–4,48; p = 0,85). Der Krankenhausaufenthalt dauerte bei Patient*innen mit früher Drainage länger als bei Patient*innen mit Standarddrainage (23,7 vs. 16,0 Tage).

Laut dieser Metaanalyse von Patient*innen mit Flüssigkeitskollektionen des Pankreas ist eine frühe endosonografisch gesteuerte Drainage nach < 4 Wochen im Hinblick auf technische und klinische Ergebnisse mit einer späteren Drainage ≥ 4 Wochen nach Entstehung der Kollektion vergleichbar.

A. Ofosu, M.D., Assistant Professor, Division of Digestive Diseases, University of Cincinnati, Cincinnati, OH, USA

DOI: 10.1016/j.gie.2022.11.003

United European Gastroenterol J. 2023;11(1):79–91

Post-pancreatitis diabetes mellitus is common in chronic pancreatitis and is associated with adverse outcomes

Dugic A, Hagström H, Dahlman I, Rutkowski W, Daou D, Kulinski P, Löhr JM, Vujasinovic M

Post-Pankreatitis-Diabetes mellitus tritt häufig bei chronischer Pankreatitis auf und ist mit unerwünschten Folgen verbunden

Post-Pankreatitis-Diabetes mellitus (PPDM) ist eine häufige Folge der chronischen Pankreatitis (CP). Ziel dieser Studie war es, die Inzidenz und Prädiktoren von PPDM nach CP-Beginn sowie Komplikationen und antidiabetische Therapieanforderungen in einem tertiären Zentrum zu bestimmen. Es erfolgte eine Kohortenstudie mit retrospektiv gesammelten Daten von Patient*innen mit sicherer CP, die zwischen Januar 1999 und Dezember 2020 im Karolinska-Universitätskrankenhaus behandelt wurden. Zur Bewertung der PPDM-Prädiktoren wurde eine ursachenspezifische Cox-Regressionsanalyse verwendet. Zur Abschätzung des Komplikationsrisikos und des Therapiebedarfs wurde das Fine-Gray-Subdistributions-Hazard-Modell eingesetzt, das den Tod als konkurrierendes Risiko berücksichtigt. Die Autor*innen identifizierten 481 Patient*innen mit CP. Die kumulative Inzidenz von PPDM betrug 5,1%, 13,2%, 27,5% und 38,9% nach 5, 10, 15 bzw. 20 Jahren. Im Vergleich zu CP-Patient*innen ohne Diabetes waren Patient*innen mit PPDM überwiegend männlich (55% vs. 75%), hatten häufiger eine alkoholische Ätiologie (44% vs. 62%) und eine frühere akute Pankreatitis. Der einzige unabhängige Prädiktor für PPDM war das Vorhandensein von Pankreasverkalkungen (angepasste Hazard-Ratio = 2,45, 95% Konfidenzintervall [CI]: 1,30–4,63). Patient*innen mit PPDM hatten höhere Raten von Mikroangiopathie (angepasste Subdistributions-Hazard-Ratio [aSHR] = 1,59, 95% CI: 1,02–2,52) und Infektionen (aSHR = 4,53, 95% CI: 2,60–9,09) im Vergleich zu CP-Patient*innen mit Typ-2-Diabetes. Die Insulin-Verbrauchsrate war dreimal höher, während die Metformin-Verbrauchsrate im selben Vergleich doppelt so hoch war.

Patient*innen mit Post-Pankreatitis-Diabetes mellitus (PPDM) haben häufiger klinisch signifikante Komplikationen und erhalten öfter Insulin und Metformin verschrieben, was auf einen aggressiveren Phänotyp als den von Typ-2-Diabetes hindeutet. Ein größeres

Bewusstsein für den PPDM ist erforderlich, um das Krankheitsmanagement zu optimieren.

Dr. A. Dugic, Department of Medicine, Huddinge Karolinska Institutet, Stockholm, Schweden, E-Mail: ana.dugic@ki.se

DOI: 10.1002/ueg2.12344

Pankreastumoren

Lancet Gastroenterol Hepatol. 2023;8(2):157–68

Immediate surgery compared with short-course neoadjuvant gemcitabine plus capecitabine, FOLFIRINOX, or chemoradiotherapy in patients with borderline resectable pancreatic cancer (ESPAC5): A 4-arm, multicenter, randomized, phase 2 trial

Ghaneh P, Palmer D, Cicconi S, Jackson R, Halloran CM, Rawcliffe C, Sripadam R, Mukherjee S, Soonawalla Z, Wadsley J, Al-Mukhtar A, Dickson E, Graham J, Jiao L, Wasan HS, Tait IS, Prachalias A, Ross P, Valle JW, O'Reilly DA, Al-Sarireh B, Gwynne S, Ahmed I, Connolly K, Yim KL, Cunningham D, Armstrong T, Archer C, Roberts K, Ma YT, Springfeld C, Tjaden C, Hackert T, Büchler MW, Neoptolemos JP; European Study Group for Pancreatic Cancer

Sofortige Operation im Vergleich zu einer kurzen neoadjuvanten Behandlung mit Gemcitabin plus Capecitabin, FOLFIRINOX oder Chemoradiotherapie bei Patient*innen mit grenzwertig resektablem Pankreaskrebs (ESPAC5): eine 4-armige, multizentrische, randomisierte Phase-II-Studie

Patient*innen mit grenzwertig resektablem duktalem Adenokarzinom des Pankreas haben trotz adjuvanter Chemotherapie relativ niedrige Resektionsraten und eine schlechte Überlebensrate. Ziel der Studie war es, die Durchführbarkeit und Wirksamkeit von 3 verschiedenen neoadjuvanten Kurztherapien im Vergleich zur sofortigen Operation zu untersuchen. ESPAC5 (European Study of Pancreatic Cancer, früher bekannt als ESPAC-5f) war eine multizentrische, offene, randomisierte, kontrollierte Studie, die in 16 Pankreaszentren in 2 Ländern (Großbritannien und Deutschland) durchgeführt wurde. Die teilnahmeberechtigten Patient*innen waren mindestens 18 Jahre alt, hatten einen WHO-Leistungsstatus von 0 oder 1, ein durch Biopsie nachgewiesenes duktales Adenokarzinom des Pankreas im Pankreaskopf und wurden nach einer zentralen Überprüfung anhand von Kriterien der kontrastmittelgestützten Computertomografie (CT) als grenzwertig resektabel eingestuft. Die Teilnehmer*innen wurden nach dem Zufallsprinzip einer von 4 Gruppen zugewiesen: sofortige Operation; neoadjuvante Behandlung mit Gemcitabin und Capecitabin (Gemcitabin 1000 mg/m^2 an den Tagen 1, 8 und 15 und orales Capecitabin 830 mg/m^2 zweimal täglich an den Tagen 1–21 eines 28-tägigen Zyklus für 2 Zyklen); neoadjuvante Behandlung mit FOLFIRINOX (Oxaliplatin 85 mg/m^2, Irinotecan 180 mg/m^2, Folinsäure entsprechend dem örtlichen Usus und Fluorouracil 400 mg/m^2 als Bolusinjektion an den Tagen 1 und 15, gefolgt von einer intravenösen Infusion von 2400 mg/m^2 über 46 Stunden an den Tagen 1 und 15, alle 2 Wochen für 4 Zyklen) oder neoadjuvante Radiochemotherapie auf Capecitabin-Basis (Gesamtdosis 50,4 Gy in 28 täglichen Fraktionen über 5,5 Wochen [1,8 Gy pro Fraktion, Montag–Freitag] mit Capecitabin 830 mg/m^2 zweimal täglich [Montag–Freitag] während der gesamten Strahlentherapie). Die Patient*innen wurden 4–6 Wochen nach der neoadjuvanten Therapie einer kontrastmittelgestützten CT-Untersuchung und einer chirurgischen Exploration unterzogen, sofern der Tumor zumindest noch grenzwertig resektabel war. Alle Patient*innen, bei denen der Tumor reseziert wurde, erhielten eine adjuvante Therapie nach Ermessen des behandelnden Onkologen/der behandelnden Onkologin. Primäre Endpunkte waren die Rekrutierungsrate und die Resektionsrate. Die Analysen wurden auf einer Intention-to-Treat-Basis durchgeführt. Zwischen dem 3. September 2014 und dem 20. Dezember 2018 wurden von 478 gescreenten Patient*innen 90 nach dem Zufallsprinzip einer Gruppe zugewiesen (33 zur sofortigen Operation, 20 zu Gemcitabin plus Capecitabin, 20 zu FOLFIRINOX und 17 zur Capecitabin-basierten Radiochemotherapie); 4 Patient*innen wurden aus der Intention-to-Treat-Analyse ausgeschlossen (1 Patient*in in der Capecitabin-basierten Radiochemotherapie-Gruppe zog seine/ihre Einwilligung vor Beginn der Therapie zurück, und 3 [2 in der Gruppe mit sofortiger Operation und 1 in der Gruppe mit Gemcitabin plus Capecitabin] wurden nach der Randomisierung als ungeeignet eingestuft). 44 von 55 Patient*innen (80%) schlossen die neoadjuvante Therapie ab. Die Rekrutierungsrate betrug 25,92 Patient*innen pro Jahr von 16 Standorten; 21 von 31 Patient*innen (68%) in der Gruppe mit sofortiger Operation und 30 von 55 Patient*innen (55%) in der Gruppe mit kombinierter neoadjuvanter Therapie unterzogen sich einer Resektion (p = 0,33). Eine R0-Resektion wurde bei 3 von 21 Patient*innen (14%) in der Gruppe mit sofortiger Operation und bei 7 von 30 Patient*innen (23%) in den Gruppen mit neoadjuvanter Therapie erreicht (p = 0,49). Chirurgische Komplikationen wurden bei 29 von 68 Patient*innen (43%) beobachtet, die sich einer Operation unterzogen; kein Patient/keine Patientin starb innerhalb von 30 Tagen. 46 von 55 Patient*innen (84%), die eine neoadjuvante Therapie erhielten, waren für ein erneutes Staging verfügbar. Sechs von 46 (13%) hatten ein partielles Ansprechen. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 12,2 Monate (95% Konfidenzintervall [CI]: 12,0–12,4). Das 1-Jahres-Gesamtüberleben betrug 39% (95% CI: 24–61) bei sofortiger Operation, 78% (95% CI: 60–100) bei Gemcitabin plus Capecitabin, 84% (95% CI: 70–100) bei FOLFIRINOX und 60% (95% CI: 37–97) bei Capecitabin-basierter Radiochemotherapie (p = 0,0028). Das krankheitsfreie 1-Jahres-Überleben nach der Operation betrug 33% (95% CI: 19–58) für die sofortige Operation und 59% (95% CI: 46–74) für die kombinierten neoadjuvanten Therapien (Hazard-Ratio = 0,53, 95% CI: 0,28–0,98; p = 0,016). Drei Patient*innen meldeten ein lokales Krankheitsrezidiv (2 in der Gruppe mit sofortiger Operation und 1 in der FOLFIRINOX-Gruppe). 78 Patient*innen (91%) wurden in die Sicherheitsgruppe aufgenommen und auf Toxizitätsereignisse untersucht. 19 von 78 Patient*innen (24%) meldeten ein unerwünschtes Ereignis ≥ Grad 3 (2 von 28 Patient*innen [7%] in der Gruppe mit sofortiger Operation und 17 von 50 Patient*innen [34%] in den Gruppen mit neoadjuvanter Therapie zusammen), wobei es sich am häufigsten um Neutropenie, Infektion und Hyperglykämie handelte.

Die Rekrutierung war schwierig. Es gab keinen signifikanten Unterschied in den Resektionsraten zwischen den Patient*innen, die sofort operiert wurden, und denen, die sich einer neoadjuvanten Therapie unterzogen. Eine kurze neoadjuvante Therapie (8 Wochen) hatte einen signifikanten Überlebensvorteil im Vergleich zur sofortigen Operation. Eine neoadjuvante Chemotherapie mit Gemcitabin plus Capecitabin oder FOLFIRINOX hatte die beste Überlebensrate im Vergleich zur sofortigen Operation. Diese Ergebnisse sprechen für den Einsatz einer kurzzeitigen neoadjuvanten Chemotherapie bei Patient*innen mit grenzwertig resektablem duktalem Adenokarzinom des Pankreas.

Prof. Dr. P. Ghaneh, Department of Molecular and Cancer Medicine, University of Liverpool, Liverpool, Großbritannien, E-Mail: p.ghaneh@liverpool.ac.uk

DOI: 10.1016/s2468-1253(22)00348-x ■

N Engl J Med. 2023;388(1):33–43

Sotorasib in KRAS p.G12C-mutated advanced pancreatic cancer

Strickler JH, Satake H, George TJ, Yaeger R, Hollebecque A, Garrido-Laguna I, Schuler M, Burns TF, Coveler AL, Falchook GS, Vincent M, Sunakawa Y, Dahan L, Bajor D, Rha SY, Lemech C, Juric D, Rehn M, Ngarmchamnanrith G, Jafarinasabian P, Tran Q, Hong DS

Therapie mit Sotorasib bei fortgeschrittenem Pankreaskarzinom mit KRAS-p.G12C-Mutation

Eine KRAS-p.G12C-Punktmutation tritt bei etwa 1–2% der Pankreaskarzinome auf. Sotorasib ist ein spezifischer KRAS-G12C-Inhibitor und wurde in dieser Phase-I/II-Studie zur Behandlung von Patient*innen mit entsprechender Mutation bei fortgeschrittenen Pankreaskarzinomen und Versagen mindestens einer Vortherapie eingesetzt. Das primäre Ziel der Phase-I-Studie war es, die Therapiesicherheit einzuschätzen und die optimale Dosierung für die Phase-II-Studie zu bestimmen. In der Phase-II-Studie erhielten die Patient*innen täglich eine Dosierung von 960 mg Sotorasib. Primärer Endpunkt der Phase-II-Studie war das durch zentrale Auswertung bestätigte Therapieansprechen (entweder komplettes oder partielles Ansprechen). Die Auswertung der Wirksamkeit umfasste Patient*innen aus beiden Studienphasen einschließlich des objektiven Ansprechens, die Dauer des Ansprechens, die Zeit bis zum Ansprechen, die Krankheitskontrolle (definiert als objektives Ansprechen oder stabile Erkrankung), das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben, ebenso wie die Therapiesicherheit. Für die gepoolte Auswertung der Phase-I- und Phase-II-Studie konnten 38 Patient*innen ausgewertet werden, die bei Studienbeginn alle ein metastasiertes Tumorleiden aufwiesen und zuvor eine Chemotherapie erhalten hatten (im Median 2 [Bereich 1–8] Vortherapielinien). Alle 38 Patient*innen wurden mit Sotorasib behandelt. Insgesamt 8 Patient*innen hatten ein durch zentrale Auswertung bestätigtes objektives Therapieansprechen (21%; 95% Konfidenzintervall [CI]: 10–37%). Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 4 Monate (95% CI: 2,8–5,6) und das mediane Gesamtüberleben 6,9 Monate (95% CI: 5,0–9,1). Therapie-assoziierte Nebenwirkungen traten bei 16 Patient*innen (42%) auf, wobei 6 Patient*innen (16%) Nebenwirkungen mit einem Schweregrad 3 hatten. Keine der Nebenwirkungen führte zum Versterben oder zum Therapieabbruch.

Der KRAS-G12C-Inhibitor Sotorasib wies in dieser Phase-I/II-Studie an vorbehandelten Patient*innen mit fortgeschrittenen Pankreaskarzinomen und entsprechender KRAS-Mutation eine Anti-Tumoraktivität bei gleichzeitig akzeptablem Sicherheitsprofil auf.

D.S. Hong, M.D., Investigational Cancer Therapeutics, University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA, E-Mail: dshong@mdanderson.org

DOI: 10.1056/nejmoa2208470 ■

Gut. 2023;72(3):512–21

Temporality of body mass index, blood tests, comorbidities and medication use as early markers for pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC): A nested case-control study

Tan PS, Garriga C, Clift A, Liao W, Patone M, Coupland C, Bashford-Rogers R, Sivakumar S, Hippisley-Cox J

Zeitlicher Verlauf von Body-Mass-Index, Blutwerten, Komorbiditäten und medikamentösen Begleittherapien als Frühmarker für ein duktales Pankreaskarzinom: eine Fallkontrollstudie

Mehrere klinische Studien haben Zusammenhänge zwischen klinischen Faktoren und einem erhöhten Risiko für die Entstehung eines duktalen Adenokarzinoms des Pankreas (pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC) beschrieben. Es ist jedoch unbekannt, wie der zeitliche Verlauf dieser Faktoren ist, der erhebliche Bedeutung für die Eignung einer Krebsfrüherkennung hätte. Im Rahmen dieser Arbeit sollte daher der zeitliche Verlauf von Body-Mass-Index (BMI), Blutwerten, Komorbiditäten und medikamentösen Begleittherapien auf das Risiko, an einem PDAC zu erkranken, untersucht werden. Hierfür wurde eine populationsbasierte Fallkontrollstudie mit 28.137 Patient*innen mit PDAC und 261.219 passenden Kontrollen in Großbritannien durchgeführt. Es wurden Assoziationen zwischen Biomarkern bzw. Komorbiditäten und dem PDAC-Risiko mit geeigneten statistischen Verfahren beschrieben. Das Risiko, an einem PDAC zu erkranken, nahm mit einem steigenden HbA1c-Wert, erhöhten Leberwerten, Leukozyten und Thrombozyten zu, wohingegen für BMI und Hämoglobin-Wert eine U-förmige Kurve bestand. Die Untersuchung von Trends innerhalb von 5 Jahren vor der Diagnose eines PDAC ergab einen biphasischen Zusammenhang zwischen BMI und HbA1c mit einer Abnahme des BMI und Zunahme des HbA1c vor der Diagnosestellung eines PDAC: Zunächst kam es zu leichten Veränderungen 2–3 Jahre vor der PDAC-Diagnose, gefolgt von ausgeprägten Veränderungen unmittelbar vor der Diagnosestellung. Die Leberwerte und Blutbildveränderungen (Leukozyten und Thrombozyten) nahmen ca. 1 Jahr vor Diagnosestellung monophasisch deutlich zu. Eine vorausgehende Diagnose einer Pankreaszyste, einer Pankreatitis oder eines Diabetes mellitus Typ 2 sowie die Einleitung

bestimmter antidiabetischer bzw. säurehemmender Therapien waren mit dem höchsten Risiko, an einem PDAC zu erkranken, assoziiert.

Das Risiko an einem duktalen Adenokarzinom des Pankreas (PDAC) zu erkranken steigt laut dieser populationsbasierten Studie aus Großbritannien bei erhöhten Blutwerten inkl. HbA1c, Leberwerten, Leukozyten und Thrombozyten und folgt für Body-Mass-Index (BMI) und Hämoglobin-Wert einer U-förmigen Kurve. Veränderungen des BMI und HbA1c treten biphasisch etwa 3 Jahre und unmittelbar vor Diagnosestellung eines PDAC auf, wohingegen Leberwerte und Blutbildveränderungen monophasisch etwa 1 Jahr vor der Diagnosestellung ansteigen. Diese Beobachtungen könnten für die Entwicklung von Vorsorgestrategien für das Pankreaskarzinom verwendet werden.

Prof. Dr. J. Hippisley-Cox, Nuffield Department of Primary Care Health Sciences, University of Oxford, Oxford, Großbritannien,
E-Mail: julia.hippisley-cox@phc.ox.ac.uk

DOI: 10.1136/gutjnl-2021-326522 ■

J Clin Oncol. 2023;41(7):1359–69

Randomized study of temozolomide or temozolomide and capecitabine in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors (ECOG-ACRIN E2211)

Kunz PL, Graham NT, Catalano PJ, Nimeiri HS, Fisher GA, Longacre TA, Suarez CJ, Martin BA, Yao JC, Kulke MH, Hendifar AE, Shanks JC, Shah MH, Zalupski MM, Schmulbach EL, Reidy-Lagunes DL, Strosberg JR, O'Dwyer PJ, Benson AB

Randomisierte Studie zu Temozolomid oder Temozolomid und Capecitabin bei Patient*innen mit fortgeschrittenen neuroendokrinen Tumoren der Bauchspeicheldrüse (ECOG-ACRIN E2211)

Patient*innen mit fortgeschrittenen neuroendokrinen Tumoren (NET) der Bauchspeicheldrüse stehen nur wenige Behandlungsoptionen zur Verfügung. Retrospektive und kleine prospektive Studien deuten darauf hin, dass Capecitabin und Temozolomid mit hohen Ansprechraten und einem langen progressionsfreien Überleben (progression-free survival, PFS) assoziiert sind. Ziel dieser multizentrischen, randomisierten Phase-II-Studie (E2211) war es, Temozolomid mit Capecitabin/Temozolomid bei Patient*innen mit fortgeschrittenen niedrig- oder mittelgradigen NET der Bauchspeicheldrüse zu vergleichen. Zu den wichtigsten Auswahlkriterien gehörten eine Progression innerhalb der vorangegangenen 12 Monate und keine vorherige Therapie mit Temozolomid, Dimethyl-Triazeno-Imidazol-Carboxamid oder Dacarbazin, Capecitabin oder Fluorouracil. Der primäre Endpunkt war das PFS; sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Ansprechrate, Sicherheit und die Bestimmung der Methylguanin-Methyltransferase (MGMT) durch Immunhistochemie und Promotor-Methylierung. Zwischen April 2013 und März 2016 wurden insgesamt 144 Patient*innen für Temozolomid (n = 72) oder Capecitabin und Temozolomid (n = 72) aufgenommen, wobei die primäre Analysepopulation 133 Patient*innen umfasste. Bei der geplanten Zwischenanalyse im Januar 2018 betrug das mediane PFS 14,4 Monate für Temozolomid versus 22,7 Monate für Capecitabin/Temozolomid (Hazard-Ratio [HR] = 0,58). Dies reichte aus, um die Nullhypothese für den primären Endpunkt (stratifizierter Log-Rank p = 0,022) zu verwerfen. In der finalen Analyse (Mai 2021) betrug das mediane Gesamtüberleben 53,8 Monate für Temozolomid und 58,7 Monate für Capecitabin/Temozolomid (HR = 0,82, p = 0,42). Ein MGMT-Mangel war mit dem Ansprechen assoziiert.

Die Kombination von Capecitabin/Temozolomid war bei Patient*innen mit fortgeschrittenen neuroendokrinen Tumoren (NET) der Bauchspeicheldrüse mit einer signifikanten Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (PFS) verbunden, im Vergleich zur Monotherapie mit Temozolomid. Die mit Capecitabin/Temozolomid beobachteten medianen Werte für PFS und Ansprechrate sind die höchsten, die in einer randomisierten Studie für pankreatische NET berichtet wurden. Ein Methylguanin-Methyltransferase (MGMT)-Mangel war mit einem Ansprechen verbunden. Wenngleich routinemäßige MGMT-Tests nicht empfohlen werden, können sie jedoch für ausgewählte Patient*innen in Betracht gezogen werden

P.L. Kunz, M.D., Associate Professor, Yale Cancer Center, New Haven, CT, USA, E-Mail: pamela.kunz@yale.edu

DOI: 10.1200/jco.22.01013 ■

Gastroenterology. 2023;164(1):117–33.e7

Prospective, multi-institutional, real-time next-generation sequencing of pancreatic cyst fluid reveals diverse genomic alterations that improve the clinical management of pancreatic cysts

Paniccia A, Polanco PM, Boone BA, Wald AI, McGrath K, Brand RE, Khalid A, Kubiliun N, O'Broin-Lennon AM, Park WG, Klapman J, Tharian B, Inamdar S, Fasanella K, Nasr J, Chennat J, Das R, DeWitt J, Easler JJ, Bick B, Singh H, Fairley KJ, Sarkaria S, Sawas T, Skef W, Slivka A, Tavakkoli A, Thakkar S, Kim V, Vanderveldt HD, Richardson A, Wallace MB, Brahmbhatt B, Engels M, Gabbert C, Dugum M, El-Dika S, Bhat Y, Ramrakhiani S, Bakis G, Rolshud D, Millspaugh G, Tielleman T, Schmidt C, Mansour J, Marsh W, Ongchin M, Centeno B, Monaco SE, Ohori NP, Lajara S, Thompson ED, Hruban RH, Bell PD, Smith K, Permuth JB, Vandenbussche C, Ernst W, Grupillo M, Kaya C, Hogg M, He J, Wolfgang CL, Lee KK, Zeh H, Zureikat A, Nikiforova MN, Singhi AD

Prospektives, multi-institutionelles Echtzeit-Next-Generation-Sequencing von Pankreaszystenflüssigkeit deckt verschiedene Genomveränderungen auf, die das klinische Management von Pankreaszysten verbessern

Next-Generation-Sequencing (NGS) von Pankreaszystenflüssigkeit ist ein nützliches Hilfsmittel bei der Beurteilung von Patient*innen mit Pankreaszysten. Bei den bisherigen Studien handelte es sich jedoch um retrospektive Studien oder Erfahrungen einzelner

Einrichtungen. Ziel dieser Studie war die prospektive Auswertung des NGS in einer multi-institutionellen Kohorte von Patient*innen mit Pankreaszysten in Echtzeit. Die Leistungsfähigkeit eines NGS-Panels mit 22 Genen (PancreaSeq) wurde zunächst retrospektiv bestätigt und dann innerhalb eines Zeitraums von 2 Jahren prospektiv zur Auswertung endoskopisch gewonnener Feinnadelaspirate von Pankreaszystenflüssigkeit aus 31 Einrichtungen eingesetzt. Die PancreaSeq-Ergebnisse wurden mit endoskopischen Ultraschallbefunden, weiteren Studien, aktuellen Leitlinien für Pankreaszysten, Nachuntersuchungen und erweiterten Tests (Oncomine) von postoperativen Proben korreliert. Von insgesamt 1933 prospektiv untersuchten Pankreaszysten waren 1887 Proben (98%) von 1832 Patient*innen für den PancreaSeq-Test geeignet. Von 1216 Patient*innen (66%) war ein Follow-up verfügbar (Median 23 Monate). Bei 251 Patient*innen (21%) mit Vergleichshistologie hatten Mitogen-aktivierte Proteinkinase/GNAS-Mutationen eine Sensitivität von 90% und eine Spezifität von 100% für eine muzinöse Zyste (positiver prädiktiver Wert [PPV], 100%; negativer prädiktiver Wert [NPV], 77%). Bei Ausschluss von niedriggradigen Varianten hatte die Kombination aus Mitogen-aktivierter Proteinkinase/GNAS und TP53/SMAD4/CTNNB1/mTOR-Veränderungen eine Sensitivität von 88% und eine Spezifität von 98% für eine fortgeschrittene Neoplasie (PPV, 97%; NPV, 93%). Die Einbeziehung der zytopathologischen Auswertung in den PancreaSeq-Test verbesserte die Sensitivität auf 93% und behielt eine hohe Spezifität von 95% bei (PPV, 92%; NPV, 95%). Im Vergleich dazu zeigen andere Modalitäten und die aktuellen Leitlinien für Pankreaszysten, wie die der American Gastroenterological Association und der International Association of Pancreatology/Fukuoka, eine geringere diagnostische Leistung. Die Sensitivität und Spezifität von VHL- und MEN1-Veränderungen (Verlust der Heterozygotie) betrug 71% bzw. 100% bei serösen Zystadenomen (PPV, 100%; NPV, 98%) und 68% bzw. 98% bei neuroendokrinen Pankreastumoren (PPV, 85%; NPV, 95%). Bei der Nachbeobachtung wiesen seröse Zystadenome mit TP53/TERT-Mutationen ein Intervallwachstum auf, während neuroendokrine Tumoren des Pankreas mit einem Heterozygotie-Verlust von ≥ 3 Genen eher zur Fernmetastasierung neigten. Keine/r der 965 Patient*innen, die nicht operiert wurden, entwickelte ein Malignom. Postoperative Oncomine-Tests ergaben muzinöse Zysten mit BRAF-Fusionen und ERBB2-Amplifikation sowie fortgeschrittene Neoplasien mit CDKN2A-Veränderungen.

Ein Next-Generation-Sequencing-Panel mit 22 Genen (PancreaSeq) war nicht nur sensitiv und spezifisch für verschiedene Pankreaszystentypen und fortgeschrittene Neoplasien, die sich aus muzinösen Zysten entwickeln, sondern zeigte auch die Vielfalt der genomischen Veränderungen in Pankreaszysten und ihre klinische Bedeutung. Verbesserte Technologien der DNA-Sequenzierung werden zukünftig vermehrt Einzug in die Diagnostik und Therapie von Pankreaszysten halten.

M.N. Nikiforova, M.D., Professor of Medicine oder
A.D. Singhi, M.D., Ph.D., Associate Professor, Department of Pathology, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA, E-Mail: nikiforovamn@upmc.edu oder
E-Mail: singhiad@upmc.edu

DOI: 10.1053/j.gastro.2022.09.028

WISSEN BEWEGT

Falk Foundation – Wissenschaftlicher Dialog für therapeutischen Fortschritt

INTERNATIONALE SYMPOSIEN 2023

28.–29. April 2023

INFLAMMATION OF THE UPPER AND LOWER GI TRACT
COMMON MECHANISMS AND TREATMENTS OR IMPORTANT DIFFERENCES?

Symposium 232 | Bordeaux (Frankreich)

18.–20. Mai 2023

EXPERIMENTAL HEPATOLOGY DAYS

Symposium 233 | Zürich (Schweiz)

6.–8. Juli 2023

MUCOSAL IMMUNOLOGY – A TRANSLATIONAL VIEW INTO THE CLINIC

Symposium 234 | Potsdam

2. November 2023

ORPHAN DISEASES IN HEPATOLOGY AND GASTROENTEROLOGY

Workshop | Madrid (Spanien)

3.–4. November 2023

THERAPEUTIC ADVANCES IN GI DISEASE: WHAT'S NEW IN 2023?

Symposium 235 | Madrid (Spanien)

Gemeinsam mehr wissen. Gemeinsam mehr bewegen.

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

LEBER UND GALLENWEGE

HBV

J Hepatol. 2023;78(3):524–33

Risk of hepatic decompensation but not hepatocellular carcinoma decreases over time in patients with hepatitis B surface antigen loss

Yip TCF, Wong VWS, Lai MSM, Lai JCT, Hui VWK, Liang LY, Tse YK, Chan HLY, Wong GLH

Das Risiko einer hepatischen Dekompensation, aber nicht eines hepatozellulären Karzinoms nimmt bei Patient*innen mit Hepatitis-B-Oberflächenantigenverlust mit der Zeit ab

In dieser Studie wurden die langfristigen Inzidenzen eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) und einer hepatischen Dekompensation bei Patient*innen mit chronischer Hepatitis B (CHB) untersucht, die einen Verlust des Hepatitis-B-Oberflächenantigens (HBsAg) erreicht hatten. Alle erwachsenen Hepatitis-B-monoinfizierten Patient*innen, die zwischen Januar 2000 und Dezember 2020 das HBsAg eliminierten, wurden mithilfe einer landesweiten Datenbank in Hongkong identifiziert. Patient*innen, die sich einer Lebertransplantation unterzogen und/oder ein HCC vor dem HBsAg-Verlust entwickelten oder deren Nachbeobachtungszeit weniger als 6 Monate betrug, wurden ausgeschlossen. Die primären und sekundären Endpunkte waren ein HCC bzw. eine hepatische Dekompensation. Es wurden 9769 Patient*innen mit CHB identifiziert, die einen HBsAg-Verlust erreicht hatten (Durchschnittsalter 57 Jahre, 60,0% männlich, 13,2% Zirrhose); die meisten hatten bei HBsAg-Verlust eine kompensierte Leberfunktion. Bei einer medianen (25.–75. Perzentile) Nachbeobachtungszeit von 4,6 (2,2–8,4) Jahren entwickelten 106 Patient*innen (1,1%) ein HCC. Patient*innen, die ein HCC entwickelten, waren älter, eher männlich und hatten eine Zirrhose und zum Zeitpunkt des HBsAg-Verlusts eine höhere Alaninaminotransferase und niedrigere Blutplättchen als Patient*innen ohne HCC. Die kumulative HCC-Inzidenz blieb 0–7 und 8–12 Jahre nach dem HBsAg-Verlust konstant (p = 0,898) (roher jährlicher Inzidenzabfall: -0,04%, 95% Konfidenzintervall [CI]: -0,13–0,04%, p = 0,265). Darüber hinaus entwickelten 124 von 9640 Patient*innen (1,3%) eine hepatische Dekompensation. Die Steigerung der kumulativen Inzidenz der Leberdekompensationen verlangsamte sich 8–12 Jahre nach dem HBsAg-Verlust (p = 0,009) (roher jährlicher Inzidenzabfall: -0,23%, 95% CI: -0,40% bis -0,06%, p = 0,012). In der multivariablen Analyse war ein HBsAg-Verlust über 7 Jahre mit einem reduzierten Risiko einer hepatischen Dekompensation verbunden (angepasste Subdistributions-Hazard-Ratio [aSHR] = 0,55, 95% CI: 0,31–0,97, p = 0,039), aber nicht mit einem HCC (aSHR = 1,35, 95% CI: 0,83–2,19, p = 0,230).

Das Risiko eines hepatozellulären Karzinoms bleibt bei Patient*innen nach Hepatitis-B-Oberflächenantigenverlust bestehen, während das Risiko einer Leberdekompensation mit der Zeit abnimmt.

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

DOI: 10.1016/j.jhep.2022.11.020 ■

HCV

J Hepatol. 2023;78(2):281–92

Metformin reduces hepatocellular carcinoma incidence after successful antiviral therapy in patients with diabetes and chronic hepatitis C in Taiwan

Tsai PC, Kuo HT, Hung CH, Tseng KC, Lai HC, Peng CY, Wang JH, Chen JJ, Lee PL, Chien RN, Yang CC, Lo GH, Kao JH, Liu CJ, Liu CH, Yan SL, Bair MJ, Lin CY, Su WW, Chu CH, Chen CJ, Tung SY, Tai CM, Lin CW, Lo CC, Cheng PN, Chiu YC, Wang CC, Cheng JS, Tsai WL, Lin HC, Huang YH, Yeh ML, Huang CF, Hsieh MH, Huang JF, Dai CY, Chung WL, Chen CY, Yu ML; T-COACH Study Group

Metformin reduziert die Inzidenz hepatozellulärer Karzinome nach erfolgreicher antiviraler Therapie bei Patient*innen mit Diabetes und chronischer Hepatitis C in Taiwan

Ein Diabetes mellitus erhöht bekanntermaßen das Risiko eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) bei Personen mit chronischer Hepatitis C. Dieser Studie untersuchte, ob Metformin das HCC-Risiko bei Personen mit Diabetes mellitus und chronischer Hepatitis C nach erfolgreicher antiviraler Therapie reduziert. Personen mit chronischer Hepatitis C, die nach einer interferonbasierten Therapie ein anhaltendes virologisches Ansprechen (sustained virological response, SVR) erreichten, wurden in eine groß angelegte, multizentrische Kohorte in Taiwan (T-COACH) aufgenommen. HCC-Fälle, die mindestens 1 Jahr nach dem SVR auftraten, wurden durch Verknüpfung mit den Datenbanken für katastrophale Krankheiten und dem Krebsregister identifiziert. Von 7249 Personen mit chronischer Hepatitis C, die in die Studie aufgenommen wurden, hatten 781 (10,8%) einen Diabetes und 647 (82,8%) nahmen Metformin ein. Während einer medianen Nachbeobachtungszeit von 4,4 Jahren entwickelten 227 Patient*innen ein neu aufgetretenes HCC. Die kumulative HCC-Inzidenz über 5 Jahre betrug 10,9% bei Nicht-Metformin-Anwender*innen und 2,6% bei Metformin-Anwender*innen, verglichen mit 3,0% bei Personen ohne Diabetes mellitus (angepasste Hazard-Ratio [aHR] = 2,83; 95% Konfidenzintervall [CI]: 1,57–5,08 bzw. aHR = 1,46; 95% CI: 0,98–2,19). Eine Zirrhose war der wichtigste Faktor, der signifikant mit einem höheren

HCC-Risiko in der Cox-Regressionsanalyse assoziiert war, gefolgt von Diabetes mellitus ohne Metformin-Einnahme, höherem Alter, männlichem Geschlecht und Adipositas; eine Hyperlipidämie mit Statinanwendung war hingegen mit einem geringeren HCC-Risiko assoziiert. Unter Verwendung der beiden wichtigsten Risikofaktoren, Zirrhose und Diabetes mellitus ohne Metformin-Einnahme, konnte ein einfaches Risikomodell erstellt werden, das das HCC-Risiko bei Personen mit chronischer Hepatitis C nach dem SVR vorhersagen konnte. Es wurde gezeigt, dass die Anwendung von Metformin das Risiko aller Leberkomplikationen verringert.

Die Anwendung von Metformin reduzierte das Risiko für ein hepatozelluläres Karzinom nach erfolgreicher antiviraler Therapie bei Personen mit Diabetes und chronischer Hepatitis C erheblich. Ein einfaches Risikostratifizierungsmodell, das Zirrhose und Diabetes mellitus ohne Metformin-Einnahme umfasst, könnte den langfristigen Verlauf bei Personen mit chronischer Hepatitis C nach anhaltendem virologischem Ansprechen vorhersagen.

Dr. Dr. M.-L. Yu, Hepatobiliary Section, Department of Internal Medicine, and Hepatitis Center, Kaohsiung Medical University Hospital, Kaohsiung, Taiwan,
E-Mail: fish6069@gmail.com oder fishya@ms14.hinet.net

oder

C.-Y. Chen, Department of Internal Medicine, Chiayi Christian Hospital, Chiayi, Taiwan,
E-Mail: cych01290@gmail.com oder 5137ccy@gmail.com

DOI: 10.1016/j.jhep.2022.09.019

J Hepatol. 2023;78(1):57–66

Long-term persistence of HCV resistance-associated substitutions after DAA treatment failure

Dietz J, Müllhaupt B, Buggisch P, Graf C, Peiffer KH, Matschenz K, Schattenberg JM, Antoni C, Mauss S, Niederau C, Discher T, Trauth J, Dultz G, Schulze zur Wiesch J, Piecha F, Klinker H, Müller T, Berg T, Neumann-Haefelin C, Berg CP, Zeuzem S, Sarrazin C; German HCV Resistance Study Group

Langfristige Persistenz von Hepatitis-C-Virus-Resistenz-assoziierten Substitutionen nach Versagen einer direkt antiviral wirksamen Therapie

Daten zur langfristigen Persistenz von Hepatitis-C-Virus (HCV)-Resistenz-assoziierten Substitutionen (RASs) nach Behandlung mit direkt antiviral wirksamen Medikamenten (direct-acting antivirals, DAAs) sind begrenzt. In dieser Studie wurde die Persistenz von Nicht-Strukturprotein (NS)3-, NS5A- und NS5B-RAS bis zu 5 Jahre nach Behandlungsende (end of treatment, EOT) bewertet. Dazu wurden Proben von 678 Personen mit einer HCV-Genotyp (GT)1- oder -GT3-Infektion und virologischem DAA-Behandlungsversagen eingeschlossen, die in der Europäischen Resistenzdatenbank gesammelt wurden. NS3, NS5A und NS5B wurden sequenziert und klinische Parameter wurden bewertet. Insgesamt 242 Personen mit HCV-GT1a (36%), 237 mit GT1b (35%) und 199 mit GT3 (29%) und einem DAA-Versagen wurden eingeschlossen. Nach Versagen des Protease-Inhibitors betrug die Häufigkeit von NS3-RASs nach dem EOT 40–90%. NS3-RASs verschwanden schnell bei Patient*innen mit GT1b und GT3 nach 3 Monaten Nachbeobachtung, waren aber stabil (≥ 60%) bei Patient*innen mit GT1a, was vor allem auf die Q80K-RAS zurückzuführen war. Die Sofosbuvir-resistente NS5B RAS S282T wurde nur bei Personen mit GT3a gefunden. Nicht-nukleosidische NS5B-RASs traten bei GT1 häufig auf (56–80%) und nahmen bei GT1a auf 30% ab, blieben aber bei GT1b bestehen. NS5A-RASs waren bei allen GTs nach Versagen des NS5A-Inhibitors sehr häufig (88–95%), und selbst nach 24 Monaten Nachbeobachtung betrug ihre Häufigkeit 65% und mehr. RASs in GT1b hatten jedoch einen stabilen Verlauf, während RASs in GT1a und GT3 nach 24 Monaten Nachbeobachtungszeit leicht zurückgingen (GT1a, 68%; GT1b, 95% und GT3, 65%), hauptsächlich aufgrund des langsamen Abfalls der hochresistenten RAS Y93H.

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass niedrig- bis mittelgradig Resistenz-assoziierte Substitutionen (RASs) bei der Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion persistierten, während hochresistente RASs im Lauf der Zeit verschwanden. Unterschiedliche Muster der RAS-Persistenz je nach HCV-Subtyp könnten Auswirkungen auf die erneute Therapie mit direkt antiviral wirksamen Medikamenten der ersten Generation und auf die globalen Eliminierungsziele von HCV haben.

Prof. Dr. C. Sarrazin, Medizinische Klinik 1, Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt,
E-Mail: sarrazin@em.uni-frankfurt.de

DOI: 10.1016/j.jhep.2022.08.016

MAFLD/NAFLD/NASH/ASH

Gut 2023;72(2):372–80

Non-alcoholic fatty liver disease and risk of new-onset heart failure: An updated meta-analysis of about 11 million individuals

Mantovani A, Petracca G, Csermely A, Beatrice G, Bonapace S, Rossi A, Tilg H, Byrne CD, Targher G

Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung und Risiko einer neu auftretenden Herzinsuffizienz: eine aktualisierte Metaanalyse von etwa 11 Millionen Personen

Neuere Studien berichteten über einen Zusammenhang zwischen einer nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD) und einem erhöhten Risiko für eine neu auftretende Herzinsuffizienz. Das Ausmaß des Risikos und ob sich dieses Risiko mit der Schwere der Lebererkrankung ändert, bleibt jedoch unklar. Daher wurde eine Metaanalyse von Beobachtungsstudien durchgeführt, um das Ausmaß der Assoziation zwischen NAFLD und dem Risiko einer neu auftretenden Herzinsuffizienz zu quantifizieren. Hierzu wurden Scopus, Web of Science und PubMed vom Beginn der Datenbank bis März 2022 systematisch durchsucht, um geeignete Beobachtungsstudien zu identifizieren, in denen eine NAFLD anhand von Serum-Biomarkern/-Scores, Codes der Internationalen Klassifikation von Krankheiten (International Classification of Diseases, ICD), Bildgebungsverfahren oder

Leberhistologie identifiziert wurde. Der primäre Endpunkt war eine neu aufgetretene Herzinsuffizienz, die hauptsächlich anhand von ICD-Codes beurteilt wurde. Daten aus ausgewählten Studien wurden extrahiert und eine Metaanalyse wurde unter Verwendung von Random-Effects-Modellen durchgeführt, um zusammenfassende Hazard-Ratios (HR) mit 95%-Konfidenzintervallen [CIs] zu erhalten. Es wurden 11 longitudinale Kohortenstudien mit aggregierten Daten zu 11.242.231 Personen mittleren Alters aus verschiedenen Ländern und 97.716 Fällen von neu aufgetretener Herzinsuffizienz über einen Median von 10 Jahren identifiziert. Eine NAFLD war mit einem mäßig höheren Risiko für neu auftretende Herzinsuffizienz verbunden (gepoolte Random-Effects-HR = 1,50; 95% CI: 1,34–1,67; $p < 0,0001$; $I^2 = 94,8\%$). Dieses Risiko war unabhängig von Alter, Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit, Adipositas, Diabetes, Bluthochdruck und anderen üblichen kardiovaskulären Risikofaktoren. Sensitivitätsanalysen änderten diese Ergebnisse nicht. Der Funnel-Plot zeigte keinen signifikanten Publikationsbias.

Eine nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) ist mit einem 1,5-fach höheren Langzeitrisiko für eine neu auftretende Herzinsuffizienz verbunden, unabhängig von Diabetes, Bluthochdruck und anderen üblichen kardiovaskulären Risikofaktoren. Das Beobachtungsdesign der Studien erlaubt jedoch keinen Kausalitätsnachweis.

Prof. Dr. G. Targher, Endocrinology and Metabolism, Department of Medicine, University of Verona, Verona, Italien, E-Mail: giovanni.targher@univr.it

DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327672 ■

Clin Gastroenterol Hepatol. 2023;21(2):406–14.e7

Increased risk of MAFLD and liver fibrosis in inflammatory bowel disease independent of classic metabolic risk factors

Rodriguez-Duque JC, Calleja JL, Iruzubieta P, Hernández-Conde M, Rivas-Rivas C, Vera MI, Garcia MJ, Pascual M, Castro B, García-Blanco A, García-Nieto E, Curiel-del Olmo S, Cagigal ML, Lopez-Montejo L, Fernández-Lamas T, Rasines L, Fortea JI, Vaque JP, Frias Y, Rivero M, Arias-Loste MT, Crespo J

Erhöhtes Risiko für eine metabolisch-assoziierte Fettlebererkrankung (MAFLD) und Leberfibrose bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen unabhängig von klassischen metabolischen Risikofaktoren

Es gibt widersprüchliche Hinweise zur Prävalenz und Risikofaktoren der metabolisch-assoziierten Fettlebererkrankung (MAFLD) bei Patient*innen mit entzündlichen Darmerkrankungen (CED). In dieser Studie wurden Prävalenz und Risikofaktoren für MAFLD bei CED-Patient*innen bestimmt. Diese Querschnitts-Fallkontrollstudie umfasste alle konsekutiven CED-Patient*innen, die an 2 verschiedenen Universitätskliniken behandelt wurden. Kontrollpersonen waren Personen, die nach dem Zufallsprinzip aus der Allgemeinbevölkerung ausgewählt und nach Alter, Geschlecht, Typ-2-Diabetes-Status und Body-Mass-Index (BMI) im Verhältnis 1:2 abgeglichen wurden. MAFLD wurde durch kontrollierte Dämpfungsparameter bestätigt. Bei Verdacht auf eine MAFLD mit signifikanter Leberfibrose wurden Leberbiopsien entnommen. Zusätzlich dienten alters- und Fibrosestadien-gepaarte Nicht-CED-Patient*innen mit durch Biopsie nachgewiesener MAFLD als sekundäre Kontrollgruppe. 831 CED-Patient*innen und 1718 Kontrollen wurden eingeschlossen. Die Prävalenz von MAFLD und fortgeschrittener Leberfibrose (transiente Elastografie ≥ 9,7 kPa) betrug 42,0% bzw. 9,5% bei CED-Patient*innen und 32,8% bzw. 2,3% in der Allgemeinbevölkerung ($p < 0,001$). Eine CED-Diagnose war ein unabhängiger Prädiktor für eine MAFLD (angepasste Odds-Ratio [aOR] = 1,99; $p < 0,001$) und ein unabhängiger Risikofaktor für fortgeschrittene Leberfibrose (aOR = 5,55; $p < 0,001$). Leberbiopsien wurden von 40 CED-Patient*innen gewonnen; eine MAFLD wurde in allen Fällen bestätigt, und eine Fibrose jeglichen Grades wurde in 25 von 40 Fällen (62,5%) bestätigt. Der BMI und die Prävalenz von Typ-2-Diabetes waren bei CED-MAFLD-Patient*innen signifikant niedriger als bei Patient*innen mit gepaartem Schweregrad und bioptisch nachgewiesener MAFLD.

Die metabolisch-assoziierte Fettlebererkrankung und Leberfibrose sind besonders häufig bei Patient*innen mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung, unabhängig vom Einfluss klassischer metabolischer Risikofaktoren.

Prof. Dr. M.T. Arias-Loste und Prof. Dr. J. Crespo, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Spanien, E-Mail: mteresa.arias@scsalud.es und E-Mail: javier.crespo@scsalud.es

DOI: 10.1016/j.cgh.2022.01.039 ■

J Hepatol. 2023;78(3):479–92

Hepatic and renal improvements with FXR agonist vonafexor in individuals with suspected fibrotic NASH

Ratziu V, Harrison SA, Loustaud-Ratti V, Bureau C, Lawitz E, Abdelmalek M, Alkhouri N, Francque S, Girma H, Darteil R, Couchoux H, Wolf M, Sanyal A, Vonderscher J, Scalfaro P

Hepatische und renale Verbesserungen mit dem Farnesoid-X-Rezeptor (FXR)-Agonisten Vonafexor bei Personen mit Verdacht auf NASH-Fibrose

Die LIVIFY-Studie untersuchte die Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Vonafexor, einem nicht-Gallensäure-Farnesoid-X-Rezeptoragonisten der zweiten Generation bei Patient*innen mit Verdacht auf Leberfibrose im Rahmen einer nicht-alkoholischen Steatohepatitis (NASH). Diese doppelblinde Phase-IIa-Studie wurde in 2 Teilen durchgeführt. In Teil A (Sicherheits-Run-in, Pharmakokinetik/Pharmakodynamik) wurden die Patient*innen randomisiert (1:1:1:1) und erhielten Placebo, 100 mg Vonafexor zweimal täglich (VONA-100BID), 200 mg Vonafexor einmal täglich (VONA-200QD) oder 400 mg Vonafexor einmal täglich (VONA-400QD). In Teil B erhielten Patient*innen Placebo, Vonafexor 100 mg QD (VONA-100QD) oder VONA-200QD (1:1:1).

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war eine Verringerung des Leberfettgehalts (liver fat content, LFC) nach MRT-Protonendichte-Fettfraktion, während die sekundären Endpunkte reduzierte korrigierte T1-Messungen und Leberenzyme vom Ausgangswert bis Woche 12 umfassten. 120 Patient*innen wurden randomisiert (Teil A, n = 24; Teil B, n = 96). In Teil B gab es eine signifikante Verringerung der absoluten LFC-Änderung nach dem Kleinstequadrate-Mittel (least-square mean, SE) vom Ausgangswert bis Woche 12 für VONA-100QD (-6,3% [0,9]) und VONA-200QD (-5,4% [0,9]) vs. Placebo (-2,3% [0,9], p = 0,002 bzw. 0,012). Eine relative LFC-Reduktion von > 30% wurde von 50,0% bzw. 39,3% der Patient*innen im VONA-100QD- bzw. VONA-200QD-Arm erreicht, aber nur bei 12,5% im Placeboarm. Unter Vonafexor wurden auch Reduktionen des Körpergewichts, der Leberenzyme und des korrigierten T1 beobachtet. Die auf Kreatinin basierende glomeruläre Filtrationsrate verbesserte sich in den aktiven Armen, aber nicht im Placeboarm. Leichter bis mäßiger generalisierter Juckreiz wurde bei 6,3%, 9,7% bzw. 18,2% der Teilnehmenden in den Armen mit Placebo, VONA-100QD und VONA-200QD berichtet.

Bei Patient*innen mit Verdacht auf Leberfibrose im Rahmen einer nicht-alkoholischen Steatohepatitis war Vonafexor sicher und bewirkte eine starke Leberfettreduktion, Verbesserung der Leberenzyme, Gewichtsverlust und einen möglichen Nutzen für die Nieren.

Prof. Dr. V. Ratziu, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris, Frankreich, E-Mail: vlad.ratziu@inserm.fr

oder

Dr. P. Scalfaro, ENYO Pharma SA, Lyon, Frankreich, E-Mail: ps@enyopharma.com

DOI: 10.1016/j.jhep.2022.10.023 ■

Eur J Gastroenterol Hepatol. 2023;35(3):294–301

Positive hepatitis B core antibody is associated with advanced fibrosis and mortality in non-alcoholic fatty liver disease

Zhang P, Liu Z, Fan H, Shi T, Han X, Suo C, Chen X, Zhang T

Positiver Hepatitis-B-Core-Antikörper wird mit fortgeschrittener Fibrose und Mortalität bei nicht-alkoholischer Fettlebererkrankung in Verbindung gebracht

Eine gleichzeitige Hepatitis-B-Virusinfektion und nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) sind relativ häufig, während wenig über die Auswirkungen von Anti-Hepatitis-B-Core-Antikörpern (Anti-HBc) auf NAFLD-Personen bekannt ist. Ziel dieser Arbeit war es, die Assoziation von positivem Anti-HBc mit fortgeschrittener Fibrose und Mortalität bei NAFLD zu untersuchen. Dazu wurden die Daten von 3268 NAFLD-Teilnehmer*innen, die sich während der Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) einer Ultraschalluntersuchung des Abdomens unterzogen, untersucht. Der Fibrose-4-Index (FIB-4) > 2,67, der NAFLD-Fibrose-Score > 0,676 oder der Aspartataminotransferase-zu-Thrombozyten-Verhältnis-Index > 1,5 wurden als fortgeschrittene Fibrose definiert. Die Gesamtmortalität und die ursachenspezifische Mortalität wurden bis zum 31. Dezember 2015 aus der mit NHANES III verknüpften Nachsorgedatei gewonnen. Insgesamt 242 Patient*innen (7,4%) hatten ein positives Anti-HBc. Patient*innen mit positivem Anti-HBc hatten einen höheren Prozentsatz an fortgeschrittener Fibrose als Patient*innen mit negativem Anti-HBc (12,2% vs. 5,8%). Positives Anti-HBc war signifikant mit fortgeschrittener Fibrose assoziiert (angepasste Odds-Ratio = 1,69, 95% Konfidenzintervall [CI]: 1,05–2,72). Während einer medianen Nachbeobachtungszeit von 22 Jahren waren die kumulative Gesamtmortalität und die krebsbedingte Mortalität bei Teilnehmer*innen mit positivem Anti-HBc höher als bei anderen Teilnehmer*innen (Log-Rank-Test p < 0,001). Unter Berücksichtigung demografischer und metabolischer Risikofaktoren hatten NAFLD-Patient*innen mit positivem Anti-HBc eine signifikant höhere krebsbedingte Mortalität (angepasste Hazard-Ratio = 1,54, 95% CI: 1,05–2,25).

Die Ergebnisse dieser Arbeit deuten darauf hin, dass Patient*innen mit nicht-alkoholischer Fettlebererkrankung (NAFLD) mit positiven Hepatitis-B-Core-Antikörpern (Anti-HBc) ein höheres Risiko für Leberfibrose und langfristige Mortalität aufweisen, was die medizinische Bedeutung des Anti-HBc-Tests bei NAFLD-Patient*innen rechtfertigt.

Prof. Dr. T. Zhang, Department of Epidemiology, School of Public Health, Fudan University, Shanghai, China, E-Mail: tjzhang@shmu.edu.cn

DOI: 10.1097/meg.0000000000002488 ■

Hepatology. 2023;77(3):920–30

Validation of the new 2021 EASL algorithm for the non-invasive diagnosis of advanced fibrosis in NAFLD

Canivet CM, Costentin C, Irvine KM, Delamarre A, Lannes A, Sturm N, Oberti F, Patel PJ, Decaens T, Irles-Depé M, Fouchard I, Hermabessière P, Roux M, Barthelon J, Calès P, Powell EE, de Ledinghen V, Boursier J

Validierung des neuen Algorithmus der europäischen Lebergesellschaft von 2021 für die nicht-invasive Diagnose der fortgeschrittenen Fibrose bei Patient*innen mit nicht-alkoholischer Fettlebererkrankung

Die europäische Lebergesellschaft (European Association for the Study of the Liver, EASL) hat kürzlich einen Algorithmus zur Diagnose der fortgeschrittenen Leberfibrose vorgeschlagen. Ziel dieser Studie war es, die diagnostische Genauigkeit dieses Algorithmus bei nicht-alkoholischer Fettlebererkrankung (NAFLD) zu evaluieren. 1051 Patient*innen mit NAFLD, Leberbiopsie und 4 nicht-invasiven Tests (NITs; Fibrose-4-Index [FIB-4], vibrationskontrollierte transiente Elastografie [VCTE], FibroMeter, Fibrotest) wurden eingeschlossen. Ein weiterer Score (enhanced liver fibrosis, ELF) war bei 396 Patient*innen verfügbar. Eine Kohorte von 230 Patient*innen aus Primärversorgungs-/Diabeteskliniken hatte FIB-4, VCTE und ELF. Verglichen mit der Leistung einzelner NITs erhöhte die Übereinstimmung zwischen

2 NITs (FIB-4 und VCTE, VCTE und patentierte Serumtests) die Spezifität und den positiven Vorhersagewert um 20%, was die im EASL-Algorithmus vorgeschlagene sequenzielle Verwendung rechtfertigt. Die FIB-4/VCTE/FibroMeter- und FIB-4/VCTE/Fibrotest-Algorithmen zeigten eine ähnliche Leistung und lieferten eine diagnostische Genauigkeit von 85% und eine erforderliche Rate an Leberbiopsien von nur 10%. Der FIB-4/VCTE/ELF-Algorithmus verhielt sich ähnlich in der Untergruppe, in der ELF verfügbar war. Simulationen von Algorithmusgenauigkeiten bei unterschiedlicher Prävalenz zeigten, dass positive Vorhersagewerte schnell zunahmen und ein Plateau von über 75% erreichten, beginnend bei einer Prävalenz von 15%. Negative prädiktive Werte blieben höher als 90% bis zu 25% Prävalenz. Die Rate der erforderlichen Leberbiopsien blieb stabil und nahm zwischen niedrigen und hohen Prävalenzeinstellungen nur um 5% zu. Als der EASL-Algorithmus in der Kohorte der Primärversorgungs-/Diabetesklinik angewendet wurde, betrug die Rate an erforderlichen Leberbiopsien nur 3%, und die Übereinstimmung zwischen den 3 Schritten lieferte einen positiven Vorhersagewert von 75%.

Diese Studie validiert den von der EASL in ihren neuesten Leitlinien von 2021 vorgeschlagenen Algorithmus zur Diagnose fortgeschrittener Fibrose bei Patient*innen mit nicht-alkoholischer Fettlebererkrankung.

Prof. Dr. J. Boursier, Service d'Hépato-Gastro-entérologie, Centre Hospitalier Universitaire d'Angers, Angers, Frankreich, E-Mail: jeboursier@chu-angers.fr

DOI: 10.1002/hep.32665 ■

J Hepatol. 2023;78(3):501–12

Low alcohol consumption influences outcomes in individuals with alcohol-related compensated cirrhosis in a French multicenter cohort

Louvet A, Bourcier V, Archambeaud I, d'Alteroche L, Chaffaut C, Oberti F, Moreno C, Roulot D, Dao T, Moirand R, Duclos-Vallée JC, Goria O, Nguyen-Khac E, Pol S, Carbonell N, Gournay J, Elkrief L, Fouchard-Hubert I, Chevret S, Ganne-Carrié N; CIRRAL group

Niedriger Alkoholkonsum beeinflusst die Ergebnisse bei Personen mit alkoholassoziierter kompensierter Zirrhose in einer französischen multizentrischen Kohorte

Die schädliche Wirkung von starkem Alkoholkonsum und Rezidiven bei Patient*innen mit alkoholassoziierter Zirrhose ist seit Langem bekannt, obwohl dies auf alten Studien basiert. Die Determinanten des langfristigen Verlaufs müssen jedoch noch eindeutig untersucht werden. Alle Patient*innen mit histologisch gesicherter kompensierter alkoholassoziierter Zirrhose aus der CIRRAL-Kohorte (22 Zentren) wurden prospektiv untersucht. Die prognostischen Variablen des Überlebens und des leberereignisfreien Überlebens wurden unter Verwendung multivariabler Cox-Modelle mit schrittweiser Auswahl bewertet. Die prognostische Auswirkung eines erneuten Alkoholkonsums während der Nachbeobachtung (berechnet in Glas-Years auf die gleiche Weise wie Pack-Years für Tabak) wurde unter Verwendung einer zeitabhängigen Kovariablen bewertet. Von 2010 bis 2016 wurden 650 Patient*innen eingeschlossen. Das mediane Alter zu Studienbeginn betrug 58,4 Jahre, 67,4% waren Männer und der mediane Body-Mass-Index betrug 27,8 kg/m^2. 63,8% hatten eine Leberdekompensation in der Vorgeschichte und 70,2% hatten den Alkohol abgesetzt. Nach 5 Jahren trat bei 30,9% der abstinenten Patient*innen ein Rezidiv auf, und dieses Risiko war bei Patient*innen mit Drogenmissbrauch in der Vorgeschichte und bei Patient*innen mit einer kürzeren Abstinenz höher. Die mediane Überlebenszeit betrug 97 Monate. Alter, Alkoholkonsum zu Studienbeginn, Thrombozytenzahl und Child-Pugh-Score > 5 waren in der multivariaten Analyse mit dem Gesamtüberleben und dem leberereignisfreien Überleben assoziiert. Ein Alkoholkonsum von mehr als 25 Glas-Years während der Nachbeobachtung war unabhängig mit einem geringeren Überleben und mit einem Trend zu einem geringeren leberereignisfreien Überleben assoziiert, wobei das Risiko ab 1 Glas-Year zunahm, wenn auch nicht signifikant. Simon-und-Makuch-Diagramme bestätigen den Nutzen des Verzichts auf Alkoholkonsum (< 1 Glas/Woche) auf beide Ergebnisse und die dosisabhängige Wirkung von Alkohol im Laufe der Zeit.

Diese prospektive Studie bei Patient*innen mit kompensierter alkoholassoziierter Zirrhose identifiziert prädiktive Faktoren für ein Rezidiv eines Alkoholabusus während der Nachsorge und zeigt, dass moderater Alkoholkonsum während der Nachsorge die Ergebnisse negativ beeinflusst. Patient*innen mit alkoholassoziierter Zirrhose sollte geraten werden, den Alkoholkonsum vollständig einzustellen.

Prof. Dr. A. Louvet, Service des Maladies de l'Appareil Digestif, Hôpital Huriez, Centre Hospitalier Universitaire de Lille, Lille, Frankreich,
E-Mail: alexandre.louvet@chru-lille.fr

oder

Prof. Dr. N. Ganne-Carrié, Service d'Hépatologie, Hôpital Avicenne, Bobigny, Frankreich,
E-Mail: nathalie.ganne@aphp.fr

DOI: 10.1016/j.jhep.2022.11.013 ■

Lancet Gastroenterol Hepatol. 2023;8(1):20–30

Global prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in the overweight and obese population: A systematic review and meta-analysis

Quek J, Chan KE, Wong ZY, Tan C, Tan B, Lim WH, Tan DJH, Tang ASP, Tay P, Xiao J, Yong JN, Zeng RW, Chew NWS, Nah B, Kulkarni A, Siddiqui MS, Dan YY, Wong VWS, Sanyal AJ, Noureddin M, Muthiah M, Ng CH

Globale Prävalenz von nicht-alkoholischer Fettlebererkrankung und nicht-alkoholischer Steatohepatitis bei einer übergewichtigen und adipösen Bevölkerung: eine systematische Überprüfung und Metaanalyse

Die globale Belastung durch nicht-alkoholische Fettlebererkrankungen (NAFLD) geht mit dem weltweiten Anstieg der Adipositasraten einher. Obwohl davon

ausgegangen wird, dass Übergewicht und Adipositas ein wirksamer Indikator für das NAFLD-Screening sind, bleibt die genaue Prävalenz von NAFLD in dieser Population unbekannt. Ziel dieser Studie war es, die Prävalenz von NAFLD, nicht-alkoholischer Fettleber (NAFL) und nicht-alkoholischer Steatohepatitis (NASH) in der übergewichtigen und adipösen Bevölkerung zu untersuchen. In dieser systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse wurden Medline und Embase von Beginn der Datenbank bis zum 6. März 2022 unter Verwendung von Suchbegriffen wie „nicht-alkoholische Fettlebererkrankung“, „Übergewicht“, „Adipositas“, und „Prävalenz“ und ähnlichen durchsucht. Querschnitts- und Längsschnitt-Beobachtungsstudien, die nach dem 1. Januar 2000 veröffentlicht und auf Englisch geschrieben oder ins Englische übersetzt wurden, kamen für die Aufnahme infrage; pädiatrische Studien wurden ausgeschlossen. Artikel wurden aufgenommen, wenn die Anzahl der NAFLD-, NAFL- oder NASH-Ereignisse in einer übergewichtigen und adipösen Bevölkerung extrahiert werden konnte. Zusammenfassende Daten wurden veröffentlichten Berichten entnommen. Die primären Endpunkte waren die Prävalenz von NAFLD, NAFL und NASH in einer übergewichtigen und adipösen Bevölkerung und die Prävalenz von Fibrose bei Personen, die übergewichtig oder adipös waren und eine NAFLD hatten. Eine Metaanalyse der Proportionen wurde mit dem verallgemeinerten linearen gemischten Modell durchgeführt. Die Suche identifizierte 7389 Artikel. 151 Studien erfüllten die Einschlusskriterien und wurden in die Metaanalyse eingeschlossen. In der gepoolten Analyse mit 101.028 Personen betrug die Prävalenz von NAFLD in der übergewichtigen Bevölkerung 69,99% (95% Konfidenzintervall [CI]: 65,40–74,21, I^2 = 99,10%), die Prävalenz von NAFL 42,49% (95% CI: 32,55–53,08, I^2 = 96,40%) und die Prävalenz von NASH betrug 33,50% (95% CI: 28,38–39,04, I^2 = 95,60%). Ähnliche Prävalenzschätzungen wurden in der adipösen Bevölkerung für NAFLD (75,27% [95% CI: 70,90–79,18]; I^2 = 98,50%), NAFL (43,05% [95% CI: 32,78–53,97]; I^2 = 96,30%) und NASH (33,67% [95% CI: 28,45–39,31]; I^2 = 95,60%) berichtet. Die Prävalenz von NAFLD in der übergewichtigen Bevölkerung war in der Region Amerika am höchsten (75,34% [95% CI: 67,31–81,93]; I^2 = 99,00%). Eine klinisch signifikante Fibrose (Stadien F2–4) lag bei 20,27% (95% CI: 11,32–33,62; I^2 = 93,00%) der übergewichtigen Personen mit NAFLD und bei 21,60% (95% CI: 11,47–36,92; I^2 = 95,00%) der adipösen Patient*innen mit NAFLD vor, während 6,65% (95% CI: 4,35–10,01; I^2= 58,00%) der übergewichtigen Personen mit NAFLD und 6,85% (95% CI: 3,85–11,90; I^2 = 90,00%) der adipösen Personen mit NAFLD eine fortgeschrittene Fibrose (Stadien F3–4) aufwiesen.

Diese Studie fasst die geschätzte weltweite Prävalenz von nicht-alkoholischer Fettlebererkrankung (NAFLD), nicht-alkoholischer Fettleber und nicht-alkoholischer Steatohepatitis bei übergewichtigen und adipösen Personen zusammen. Diese Ergebnisse sind wichtig, um das Verständnis der globalen NAFLD-Belastung zu verbessern und das Krankheitsmanagement in der gefährdeten übergewichtigen und adipösen Bevölkerung zu unterstützen.

Dr. M. Muthiah, Department of Medicine, Division of Gastroenterology and Hepatology, National University Hospital, Singapur, E-Mail: mdcmdm@nus.edu.sg

DOI: 10.1016/s2468-1253(22)00317-x ■

AIH/PBC/PSC/Checkpoint-Inhibitor-assoziierte Immunhepatitis

J Hepatol. 2023;78(3):604–13

Prospective surveillance for cholangiocarcinoma in unselected individuals with primary sclerosing cholangitis

Villard C, Friis-Liby I, Rorsman F, Said K, Warnqvist A, Cornillet M, Kechagias S, Nyhlin N, Werner M, Janczewska I, Hagström T, Nilsson E, Bergquist A

Prospektives Cholangiokarzinom-Screening bei unselektierten Personen mit primär sklerosierender Cholangitis

Die Evidenz für die hepatobiliäre Tumorüberwachung bei Patient*innen mit primär sklerosierender Cholangitis (PSC) ist rar. Ziel dieser Studie war es, prospektiv das Screening auf ein Cholangiokarzinom (CCA) mithilfe einer jährlichen Kernspintomografie- mit Cholangiopankreatografie (MRT/MRCP)-Untersuchung in einer landesweiten Kohorte zu evaluieren. Insgesamt wurden 512 Patient*innen mit PSC aus 11 schwedischen Krankenhäusern rekrutiert. Das Studienprotokoll umfasste jährliche klinische Nachuntersuchungen, Leberfunktionstests, eine MRT/MRCP-Untersuchung mit Kontrastmittel und Kohlenhydratantigen (CA)19-9-Bestimmung. Patient*innen mit schweren/progressiven Gallengangsveränderungen in der MRT/MRCP-Untersuchung wurden weiter mit endoskopischer retrograder MRCP untersucht. Die Patient*innen wurden 5 Jahre oder bis zur Diagnose eines CCA, bis zur Lebertransplantation (LT) und/oder bis zum Tod nachbeobachtet. Risikofaktoren im Zusammenhang mit CCA wurden mit Cox-Regression analysiert. Elf Patient*innen (2%) wurden mit CCA und 2 (0,5%) mit hochgradiger Gallengangsdysplasie diagnostiziert. Bei 122 Patient*innen (24%), von denen 10% eine maligne Grunderkrankung hatten, wurden schwere/progressive Veränderungen der Gallengänge in der MRT/MRCP-Untersuchung festgestellt. Die primäre Indikation für LT (n = 54) war bei 9 Patient*innen (17%) eine Gallengangsdysplasie und bei 45 Patient*innen (83%) eine Lebererkrankung im Endstadium, von denen bei 3 Patient*innen (7%) ein bisher unentdecktes Malignom in den Explantaten nachgewiesen wurde. Die mediane Überlebenszeit für Patient*innen mit CCA betrug 13 Monate (Bereich, 3–22 Monate). Die Zeit bis zur Diagnose einer hochgradigen Dysplasie und/oder hepatobiliären Malignität war signifikant mit schweren/progressiven Gallengangsveränderungen in der MRT/MRCP-Untersuchung (Hazard-Ratio [HR] = 10,50; 95% Konfidenzintervall [CI]: 2,49–44,31) und erhöhten CA19-9-Spiegeln (HR = 1,00; 95% CI: 1,00–1,01) assoziiert.

In einer unselektierten Kohorte von Patient*innen mit primär sklerosierender Cholangitis (PSC) waren die jährliche Bestimmung von Kohlenhydratantigen 19-9 und eine MRT/MRCP-Untersuchung, gefolgt von einer endoskopisch retrograden Cholangiopankreatikografie ineffektiv, um Malignome früh genug zu erkennen und das langfristige Überleben zu verbessern. Angesichts des seltenen Auftretens von Cholangiokarzinomen (CCA) sind Studien zu individualisierten Strategien für die Nachsorge und zur verbesserten Diagnosestellung für PSC-bedingte CCA gerechtfertigt.

Dr. Dr. C. Villard, Department of Transplantation, F82 Karolinska University Hospital, Huddinge, Stockholm, Schweden, E-Mail: christina.villard@ki.se

DOI: 10.1016/j.jhep.2022.11.011

Clin Gastroenterol Hepatol. 2023;21(3):732–40

Retreatment with immune checkpoint inhibitors after a severe immune-related hepatitis: Results from a prospective multicenter study

Riveiro-Barciela M, Barreira-Díaz A, Callejo-Pérez A, Muñoz-Couselo E, Díaz-Mejía N, Díaz-González Á, Londoño MC, Salcedo MT, Buti M

Erneute Behandlung mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren nach schwerer immunvermittelter Hepatitis: Ergebnisse einer prospektiven multizentrischen Studie

Leberschäden im Zusammenhang mit einer Immuntherapie sind eine relativ häufige immunvermittelte Nebenwirkung, die in schweren Fällen ein dauerhaftes Absetzen von Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICI) erfordert. Diese Studie analysierte Patient*innen, die nach Abklingen einer schweren immunvermittelten Hepatitis erneut mit einer Immuntherapie behandelt wurden. In der prospektiven, multizentrischen, nicht-interventionellen Studie wurden alle konsekutiven Tumorpatient*innen mit vorheriger immunvermittelter Hepatitis Grad 3 oder 4 eingeschlossen, die an 3 akademischen Krankenhäusern erneut mit ICI behandelt wurden. 23 Patient*innen, die eine schwere immunvermittelte Hepatitis entwickelten, wurden eingeschlossen: 20 von 23 (87,0%) erhielten einen einzelnen ICI und 3 von 23 (13,0%) erhielten anti-programmiertes Zelltod-Protein 1 (anti-programmed cell death protein 1, anti-PD1) plus anti-zytotoxisches T-Lymphozyten-assoziiertes Antigen 4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, anti-CTLA-4). Die häufigsten Krebsarten waren Lungen- und Harnwegskarzinom (7 bzw. 6 Fälle). Die Immuntherapie wurde in allen Fällen abgebrochen. 19 Patient*innen (82,6%) erhielten zusätzlich Kortikoide. Die Patient*innen wurden nach einem medianen Intervall von 10 Wochen (Bereich, 1–54 Wochen) nach der schweren immunvermittelten Hepatitis hauptsächlich mit dem gleichen ICI (18/23; 78,3%) erneut behandelt. Bei 15 Patient*innen (65,2%) trat die immunvermittelte Hepatitis nach einer erneuten Behandlung nicht wieder auf. Von den 8 Patient*innen (34,8%) mit Rezidiv hatten 5 von 8 Grad 3 und 3 von 8 Grad 4; 6 (75%) hatten entweder eine zugrunde liegende Autoimmunerkrankung oder anti-nukleäre Antikörper (ANA) ≥ 1/80 (75% vs. 26,7%; p = 0,037). Keiner der Patient*innen mit früherer Hepatitis Grad 4 hatte ein Rezidiv, und die Patient*innen, die ein Rezidiv hatten, hatten tendenziell eine bessere onkologische Prognose. Insgesamt benötigten 19 Patient*innen (82,6%) ein dauerhaftes Absetzen von ICI, wobei die Krebsprogression der Hauptgrund für das Absetzen war (9/19; 47,8%).

Eine erneute Behandlung mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICI) ist nach einer schweren immunvermittelten Hepatitis eine praktikable Option, selbst mit den gleichen ICI. Bei bis zu 65% der Patient*innen tritt bei erneuter Behandlung keine Leberschädigung auf.

Prof. Dr. M. Riveiro-Barciela, Liver Unit, Department of Internal Medicine, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spanien, E-Mail: mar.riveiro@gmail.com

DOI: 10.1016/j.cgh.2022.03.050

Clin Gastroenterol Hepatol. 2023;21(1):103–14.e10

Pregnancy outcomes in women with autoimmune hepatitis – A nationwide population-based cohort study with histopathology

Sharma R, Simon TG, Stephansson O, Verna EC, Emond J, Söderling J, Roelstraete B, Hagström H, Ludvigsson JF

Schwangerschaftsverläufe bei Frauen mit autoimmuner Hepatitis – eine landesweite populationsbasierte Kohortenstudie mit Histopathologie

Die autoimmune Hepatitis (AIH) ist eine chronisch entzündliche Lebererkrankung, die überwiegend Frauen betrifft. Schwangerschaftsrisiken bleiben jedoch unklar. Daher wurde in Schweden eine landesweite populationsbasierte Kohortenstudie (ESPRESSO) von 1992 bis 2016 mit insgesamt 309 Einlingsgeburten bei Frauen mit AIH und 1532 Referenzgeburten bei Frauen aus der Allgemeinbevölkerung ohne AIH durchgeführt. Die Diagnose einer AIH wurde durch eine Kombination aus administrativer Codierung aus der medizinischen Dokumentation und Leberbiopsiedaten aus den 28 pathologischen Abteilungen Schwedens gestellt. Mittels bedingter logistischer Regression wurden Odds-Ratios (ORs) für unerwünschte Schwangerschaftsausgänge bestimmt. Von 306 Lebendgeburten von Frauen mit AIH waren 51 Frühgeburten (16,7%), verglichen mit 70 von 1524 Referenzgeburten (4,6%). Dies entsprach einer OR von 5,10 für Frühgeburten (95% Konfidenzintervall [CI]: 3,29–7,92), mit ähnlichen Werten bei Verwendung von Geschwister-Komparatoren. Frauen mit AIH mit und ohne Zirrhose hatten eine ähnlich hohe Wahrscheinlichkeit für eine Frühgeburt. Die AIH-Assoziation war besonders stark bei medizinisch indizierter Frühgeburt (OR = 13,01; 95% CI: 5,50–30,79). Eine mütterliche AIH war mit einem niedrigen Geburtsgewicht (OR = 5,31; 95% CI: 2,82–9,99) und einem niedrigen 5-Minuten-Apgar-Score (OR = 3,46; 95% CI: 1,14–10,49) der Nachkommen assoziiert, aber es wurden keine Zusammenhänge mit angeborenen Fehlbildungen (OR = 1,14; 95% CI: 0,68–1,91), Mindergröße in Bezug auf das Gestationsalter (OR = 1,04; 95% CI: 0,38–2,85), Totgeburt (OR = 0,59; 95% CI: 0,02–18,88) oder Tod des Neugeborenen (OR = 7,42; 95% CI: 0,65–84,25) gefunden. Eine mütterliche AIH war außerdem mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit eines Kaiserschnitts (OR = 1,44; 95% CI: 1,04–2,00) und einer Präeklampsie (OR = 3,65; 95% CI: 2,01–6,64) verbunden, jedoch nicht mit einem Schwangerschaftsdiabetes.

Die mütterliche autoimmune Hepatitis (AIH) war mit einer 5-fach höheren Wahrscheinlichkeit einer Frühgeburt verbunden, und die Zirrhose zum Zeitpunkt der Diagnose trug nicht zu den Auswirkungen der AIH auf die Frühgeburt bei. Zukünftige Studien sind erforderlich, um zu verstehen, wie dieses Risiko verringert werden kann.

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

DOI: 10.1016/j.cgh.2021.12.024

Hereditäre Lebererkrankungen

J Gastroenterol Hepatol. 2023;38(2):219–24

Experience on switching trientine formulations in Wilson disease: Efficacy and safety after initiation of TETA 4HCl as substitute for TETA 2HCl

Mohr I, Bourhis H, Woimant F, Obadia MA, Morgil M, Morvan E, Merle U, Denk G, Poujois A, Weiss KH

Erfahrung mit dem Wechsel von Trientin-Formulierungen bei Morbus Wilson: Wirksamkeit und Sicherheit nach Beginn von Trientin-Tetrahydrochlorid als Ersatz für Trientin-Dihydrochlorid

Diese retrospektive, multizentrische Studie zielte darauf ab, die Wirksamkeit und Sicherheit von Trientin-Tetrahydrochlorid (TETA-4HCl) bei Patient*innen mit Morbus Wilson (WD) zu bewerten, die zuvor mit Trientin-Dihydrochlorid (TETA-2HCl) behandelt wurden. Insgesamt wurden 68 Patient*innen mit stabilem Kupferstoffwechsel identifiziert, die TETA-4HCl nach vorheriger Behandlung mit TETA-2HCl erhielten. Dazu wurden biochemische Marker wie Kupfer im Urin, Serumkupfer, nicht an Coeruloplasmin gebundenes Kupfer (NCC) und Transaminasen sowie klinische Scores (Aspartataminotransferase-zu-Thrombozyten-Verhältnis-Index [APRI]; Fibrose-4-Index [FIB-4]) zu Studienbeginn mit einer Nachbeobachtung von 12 Monaten untersucht. Die Beurteilung der Sicherheit der Behandlung mit TETA-4HCl basierte auf gemeldeten unerwünschten Ereignissen. Das Durchschnittsalter der Studienkohorte bei Diagnose lag bei 20,3 Jahren und bei 38,3 Jahren zu Studienbeginn. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich Serumkupfer, NCC, Transaminasen, APRI und FIB-4 in der 3-monatigen Nachbeobachtung. In der 6-monatigen Nachbeobachtung zeigte sich ein verringerter Aspartataminotransferase-Wert ($p = 0,008$), APRI ($p = 0,042$) und FIB-4 ($p = 0,039$). Gamma-Glutamyltransferase variierte nach 3 Monaten nur grenzwertig signifikant, nicht aber nach 6 Monaten. Der Vergleich des Kupfergehalts im Urin innerhalb der Untergruppen zeigte keinen Unterschied zum Ausgangswert zu allen Zeitpunkten, was auf eine stabile Kontrolle des Kupferstoffwechsels hindeutet. Während der Behandlung mit TETA-4HCl wurden einige Nebenwirkungen berichtet, am häufigsten gastrointestinale Beschwerden. Nur 3 Behandlungen mit TETA-4HCl wurden abgebrochen.

Die Kupferparameter und die Leberfunktion waren nach der Umstellung der Behandlung auf Trientin-Tetrahydrochlorid (TETA-4HCl) stabil. Die Behandlung mit TETA-4HCl wurde im Allgemeinen gut vertragen. Diese Studie zeigt, dass die Umstellung von Trientin-Dihydrochlorid auf TETA-4HCl sicher und praktikabel ist.

Prof. Dr. K.H. Weiss, Abteilung für Innere Medizin, Krankenhaus Salem der Evangelischen Stadtmission Heidelberg, Heidelberg,
E-Mail: karlheinz.weiss@stadtmission-hd.de

DOI: 10.1111/jgh.16050

Vaskuläre Lebererkrankungen

J Hepatol. 2023;78(1):114–22

Incidence and factors predictive of recurrent thrombosis in people with non-cirrhotic portal vein thrombosis

Baiges A, Procopet B, Silva-Junior G, Llop E, Tellez L, Darnell A, Garcia-Criado Á, Turon F, Nicoara-Farcau O, González-Alayón C, Larrue H, Magaz M, Olivas P, Perez-Campuzano V, Calleja JL, Albillos A, Reverter JC, Bureau C, Bosch J, Hernández-Gea V, Garcia-Pagán JC; Registro Español de Enfermedades Hepáticas Vasculares (REHEVASC) consortium, Vascular Liver Diseases Interest Group (VALDIG), EASL consortium

Inzidenz und prädiktive Faktoren für rezidivierende Thrombosen bei Personen mit nicht-zirrhotischer Pfortaderthrombose

Klinische Leitlinien empfehlen keine Langzeit-Antikoagulation bei nicht-zirrhotischer Splanchnikus-Venenthrombose (non-cirrhotic splanchnic vein thrombosis, NC-SVT) ohne zugrunde liegende Thrombophilie, da von einem sehr geringen Risiko einer Rezidivthrombose ausgegangen wird. Erstes Ziel dieser Studie war es, die Inzidenz von Rezidivthrombosen bei Personen mit NC-SVT ohne Indikation für eine Langzeit-Antikoagulation zu beschreiben. Zweites Ziel war es, Risikofaktoren für eine Rezidivthrombose zu identifizieren und anschließend in einer Validierungskohorte zu verifizieren. Diese multizentrische, retrospektive Beobachtungsstudie bewertete Risikofaktoren für eine Rezidivthrombose bei 64 Personen mit NC-SVT idiopathischer oder lokaler Genese. In einer Untergruppe von 48 Personen wurde der potenzielle Wert zusätzlicher thrombophiler Parameter zur Vorhersage von Rezidvthrombosen analysiert. Die Ergebnisse wurden bei 70 Personen mit NC-SVT idiopathischer oder lokaler Genese validiert. Von den 64 Teilnehmer*innen in der Trainingskohorte zeigten 17 (26%) während der Nachsorge eine splanchnische und/oder extrasplanchnische Rezidivthrombose (kumulative Inzidenz: 2%, 10%, 19% und 34% nach 1, 2, 5 bzw. 10 Jahren). Darüber hinaus waren 53% der Patient*innen mit Splanchnikus-Rezidivthrombose asymptomatisch. Keine klinischen oder biochemischen Parameter prognostizierten eine splanchnische und/oder extrasplanchnische Rezidivthrombose. Bei den 48 Personen mit einer zusätzlichen umfassenden Thrombophilie-Studie war jedoch Faktor VIII ≥ 150% der einzige unabhängige Faktor, der eine splanchnische und/oder extrasplanchnische Rezidivthrombose vorhersagte (Hazard-Ratio [HR] = 7,10; 95% Konfidenzintervall [CI]: 2,17–23,17; $p < 0,01$). In der Validierungskohorte zeigten 19 Personen (27%) eine splanchnische und/oder extrasplanchnische Rezidivthrombose, die ebenfalls durch einen Faktor VIII > 150% unabhängig vorhergesagt wurde (HR = 3,71; 95% CI: 1,31–10,5; $p < 0,01$). Der prädiktive Wert von Faktor VIII wurde sowohl bei Patient*innen

mit idiopathischer als auch mit lokal bedingter NC-SVT bestätigt.

Menschen mit einer nicht-zirrhotischen Splanchnikus-Venenthrombose idiopathischer oder lokaler Genese haben ein Risiko für splanchnische und/oder extrasplanchnische Rezidivthrombosen. Splanchnische Rezidivthrombosen können asymptomatisch verlaufen und erfordern ein Screening für ihren Nachweis. Faktor-VIII-Werte von ≥ 150% können dabei helfen, Personen mit hohem Risiko für splanchnische und/oder extrasplanchnische Rezidivthrombosen zu identifizieren, die von einer Langzeit-Antikoagulation profitieren könnten.

Dr. A. Baiges oder Prof. Dr. J.C. Garcia-Pagán, Barcelona Hepatic Hemodynamic Laboratory, Liver Unit, Hospital Clínic, University of Barcelona, Barcelona, Spanien, E-Mail: abaigesa@clinic.cat oder E-Mail: jcgarcia@clinic.cat

DOI: 10.1016/j.jhep.2022.08.023

Zirrhose

Dig Liver Dis. 2023;55(3):381–6

Treatment of refractory hepatic encephalopathy induced by spontaneous portosystemic shunt: Selective splenic vein embolization versus shunt embolization

Zhang L, Wei B, Wang Z, Tong H, Wu H

Behandlung der durch einen spontanen portosystemischen Shunt induzierten refraktären hepatischen Enzephalopathie: selektive Milzvenenembolisation versus Shuntembolisation

Ein spontaner portosystemischer Shunt (SPSS) kann bei Patient*innen mit Zirrhose eine refraktäre hepatische Enzephalopathie (HE) verursachen. Die Embolisation des Shunts (ES) kann die HE auflösen, während die selektive Embolisation der Milzvene (selective embolization of the splenic vein, SESV) die mit splenorenalen Shunts zusammenhängende HE behandeln kann. Ziel dieser Studie war es, die klinischen Ergebnisse von ES und SESV zu vergleichen, wenn sie zur Behandlung von SPSS-induzierter refraktärer HE bei Zirrhosepatient*innen angewendet werden. Patient*innen mit refraktärer HE, die mit ES oder SESV behandelt wurden, wurden retrospektiv identifiziert. Die klinischen Verläufe wurden verglichen und analysiert. Die 6-Monats-Mortalität nach einem ES-Eingriff war signifikant höher als nach einem SESV-Eingriff. Während des 6-monatigen Follow-ups waren sowohl die Leukozyten- als auch die Thrombozytenzahlen nach dem ES-Verfahren signifikant niedriger als nach dem SESV-Verfahren. Es gab einen signifikanten Anstieg der Aspartataminotransferase-Spiegel nach ES. Es wurde jedoch festgestellt, dass die Albuminspiegel sowie der Child-Pugh-Score und -Grad 6 Monate nach der Durchführung einer SESV (im Vergleich zum Ausgangswert) signifikant verbessert waren.

Die 6-Monats-Mortalität war nach selektiver Embolisation der Milzvene (im Vergleich zur Embolisation des Shunts) bei der Behandlung einer durch einen spontanen portosystemischen Shunt induzierten refraktären hepatischen Enzephalopathie besser. Eine prospektive multizentrische Studie zur Validierung ist gerechtfertigt.

H. Wu, Department of Gastroenterology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China, E-Mail: 594264513@qq.com

DOI: 10.1016/j.dld.2022.08.041

HCC, CCC, Lebertumoren

Gut. 2023;72(1):141–52

Epidemiological trends and trajectories of MAFLD-associated hepatocellular carcinoma 2002–2033: The ITA.LI.CA database

Vitale A, Svegliati-Baroni G, Ortolani A, Cucco M, Dalla Riva GV, Giannini EG, Piscaglia F, Rapaccini G, Di Marco M, Caturelli E, Zoli M, Sacco R, Cabibbo G, Marra F, Mega A, Morisco F, Gasbarrini A, Foschi FG, Missale G, Masotto A, Nardone G, Raimondo G, Azzaroli F, Vidili G, Oliveri F, Pelizzaro F, Ramirez Morales R, Cillo U, Trevisani F, Miele L, Marchesini G, Farinati F; Italian Liver Cancer (ITA.LI.CA) group

Epidemiologische Trends und Verläufe des hepatozellulärem Karzinoms bei metabolischer Fettlebererkrankung 2002–2033: die ITA.LI.CA-Datenbank

Die metabolische Fettlebererkrankung (metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, MAFLD) stellt eine neue umfassende Definition des gesamten Spektrums von Lebererkrankungen dar, die mit Stoffwechselstörungen einhergehen. Das Hauptziel dieser Studie war der Vergleich von Patient*innen mit MAFLD und Nicht-MAFLD mit hepatozellulärem Karzinom (HCC) in einer nationalen repräsentativen Kohorte. Hierzu wurden 6882 konsekutive Patient*innen mit HCC analysiert, die von 2002 bis 2019 von 23 italienischen Leberkrebszentren aufgenommen wurden, um epidemiologische und zukünftige Trends in 3 Untergruppen zu vergleichen: HCC mit nur MAFLD als Ätiologie (reine MAFLD), HCC mit metabolischer und anderer Ätiologie (gemischte MAFLD) und Nicht-MAFLD-HCC. Eine MAFLD wurde bei der Mehrzahl der Patient*innen mit HCC diagnostiziert (68,4%). Der Anteil der HCCs sowohl bei MAFLD insgesamt als auch bei reiner MAFLD stieg im Laufe der Zeit signifikant an (von 50,4% bzw. 3,6% in den Jahren 2002–2003 auf 77,3% bzw. 28,9% in den Jahren 2018–2019, $p < 0,001$). In Italien wird erwartet, dass eine reine MAFLD die gemischte MAFLD als Ätiologie des HCC in etwa 6 Jahren übertreffen wird. Patient*innen mit HCC mit reiner MAFLD waren älter, häufiger männlich und seltener zirrhotisch mit klinisch relevanter portaler Hypertension und Surveillance-bezogener HCC-Diagnose. Sie hatten häufiger große Tumoren und extrahepatische Metastasen. Nach Gewichtung und im Vergleich zu Patient*innen mit Nicht-MAFLD, zeigten HCC-Patient*innen mit reiner oder gemischter MAFLD ein signifikant niedrigeres Gesamt- ($p = 0,026$ bzw. $p = 0,004$) und HCC-bezogenes ($p < 0,001$ für beide Gruppen) Sterberisiko. HCC-Patient*innen mit reiner MAFLD zeigten ein signifikant höheres Risiko für nicht-HCC-bedingte Todesfälle ($p = 0,006$).

Die Prävalenz eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) bei metabolischer Fettlebererkrankung (metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, MAFLD) in Italien nimmt schnell zu und macht die Mehrzahl der HCC-Fälle aus. Trotz eines weniger günstigen Tumorstadiums bei Diagnosestellung haben Patient*innen mit MAFLD-assoziiertem HCC ein geringeres Risiko für HCC-bedingte Todesfälle, was auf eine verringerte Aggressivität des Tumors hindeutet.

Prof. Dr. G. Svegliati-Baroni, Liver Disease and Transplant Unit, Polytechnic University of Marche, Ancona, Marche, Italien, E-Mail: gsvegliati@gmail.com

DOI: 10.1136/gutjnl-2021-324915

Hepatology. 2023;77(2):430–42

Body weight changes and duration of estrogen exposure modulate the evolution of hepatocellular adenomas after contraception discontinuation

Demory A, Péron JM, Calderaro J, Selves J, Mokrane FZ, Amaddeo G, Paradis V, Ziol M, Sutter O, Blaise L, Ganne-Carrié N, Vilgrain V, Cauchy F, Zucman-Rossi J, Ronot M, Nault JC

Veränderungen des Körpergewichts und Dauer der Östrogenexposition modulieren die Entwicklung von Leberadenomen nach Absetzen der Empfängnisverhütung

Der natürliche Verlauf von Leberadenomen muss noch besser beschrieben werden, insbesondere bei nicht-resezierten Patient*innen. In dieser Studie sollten die prädiktiven Faktoren für die Entwicklung von Leberadenomen nach Absetzen der östrogenbasierten Kontrazeption identifiziert werden. Es wurden retrospektiv Patient*innen mit histologischer Diagnose eines Leberadenoms aus 3 Zentren eingeschlossen. Klinische, radiologische und pathologische Daten wurden gesammelt, um prädiktive Faktoren für die radiologische Entwicklung gemäß den Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, Version 1.1, und das Auftreten von Komplikationen (Blutung, maligne Transformation) zu identifizieren. Es wurde ein Score erstellt, der Variablen verwendet, die den Östrogenspiegel modulieren: Body-Mass-Index und Dauer der östrogenbasierten Kontrazeption. Eine externe Kohorte wurde verwendet, um diesen Score zu validieren. 183 Patient*innen wurden in die Kohorte eingeschlossen, darunter 161 Frauen (89%), die eine östrogenbasierte Kontrazeption für einen Median von 12 Jahren anwendeten. 30% der Patient*innen hatten mindestens ein HNF1A-inaktiviertes Leberadenom, 45,5% mindestens ein entzündliches Leberadenom und 11% mindestens ein Leberadenom mit Aktivierung von β-Catenin. 21 symptomatische Blutungen (11%) und 11 maligne Transformationen (6%) traten auf. Alter < 37 Jahre (p = 0,004) und Leberadenome > 5 cm bei der Bildgebung waren unabhängig voneinander mit symptomatischen Blutungen assoziiert (p = 0,003), während ein Leberadenom mit Aktivierung von β-Catenin mit maligner Transformation assoziiert war (p < 0,001). Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren wurde eine radiologische Regression bei 31%, eine Stabilisierung bei 47% und eine Progression bei 22% der Patient*innen beobachtet. Gewichtsverlust war mit einer Regression (p < 0,0001) und Gewichtszunahme mit einer Progression (p = 0,02) assoziiert. Der Östrogenexpositions-Score prognostizierte eine radiologische Regression (Odds-Ratio = 2,33; 95% Konfidenzintervall: 1,29–4,19; p = 0,005) mit einer linearen Beziehung zwischen der Rate der Östrogenexposition und der Wahrscheinlichkeit einer Regression. Dieses Ergebnis wurde in einer externen Kohorte von 72 Frauen bestätigt (p = 0,003).

Die Gewichtsvariation ist stark mit der radiologischen Entwicklung nach Absetzen der oralen Kontrazeption assoziiert. Ein Score für die Östrogenexposition, der in der klinischen Praxis bei der Diagnose leicht zu beurteilen ist, sagt eine Regression von Leberadenomen voraus.

Prof. Dr. J.-C. Nault, Service d'Hépatologie, Hôpital Avicenne, Bobigny, Frankreich, E-Mail: naultjc@gmail.com

DOI: 10.1002/hep.32734

N Engl J Med. 2023;388(3):228–39

Futibatinib for FGFR2-rearranged intrahepatic cholangiocarcinoma

Goyal L, Meric-Bernstam F, Hollebecque A, Valle JW, Morizane C, Karasic TB, Abrams TA, Furuse J, Kelley RK, Cassier PA, Klümpen HJ, Chang HM, Chen LT, Tabernero J, Oh DY, Mahipal A, Moehler M, Mitchell EP, Komatsu Y, Masuda K, Ahn D, Epstein RS, Halim AB, Fu Y, Salimi T, Wacheck V, He Y, Liu M, Benhadji KA, Bridgewater JA; FOENIX-CCA2 Study Investigators

Futibatinib zur Therapie des FGFR2-rearrangierten intrahepatischen Cholangiokarzinoms

Veränderungen des Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptors 2 (fibroblast growth factor receptor 2, FGFR2) haben sich als vielversprechendes Arzneimittelziel beim intrahepatischen Cholangiokarzinom herausgestellt, eine seltene Krebsart mit schlechter Prognose. Futibatinib, ein kovalent bindender FGFR1–4-Inhibitor der nächsten Generation, hat sowohl eine Anti-Tumoraktivität bei Patient*innen mit FGFR-veränderten Tumoren als auch eine starke präklinische Aktivität gegen erworbene Resistenzmutationen, die mit ATP-kompetitiven FGFR-Inhibitoren assoziiert sind. In diese multinationale, offene Einzelgruppen-Phase-II-Studie wurden Patient*innen mit nicht-resektablem oder metastasiertem FGFR2-Fusions-positivem oder FGFR2-Rearrangement-positivem intrahepatischem Cholangiokarzinom und Krankheitsprogression nach einer oder mehreren vorangegangenen systemischen Therapielinien (ausgenommen FGFR-Inhibitoren) eingeschlossen. Die Patient*innen erhielten orales Futibatinib in einer Dosis von 20 mg einmal täglich in einem kontinuierlichen Regime. Der primäre Endpunkt war das objektive Ansprechen (teilweises oder vollständiges Ansprechen), das durch eine unabhängige zentrale Überprüfung bewertet wurde. Zu den sekundären Endpunkten gehörten Ansprechdauer, progressionsfreies und Gesamtüberleben, Sicherheit und die von Patient*innen berichteten Ergebnisse. Zwischen April 2018 und November 2019 wurden insgesamt 103 Patient*innen eingeschlossen und erhielten Futibatinib. Insgesamt 43 von 103 Patient*innen (42%; 95% Konfidenzintervall: 32–52) zeigten ein Ansprechen, und die mediane Ansprechdauer betrug 9,7 Monate.

Das Ansprechen war in allen Patientenuntergruppen konsistent, einschließlich Patient*innen mit stark vorbehandelter Erkrankung, älteren Erwachsenen und Patient*innen mit gleichzeitig auftretenden TP53-Mutationen. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 17,1 Monaten betrug das mediane progressionsfreie Überleben 9,0 Monate und das Gesamtüberleben 21,7 Monate. Häufige behandlungsbedingte Nebenwirkungen Grad 3 waren Hyperphosphatämie (bei 30% der Patient*innen), ein erhöhter Aspartataminotransferase-Spiegel (bei 7%), Stomatitis (bei 6%) und Müdigkeit (bei 6%). Behandlungsbedingte Nebenwirkungen führten bei 2% der Patient*innen zum dauerhaften Absetzen von Futibatinib. Es traten keine behandlungsbedingten Todesfälle auf. Die Lebensqualität blieb während der gesamten Behandlung erhalten.

Bei zuvor behandelten Patient*innen mit FGFR2-Fusions- oder -Rearrangement-positivem intrahepatischem Cholangiokarzinom führte die Anwendung von Futibatinib, einem kovalenten FGFR-Inhibitor, zu einem messbaren klinischen Nutzen.

L. Goyal, M.D., Stanford Cancer Institute, Palo Alto, CA, USA, E-Mail: lgoyal@stanford.edu

DOI: 10.1056/nejmoa2206834 ■

Hepatology. 2023;77(3):997–1005

Risk factors for HCC in contemporary cohorts of patients with cirrhosis

Kanwal F, Khaderi S, Singal AG, Marrero JA, Loo N, Asrani SK, Amos CI: Thrift AP, Gu X, Luster M, Al-Sarraj A, Ning J, El-Serag HB

Risikofaktoren für ein hepatozelluläres Karzinom in zeitgenössischen Kohorten von Patient*innen mit Zirrhose

Risikofaktoren für eine Zirrhose haben sich im letzten Jahrzehnt verändert. Es bleibt unklar, inwieweit diese Trends bei den Zirrhose-Risikofaktoren das Risiko für ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) verändert haben. Diese Studie verwendete Daten von 2 zeitgenössischen, prospektiven multiethnischen Kohorten von Zirrhose-Patient*innen (Texas HCC Consortium Cohort und Houston Veterans Administration Cirrhosis Surveillance Cohort). Zirrhose-Patient*innen aus 7 US-Zentren wurden eingeschlossen und bis zur HCC-Diagnose, Transplantation, Tod oder bis zum 30.06.2021 nachbeobachtet. Die jährlichen Inzidenzraten für HCC wurden berechnet und die Auswirkungen von Ätiologie, demografischen, klinischen und Lebensstilfaktoren auf das HCC-Risiko untersucht. Es wurden 2733 Patient*innen mit Zirrhose eingeschlossen (Durchschnittsalter 60,1 Jahre; 31,3% Frauen). Bei Einschluss hatten 19,0% eine aktive Hepatitis C, 23,3% eine ausgeheilte Hepatitis C, 16,1% eine alkoholische Lebererkrankung und 30,1% eine nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD). Während der Nachbeobachtungszeit von 7406 Personenjahren entwickelten 135 Patient*innen ein HCC mit einer jährlichen Inzidenzrate von 1,82% (95% Konfidenzintervall [CI]: 1,51–2,13). Die jährliche HCC-Inzidenzrate betrug 1,71% bei Patient*innen mit ausgeheilter Hepatitis C, 1,32% bei Patient*innen mit alkoholischer Lebererkrankung und 1,24% bei Patient*innen mit NAFLD-Zirrhose. Im Vergleich zu Patient*innen mit NAFLD war das Risiko einer Progression zum HCC bei Patient*innen mit ausgeheilter Hepatitis C doppelt so hoch (Hazard-Ratio [HR] = 2,04; 95% CI: 1,24–3,35). Aktuelles Rauchen (HR = 1,63; 95% CI: 1,01–2,63) und Übergewicht/Adipositas (HR = 1,79; 95% CI: 1,08–2,95) waren ebenfalls mit einem erhöhten HCC-Risiko verbunden.

Die Inzidenz eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) bei Zirrhose-Patient*innen war niedriger als zuvor berichtet. Das HCC-Risiko war je nach Ätiologie unterschiedlich, mit einem höheren Risiko bei Patient*innen mit Hepatitis C-assoziierter Zirrhose (selbst nach Ausheilung der Hepatitis C) und einem niedrigeren Risiko bei Zirrhose-Patient*innen mit nicht-alkoholischer Fettlebererkrankung. Aktuelles Rauchen und Übergewicht/Adipositas erhöhten das HCC-Risiko bei allen Ätiologien.

F. Kanwal, M.D., Professor of Medicine und H.B. El-Serag, M.D., Professor of Medicine, Section of Gastroenterology and Hepatology, Baylor College of Medicine, Houston, TX, USA, E-Mail: kanwal@bcm.edu und E-Mail: hasheme@bcm.edu

DOI: 10.1002/hep.32434 ■

Lancet. 2023;401(10372):195–203

Adjuvant S-1 compared with observation in resected biliary tract cancer (JCOG1202, ASCOT): A multicenter, open-label, randomized, controlled, phase 3 trial

Nakachi K, Ikeda M, Konishi M, Nomura S, Katayama H, Kataoka T, Todaka A, Yanagimoto H, Morinaga S, Kobayashi S, Shimada K, Takahashi Y, Nakagohri T, Gotoh K, Kamata K, Shimizu Y, Ueno M, Ishii H, Okusaka T, Furuse J; Hepatobiliary and Pancreatic Oncology Group of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG-HBPOG)

Adjuvantes S-1 im Vergleich zur Beobachtung bei reseziertem Gallenwegskarzinom (JCOG1202, ASCOT): eine multizentrische, unverblindete, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie

S-1 hat bei Patient*innen mit fortgeschrittenem Gallenwegskarzinom eine vielversprechende Wirksamkeit mit einem milden Toxizitätsprofil gezeigt. Das Ziel dieser Studie war es zu bewerten, ob adjuvant gegebenes S-1 das Gesamtüberleben im Vergleich zur Beobachtung bei reseziertem Gallenwegskarzinom verbessert. Diese offene, multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie wurde in 38 japanischen Krankenhäusern durchgeführt. Patient*innen im Alter von 20–80 Jahren, die ein histologisch bestätigtes extrahepatisches Cholangiokarzinom, Gallenblasenkarzinom, Ampullenkarzinom oder intrahepatisches Cholangiokarzinom in einem resezierten Präparat aufwiesen und sich keiner lokalen Resttumorresektion oder mikroskopischen Resttumorresektion unterzogen hatten, wurden 1:1 randomisiert und wurden entweder beobachtet oder erhielten S-1 (40 mg, 50 mg oder 60 mg je nach Körperoberfläche, oral verabreicht zweimal täglich für 4 Wochen, gefolgt von 2 Wochen Pause für 4 Zyklen). Die Randomisierung erfolgte nach der Minimierungsmethode unter Verwendung von Institution, Ort des Primärtumors und Lymphknotenmetastasen als Anpassungsfaktoren. Der primäre Endpunkt war

das Gesamtüberleben und wurde für alle randomisierten Patient*innen auf Intention-to-Treat-Basis bewertet. Die Sicherheit wurde bei allen geeigneten Patient*innen bewertet. Für die S-1-Gruppe kamen alle Patient*innen, die mit der Protokollbehandlung begannen, für eine Sicherheitsbewertung infrage. Zwischen September 2013 und Juni 2018 wurden 440 Patient*innen eingeschlossen (Beobachtungsgruppe n = 222 und S-1-Gruppe n = 218). Datenschnitt war Juni 2021. Die mediane Dauer der Nachbeobachtung betrug 45,4 Monate. In der Primäranalyse betrug das 3-Jahres-Gesamtüberleben 67,6% (95% Konfidenzintervall [CI]: 61,0–73,3%) in der Beobachtungsgruppe im Vergleich zu 77,1% (95% CI: 70,9–82,1%) in der S-1-Gruppe (angepasste Hazard-Ratio [HR] = 0,69; 95% CI: 0,51–0,94; 1-seitiges p = 0,0080). Das rezidivfreie 3-Jahres-Überleben betrug 50,9% (95% CI: 44,1–57,2%) in der Beobachtungsgruppe im Vergleich zu 62,4% (95% CI: 55,6–68,4%) in der S-1-Gruppe (HR = 0,80; 95% CI: 0,61–1,04; 2-seitiges p = 0,088). Die wichtigsten unerwünschten Ereignisse der Grade 3–4 in der S-1-Gruppe waren eine verringerte Neutrophilenzahl (29 [14%]) und Gallenwegsinfektionen (15 [7%]).

Obwohl für eine endgültige Schlussfolgerung ein langfristiger klinischer Nutzen erforderlich wäre, könnte eine signifikante Verbesserung des Überlebens darauf hindeuten, dass adjuvantes S-1 als Behandlungsstandard für resezierte Gallenwegskarzinome bei asiatischen Patient*innen angesehen werden könnte.

Dr. K. Nakachi, Department of Medical Oncology, Tochigi Cancer Center, Utsunomiya, Japan, E-Mail: knakachi@tochigi-cc.jp

DOI: 10.1016/s0140-6736(22)02038-4

Gastroenterology. 2023;164(1):72–88.e18

Molecular markers of response to anti-PD1 therapy in advanced hepatocellular carcinoma

Haber PK, Castet F, Torres-Martin M, Andreu-Oller C, Puigvehí M, Miho M, Radu P, Dufour JF, Verslype C, Zimpel C, Marquardt JU, Galle PR, Vogel A, Bathon M, Meyer T, Labgaa I, Digklia A, Roberts LR, Mohamed Ali MA, Mínguez B, Citterio D, Mazzaferro V, Finkelmeier F, Trojan J, Özdirik B, Müller T, Schmelzle M, Bejjani A, Sung MW, Schwartz ME, Finn RS, Thung S, Villanueva A, Sia D, Llovet JM

Molekulare Marker für das Ansprechen auf eine Anti-PD1-Therapie bei fortgeschrittenem hepatozellulärem Karzinom

Anti-PD1-Checkpoint-Inhibitoren als Einzelwirkstoff bieten bei einem kleinen Teil (ca. 20%) der Patient*innen mit fortgeschrittenem hepatozellulärem Karzinom (HCC) herausragende klinische Vorteile, aber die molekularen Mechanismen, die das Ansprechen bestimmen, sind unbekannt. Um diese Lücke zu schließen, analysierte diese Studie die molekularen und immunologischen Merkmale eines fortgeschrittenen HCC bei Patient*innen, die mit Anti-PD1 behandelt wurden. Insgesamt wurden aus 13 Zentren 111 Tumorproben von Patient*innen mit fortgeschrittenem HCC vor systemischen Therapien gewonnen. Es wurde eine molekulare Analyse und Immunentschlüsselung unter Verwendung von Gesamtgenom-Expressionsdaten (n = 83), einer Mutationsanalyse (n = 72) und einer histologischen Bewertung mit einem Endpunkt des objektiven Ansprechens durchgeführt. Von 83 Patient*innen mit transkriptomischen Daten wurden 28 in erster Linie behandelt, während 55 Patient*innen nach Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) entweder in zweiter oder dritter Linie behandelt wurden. In erster Linie behandelte Responder zeigten eine hochregulierte Interferon-γ-Signalübertragung und eine mit dem Haupthistokompatibilitätskomplex II in Zusammenhang stehende Antigenpräsentation. Es wurde eine 11-Gen-Signatur (IFNAP) generiert, die diese molekularen Merkmale erfasst und das Ansprechen und Überleben bei Patient*innen vorhersagt, die in erster Linie mit Anti-PD1 behandelt wurden. Die Signatur wurde in einer separaten Kohorte mit fortgeschrittenem HCC und > 240 Patient*innen mit anderen soliden Krebsarten validiert, wo sie auch das Ansprechen und Überleben vorhersagte. Bemerkenswerterweise war dieselbe Signatur nicht in der Lage, das Ansprechen im archivierten Gewebe von Patient*innen vorherzusagen, die in erster Linie mit TKIs behandelt wurden, was die Notwendigkeit frischer Biopsien vor der Immuntherapie unterstreicht.

Die Interferon-Signalübertragung und Gene, die mit dem Haupthistokompatibilitätskomplex zusammenhängen, sind molekulare Schlüsselmerkmale von hepatozellulären Karzinomen (HCC), die auf Anti-PD1 ansprechen. Eine neue 11-Gen-Signatur sagt das Ansprechen bei fortgeschrittenen HCCs in der Erstlinientherapie voraus, jedoch nicht bei mit Tyrosinkinase-Inhibitoren vorbehandelten Patient*innen. Diese Ergebnisse müssen in prospektiven Studien bestätigt werden und unterstreichen die Notwendigkeit von Biopsien vor der Immuntherapie, um Biomarker für das Ansprechen zu identifizieren.

J.M. Llovet, M.D., Professor of Medicine, Mount Sinai Liver Cancer Program, Division of Liver Diseases, Tisch Cancer Institute, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA, E-Mail: josep.llovet@mssm.edu

DOI: 10.1053/j.gastro.2022.09.005

LT

Clin Gastroenterol Hepatol. 2023;21(2):445–55.e2

Factors impacting survival in those transplanted for NASH cirrhosis: Data from the NailNASH consortium

Rinella ME, Satapathy SK, Brandman D, Smith C, Elwir S, Xia J, Gibson M, Figueredo C, Angirekula M, Vanatta JM, Sarwar R, Jiang Y, Gregory D, Agostini T, Ko J, Podila P, Gallo G, Watt KD, Siddiqui MS

Faktoren, die das Überleben nach einer Lebertransplantation aufgrund einer Zirrhose bei nicht-alkoholischer Steatohepatitis beeinflussen: Daten des NailNASH-Konsortiums

Die nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH) ist die führende Indikation für eine Lebertransplantation bei Frauen und älteren Menschen. Detaillierte Erkenntnisse zu Faktoren, die das Überleben in dieser Population beeinflussen, sind erforderlich, um das Management zu optimieren und die Verläufe zu verbessern. In dieser Studie wurden Patient*innen analysiert, die von 1997 bis

2017 wegen einer NASH-Zirrhose eine Lebertransplantation an 7 Transplantationszentren (NailNASH-Konsortium) erhielten. Der primäre Endpunkt war die Gesamtmortalität, und die Todesursachen wurden aufgezählt. Alle Ergebnisse wurden mit dem United Network for Organ Sharing abgeglichen und in jedem einzelnen Zentrum beurteilt. Cox-Regressionsmodelle wurden konstruiert, um klinische Faktoren zu ermitteln, die sich auf die Sterblichkeit auswirken. 938 Patient*innen mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 3,8 Jahren (Interquartilenabstand, 1,60–7,05 Jahre) wurden eingeschlossen. Das 1-, 3-, 5-, 10- und 15-Jahres-Überleben der Kohorte betrug 93%, 88%, 83%, 69% bzw. 46%. Von 195 Todesfällen in der Kohorte waren die häufigsten Ursachen Infektionen (19%), Herz-Kreislauf-Erkrankungen (18%), Krebs (17%) und Lebererkrankungen (11%). Bei Patient*innen über 65 Jahren wurde eine schlechtere Überlebensrate festgestellt. In der multivariablen Analyse waren die folgenden Faktoren mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert: Alter > 65 Jahre (Hazard-Ratio [HR] = 1,70; 95% Konfidenzintervall [CI]: 1,04–2,77; p = 0,04), Nierenerkrankung im Endstadium (HR = 1,55; 95% CI: 1,04–2,31; p = 0,03), schwarze Hautfarbe (HR = 5,25; 95% CI: 2,12–12,96; p = 0,0003) und nicht auf Calcineurin-Inhibitoren basierende Therapien (HR = 2,05; 95% CI: 1,19–3,51; p = 0,009). Die Anwendung von Statinen nach Lebertransplantation wirkte sich positiv auf das Überleben aus (HR = 0,38; 95% CI: 0,19–0,75; p = 0,005).

Trotz eines hervorragenden Langzeitüberlebens hatten Patient*innen, die mit > 65 Jahren wegen einer nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH) transplantiert wurden oder bei der Transplantation an Typ-2-Diabetes mellitus litten, eine höhere Sterblichkeit. Die Anwendung von Statinen nach der Transplantation verringerte das Risiko und war mit einem verbesserten Überleben in allen Untergruppen verbunden, was darauf hindeutet, dass eine sorgfältige Patientenauswahl und die Implementierung eines protokollbasierten Managements von metabolischen Komorbiditäten die klinischen Verläufe weiter verbessern können.

M.E. Rinella, M.D., Professor of Medicine, Pritzker School of Medicine, Gastroenterology and Hepatology, University of Chicago, Chicago, IL, USA, E-Mail: mrinella@bsd.uchicago.edu

DOI: 10.1016/j.cgh.2022.02.028 ■

Clin Gastroenterol Hepatol. 2023;21(1):45–54.e6

Outcomes of non-alcoholic steatohepatitis after liver transplantation: An updated meta-analysis and systematic review

Yong JN, Lim WH, Ng CH, Tan DJH, Xiao J, Tay PWL, Lin SY, Syn N, Chew N, Nah B, Dan YY, Huang DQ, Tan EXX, Sanyal AJ, Noureddin M, Siddiqui MS, Muthiah MD

Verläufe bei Patient*innen mit nichtalkoholischer Steatohepatitis nach Lebertransplantation: eine aktualisierte Metaanalyse und systematische Übersicht

Die nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH) ist die am schnellsten zunehmende Indikation für eine Lebertransplantation und wird voraussichtlich in naher Zukunft deren Hauptursache sein. Die systemische Pathogenese der NASH erhöht das Risiko unerwünschter klinischer Verläufe bei Patient*innen mit einer NASH, die lebertransplantiert werden. Daher zielte diese Studie darauf ab, eine zeitabhängige Überlebensanalyse bei Lebertransplantat-Empfänger*innen mit und ohne NASH unter Verwendung von Hazard-Ratios [HRs] durchzuführen. In den Datenbanken Medline und Embase wurde nach Artikeln gesucht, die sich auf Lebertransplantations-Verläufe bei NASH-Empfänger*innen bezogen. Es wurde eine Überlebensanalyse unter Verwendung der HRs des Random-Effects-Modells von DerSimonian und Laird mit Metaregression durchgeführt. Um der Zensur Rechnung zu tragen, wurden Überlebensdaten aus veröffentlichten Kaplan-Meier-Kurven rekonstruiert und gepoolt, um genauere Gefährdungsabschätzungen und die Gesamtmortalität bei NASH-Patient*innen nach Lebertransplantation abzuleiten. Es wurde eine paarweise Metaanalyse durchgeführt, um sekundäre Ergebnisse zu analysieren. 15 Studien mit 119.327 Lebertransplantat-Empfänger*innen wurden in diese Analyse mit einer NASH-Prävalenz von 20,2% (95% Konfidenzintervall [CI]: 12,9–30,2) eingeschlossen. Die gepoolte 1-Jahres-, 5-Jahres- und 10-Jahres-Gesamtmortalität bei NASH-Patient*innen nach Lebertransplantation betrug 12,5%, 24,4% bzw. 37,9%. Das Gesamtüberleben war zwischen Lebertransplantat-Empfänger*innen für NASH und Nicht-NASH vergleichbar (HR = 0,91; 95% CI: 0,76–1,10; p = 0,34). Die Metaregression zeigte, dass ein höherer MELD-Score (Model of End-stage Liver Disease) mit einem signifikant schlechteren Gesamtüberleben bei NASH im Vergleich zu Nicht-NASH nach Lebertransplantation assoziiert war (95% CI: -0,0856 bis -0,0181; p = 0,0026).

Diese Studie zeigt, dass Patient*innen, die sich einer Lebertransplantation aufgrund einer Zirrhose bei nicht-alkoholischer Steatohepatitis (NASH) unterziehen, vergleichbare Komplikationsraten sowie ein vergleichbares Gesamt- und Transplantatüberleben wie Nicht-NASH-Patient*innen aufweisen. Allerdings kann bei Patient*innen mit höherem MELD-Score eine engmaschige Überwachung angezeigt sein.

Dr. M.D. Muthiah, Department of Medicine, Division of Gastroenterology and Hepatology, National University Hospital, Singapur, E-Mail: mdcmdm@nus.edu.sg

DOI: 10.1016/j.cgh.2021.11.014 ■

Kongresse 2023

6.–8. Juli 2023, Potsdam
Symposium 234
Mucosal Immunology – A Translational View into the Clinic
E-Mail: meeting@falkfoundation.org
https://falkfoundation.org

7.–8. Juli 2023, Madrid, Spanien
Clinical dilemmas in cirrhosis:
an approach from the evidence to the decision
E-Mail: easloffice@easloffice.eu
http://www.easl.eu
https://easl.eu/event/school-clinical-dilemmas-cirrhosis/

7.–8. Juli 2023, Odense, Dänemark
Alcohol-related liver disease:
diagnosis, risk stratification and management
E-Mail: easloffice@easloffice.eu
http://www.easl.eu
https://easl.eu/event/school-ald/

10.–14. Juli 2023, Snowmass Village, CO, USA
45th Annual Aspen Conference on Pediatric Gastrointestinal Disease: Advances in Pediatric Liver Disease and Liver Transplantation
E-Mail: cme@cchmc.org
https://cchmc.cloud-cme.com/course/courseoverview?P=0&EID=42587

---

29. August – 1. September 2023, Bogota, Kolumbien
XXVIII Congress of the Latin American Association for the Study of the Liver (ALEH 2023)
E-Mail: info@alehlatam.org
https://congresoaleh.com/

2.–5. September 2023, Brisbane, Australien
GESA's Australian Gastroenterology Week (AGW) 2023
Reaching For The Stars: Constellation of Experts
E-Mail: gesa@gesa.org.au
E-Mail: agw@gesa.org.au
https://agw.gesa.org.au
https://www.gesa.org.au

7.–8. September 2023, Paris, Frankreich
9th Paris NASH Meeting
E-Mail: contact@paris-nash.org
https://www.paris-nash.org

7.–9. September 2023, Amsterdam, Niederlande
ILCA 2023 – 17th Annual Conference
E-Mail: info@ilca-online.org
E-Mail: events@ilca-online.com
https://www.ilca-online.org
https://ilcalive.org/annual2023/

7.–9. September 2023, Antwerpen, Belgien
EHMSG 2023
36th Workshop of the European Helicobacter and Microbiota Study Group
E-Mail: workshop@ehmsg.org
https://www.helicobacter.org
https://www.workshop.ehmsg.org

13.–16. September 2023, Hamburg
Viszeralmedizin 2023
77. Jahrestagung der DGVS und
14. Herbsttagung der DGAV
E-Mail: kongress@dgvs.de
Website: https://www.viszeralmedizin.com

14.–15. September 2023, Interlaken, Schweiz
Jahreskongress 2023
der Schweizerischen Gesellschaft für Gastroenterologie / SGGSSG
der Schweizerischen Gesellschaft für Viszeralchirurgie / SGVC
der Swiss Association for the Study of the Liver / SASL
E-Mail: office@sggssg.ch
https://www.sggssg.ch/veranstaltungen-sgg/jahreskongress/

19.–22. September 2023, Brighton, Großbritannien
BASL Annual Meeting 2023
E-Mail: admin@basl.org.uk
https://www.basl.org.uk

21.–23. September 2023, Prag, Tschechische Republik
EASL NAFLD Summit 2023
E-Mail: easloffice@easloffice.eu
http://www.easl.eu
https://easl.eu/event/easl-nafld-summit-2023/

21.–23. September 2023, Salzburg, Österreich
54. Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Innere Medizin (ÖGIM)
Gemeinsam gestärkt aus der Krise! Innere Medizin: Wichtiger denn je!
E-Mail: oegim.jahrestagung@media.co.at
https://www.oegim.at

27.–29. September 2023, London, Großbritannien
Basic Science School: Microbiome in chronic liver disease
E-Mail: easloffice@easloffice.eu
http://www.easl.eu
https://easl.eu/event/microbiome-in-chronic-liver-disease/

27.–29. September 2023, Vilnius, Litauen
18th Scientific and Annual Meeting of the European Society of Coloproctology (ESCP)
E-Mail: escp@mci-group.com
https://www.escp.eu.com

28.–29. September 2023, Bad Ischl, Österreich
8. Österreichisches Crohn Colitis Symposium
E-Mail: oecco-ced@media.co.at
http://www.oecco-ced.at

4.–7. Oktober 2023, San Diego, CA, USA
2023 NASPGHAN Annual Meeting, Postgraduate Course and Single Topic Symposium
E-Mail: naspghan@naspghan.org
https://members.naspghan.org/Annualmeeting
https://www.naspghan.org

14.–17. Oktober 2023, Kopenhagen, Dänemark
31st United European Gastroenterology Week (UEG Week)
E-Mail: office@ueg.eu
https://ueg.eu/week

20.–25. Oktober 2023, Vancouver, BC, Kanada
ACG 2023 Annual Scientific Meeting & Postgraduate Course
The Premier GI Clinical Meeting & Postgraduate Course
E-Mail: registration@gi.org
https://acgmeetings.gi.org

Impressum

Herausgeber

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

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

Erscheinungsweise: vierteljährlich (kostenlos)

Redaktion: Prof. Dr. Peter Hasselblatt, Leiter der Freiburger Darmambulanz und Prof. Dr. Christoph Neumann-Haefelin, Leiter des Gerok-Leberzentrums, Medizinische Universitätsklinik Freiburg, 79106 Freiburg

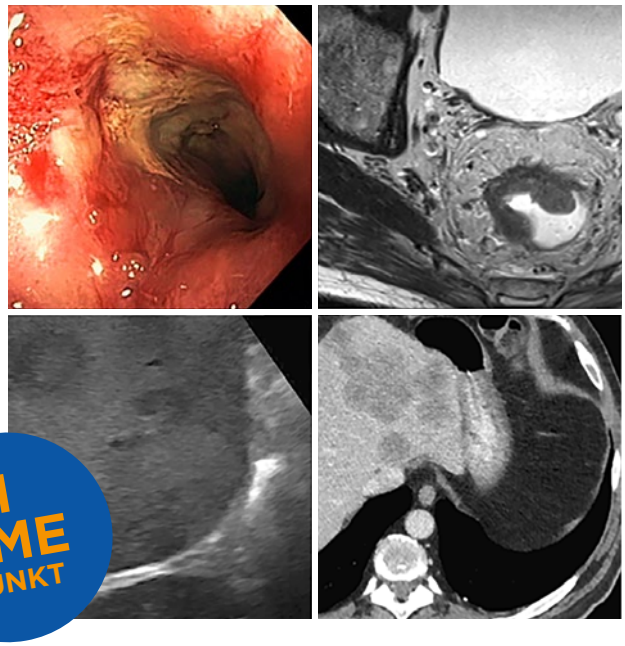
Vertrieb: Regio Pack, Egon Meyer, Schloßmattenstr. 29, 79268 Bötzingen

ISSN 1863-3218

MIX
Papier aus verantwortungsvollen Quellen
FSC® C084513

FALK GASTRO KOLLEG

DARM



1 CME PUNKT

Therapie des kolorektalen Karzinoms

Zusammenfassung

Das kolorektale Karzinom ist eine der häufigsten Krebserkrankungen in Deutschland. Die Therapie hat sich in den letzten Jahren weiter verbessert und zu längeren Überlebensraten geführt, ist aber dadurch auch komplexer geworden. In der nicht-metastasierten Situation verlagert sich die Chemotherapie weiter nach vorne: Beim Rektumkarzinom kommen insbesondere bei lokal fortgeschrittenen Tumoren intensivere neoadjuvante Regime (totale neoadjuvante Therapie) zum Einsatz, die einen Organerhalt ermöglichen können. In der adjuvanten Therapie des Kolonkarzinoms im Stadium III werden die meisten Patient*innen nur noch für 3 Monate behandelt. Neue Daten legen zudem Vorteile einer neoadjuvanten Chemotherapie für Kolonkarzinome nahe, die daher weiter untersucht wird. Bei metastasierten Tumoren ergeben sich durch molekulare und klinische Faktoren immer mehr Subgruppen mit unterschiedlichen neuen Therapieoptionen. Insbesondere für mikrosatelliteninstabile Tumoren wurden mit Immuncheckpoint-Inhibitoren exzellente medikamentöse Therapiemöglichkeiten etabliert. In dieser Übersichtsarbeit wird der aktuelle Stand der medikamentösen Therapie des kolorektalen Karzinoms zusammengefasst.

Schlüsselwörter

Kolorektales Karzinom | Rektumkarzinom | Kolonkarzinom | Chemotherapie | zielgerichtete Therapie | Immuntherapie

PD Dr. Johannes Betge

PD Dr. Johannes Betge
II. Medizinische Klinik
Universitätsmedizin
Mannheim (UMM)
Theodor-Kutzer-Ufer 1–3
68167 Mannheim

Translationale Gastrointestinale
Onkologie und Präklinische Modelle
Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ) Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 580
69120 Heidelberg

DKFZ-Hector Krebsinstitut
an der UMM

Titelbild: Bildgebende Untersuchungen eines Patienten mit metastasiertem Rektumkarzinom (oben links endoskopischer Befund, unten links Sonografie der Leber, oben rechts MRT des Rektums, unten rechts CT Oberbauch). Quelle: Bilder aus eigener Tätigkeit, Universitätsklinik Mannheim

Therapie des kolorektalen Karzinoms

- Das kolorektale Karzinom ist weiterhin eine der häufigsten Krebserkrankungen in Deutschland.
- Auf molekularer Ebene gibt es verschiedene Subtypen; Mikrosatelliteninstabilität (MSI) ist dabei besonders therapierelevant.

Einleitung

Das kolorektale Karzinom ist die Krebsart mit der weltweit dritthöchsten Neuerkrankungsrate bei Männern und zweithöchsten Neuerkrankungsrate bei Frauen. Aufgrund besserer Prävention, Früherkennung und Therapie verzeichnen wir in Deutschland seit ca. 20 Jahren einen Rückgang der Neuerkrankungs- und auch der Mortalitätsrate. Trotzdem erkranken pro Jahr weiterhin ca. 60.000 Menschen, und mehr als 25.000 Patient*innen sterben an dieser Erkrankung. Das kolorektale Karzinom entsteht schrittweise unter Ausbildung benigner Vorläuferläsionen (Adenom-Karzinom-Sequenz). Auf molekularer Ebene sind dabei meistens Mutationen in den Tumorsuppressorgenen APC (Adenomatosis polyposis coli) und TP53, sowie eine chromosomale Instabilität (CIN) mit Veränderungen der Genkopienzahl und Translokationen zu finden; diese können therapeutisch aber noch nicht beeinflusst werden. Von besonderer Relevanz für die Therapie ist der seltenere Subtyp mit defektem Mismatch-Repair-System (dMMR), was sich bei den Tumoren durch das Vorliegen vieler Punktmutationen (hypermutierte Tumoren) und eine Mikrosatelliteninstabilität (MSI) äußert. Dies kommt in ca. 5–10% der Fälle vor und ist mit einem Ansprechen auf Immuncheckpoint-Inhibitoren assoziiert (siehe unten). Daneben sind auch die häufigen RAS- (ca. 50%) und BRAF-Mutationen (ca. 5–10%) im metastasierten Stadium therapeutisch relevant. Auf der Basis von RNA-Expressionsdaten kann man das kolorektale Karzinom zudem in vier molekulare Subtypen einteilen (neben dem „MSI/Immun-“ und dem „kanonischen“ Subtyp kommen hier noch ein „metabolischer“ und ein „mesenchymaler“ Subtyp vor). Der klinische Nutzen dieser molekularen Klassifikation ist aber weiterhin umstritten [1].
Die Therapie des kolorektalen Karzinoms richtet sich in erster Linie weiterhin nach dem UICC/TNM-Stadium und der Lokalisation und damit nach der anatomischen und mikroskopischen Ausbreitung der Erkrankung. Zudem spielen neben prädiktiven und prognostischen Faktoren der Allgemeinzustand und das Alter der Patient*innen eine wichtige Rolle bei der Therapieentscheidung und in der Diskussion der Behandlung mit den Patient*innen und deren Angehörigen [2, 3].
In den folgenden Abschnitten wird die stadiengerechte medikamentöse Therapie des kolorektalen Karzinoms beschrieben. Dabei werden adjuvante und neoadjuvante Konzepte in nicht-metastasierten Stadien sowie multimodale Therapiekonzepte und neue zielgerichtete Therapien im metastasierten Stadium erläutert.

Therapie des nicht-metastasierten Kolonkarzinoms

- Im Stadium I erfolgt keine adjuvante Therapie.

Tumoren im Stadium I (T1/2 N0 M0) sind auf die Submukosa oder Muscularis propria beschränkt und haben keine Lymphknoten- oder Fernmetastasen. Diese Tumoren werden in der Regel chirurgisch behandelt und haben eine exzellente Prognose mit 5-Jahres-Überlebensraten von über 90%. Eine adjuvante Therapie erfolgt nicht. Nach endoskopischer Abtragung eines vermeintlichen Adenoms zeigt sich in der histologischen Aufarbeitung manchmal ein invasives Karzinom. Bei T1-Tumoren kann in Niedrigrisikosituationen (R0, G1–2, L0, kein Tumor-Budding), ebenso wie bei Adenomen eine alleinige endoskopische Therapie erfolgen und auf eine Nachresektion verzichtet werden [3]. Im Stadium II (T3–4 N0 M0), das durch Invasion des Tumors über die Muscularis propria hinaus gekennzeichnet ist, und im Lymphknoten-positiven Stadium III (T1–4 N1–2 M0) werden Patient*innen mit Kolonkarzinom ebenfalls primär chirurgisch behandelt.

Adjuvante Therapie im Stadium II?

Eine adjuvante Chemotherapie ist bei den meisten Patient*innen im Stadium II nicht notwendig: Die größte publizierte Studie zur adjuvanten Therapie im Stadium II (QUASAR) zeigte zwar eine Verbesserung mit Chemotherapie gegenüber alleiniger Chirurgie, jedoch betrug der Vorteil nur 3,6% im 5-Jahres-Überleben [4]. Zudem wies diese Studie methodische Schwächen auf und weitere (kleinere) Studien konnten keinen signifikanten Überlebensvorteil mit Chemotherapie im Stadium II zeigen. Da bestimmte Risikofaktoren die Prognose des Kolonkarzinoms im Stadium II deutlich verschlechtern, wird angenommen, dass bei deren Vorliegen ein höherer Überlebensvorteil durch eine adjuvante Therapie besteht als in Niedrigrisikosituationen. Beispielsweise ist das 5-Jahres-Überleben bei manchen Patient*innen im Stadium II (z. B. Stadium IIb/c mit T4-Invasionstiefe) schlechter als im Stadium IIIa (T1 N2a oder T1/2 N1), im Stadium III ist aber

ein Vorteil der adjuvanten Therapie gesichert (siehe unten). Somit soll im Stadium II mit prognostisch ungünstigen Faktoren eine adjuvante Chemotherapie angeboten und (auch vor dem Hintergrund des Allgemeinzustands und Alters) mit den betroffenen Patient*innen abgewogen werden. Etablierte Risikofaktoren sind T4-Klassifikation (insbesondere mit Perforation) und < 12 untersuchte Lymphknoten. Als weitere zu bedenkende Risikofaktoren gelten eine Operation unter Notfallbedingungen, die Invasion von Blut- oder Lymphgefäßen, eine perineurale Invasion (PNI), eine niedrige Tumordifferenzierung, eine Lumenobstruktion oder hohe präoperative CEA-Level [5]. Neuere Untersuchungen deuten zudem darauf hin, dass der Nachweis zirkulierender Tumor-DNA für die Indikationsstellung einer adjuvanten Therapie nützlich sein kann. Dies wird in aktuellen Studien (z. B. AIO-CIRCULATE-Studie) untersucht und an einigen Zentren auch schon in der Routineversorgung eingesetzt. Als Therapieregime kommt eine 5-FU-Monotherapie über 6 Monate zum Einsatz, meist mit dem oralen 5-FU-Prodrug Capecitabin. Vor Behandlung mit Fluoropyrimidinen ist in Deutschland die Bestimmung des DPD-Polymorphismus Standard, der einen verminderten Metabolismus und starke Nebenwirkungen vorhersagen kann. Das Vorliegen einer MSI ist im Stadium II mit einem besseren Überleben assoziiert, eine adjuvante Chemotherapie führte bei diesen Patient*innen in retrospektiven Analysen aber sogar zu einer Verschlechterung des Überlebens; daher wird hier keine adjuvante Therapie durchgeführt.

▸ Patient*innen im Stadium II mit Risikofaktoren sollte zu einer adjuvante Chemotherapie geraten werden.

Lymphknoten-positive Kolonkarzinome (Stadium III)
Bei Lymphknoten-positiven Kolonkarzinomen (UICC-Stadium III, T1–4 N1–2 M0) ist die chirurgische Behandlung mit anschließender adjuvanter Chemotherapie der bisherige Therapiestandard. Anders als im Stadium II liegen positive klinische Studien zur adjuvanten Therapie vor und es ist ein Vorteil von 15–20% im 5-Jahres-Überleben zu erwarten [5]. Als Regime kommt eine Kombinationstherapie aus 5-FU und Oxaliplatin zum Einsatz. Nachdem über lange Zeit eine Therapiedauer von 6 Monaten Standard war, hat die Analyse von über 12.000 Patient*innen im Rahmen der internationalen IDEA-Initiative gezeigt, dass eine 3-monatige Therapie mit CAPOX für die meisten Patient*innen zu bevorzugen ist [6]. Die Nicht-Unterlegenheit von 3 versus 6 Monaten konnte zwar nicht belegt werden, der Unterschied betrug aber nur 0,4% im rezidivfreien Überleben. Bei den häufig irreversiblen Nebenwirkungen durch eine längere Oxaliplatin-Therapie (Neuropathie) sind somit 3 Monate für die meisten Patient*innen vorteilhaft, wobei eine Abstufung anhand von Risikofaktoren vorgenommen werden kann: Patient*innen mit höherem Risiko für ein Rezidiv und krebsassoziierte Mortalität, definiert durch das Vorliegen von T4-Invasionstiefe oder ausgeprägter lymphogener Metastasierung (N2), können weiterhin eine Therapie über 6 Monate erhalten, während Patient*innen mit niedrigem Risiko (T1–3 N1) nur noch über 3 Monate – vorzugsweise mit CAPOX – behandelt werden. Zielgerichtete Therapien, Antikörper oder Irinotecan spielen in der adjuvanten Situation derzeit keine Rolle.
Neue Daten aus der FOxTROT-Studie zeigen einen Vorteil im 2-Jahres rezidivfreien Überleben mit einer 6-wöchigen neoadjuvanten Therapie mit FOLFOX gegenüber direkter Chirurgie [7]. Somit könnten neoadjuvante Konzepte zukünftig auch beim Kolonkarzinom vermehrt eingesetzt werden und in den klinischen Standard Einzug halten.

▸ Die meisten Patient*innen im Stadium III erhalten adjuvant 3 Monate CAPOX.

Adjuvante Therapie des Kolonkarzinoms

Stadium	Tumorformel	Adjuvante Therapie
I	T1/T2 N0 M0	keine
II	T3 N0 M0 ohne Risikofaktoren*	keine
	T3/T4 N0 M0 mit Risikofaktoren*	6 Monate Capecitabin
	T3/T4 N0 M0, MSI-positiv	keine
III	T1–3 N1	3 Monate CAPOX
	T4 N1 oder T1–3 N2	6 Monate CAPOX oder FOLFOX

* Risikofaktoren: T4-Klassifikation, Tumorperforation, < 12 untersuchte Lymphknoten.
Zu beachten: Notfall-OP, V, L, PNI, G3, Obstruktion, hohe CEA-Level

▸ **Tab. 1**

Neoadjuvante Therapie des Rektumkarzinoms

Beim Rektumkarzinom ist zur Therapieplanung eine präzise lokale Ausbreitungsdiagnostik mittels Endoskopie (starre Messung des Abstands zur Anokutanlinie), Endosonografie und qualitätsgesicherter MRT (inklusive rektaler Füllung) notwendig. Bei Letzerer werden der Abstand des Tumors zur mesorektalen Faszie (MRF) bzw. dem späteren mesorektalen Resektionsrand sowie potenziell befallene Lymphknoten und eine extramurale Veneninvasion (EMVI) beurteilt. Ein Rektumkarzinom im Stadium II/III im oberen Drittel (10–16 cm ab ano) wird analog zum Kolonkarzinom mittels Chirurgie und ggf. adjuvanter Chemotherapie behandelt.

▸ Eine totale neoadjuvante Therapie (TNT) erhöht bei lokal fortgeschrittenen Tumoren die Rate an kompletten Remissionen und kann den Organerhalt ermöglichen.

Bei T3–4 oder N+ und Tumorsitz in den unteren zwei Dritteln (0–12 cm) in der MRT/Endosonografie ist eine präoperative Therapie indiziert. Klassischerweise erfolgt diese mittels Radiochemotherapie mit insgesamt 50,4 Gy in Kombination mit 5-FU oder Capecitabin oder mittels Kurzzeit-Radiotherapie mit 5 x 5 Gy, letzteres insbesondere, wenn kein Downsizing des Tumors vor Operation erforderlich ist. Nach Radiochemotherapie oder Radiotherapie erfolgt die Operation mit totaler mesorektaler Exzision, anschließend in der Regel eine adjuvante Chemotherapie. Als neues Therapiekonzept kommt die totale neoadjuvante Therapie (TNT), vor allem bei fortgeschrittenen Tumoren (T4, N2, MRF+, EMVI), zum Einsatz [8]. Dabei wird die präoperative Strahlentherapie oder Strahlenchemotherapie um eine Konsolidierungs-Chemotherapie mit FOLFOX (6–8 Zyklen) oder CAPOX (4–6 Zyklen) ergänzt. Bei Patient*innen mit Hochrisikotumor in gutem Allgemeinzustand kann die TNT bereits als Standard angesehen werden, da sie zu einer deutlich höheren Rate an Tumorverkleinerung und auch Komplettremissionen führt. Bei kompletter Remission ist ein engmaschiges Watch-and-Wait-Konzept mit Organerhalt und Verzicht auf eine Operation möglich.

Für viel Aufsehen sorgte im letzten Jahr eine Arbeit zur Immuncheckpoint-Inhibition bei MSI-positiven Patient*innen mit lokal fortgeschrittenem Rektumkarzinom. Es wurden Daten von 12 bisher auswertbaren Patient*innen aus einer laufenden Phase-II-Studie veröffentlicht, die nach Therapie mit dem Checkpoint-Inhibitor Dostarlimab alle eine komplette Remission aufwiesen [9]. Das Follow-up dieser Patient*innen ist zwar noch kurz und die Fallzahl überschaubar, trotzdem illustrieren die Daten das große Potenzial einer operationsfreien Heilung. Auch wenn bisher keine Zulassung vorliegt und MSI beim Rektumkarzinom selten ist, sollte somit bei allen Patient*innen der MSI/MMR-Status bestimmt und ein solches Konzept mit Organerhalt als Off-Label-Behandlung diskutiert werden.

Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms

Therapieprinzipien und chirurgische Therapie

Aufgrund vermehrter therapeutischer Optionen und verbesserter Therapiealgorithmen konnte das Überleben von Patient*innen mit metastasiertem kolorektalem Karzinom in den letzten Jahren verbessert werden und bewegt sich in Studien bei über 30 Monaten [10]. Für die Therapieentscheidung beim metastasierten kolorektalen Karzinom sind der Allgemeinzustand (geeignet für intensive Therapie?) und die Ausdehnung der Erkrankung (resektable oder potenziell resektable Metastasen?) entscheidend. Für die genaue Planung der medikamentösen Therapie spielt zudem die Tumorbiologie mit verschiedenen prädiktiven Faktoren eine Rolle.

▸ Metastasierte Patient*innen mit resektabler Erkrankung werden primär chirurgisch behandelt.

Patient*innen in gutem Allgemeinzustand mit primär resektablen Metastasen werden chirurgisch behandelt. Nach Resektion kolorektaler Lebermetastasen liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei ca. 35%. Von diesen Patient*innen erleidet etwa ein Drittel einen krebsassoziierten Tod innerhalb der nächsten 5 Jahre, während bei den restlichen Patient*innen von einer Heilung auszugehen ist [11]. Patient*innen mit nicht-resektablen Metastasen in ausreichend gutem Allgemeinzustand erhalten zunächst eine medikamentöse Therapie. Insbesondere bei potenziell resektablen Metastasen wird dabei ein intensives Regime verwendet. Eine Re-Evaluation der Resektabilität unter Beteiligung eines erfahrenen Leberchirurgen/einer erfahrenen Leberchirurgin sollte beim Re-Staging im Verlauf (nach 2–4 Monaten) stets erfolgen.

Medikamentöse Therapie und Auswahl der Erstlinienbehandlung

Fluoropyrimidine sind seit vielen Jahren die Basis der medikamentösen Therapie. Dazu kommen seit ca. 20 Jahren der Topoisomerasehemmer Irinotecan und das Platinderivat Oxaliplatin. Diese Substanzen werden in der Regel als Doublette (FOLFOX/CAPOX oder FOLFIRI) in Erst- und Zweitlinie eingesetzt. Beide Kombinationen sind in der Erstlinienbehandlung etwa gleichwertig wirksam, unter-

scheiden sich aber im Nebenwirkungsspektrum: Während Irinotecan häufiger gastrointestinale Nebenwirkungen (Diarrhö) hervorruft, ist die Gabe von Oxaliplatin mit einer kumulativen peripheren Neuropathie assoziiert, welche die Anwendung häufig begrenzt. In Situationen mit besonderem Remissionsdruck bei Patient*innen in gutem Allgemeinzustand kann auch ein Triplett (FOLFOXIRI) eingesetzt werden [12]. Ein weiterer Überlebensvorteil hat sich durch die Kombination mit Antikörpern gegen EGFR (Cetuximab, Panitumumab) oder VEGF (Bevacizumab, Aflibercept, Ramucirumab) gezeigt [13, 14]. Der Einsatz der entsprechenden Substanzen ist dabei abhängig von prädiktiven Faktoren. Für die Wirksamkeit von EGFR-Antikörpern konnte ein negativer Zusammenhang mit dem Vorliegen von aktivierenden Mutationen in RAS-Genen gezeigt werden [15]. Die RAS- und RAF-Proteine wirken dem EGF-Rezeptor im MAPK-Signalweg nachgeschaltet, sodass eine Blockierung des Rezeptors durch die therapeutischen Antikörper bei Vorliegen einer aktivierenden Mutation unwirksam ist. Eine weitere Besonderheit der Tumorbiologie ist der Einfluss der Primärtumorlokalisation auf die Prognose und das Ansprechen auf zielgerichtete Therapien. So haben Patient*innen mit metastasierten Tumoren mit rechtsseitigem Primarius generell eine schlechtere Prognose und sprechen schlechter auf eine Therapie mit EGFR-Antikörpern an [16].
Daraus ergibt sich für die Erstlinienbehandlung für die meisten Patient*innen eine Therapie mit einer Doublette aus Fluoropyrimidin und Irinotecan oder Oxaliplatin. Bei RAS/RAF-Wildtyp-Tumoren und linksseitigem Ursprung des Primärtumors wird dies mit einem EGFR-Antikörper kombiniert. Bei RAS/RAF-Mutation oder rechtsseitigem Primarius kommt der VEGF-Antikörper Bevacizumab zum Einsatz.

- Linksseitige RAS-Wildtyp-Tumoren werden in Erstlinie üblicherweise mit einer Chemotherapie-Doublette und EGFR-Antikörper behandelt.

- RAS-mutierte oder rechtsseitige Tumoren erhalten üblicherweise eine Doublette mit Bevacizumab.

Ältere Patient*innen und Patient*innen in reduziertem Allgemeinzustand
Ältere Patient*innen und Patient*innen in einem reduzierten Allgemeinzustand sollten anstatt mit einer Chemotherapie-Kombination plus Antikörper besser mit einem weniger toxischen Regime behandelt werden. 5-FU (oder Capecitabin) in Kombination mit Bevacizumab stellt hierfür die bevorzugte Kombination dar [17]. Eine Therapie mit EGFR-Antikörper (+/- 5-FU) ist bei linksseitigen RAS-Wildtyp-Tumoren ebenfalls denkbar, aufgrund der häufig auftretenden Dermatotoxizität aber meist weniger gut verträglich. Auch eine Therapie mit niedrig dosiertem FOLFOX wurde bei älteren Patient*innen in Studien getestet und gilt als verträglich. Aufgrund der Neurotoxizität sollte dies aber vor allem bei Vorerkrankungen (Vorbestehende Neuropathie?) gut abgewogen werden.

- Ältere Patient*innen in reduziertem Allgemeinzustand können von einer weniger toxischen Therapie mit 5-FU und Bevacizumab profitieren.

MSI-positive Tumoren
Ein Sonderfall sind MSI-positive Tumoren. Sie stellen im metastasierten Stadium nur ca. 5% der Fälle dar, sind häufiger rechtsseitig lokalisiert und mittels Immuncheckpoint-Inhibition gibt es eine sehr gute, in manchen Fällen sogar kurative Behandlung. Als Grund für die gute Wirksamkeit wird die hohe Anzahl an Neoepitopen angenommen, die bei den hypermutierten Tumoren entstehen und somit eine Desinhibierung des Immunsystems über die Blockade des PD1/PD-L1- oder CTLA4-Systems zur T-Zell-mediierten Erkennung und Zerstörung der Tumorzellen führen kann. Die Studie von Le et al. zeigte 2015 erstmals, dass das Prinzip bei mikrosatelliteninstabilen (MSI) Tumoren funktionierte (40% Ansprechrate bei multipel vorbehandelten MSI Tumoren vs. 0% bei mikrosatellitenstabilen [MSS] Tumoren) [18], sodass Pembrolizumab als erstes Medikament überhaupt „morphologie-agnostisch“ bei MSI zugelassen wurde. In der Phase-III-Keynote-177-Studie konnte mit Pembrolizumab das progressionsfreie Überleben in Erstlinie auf 16,5 Monate (vs. 8,3 Monate mit Standardtherapie) verdoppelt werden bei deutlich geringerer Toxizität [19]. Auch Nivolumab wurde in Erstlinie untersucht: In Kombination mit Ipilimumab zeigte sich in einer Phase-II-Studie beispielsweise ein 2-Jahres-Gesamtüberleben von 78% [20]. Leider sind Immuncheckpoint-Inhibitoren bei MSS kolorektalen Karzinomen nicht wirksam; die immunologisch „kalten“ Tumoren „heiß“ (und damit therapierbar) zu machen ist aktuell Gegenstand zahlreicher Forschungsprojekte. Anlass zu (vorsichtiger) Hoffnung bieten z. B. kürzlich beim Gastrointestinal Cancers Symposium der American Society of Clinical Oncology präsentierte Phase-I-Daten zum weiterentwickelten CTLA-4-Antikörper Botensilimab, der in Kombination mit einem PDL1-Antikörper bei MSS metastasierten kolorektalen Karzinomen zu einigen lang dauernden Remissionen führte. Größere Studien und weitere Entwicklungen in diesem Bereich werden in den nächsten Jahren erwartet.
Es ist somit von zentraler Wichtigkeit, dass MSI/MMR bei kolorektalen Karzinomen in jedem Fall bestimmt wird. Eine Immuncheckpoint-Inhibition ist beim metastasierten kolorektalen Karzinom bei MSI-Nachweis in Erstlinie indiziert.

- Patient*innen mit metastasiertem MSI Karzinom erhalten eine Erstlinientherapie mit Immuncheckpoint-Inhibitor.

Bei Ansprechen auf die Erstlinienbehandlung mit Kombinationstherapie und nicht-resektablen Metastasen ist eine Erhaltungstherapie zur Einsparung von Toxizität sinnvoll.

Erhaltungstherapie und Zweitlinienbehandlung

Bei Ansprechen oder zumindest stabiler Erkrankung unter der Erstlinienbehandlung sollte eine Re-Evaluation bezüglich einer sekundären Resektabilität erfolgen (siehe oben). Bei voraussichtlich nie resektabler Erkrankung (z. B. diffuse Metastasierung) ist zur Einsparung von Toxizität unter Chemotherapie eine Erhaltungstherapie sinnvoll. Dabei wird nach Platin-Doublette in der Regel Oxaliplatin pausiert und 5-FU +/- Antikörper weitergeführt. Nach FOLFIRI kann prinzipiell auch Irinotecan (+/- Antikörper) als Erhaltungstherapie gegeben werden. Bei Progress unter Erhaltungstherapie wird das ursprüngliche Regime wieder eingesetzt. Alternativ zur Erhaltungstherapie kann bei gutem Ansprechen nach > 6 Monaten auch eine Therapiepause besprochen werden, das progressionsfreie Überleben ist damit aber im Vergleich zur Erhaltungstherapie reduziert.

Nach Progress unter der Erstlinientherapie erfolgt die Zweitlinienbehandlung mit der jeweils zuvor nicht applizierten Therapie: Auf FOLFOX folgt FOLFIRI und umgekehrt, auf EGFR-Antikörper folgt VEGF-Antikörper. Bei Einsatz eines VEGF-Antikörpers in der Erstlinie (RAS-mutierte Patient*innen oder rechtsseitiger Primarius) kann Bevacizumab „beyond progression" fortgeführt werden. Aflibercept und Ramucirumab mit FOLFIRI sind Alternativen, insbesondere wenn es unter Bevacizumab zu einem schnellen Progress kam. Auch interventionelle Therapien (Thermoablation) oder stereotaktische Bestrahlung einzelner progredienter Metastasen können im Gesamtkonzept sinnvoll sein, insbesondere wenn eine chirurgische Resektion nicht sinnvoll erscheint (z. B. einzelne progrediente Metastase bei sonst stabiler diffuser Metastasierung). Diese Fälle müssen im interdisziplinären Tumorboard besprochen werden.

Tab. 2

Beispiele für mögliche (typische) Behandlungsverläufe von MSS kolorektalen Karzinomen (adaptiert aus [2])

	Patient*in 1	Patient*in 2	Patient*in 3	Patient*in 4	Patient*in 5	Patient*in 6
	RAS-Wildtyp und linkes Kolon		RAS-mutiert oder rechtes Kolon			Alt
Erstlinie	FOLFOX + EGFR-Antikörper	FOLFIRI + EGFR-Antikörper	CAPOX + Bevacizumab	FOLFIRI + Bevacizumab	FOLFOXIRI + Bevacizumab	5-FU + Bevacizumab
Erhaltung	5-FU + EGFR-Antikörper	Pause	Capecitabin	5-FU + Bevacizumab	5-FU + Bevacizumab	Pause
Zweitlinie	FOLFIRI + Ramucirumab	FOLFOX + Bevacizumab	FOLFIRI + Aflibercept	FOLFOX + Bevacizumab	FOLFIRI + Ramucirumab	FOLFOX (reduzierte Dosis)
Drittlinie	TAS-102 + Bevacizumab	TAS-102 + Bevacizumab	TAS-102 + Bevacizumab	TAS-102	TAS-102 + Bevacizumab	–
Viertlinie	HER2-Amplifikation: Anti-Her2	Irinotecan + EGFR-Antikörper	–	Regorafenib	–	–

TAS-102, Trifluridin/Tipiracil

BRAF-mutierte Tumoren

Eine BRAF-V600E-Mutation ist in ca. 5% der metastasierten kolorektalen Karzinome zu finden. Diese Tumoren zeigen einen besonders aggressiven Phänotyp, sprechen schlecht auf eine Chemotherapie an und haben eine schlechtere Prognose. Es besteht allerdings eine Assoziation von BRAF und MSI, sodass für einen Teil der Patient*innen eine gute Therapiemöglichkeit besteht (siehe oben). Für die anderen Patient*innen ist in Erstlinie zunächst eine Chemotherapie mit zusätzlich Bevacizumab vorgesehen. Eine besonders intensive Triplett-Therapie bringt bei BRAF-mutierten Tumoren, anders als früher angenommen, keinen besonderen Überlebensvorteil, sodass FOLFOX mit Bevacizumab als Standard für diese Tumoren gilt [21]. In der Zweitlinienbehandlung kommt eine zielgerichtete Therapiekombination mit dem BRAF-V600E-Inhibitor Encorafenib und dem EGFR-Antikörper Cetuximab zum Einsatz (BEACON-Studie [22]). Der zusätzliche EGFR-Antikörper greift dabei einen Resistenzmechanismus mittels Feedback-Schleife an, der bei BRAF-Inhibition beim kolorektalen Karzinom (im Gegensatz zu anderen Tumoren) eine Monotherapie unwirksam macht. Die Therapie mit Encorafenib und Cetuximab ist mittlerweile zugelassen und stellt damit eine chemotherapiefreie Möglichkeit für diese schwer zu behandelnde Subgruppe dar.

Patient*innen mit BRAF-V600E-mutiertem, metastasiertem Darmkrebs erhalten in der Zweitlinie Encorafenib und Cetuximab.

Therapie in Drittlinie und darüber hinaus

In der Drittlinie ist TAS-102 mit Bevacizumab neuer Standard, eine Re-Exposition mit früheren Regimen ist oft ebenfalls sinnvoll.

In der Drittlinie stellt TAS-102 (Trifluridin/Tipiracil) eine oral verfügbare therapeutische Option dar. Daten der SUNLIGHT-Studie haben kürzlich dessen Kombination mit Bevacizumab in der Drittlinie als neuen Standard etabliert. Darüber hinaus ist die Re-Exposition mit dem Erstlinienregime (insbesondere bei initial gutem Ansprechen und längerem Intervall seit der letzten Gabe) ein bewährtes Mittel. Bei Re-Exposition mit EGFR-Antikörpern kann vorher eine sekundär aufgetretene RAS/RAF-Mutation (auch per Liquid Biopsy möglich) ausgeschlossen werden. Bei refraktären Tumoren ist zudem der Tyrosinkinasehemmer Regorafenib zugelassen.

Eine mögliche Option bei RAS-Wildtyp-Tumoren kann der Einsatz von zielgerichteten Therapien gegen HER2 sein. Die HER2-Überexpression ist beim kolorektalen Karzinom selten (2–3%), tritt aber auch als sekundärer Resistenzmechanismus gegenüber einer Anti-EGFR-Therapie auf. Dies wurde initial im Xenograft-Mausmodell analysiert und später von der gleichen Arbeitsgruppe im Rahmen der HERAKLES-Studie beim Menschen bestätigt [23, 24]. Trastuzumab, ggf. in Kombination mit Pertuzumab oder Tucatinib, oder alternativ das neuere Antibody-Drug-Konjugat Trastuzumab-Deruxtecan stellen daher Optionen bei Nachweis einer HER2-Überexpression dar. Da diese Therapien bisher beim kolorektalen Karzinom nicht zugelassen sind, sollte vor Therapiebeginn ein Antrag zur Kostenübernahme bei der Krankenkasse erfolgen (in den USA wurde Trastuzumab/Tucatinib kürzlich bei HER2-positivem kolorektalem Karzinom zugelassen).

Eine Bestimmung von HER2-Überexpression, eine Sequenzierung (inkl. NTRK-Fusionen) und eine Vorstellung im Molekularen Tumorboard können bei RAS/RAF-Wildtyp-Tumoren in manchen Fällen weitere Therapieoptionen eröffnen.

Erste Daten gibt es auch zu den neuen, mutationsspezifischen KRAS-Inhibitoren wie Adagrasib und Sotorasib, die bei G12C-Mutationen (beim kolorektalen Karzinom allerdings nur 3% der Fälle) vielversprechende Krankheitskontrollraten gezeigt haben. Eine Kombination von Cetuximab und Adagrasib scheint das Ansprechen leicht zu verbessern, führte aber nicht zu einem längeren Gesamtüberleben (Ansprechen im Median mehr als 6 Monate bei multipel vorbehandelten Tumoren) [25]. Eine Zulassung besteht bisher noch nicht. KRAS-Inhibitoren für andere Allele sind in der präklinischen Entwicklung.

Sehr selten (< 1%) kann man bei kolorektalen Karzinomen auch NTRK-Fusionen nachweisen. Für diese Tumoren gibt es sehr gut wirksame, zugelassene Präparate (Entrectinib, Larotrectinib) [26]. Es besteht eine Assoziation mit MSI, sodass sich vor allem bei MSI-positiven Tumoren die Testung lohnt.

Sollte initial keine erweiterte molekulare Diagnostik erfolgt sein, bietet sich insbesondere bei refraktären RAS/RAF-Wildtyp-Tumoren (nach Ausschöpfen von Doublette + Antikörper) neben einer HER2-Testung auch eine Panel-Sequenzierung an, die die häufigsten Genfusionen mit abdeckt (idealerweise aus einer neuen Biopsie). In einigen Zentren sind darüber hinaus bereits Exom/Genom- und RNA-Sequenzierungen etabliert, deren Ergebnisse im Molekularen Tumorboard besprochen werden. Dies führt beim kolorektalen Karzinom bisher kaum zu neuen Therapieempfehlungen und ist daher nur bei bestimmten Subgruppen (insbesondere bei sehr jungen Patient*innen) und im Rahmen von Forschungsprojekten sinnvoll. Bei der Aufklärung sollte man zudem die Erwartungen der Patient*innen nicht zu sehr befördern – bei allen Erfolgen sind therapeutisch angreifbare Alterationen beim kolorektalen Karzinom sehr selten, noch seltener wenn schon ein (nicht angreifbarer) Treiber wie RAS vorliegt [2].

Aktuelle experimentelle Ansätze, die an manchen Zentren (wie auch an unserem) im Rahmen von Studien erprobt werden, umfassen funktionelle Analysen von Wirkstoffen an individuellen Tumormodellen wie Organoiden oder auch Maus-

Tab. 3

Therapierelevante molekulare Veränderungen beim kolorektalen Karzinom (adaptiert aus [2])

Alteration	Prävalenz	Therapie	Typ
BRAF V600E	5%	Encorafenib + Cetuximab	positiv-prädiktiv
MSI/dMMR	5–10%	Immuncheckpoint-Inhibitor	positiv-prädiktiv
NTRK	< 1%	Entrectinib, Larotrectinib	positiv-prädiktiv
KRAS G12C	3%	Sotorasib, Adagrasib (+ Cetuximab)	positiv-prädiktiv
HER2-Überexpression	2,5%	Trastuzumab (Pertuzumab, Tucatinib), Trastuzumab-Deruxtecan	positiv-prädiktiv
KRAS/NRAS	40%	Cetuximab, Panitumumab	negativ-prädiktiv
Rechtes Kolon	20%	Cetuximab, Panitumumab	negativ-prädiktiv

Xenografts. Diese Untersuchungen sind ein sehr wichtiger Bestandteil der Forschung zur Entwicklung neuer Therapien [27]. Patient*innen sollten daher ermutigt werden, an Angeboten von Universitäten/öffentlichen Forschungseinrichtungen teilzunehmen, wobei auch hier aufgeklärt werden muss, dass ein persönlicher Vorteil für das Individuum oft nicht erreichbar ist.

Fazit

Die Therapie des kolorektalen Karzinoms hat sich in den letzten Jahren weiter verbessert. In der adjuvanten Situation haben wir gelernt, dass die meisten Patient*innen nur 3 Monate Chemotherapie brauchen und dadurch mit weniger Toxizität einer sehr guten Prognose entgegensehen. (Totale) neoadjuvante Konzepte sind zudem auf dem Vormarsch. Bei metastasierter Erkrankung haben die meisten Patient*innen durch Chemo- und Antikörpertherapie mittlerweile ein medianes Überleben von > 30 Monaten. Durch Chirurgie von Metastasen gibt es für einen Teil der Patient*innen sogar eine Heilungschance. Eine Chance auf Langzeitüberleben haben auch Patient*innen mit MSI Tumoren, die mit Immuncheckpoint-Inhibitoren behandelt werden. Darüber hinaus gibt es einzelne Therapien, z. B. gegen BRAF-Mutationen, die Treibermutationen direkt angreifen. In Zukunft hoffen wir auf verbesserte Immuntherapiekonzepte, auch für nicht-MSI Patient*innen und arbeiten mit verbesserten Tumormodellen an neuen personalisierten Therapien.

Interessenkonflikte
Der Autor erklärt, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

Literatur

Zu empfehlende Literatur

1 Guinney J, Dienstmann R, Wang X, de Reyniès A, Schlicker A, Soneson C, et al.
The consensus molecular subtypes of colorectal cancer.
Nat Med. 2015;21(11):1350–6. doi: 10.1038/nm.3967.

2 Riedesser JE, Ebert MP, Betge J.
Precision medicine for metastatic colorectal cancer in clinical practice.
Ther Adv Med Oncol. 2022;14:17588359211072703.
doi: 10.1177/17588359211072703.

3 Deutsche Krebsgesellschaft.
S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.1, 2019,
AWMF Registrierungsnummer: 021/007OL n.d.
www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom/
(Zugriff: 8. Januar 2023).

4 Quasar Collaborative Group; Gray R, Barnwell J, McConkey C, Hills RK, Williams NS, et al.
Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: A randomised study.
Lancet. 2007;370(9604):2020–9. doi: 10.1016/s0140-6736(07)61866-2.

5 Argilés G, Tabernero J, Labianca R, Hochhauser D, Salazar R, Iveson T, et al.
Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.
Ann Oncol. 2020;31(10):1291–305. doi: 10.1016/j.annonc.2020.06.022.

6 Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, Yoshino T, Paul J, Taieb J, et al.
Duration of adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer.
N Engl J Med. 2018;378(13):1177–88. doi: 10.1056/nejmoa1713709.

7 Morton D, Seymour M, Magill L, Handley K, Glasbey J, Glimelius B, et al.
Preoperative chemotherapy for operable colon cancer: Mature results of an international randomized controlled trial.
J Clin Oncol. 2023:JCO2200046. doi: 10.1200/jco.22.00046.

8 Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B, Marijnen CAM, Putter H, Kranenbarg EM, et al.
Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): A randomised, open-label, phase 3 trial.
Lancet Oncol. 2021;22(1):29–42. doi: 10.1016/s1470-2045(20)30555-6.

9 Cercek A, Lumish M, Sinopoli J, Weiss J, Shia J, Lamendola-Essel M, et al.
PD-1 blockade in mismatch repair-deficient, locally advanced rectal cancer.
N Engl J Med. 2022;386(25):2363–76. doi: 10.1056/nejmoa2201445.

10 Cervantes A, Adam R, Roselló S, Arnold D, Normanno N, Taïeb J, et al.
Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up.
Ann Oncol. 2023;34(1):10–32. doi: 10.1016/j.annonc.2022.10.003.

11 Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Fong Y, Kornprat P, Gonen M, et al.
Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure.
J Clin Oncol. 2007;25(29):4575–80. doi: 10.1200/jco.2007.11.0833.

12 Falcone A, Ricci S, Brunetti I, Pfanner E, Allegrini G, Barbara C, et al.
Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: The Gruppo Oncologico Nord Ovest.
J Clin Oncol. 2007;25(13):1670–6. doi: 10.1200/jco.2006.09.0928.

13 Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Hainsworth JD, Heim W, Berlin J, Holmgren E, et al.
Bevacizumab in combination with fluorouracil and leucovorin: An active regimen for first-line metastatic colorectal cancer.
J Clin Oncol. 2005;23(15):3502–8. doi: 10.1200/jco.2005.10.017.

14 Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, et al.
Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer.
N Engl J Med. 2009;360(14):1408–17. doi: 10.1056/nejmoa0805019.

15 Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Tu D, Tebbutt NC, et al.
K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer.
N Engl J Med. 2008;359(17):1757–65. doi: 10.1056/njemoa0804385.

16 Holch JW, Ricard I, Stintzing S, Modest DP, Heinemann V.
The relevance of primary tumour location in patients with metastatic colorectal cancer: A meta-analysis of first-line clinical trials.
Eur J Cancer. 2017;70:87–98. doi: 10.1016/j.ejca.2016.10.007.

17 Cunningham D, Lang I, Marcuello E, Lorusso V, Ocvirk J, Shin DB, et al.
Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): An open-label, randomised phase 3 trial.
Lancet Oncol. 2013;14(11):1077–85. doi: 10.1016/s1470-2045(13)70154-2.

18 Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, et al.
PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency.
N Engl J Med. 2015;372(26):2509–20. doi: 10.1056/nejmoa1500596.

19 André T, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, et al.
Pembrolizumab in microsatellite-instability-high advanced colorectal cancer.
N Engl J Med. 2020;383(23):2207–18. doi: 10.1056/nejmoa2017699.

20 Lenz HJ, Van Cutsem E, Limon ML, Wong KYM, Hendlisz A, Aglietta M, et al.
First-line nivolumab plus low-dose ipilimumab for microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: The phase II CheckMate 142 study.
J Clin Oncol. 2022;40(2):161–70. doi: 10.1200/jco.21.01015.

Literatur

21 Cremolini C, Antoniotti C, Stein A, Bendell J, Gruenberger T, Rossini D, et al. Individual patient data meta-analysis of FOLFOXIRI plus bevacizumab versus doublets plus bevacizumab as initial therapy of unresectable metastatic colorectal cancer.
J Clin Oncol. 2020:JCO2001225. doi: 10.1200/jco.20.01225.

22 Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, Van Cutsem E, Desai J, Yoshino T, et al. Encorafenib, binimetinib, and cetuximab in BRAF V600E-mutated colorectal cancer.
N Engl J Med. 2019;381(17):1632–43. doi: 10.1056/nejmoa1908075.

23 Bertotti A, Migliardi G, Galimi F, Sassi F, Torti D, Isella C, et al. A molecularly annotated platform of patient-derived xenografts ("xenopatients") identifies HER2 as an effective therapeutic target in cetuximab-resistant colorectal cancer.
Cancer Discov. 2011;1(6):508–23. doi: 10.1158/2159-8290.cd-11-0109.

24 Sartore-Bianchi A, Trusolino L, Martino C, Bencardino K, Lonardi S, Bergamo F, et al.
Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): A proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial.
Lancet Oncol. 2016;17(6):738–46. doi: 10.1016/s1470-2045(16)00150-9.
Erratum in: Lancet Oncol. 2016;17(10):e420.

25 Yaeger R, Weiss J, Pelster MS, Spira AI, Barve M, Ou SI, et al. Adagrasib with or without cetuximab in colorectal cancer with mutated KRAS G12C.
N Engl J Med. 2023;388(1):44–54. doi: 10.1056/nejmoa2212419.

26 Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, DuBois SG, Lassen UN, Demetri GD, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children.
N Engl J Med. 2018;378(8):731–9. doi: 10.1056/nejmoa1714448.

27 Betge J, Jackstadt R.
From organoids to bedside: Advances in modeling, decoding and targeting of colorectal cancer.
Int J Cancer. 2023;152(7):1304–13. doi: 10.1002/ijc.34297.

Weitere Literatur beim Verfasser.

FALK GASTRO KOLLEG

DARM

Fragen zur Therapie des kolorektalen Karzinoms

Frage 1:

Welche der folgenden Aussagen zum kolorektalen Karzinom trifft nicht zu?

- ☐ Im Stadium I erfolgt nach Operation keine adjuvante Therapie
- ☐ T4-Klassifikation und < 12 untersuchte Lymphknoten sind etablierte Kriterien für die Entscheidung für eine adjuvante Chemotherapie im Stadium II
- ☐ Bei Vorliegen einer Mikrosatelliteninstabilität (MSI) ist von einem größeren Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie im Stadium II auszugehen
- ☐ Zielgerichtete Substanzen und Irinotecan spielen in der adjuvanten Therapie derzeit keine Rolle
- ☐ Im Stadium III ist durch eine adjuvante Therapie ein Vorteil von > 15–20% im 5-Jahres-Überleben zu erwarten

Frage 2:

Ein 65-jähriger Patient ohne sonstige Vorerkrankungen wird nach erfolgreicher Operation eines Sigmakarzinoms im Tumorboard vorgestellt. Histologisch zeigt sich ein Stadium III mit der Tumorformel T3 N1 G2, MSI-negativ. Im präoperativen Staging hatten sich keine Fernmetastasen gezeigt. Was empfehlen Sie?

- ☐ Adjuvante Therapie mit CAPOX für 3 Monate
- ☐ Adjuvante Therapie mit CAPOX für 6 Monate
- ☐ Adjuvante Therapie mit Capecitabin für 3 Monate
- ☐ Adjuvante Therapie mit Capecitabin für 6 Monate
- ☐ Adjuvante Therapie mit FOLFOX für 6 Monate

Frage 3:

Ein 65-jähriger Patient ohne sonstige Vorerkrankungen wird nach erfolgreicher Operation eines Sigmakarzinoms im Tumorboard vorgestellt. Histologisch zeigt sich ein Stadium II mit der Tumorformel T3 N0 (0 von 18 untersuchten Lymphknoten) G2, L0, V0, PNI-negativ, MSI-negativ. Im präoperativen CT hatten sich keine Fernmetastasen gezeigt. Was empfehlen Sie?

- ☐ Beratung über eine adjuvante Therapie, Empfehlung zu 3 Monaten CAPOX
- ☐ Beratung über eine adjuvante Therapie, Empfehlung zu 6 Monaten CAPOX
- ☐ Beratung über eine adjuvante Therapie, Empfehlung zur Nachsorge
- ☐ Beratung über eine adjuvante Therapie, Empfehlung zu 3 Monaten Capecitabin
- ☐ Beratung über eine adjuvante Therapie, Empfehlung zu 6 Monaten Capecitabin

▸ Pro Frage ist 1 Antwortmöglichkeit zutreffend.

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

https://falkfoundation.org/de/gastro-kolleg/

Frage 4:

Welche der folgenden Aussagen zum Rektumkarzinom trifft nicht zu?

- ☐ Es ist eine genaue lokale Ausbreitungsdiagnostik mittels Rektoskopie, Endosonografie und Rektum-MRT zur Therapieplanung notwendig
- ☐ Bei T3–4 oder N+ Tumoren in den unteren zwei Dritteln des Rektums ist eine präoperative Therapie der Standard
- ☐ Tumoren im oberen Rektumdrittel können analog einem Sigmakarzinom primär chirurgisch behandelt werden
- ☐ Die totale neoadjuvante Therapie (TNT) besteht aus einer Bestrahlung mit kumulativ 50,4 Gy in Kombination mit einer Chemotherapie mit FOLFOXIRI
- ☐ Die präoperative Radiotherapie kann beim Rektumkarzinom mit 5 x 5 Gy erfolgen

Frage 5:

Ein 60-jähriger Patient mit hepatisch metastasiertem Zökumkarzinom wird im Tumorboard besprochen. Er hat diffuse hepatische und pulmonale Metastasen, die nicht resektabel sind. Molekularpathologie: RAS/RAF-Wildtyp, mikrosatellitenstabil (MSS). Welches der folgenden Therapieregime ist in dieser Situation am sinnvollsten?

- ☐ FOLFOX + Cetuximab
- ☐ FOLFIRI + Bevacizumab
- ☐ Pembrolizumab
- ☐ Capecitabin-Monotherapie
- ☐ Encorafenib + Cetuximab

Frage 6:

Ein 63-jähriger Patient mit hepatisch metastasiertem Sigmakarzinom wird im Tumorboard besprochen. RAS/RAF-Wildtyp, MSS. Vor 6 Monaten wurden drei Lebermetastasen und der Primärtumor reseziert; nun zeigen sich zahlreiche neue hepatische Metastasen, die nicht resektabel sind. Eine Chemotherapie erfolgte bisher noch nicht. Welches der folgenden Therapieregime ist in dieser Situation am sinnvollsten?

- ☐ FOLFOX + Panitumumab
- ☐ FOLFOX + Bevacizumab
- ☐ FOLFOX + Aflibercept
- ☐ FOLFOX + Pembrolizumab
- ☐ FOLFOX + Nivolumab

Frage 7:

Welche der folgenden Aussagen zur Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms trifft zu?

- ☐ Ältere Patient*innen in reduziertem Allgemeinzustand profitieren von einer Kombinationstherapie mit Oxaliplatin + Bevacizumab
- ☐ Vor der Resektion von Lebermetastasen sollte in aller Regel eine neoadjuvante Chemotherapie mit FOLFOX erfolgen
- ☐ Irinotecan führt zu einer oft therapielimitierenden peripheren Neuropathie
- ☐ Das Triplett FOLFOXIRI kann zusammen mit Bevacizumab zur intensiven Chemotherapie eingesetzt werden
- ☐ Cetuximab wird häufig zusammen mit Capecitabin und Bevacizumab als Triplett eingesetzt

Frage 8:

Sie behandeln eine 68-jährige Patientin mit hepatisch und pulmonal metastasiertem kolorektalem Karzinom (RAS/RAF-Wildtyp, MSS). Die Patientin hat in den letzten 2 Jahren aufgrund dieser Erkrankung bereits Therapien mit FOLFIRI + Panitumumab und FOLFOX + Bevacizumab erhalten. Welche der folgenden Optionen ist in der aktuellen Situation am wenigsten sinnvoll für diese Patientin?

- ☐ Die Entnahme einer Biopsie zur Bestimmung von HER2
- ☐ Eine Behandlung mit TAS-102 + Bevacizumab
- ☐ Eine Behandlung mit Pembrolizumab
- ☐ Eine Behandlung mit Regorafenib
- ☐ Ein Re-Exposition mit FOLFIRI und Panitumumab

Frage 9:

Welche der folgenden Aussagen zum metastasierten kolorektalen Karzinom trifft nicht zu?

- ☐ BRAF-V600E-mutierte Karzinome können in Zweitlinie mit Cetuximab und Encorafenib behandelt werden
- ☐ Bei BRAF-V600E-mutierten Karzinomen kommt aufgrund ihres wenig aggressiven Verlaufs auch ein Watch-and-Wait-Konzept in Betracht
- ☐ MSI Karzinome werden mit Immuncheckpoint-Inhibitoren wie Pembrolizumab behandelt
- ☐ BRAF-V600E-mutierte Karzinome haben ihren Ursprung häufig im rechten Hemikolon
- ☐ Adagrasib und Sotorasib sind Substanzen, die KRAS-G12C-Mutationen spezifisch hemmen

Frage 10:

Ein Patient mit kolorektalem Karzinom hat plötzlich einen akneartigen Ausschlag im Gesicht und auf der Brust. Was ist die wahrscheinlichste Ursache?

- ☐ Ein paraneoplastisches Syndrom. Der Ausschlag kann typischerweise bei Tumoren mit TGF-beta-Mutationen auftreten
- ☐ Eine kutane Metastasierung: nach Leber, Lunge und Peritoneum die häufigste Lokalisation für Metastasen
- ☐ Der Ausschlag hat nichts mit dem kolorektalen Karzinom zu tun; der Patient hat zusätzlich eine dermatologische Erkrankung
- ☐ Ausschlag durch Kratzen bei Pruritus aufgrund einer Cholestase durch hepatische Metastasen
- ☐ Eine Nebenwirkung der Antikörpertherapie aufgrund der Hemmung von Wachstumsrezeptoren in der Haut

WISSEN BEWEGT

Falk Foundation – Wissenschaftlicher Dialog für therapeutischen Fortschritt

Gemeinsam mehr wissen. Gemeinsam mehr bewegen.

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

FGR323 1-5/2023 HOF