FALK GASTRO REVIEW JOURNAL

www.falkfoundation.org

DE

ÖSOPHAGUS BIS DÜNNDARM
Seite 3–12

DICKDARM BIS REKTUM
Seite 13–25

PANKREAS
Seite 31–38

LEBER UND GALLENWEGE
Seite 39–53

TRANSLATIONAL SCIENCE CORNER
Seite 54–58

Zertifizierte Fortbildung
OBERE GASTRO-INTESTINALE BLUTUNG (INKL. VARIZENBLUTUNG)
Seite 59–72

03 2029

Inhalt

	Editorial	2
	ÖSOPHAGUS BIS DÜNNDARM	3 – 12
	DICKDARM BIS REKTUM	13 – 25
	Falk Literatur aktuell	25
	Titisee, 21.–25. Februar 2026 **XXI. Gastroenterologie-Seminarwoche Titisee 2026** Vom Magen bis zum Darm: aktuelle Evidenz zur Diagnostik und Therapie hepatogastrointestinaler Erkrankungen	26 – 30
	PANKREAS	31 – 38
	LEBER UND GALLENWEGE	39 – 53
	TRANSLATIONAL SCIENCE CORNER	54 – 58
	Falk Gastro Education **Obere gastrointestinale Blutung (inkl. Varizenblutung)**	59 – 72
	Kongresse 2026	73

Editorial

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

wir heißen Sie herzlich zu dieser Ausgabe des FGR willkommen. Auch diesmal haben wir eine Reihe wichtiger Arbeiten als „Editors' Choice" hervorgehoben oder durch fundierte Expertenkommentare kritisch beleuchtet. Wir wünschen Ihnen eine anregende und hoffentlich für Ihren klinischen Alltag nützliche Lektüre! Gerne möchten wir Sie außerdem darauf hinweisen, dass die Inhalte des FGR auch über die vielseitige Falk4ME-App der Falk Foundation abrufbar sind, die kürzlich in Deutschland eingeführt wurde und künftig auch in weiteren Ländern verfügbar sein wird (https://falkfoundation.org/de/falk4me/).

In dieser Ausgabe wollen wir Ihre Aufmerksamkeit besonders auf ausgewählte Arbeiten zum Pankreaskarzinom lenken. Pankreaskarzinome werden immer noch (zu) spät diagnostiziert, und trotz kurativ intendierten Operationen ist das 5-Jahres-Überleben aufgrund unzureichend wirksamer Chemotherapie deutlich eingeschränkt. Vor diesem Hintergrund kommt der frühen Diagnosestellung eine wesentliche Bedeutung zu. Ein Alarmzeichen ist ein neu diagnostizierter Diabetes mellitus. In einer prospektiven Kohortenstudie entwickelten 0,6% der Patient*innen mit neu diagnostiziertem Diabetes nach einer mittleren Latenz von 8 Monaten ein Pankreaskarzinom (Chari et al., S. 35). Andererseits führt eine konsequente Blutzuckereinstellung bei schon länger bestehendem Diabetes mellitus langfristig zu einer deutlichen Reduktion des Risikos für die Entstehung von Pankreaskarzinomen (Tan et al., S. 37). Bei Risikopopulationen könnten ferner serumbasierte Proteinsignaturen zur Diagnose früher Stadien duktaler Pankreaskarzinome beitragen (Lucas et al., S. 35). Aber auch durch eine verbesserte radiologische Bildgebung lassen sich möglicherweise frühe Tumorstadien künftig besser erkennen: In einer vergleichenden Studie schnitt eine KI-basierte Bildauswertung von Standard-Computertomografien des Abdomens im Hinblick auf die Erkennung früher Tumorstadien besser ab als die teilnehmenden Radiolog*innen (Alves et al., S. 37).

Auch in der onkologischen Therapie gibt es neue Entwicklungen: In der italienischen CASSANDRA-Studie konnte gezeigt werden, dass im neoadjuvanten Setting im Vergleich zu einer Therapie mit mFOLFIRINOX durch eine Behandlung nach dem PAXG-Protokoll (Capecitabine, Cisplatin, nab-Paclitaxel und Gemcitabin) das mediane „ereignisfreie" Überleben von 10,2 auf 16 Monate verlängert werden konnte (Reni et al., S. 36). Die Zukunft wird uns hoffentlich aber noch bessere Therapiemöglichkeiten des Pankreaskarzinoms eröffnen. Sehr vielversprechende grundlagenwissenschaftliche Ergebnisse im Mausmodell wecken zwar die Hoffnung auf neue gezielte und hochwirksame Therapieoptionen – der Weg dieser Ansätze „from bench to bedside" dürfte aber noch lang sein (Liaki et al., S. 55). Es bleibt also auf jeden Fall spannend!

Mit besten Grüßen

Ihre

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

ÖSOPHAGUS BIS DÜNNDARM

EoE

Clin Gastroenterol Hepatol. 2026;24(2):375-384.e3

Distribution of esophageal eosinophilia as a predictor of proton pump inhibitor response in eosinophilic esophagitis

Hartnett DA, Muftah M, Leung R, Hiramoto B, Flanagan R, Cai JX, Lo WK, Chan WW

Verteilung der Eosinophilen im Ösophagus als Prädiktor für das Ansprechen auf Protonenpumpeninhibitoren bei eosinophiler Ösophagitis

Hintergrund und Ziele: Die Auswirkungen des Verteilungsmusters der eosinophilen Granulozyten im Ösophagus auf die Behandlungsergebnisse bei eosinophiler Ösophagitis (EoE) sind unklar. In dieser Studie sollte untersucht werden, ob die Verteilung der Eosinophilen bei der Index-Endoskopie eine Vorhersage über das Ansprechen auf Protonenpumpeninhibitoren (PPI) bei EoE ermöglicht.
Methoden: Es handelte sich um eine Kohortenstudie mit neu diagnostizierten erwachsenen Patient*innen mit EoE aus 3 Krankenhäusern. Alle eingeschlossenen Patient*innen erhielten einen Therapieversuch mit PPI über ≥ 8 Wochen und unterzogen sich erneuten Biopsien, um ihr Ansprechen zu beurteilen. In den Primäranalysen wurde das Ansprechen auf PPI bei isolierter Eosinophilie im distalen Ösophagus (≥ 15 Eosinophile/hochauflösendes Gesichtsfeld [high power field, HPF] in distalen, aber nicht in proximalen Biopsien) mit jenem bei proximaler/diffuser Eosinophilie (≥ 15 Eosinophile/HPF in proximalen ± distalen Biopsien) verglichen. Mittels Sekundäranalysen wurden die Patient*innen nach den Verteilungsmustern distal-prädominant (distale > proximale Eosinophile um ≥ 10/HPF), proximal-prädominant (proximale > distale Eosinophile um ≥ 10/HPF) oder gleichmäßig verteilt gruppiert. Zum Ausgleich möglicher Confounder wurden multivariate logistische Regressionsanalysen durchgeführt.
Ergebnisse: Insgesamt erfüllten 266 Patient*innen (50,8% männlich; 89,1% weiß) die Einschlusskriterien, darunter 66 mit isolierter distaler und 200 mit proximaler/diffuser Eosinophilie. Patient*innen mit isolierter distaler Eosinophilie sprachen stärker auf PPI an (histologische Remission [< 15 Eosinophile/HPF nach PPI]: 63,6% vs. 44,5%; p = 0,01; tiefe Remission [< 6 Eosinophile/HPF]: 54.5% vs. 31,0%; p = 0,001; Symptomverbesserung: 92,4% vs. 81,0%; p = 0,03). In den multivariaten Analysen blieb die isolierte distale Eosinophilie unabhängig mit dem histologischen Ansprechen (angepasste Odds-Ratio [aOR] = 2,04; 95% Konfidenzintervall [CI]: 1,10–3,77; p = 0,02), der tiefen Remission (aOR = 2,46; 95% CI: 1,33–4,54; p = 0,02) und der Symptomverbesserung (aOR = 4,1; 95% CI: 1,4–12,01; p = 0,01) assoziiert. In Sekundäranalysen erwies sich eine proximal-prädominante Eosinophilie als unabhängiger Prädiktor für ein histologisches Nichtansprechen auf PPI gegenüber einer Eosinophilie mit distal-prädominantem (aOR = 0,52; 95% CI: 0,28–0,99; p = 0,04) sowie einem nicht-proximalen (aOR = 0,54; 95% CI: 0,3–0,97; p = 0,04) Verteilungsmuster.

Schlussfolgerungen: Eine isolierte Eosinophilie im distalen Ösophagus bei der Index-Endoskopie war prädiktiv für das Ansprechen von Patient*innen mit eosinophiler Ösophagitis auf PPI, während ein proximal-prädominantes Verteilungsmuster der Eosinophilen auf ein Nichtansprechen schließen ließ. Die Verteilungsmuster der eosinophilen Granulozyten im Ösophagus könnten verschiedene Krankheitsphänotypen widerspiegeln und das therapeutische Vorgehen unterstützen.

W.W. Chan, Division of Gastroenterology, Hepatology and Endoscopy, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, USA, e-mail: wwchan@bwh.harvard.edu

DOI: 10.1016/j.cgh.2025.06.032 ■

Zöliakie, Glutenunverträglichkeit und Nahrungsmittelallergie

EDITORS' CHOICE ★

Weltweite Prävalenz der Nicht-Zöliakie-Weizensensitivität: Die Ergebnisse dieser Metaanalyse belegen, dass ca. 10% der Bevölkerung weltweit angeben, an einer Weizensensitivität zu leiden, wobei Frauen überwiegen und ein signifikanter Zusammenhang mit psychischen Problemen und dem Vorliegen eines Reizdarmsyndroms besteht. ■

Gut. 2026;75(3):502-510

Global prevalence of self-reported non-coeliac gluten and wheat sensitivity: A systematic review and meta-analysis

Shiha MG, Manza F, Figueroa-Salcido OG, Ontiveros N, Caio G, Jansson-Knodell CL, Rubio-Tapia A, Aziz I, Sanders DS

Weltweite Prävalenz der selbstberichteten Nicht-Zöliakie-Gluten-/Weizensensitivität: eine systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse

Hintergrund: Die Nicht-Zöliakie-Gluten-/Weizensensitivität (non-coeliac gluten/wheat sensitivity, NCGWS) ist gekennzeichnet durch gastrointestinale und extraintestinale Symptome, die mit dem Verzehr von Gluten oder Weizen bei Personen ohne Zöliakie oder Weizenallergie assoziiert sind.
Zielsetzung: Mittels einer systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse sollten die weltweite Belastung

und die klinischen Merkmale der selbstberichteten NCGWS geschätzt werden.
Studiendesign: Es wurde nach Studien gesucht, in denen die Prävalenz der selbstberichteten NCGWS in der Allgemeinbevölkerung untersucht wurde. Die gepoolten Prävalenzschätzungen und Odds-Ratios (ORs) sowie die zugehörigen 95% Konfidenzintervalle (CIs) wurden mithilfe einer Metaanalyse mit zufälligen Effekten berechnet.
Ergebnisse: In die Analyse wurden 25 Studien mit 49.476 Teilnehmer*innen aus 16 Ländern einbezogen. Die gepoolte Prävalenz der selbstberichteten NCGWS betrug 10,3% (95% CI: 7,0–14,0%), mit deutlichen Unterschieden zwischen den Ländern. Von den Personen, die über eine NCGWS berichteten, hielten 40% (95% CI: 25,2–55,0%) eine glutenfreie Ernährung ein. Die häufigsten Symptome waren Blähungen (71,0%; 95% CI: 62,8–79,1%), abdominale Beschwerden (46,0%; 95% CI: 39,0–52,7%), Bauchschmerzen (36,0%; 95% CI: 28,6–43,2%) und Fatigue (32,1%; 95% CI: 25,3–39,0%). Eine selbstberichtete NCGWS war bei Frauen signifikant häufiger als bei Männern (OR = 2,29; 95% CI: 1,80–2,90; p < 0,001). Personen mit selbstberichteter NCGWS berichteten signifikant häufiger über Angst (OR = 2,95; 95% CI: 1,56–5,57; p < 0,001), Depressionen (OR = 2,42; 95% CI: 1,80–3,24; p < 0,001) und Reizdarmsyndrom (OR = 4,78; 95% CI: 3,48–6,57; p < 0,001) als die Kontrollen.

Schlussfolgerung: Etwa einer von 10 Menschen weltweit gibt selbst an, an einer Nicht-Zöliakie-Gluten-/Weizensensitivität (non-coeliac gluten/wheat sensitivity, NCGWS) zu leiden, wobei der Anteil der Frauen überwiegt und ein signifikanter Zusammenhang mit psychischer Belastung und dem Reizdarmsyndrom besteht. Unsere Ergebnisse legen nahe, NCGWS nach Ausschluss organischer Ursachen in das Spektrum der Störungen der Darm-Hirn-Interaktion einzuordnen.

M.G. Shiha, Division of Clinical Medicine, School of Medicine and Population Health, The University of Sheffield, Sheffield, UK, e-mail: mohamed.shiha1@nhs.net

DOI: 10.1136/gutjnl-2025-336304

Barrett-Ösophagus, Ösophagus und Magenkarzinom

Clin Gastroenterol Hepatol. 2026;24(3):667-677

Neoplasia detection rate and risk of post-endoscopy esophageal adenocarcinoma and neoplasia in a population-based cohort study

Wani S, Santoni G, Holmberg D, Kauppila JH, Farkkila M, Shaheen NJ, Lagergren J

Detektionsrate von Neoplasien und Risiko für Ösophagus-Adenokarzinome und Neoplasien nach einer Endoskopie in einer populationsbasierten Kohortenstudie

Hintergrund und Ziele: Post-Endoskopie-Ösophagus-Adenokarzinome (post-endoscopy esophageal adenocarcinoma, PEEC) und Post-Endoskopie-Ösophagus-Neoplasien (post-endoscopy esophageal neoplasia, PEEN) erschweren die Früherkennung einer Krebserkrankung beim Barrett-Ösophagus (Barrett's esophagus, BE). Ziel dieser Studie war die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der Neoplasie-Detektionsrate (NDR) in der jeweiligen Einrichtung und dem Risiko für PEEC/PEEN bei Patient*innen mit neu diagnostiziertem BE.
Methoden: An dieser populationsbasierten Kohortenstudie nahmen im Zeitraum von 2006–2020 insgesamt 15.178 BE-Patient*innen aus Finnland und Schweden teil. PEEC und PEEN wurden als Ösophagus-Adenokarzinom (esophageal adenocarcinoma, EAC) bzw. hochgradige Dysplasie (HGD)/EAC definiert, welche(s) 30 bis 365 Tage nach der Diagnose des BE diagnostiziert wurde. Die Definition der Karzinom-Detektionsrate (cancer detection rate, CDR) bezog sich auf ein EAC allein und die NDR als HGD/EAC, die innerhalb von 0–29 Tagen diagnostiziert wurden. Beide Raten wurden als gleitender Durchschnitt über 2 Jahre berechnet. Inzidente HGD/EAC wurden > 365 Tage nach dem Befund des BE diagnostiziert. Die Patient*innen wurden bis zum Auftreten von HGD/EAC, bis zum Tod oder bis zum Ende des Studienzeitraums nachbeobachtet. Die Inzidenz- und die Mortalitätsrate pro 100.000 Personenjahre wurden mit einem 95% Konfidenzintervall (CI) berechnet. Die Zusammenhänge zwischen CDR/NDR und PEEC/PEEN wurden anhand eines Poisson-Modells mit einem quadratischen Term für log(F-NDR) untersucht.
Ergebnisse: Von den 198 Patient*innen, bei denen sich während der Nachbeobachtungszeit ein EAC entwickelte, wurde bei 36 (18%) die Diagnose innerhalb von 30 Tagen nach der Endoskopie gestellt, bei 44 (22,2%) handelte es sich um ein PEEC und bei 118 (59,6%) um ein inzidentes EAC. Die Inzidenzraten pro 100.000 Personenjahre für PEEC und ein inzidentes EAC betrugen 341 (95% CI: 254–458) bzw. 193 (95% CI: 161–231). Die mittlere CDR lag bei 0,23, die mittlere NDR bei 0,39. Die Gesamtmortalität bzw. die EAC-spezifische Mortalität pro 100.000 Personenjahre wiesen Raten von 3782 (95% CI: 3645–3924) bzw. 121 (95% CI: 98–149) auf. Die auf der CDR basierenden angepassten Hazard-Ratios für PEEC und PEEN betrugen 0,18 (95% CI: 0,06–0,56) bzw. 0,08 (95% CI: 0,02–0,36).

Schlussfolgerungen: Diese Studie lieferte populationsbasierte Schätzungen der Karzinom-Detektionsrate (carcinoma detection rate, CDR) und der Neoplasie-Detektionsrate (NDR) und beleuchtete die Zusammenhänge zwischen CDR/NDR und Post-Endoskopie-Ösophagus-Adenokarzinomen (post-endoscopy esophageal adenocarcinoma, PEEC)/Post-Endoskopie-Ösophagus-Neoplasien (post-endoscopy esophageal neoplasia, PEEN). In zukünftigen Studien bleibt zu klären, ob eine Verbesserung der CDR/NDR die Inzidenz von PEEC/PEEN verringert.

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

DOI: 10.1016/j.cgh.2025.07.020

Achalasie und Motilitätsstörungen

EDITORS' CHOICE ★

Erste genomweite Assoziationsstudie (GWAS) zur idiopathischen Achalasie (IA): Die Ergebnisse dieser großen GWAS belegen eine Immunpathogenese der IA und unterstützen die Rolle kleiner Nukleotid-Polymorphismen, von Zelltypen wie CD4-Gedächtnis-T-Zellen im Plexus myentericus sowie neuer Krankheitsmechanismen bei der Ätiopathogenese der IA. ■

Gut. 2026;75(3):476-485

First genome-wide association study reveals immune-mediated aetiopathology in idiopathic achalasia

Grover S, Gockel I, Latiano A, Mokrowiecka A, Dasmeh P, Wouters MM, Vackova Z, Haas SL, Triantafyllou T, Kreuser N, Trautmann J, Niebisch S, Hess T, Thieme R, Bigge J, Louis H, Quertinmont E, Meirhaeghe A, Muntaner M, Amouyel P, Gourcerol G, Bruley des Varannes S, Mion F, Vieth M, Scarmeas N, Palmieri O, Tavano F, De Giorgio R, Galimberti D, Arighi A, Arosio B, Bruno M, Wasielica-Berger J, Gawron-Kiszka M, Janiak M, Siepsiak M, Adrych K, Marek T, Dabrowski A, Majewski M, Gietka P, Gonciarz M, Pérez de la Serna J, Zacarías Martínez L, Giedraitis V, Kilander L, Fratiglioni L, Real LM, Spicak J, Tack J, Heilmann-Heimbach S, Nöthen M, Ingelsson M, Graff C, Ruiz A, Lambert JC, Ramirez A, Eckardt AJ, Müller M, Knapp M, Wissinowski TT, Keller J, Bruns CJ, Gerges C, Neuhaus H, Rösch T, Siegmund B, Schumacher B, Venerito M, Ruiz de León A, Rosati R, Annese V, Fumagalli U, Laghi L, Urcelay E, Vavasseur F, Roman S, Zhou P, Li Q, Liu Z, von Rahden BHA, Theodorou D, Malecka-Wojciesko E, Maj C, Vigo AG, Martinek J, Boeckxstaens G, Schumacher J

Erste genomweite Assoziationsstudie belegt die immunvermittelte Ätiopathogenese der idiopathischen Achalasie

Hintergrund: Die idiopathische Achalasie (IA) ist durch eine Degeneration von Neuronen im Plexus myentericus gekennzeichnet, wodurch die Ösophagusfunktion irreversibel beeinträchtigt wird. Zwar wurden immunvermittelte Mechanismen postuliert, jedoch gibt es weiterhin nur wenige gesicherte Erkenntnisse über die Ätiopathogenese der IA.
Zielsetzung: Diese Studie sollte die genetische Architektur des IA-Risikos offenlegen.
Studiendesign: Es wurde die erste genomweite Assoziationsstudie (GWAS) zu 4602 europäischen Patient*innen mit IA und 10.766 ethnisch gematchten Kontrollen durchgeführt.
Ergebnisse: Ein Einzelnukleotid-Polymorphismus (single nucleotide polymorphism, SNP) in HLA-DQB1, welcher zur Insertion von 8 Aminosäuren auf Proteinniveau führt, verlieh das höchste IA-Risiko (PQGPPPAG: $p = 3{,}27 \times 10^{-68}$; Odds-Ratio = 2,45). Bedingte Analysen innerhalb des HLA-Lokus ergaben eine komplexe genetische Risikoarchitektur. Drei weitere Aminosäuren-Positionen zeigten eine unabhängige Assoziation mit der IA (Omnibus-$p < 5 \times 10^{-8}$). Diese betreffen die Positionen 41 und 130 in *HLA-DQα1*, Position 45 in *HLA-DQβ1* und Position 86 in *HLA-DRβ1*. Gemeinsam verdeutlichen diese Ergebnisse die zentrale Bedeutung von HLA-Klasse-II-Genvarianten für die Pathogenese der IA. Außerhalb von HLA zeigten 3 unabhängige Varianten eine Assoziation mit der IA ($p < 5 \times 10^{-8}$). Eine führt zu einer Aminosäuresubstitution mit funktionellen Auswirkungen in *PTPN22*. Eine weitere mit einem Risiko assoziierte Variante führt zur Herabregulierung der Expression von *TNFSF8*, *TNFSF15* und *TNC* in Immunzellen. Der dritte mit einem Risiko assoziierte SNP ist in der Nähe von ZNF365 lokalisiert, allerdings ist der genaue zugrunde liegende zelluläre Mechanismus noch unbekannt. Über Einzelmarker hinausgehende polygene Risikoscores ergaben, dass Patient*innen mit IA auf Grundlage ihres genetischen Risikos stratifiziert werden können. Darüber hinaus zeigt die Ätiopathogenese der IA Gemeinsamkeiten mit der des Morbus Crohn ($r_g = 0{,}335$). Die Integration der GWAS-Daten mit denen von Einzelzell-RNA-Sequenzierungen aus dem Plexus myentericus ergab, dass der T-Gedächtniszell-Typ $FOS^+Tc4^+CD8^+$ eine zentrale Rolle beim Auftreten einer IA spielt ($p = 2{,}50 \times 10^{-19}$)

Schlussfolgerung: Diese genomweite Assoziationsstudie führte zur Identifikation von Einzelnukleotid-Polymorphismen, zellulären Mechanismen und Zelltypen, die an der Ätiopathogenese der idiopathischen Achalasie beteiligt sind.

J. Schumacher, Institute of Human Genetics, University of Marburg, Marburg, Germany, e-mail: johannes.schumacher@uni-marburg.de

DOI: 10.1136/gutjnl-2024-334498 ■

Endoskopie des oberen Gastrointestinaltrakts

Clin Gastroenterol Hepatol. 2026;24(1):113-120.e4

Nasal continuous positive airway pressure to reduce hypoxia in patients with obesity undergoing sedated upper gastrointestinal endoscopy: A prospective randomized trial

Hünerbein K, Sprenger C, Zöllner C, de Heer J, von Wulffen M, Zimmermann K, Rösch T, Issleib M

Nasaler kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck zur Verringerung der Hypoxie bei Adipositas-Patient*innen, die sich einer Ösophagogastroduodenoskopie unter Sedierung unterziehen: eine prospektive randomisierte Studie

Hintergrund und Ziele: Bei Patient*innen mit Adipositas besteht während einer Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) ein hohes Hypoxie-Risiko; es gibt hierzu jedoch keine standardisierten Leitlinien. In dieser Studie wurde die Wirksamkeit des nasalen kontinuierlichen positiven Atemwegsdrucks (nasal continuous positive airway pressure, nCPAP) zur Verringerung einer Hypoxie während des Verfahrens untersucht.
Methoden: Es wurde eine prospektive, randomisierte, kontrollierte Studie bei Patient*innen mit Adipositas

(Body-Mass-Index ≥ 30 kg/m²) durchgeführt, bei denen eine elektive ÖGD unter Propofol-Sedierung geplant war. Die Patient*innen wurden randomisiert einer Standard-Sauerstoffzufuhr (Nasensonde) oder einer nCPAP-Beatmung während des Verfahrens zugewiesen. Primärer Endpunkt war die Inzidenz einer Sauerstoffentsättigung (SpO_2 < 90%) während der Endoskopie. Sekundäre Endpunkte waren unter anderem die Erfordernis von Atemwegsinterventionen, der Erfolg des Verfahrens, die Verträglichkeit für die Patient*innen sowie unerwünschte Ereignisse.
Ergebnisse: Bei den 158 eingeschlossenen Patient*innen gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Ausgangscharakteristika der Gruppen (Verhältnis Männer zu Frauen: 71:87; Durchschnittsalter: 51 Jahre; mittlerer Body-Mass-Index: 42,7 kg/m²). Die Inzidenz der Entsättigung war in der Gruppe mit nCPAP-Beatmung signifikant niedriger (7,6%; 95% Konfidenzintervall [CI]: 1,7–13,5%) als in der Gruppe mit Nasensonde (25,3%; 95% CI: 15,7–34,9%; p = 0,005). Patient*innen in der nCPAP-Gruppe konnten höhere Werte für die niedrigste Sauerstoffsättigung (97,1% ± 2,0%) aufrechterhalten als diejenigen in der Gruppe mit Nasensonde (95,9% ± 2,7%; p = 0,007). Mittels eines multivariaten logistischen Regressionsmodells wurde das Alter (1,06; 95% CI: 1,01–1,11) als unabhängiger Risikofaktor für Entsättigung identifiziert, mit einer Odds-Ratio von 5,4 (95% CI: 2,0–16,8) für Entsättigungsereignisse in der Gruppe mit Nasensonde im Vergleich zur Gruppe mit nCPAP.

Schlussfolgerungen: Eine nasale CPAP-Beatmung reduziert signifikant das Hypoxie-Risiko und stabilisiert die Sauerstoffsättigung bei Patient*innen mit Adipositas, die sich einer Ösophagogastroduodenoskopie unter Sedierung unterziehen. Dies spricht für ihre routinemäßige Anwendung bei diesen Hochrisiko-Patient*innen. Eine breitere klinische Anwendung sollte in weiteren Studien untersucht werden.

K. Hünerbein, Department of Anesthesiology, Center of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, University Hospital Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany,
e-mail: karlo.huenerbein@gmx.de

DOI: 10.1016/j.cgh.2025.06.015

Aliment Pharmacol Ther. 2026;63(1):57-69

Clinical trial: Simplified bowel preparation for small bowel capsule endoscopy in Crohn's disease

Rouveyre R, Coudol S, Collins M, de Maissin A, Flamant M, Trang C, Freyssinet M, Bouguen G, Dib N, Bourreille A, Le Berre C

Klinische Studie: vereinfachte Darmvorbereitung für die Dünndarm-Kapselendoskopie beim Morbus Crohn

Hintergrund: Die Dünndarm-Kapselendoskopie (DDKE) ist ein wichtiges Instrument bei Patient*innen mit Morbus Crohn. Die optimale Darmvorbereitung wird dabei weiterhin kontrovers diskutiert.
Ziele: Vergleich der Wirksamkeit einer vereinfachten Darmvorbereitung (klare, flüssige Nahrung mit 500 ml Wasser vor und 1 l nach Kapseleinnahme) mit einer Polyethylenglykol(PEG)-basierten Vorbereitung (24 h ballaststofffreie Nahrung mit 2 l PEG) bei Patient*innen mit gesichertem M. Crohn.
Methoden: In dieser randomisierten, kontrollierten, einfach verblindeten, multizentrischen Überlegenheitsstudie wurden die Patient*innen im Verhältnis 1:1 entweder einer vereinfachten oder einer PEG-basierten Darmvorbereitung zugewiesen. Die Gruppen wurden hinsichtlich der Sauberkeit des Darms (quantifiziert anhand des KODA-Scores und qualitativ bewertet), der Akzeptanz durch die Patient*innen, der diagnostischen Ausbeute, der Rate abgeschlossener Kapseluntersuchungen sowie der Dünndarm-Transitzeit miteinander verglichen.
Ergebnisse: Bei den 142 DDKE war kein Unterschied in der Sauberkeit des Darms erkennbar. Die Akzeptanz der Patient*innen für die Vorbereitung und die Durchführung der DDKE war bei der vereinfachten Vorbereitung signifikant höher. Die diagnostische Ausbeute war vergleichbar, ebenso die Rate abgeschlossener Kapseluntersuchungen sowie die Dünndarm-Transitzeit. Die Fläche unter der Grenzwertoptimierungskurve des KODA-Scores betrug 0,87 (95% Konfidenzintervall: 0,84–0,90). Bei einem Schwellenwert von 2,25 konnten anhand des Scores Aufnahmen mit „guter" und „mäßiger oder schlechter" Sauberkeit mit einer Genauigkeit von 80%, einer Sensitivität von 76% und einer Spezifität von 84% unterschieden werden.

Schlussfolgerungen: Eine vereinfachte Darmvorbereitung mittels klarer, flüssiger Nahrung und Wasser ist eine praktikable Alternative zu einer PEG-basierten Lösung vor einer Dünndarm-Kapselendoskopie bei Patient*innen mit Morbus Crohn. Sie erzielt eine gleichwertige Dünndarm-Sauberkeit und vergleichbare diagnostische Ergebnisse bei zugleich besserer Akzeptanz.

C. Le Berre, Institut des Maladies de L'appareil Digestif (IMAD), Hépato-Gastro-Entérologie et Assistance Nutritionnelle, Inserm CIC 1413, Nantes Université, CHU Nantes, Nantes, France,
e-mail: catherine.leberre@chu-nantes.fr

DOI: 10.1111/apt.70417

Ernährung und Adipositas

BMJ. 2026;392:e084917

Intake of food additive preservatives and incidence of cancer: Results from the NutriNet-Santé prospective cohort

Hasenböhler A, Javaux G, Payen de la Garanderie M, Szabo de Edelenyi F, Yvroud-Hoyos P, Agaësse C, De Sa A, Huybrechts I, Pierre F, Audebert M, Coumoul X, Julia C, Kesse-Guyot E, Allès B, Deschamps V, Hercberg S, Chassaing B, Srour B, Deschasaux-Tanguy M, Touvier M

Aufnahme von Konservierungsstoffen in Lebensmitteln und die Inzidenz von Krebserkrankungen: Ergebnisse der prospektiven NutriNet-Santé-Kohortenstudie

Zielsetzung: Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der Aufnahme von Konservierungsstoffen in Lebensmitteln und der Inzidenz von Krebserkrankungen in einer groß angelegten prospektiven Kohortenstudie.
Studiendesign: Prospektive Kohortenstudie.

Studiensetting: Kohorte der französischen NutriNet-Santé-Studie, 2009–2023.
Teilnehmer*innen: 105.260 Teilnehmende (≥ 15 Jahre) ohne bestehende Krebserkrankung, die zu Beginn der Studie mindestens 2 Ernährungsprotokolle über 24 Stunden ausgefüllt hatten.
Wichtigste Endpunkte: Die kumulative, zeitabhängige Aufnahme von Konservierungsstoffen, auch über industriell hergestellte Lebensmittel, wurde mithilfe wiederholter 24-Stunden-Ernährungsprotokolle ermittelt und anhand mehrerer Inhaltsstoff-Datenbanken sowie Ad-hoc-Laboruntersuchungen an Lebensmitteln für die am häufigsten konsumierten Zusammensetzungen aus Zusatzstoff und Lebensmittel ausgewertet. Die Zusammenhänge zwischen der Aufnahme von 3 Kategorien von Konservierungsstoffen (definiert als geschlechtsspezifische Drittel, wenn der Konservierungsstoff von mindestens einem Drittel der Teilnehmenden konsumiert wurde; andernfalls gruppiert in Personen, die den Stoff nicht, in kleineren oder in größeren Mengen konsumierten, getrennt durch den geschlechtsspezifischen Median) und der Inzidenz von Krebserkrankungen wurden anhand der multivariaten Cox-Proportional-Hazards-Regression, adjustiert für mögliche Störfaktoren, charakterisiert.
Ergebnisse: Das Durchschnittsalter der Teilnehmenden betrug 42,0 Jahre (Standardabweichung [SD]: 14,5 Jahre), und 78,7% waren Frauen. Bei 4226 Teilnehmenden wurde eine Krebserkrankung neu diagnostiziert (mittlere Nachbeobachtungszeit: 7,57 Jahre [SD: 4,56], darunter 1208 Fälle von Brustkrebs, 508 Fälle von Prostatakrebs, 352 Fälle von Darmkrebs und 2158 Fälle anderer Krebserkrankungen). Eine höhere Aufnahme mehrerer Konservierungsstoffe war auch mit einer höheren Inzidenz von Krebserkrankungen verbunden: Assoziation von Nicht-Antioxidantien insgesamt mit der Gesamt-Krebsrate (Hazard-Ratio für höhere Aufnahme vs. Personen, die keine oder weniger konsumierten: 1,16 [95% Konfidenzintervall {CI}: 1,07–1,26]; absolutes Krebsrisiko mit 60 Jahren: 13,3% bzw. 12,1%) und Brustkrebs (1,22 [1,05–1,41]; 5,7% bzw. 4,8%); bei Sorbaten insgesamt, insbesondere Kaliumsorbat: Gesamt-Krebsrate (1,14 [1,04–1,24]; 13,4% bzw. 11,8%) und Brustkrebs (1,26 [1,07–1,49]; 5,7% bzw. 4,6%); bei Gesamtsulfit: Gesamt-Krebsrate (1,12 [1,02–1,24]; 13,4% bzw. 11,9%); bei Kaliummetabisulfit: Gesamt-Krebsrate (1,11 [1,03–1,20]; 13,5% bzw. 12,0%) und Brustkrebs (1,20 [1,04–1,38]; 5,7% bzw. 4,9%); bei Natriumnitrit: Prostatakrebs (1,32 [1,02–1,70]; 4,2% bzw. 3,4%); bei Kaliumnitrat: Gesamt-Krebsrate (1,13 [1,05–1,23]; 14,0% bzw. 12,0%) und Brustkrebs (1,22 [1,05–1,41]; 5,9% bzw. 4,8%); bei Acetaten insgesamt: Gesamt-Krebsrate (1,15 [1,06–1,25]; 14,3% bzw. 12,2%) und Brustkrebs (1,25 [1,07–1,45]; 6,1% bzw. 4,9%); bei Essigsäure: Gesamt-Krebsrate (1,12 [1,01–1,25]; 14,4% bzw. 12,4%) sowie bei Natriumisoascorbat: Gesamt-Krebsrate (1,12 [1,04–1,22]; 13,5% bzw. 11,9%) und Brustkrebs (1,21 [1,04–1,41]; 5,7% bzw. 4,8%). Bei 11 der 17 einzeln untersuchten Konservierungsstoffe wurde kein Zusammenhang mit der Inzidenz von Krebserkrankungen festgestellt.

Schlussfolgerung: In dieser groß angelegten prospektiven Kohortenstudie wurden mehrere positive Zusammenhänge zwischen der Aufnahme von in industriell hergestellten Lebensmitteln weit verbreiteten Konservierungsstoffen und einer höheren Inzidenz von Krebserkrankungen (insgesamt, Brustkrebs und Prostatakrebs) festgestellt. Um Einblicke in die zugrunde liegenden Mechanismen zu gewinnen, bedarf es epidemiologischer Untersuchungen auf der Grundlage von Biomarkern für gesundheitliche Auswirkungen sowie experimenteller Forschung. Sollten sich diese neuen Erkenntnisse bestätigen, müssten die Vorschriften für die Verwendung dieser Zusatzstoffe in der Lebensmittelindustrie für einen besseren Verbraucherschutz neu bewertet werden. In der Zwischenzeit stützen die Ergebnisse dieser Studie die Empfehlung an die Verbraucher*innen, bevorzugt frisch zubereitete, minimal verarbeitete Lebensmittel zu konsumieren.

M. Touvier, Université Sorbonne Paris Nord and Universite Paris Cité, INSERM, INRAE, CNAM, Centre for Research in Epidemiology and StatisticS (CRESS), Nutritional Epidemiology Research Team (EREN), Bobigny, France, e-mail: m.touvier@eren.smbh.univ-paris13.fr

DOI: 10.1136/bmj-2025-084917 ■

EDITORS' CHOICE ★

Der Amylin-Rezeptoragonist Eloralintid – ein neuer Ansatz zur medikamentösen Therapie der Adipositas: In dieser placebokontrollierten Phase-II-Studie an Patient*innen mit Adipositas führte eine einmal wöchentlich subkutan verabreichte Therapie mit Eloralintid über einen Zeitraum von 48 Wochen zu einem Gewichtsverlust von bis zu ca. 20%. ■

Lancet. 2025;406(10520):2631-2643

Eloralintide, a selective amylin receptor agonist for the treatment of obesity: A 48-week phase 2, multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial

Billings LK, Hsia S, Bays H, Tidemann-Miller B, O'Hagan J, Tham LS, Butler A, Kazda C, Mather KJ, Coskun T

Eloralintid, ein selektiver Amylin-Rezeptoragonist zur Behandlung der Adipositas: eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Phase-II-Studie über 48 Wochen

Hintergrund: Amylin-basierte Arzneimittel sind eine neue, vielversprechende Therapieoption bei Adipositas. Eloralintid ist ein neuartiger, selektiver Amylin-Rezeptoragonist, der derzeit zur Gewichtsregulierung entwickelt wird. Diese doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Phase-II-Studie wurde durchgeführt, um die Wirksamkeit und Sicherheit verschiedener Dosen und Dosis-Eskalationsschemata von einmal wöchentlich verabreichtem Eloralintid im Vergleich zu Placebo bei adipösen oder übergewichtigen Erwachsenen mit mindestens einer gewichtsbedingten Komorbidität zu untersuchen.
Methoden: In die Studie wurden 263 Patient*innen aus 46 Forschungszentren in den USA eingeschlossen. Personen im Alter von 18–75 Jahren mit einem BMI ab 30 kg/m^2 oder einem BMI ab 27 kg/m^2 mit mindestens einer gewichtsbedingten Komorbidität, aber ohne Typ-2-Diabetes, wurden randomisiert (im Verhältnis 2:1:1:1:2:1:2) einer 48-wöchigen Behandlung mit einmal wöchentlichen subkutanen Injektionen von Placebo oder Eloralintid in einer Dosis von 1 mg, 3 mg, 6 mg bzw. 9 mg oder in steigenden Dosen von 6–9 mg bzw.

3–9 mg zugewiesen. Primärer Endpunkt war die prozentuale Veränderung des Körpergewichts nach 48 Behandlungswochen gegenüber dem Ausgangswert. Die Wirksamkeitsanalysen umfassten alle randomisierten Teilnehmer*innen, und die Sicherheitsanalysen umfassten alle randomisierten Teilnehmer*innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Diese Studie wurde am 14. August 2025 abgeschlossen.
Erkenntnisse: Zwischen dem 5. Februar 2024 und dem 14. August 2025 wurden 263 Teilnehmer*innen (Durchschnittsalter: 49,0 Jahre [Standardfehler: 12,6]; mittleres Körpergewicht: 109,1 kg [22,8]; BMI: 39,1 kg/m^2 [6,8]; 204 [78%] weiblich und 205 [78%] weiß) randomisiert einer Behandlung mit Eloralintid (1 mg: n = 28; 3 mg: n = 24; 6 mg: n = 28; 9 mg: n = 54; 6–9 mg: n = 24 bzw. 3–9 mg: n = 52) oder Placebo (n = 53) zugewiesen. Die Wirksamkeitsanalysen wurden auf Basis der 263 randomisierten Teilnehmer*innen durchgeführt. Die mittlere prozentuale Veränderung des Körpergewichts nach 48 Wochen gegenüber dem Ausgangswert (Wirksamkeitsestimand) betrug -9% (1 mg; 95% Konfidenzintervall: -12,6 bis -6,3), -12% (3 mg; -14,9 bis -9,8), -18% (6 mg; -20,7 bis -14,5), -20% (9 mg; -22,7 bis -17,5), -20% (6–9 mg; -22,7 bis -17,0) und -16% (3–9 mg; -18,6 bis -14,1), gegenüber -0,4% (-2,2 bis 1,4) in der Placebo-Gruppe. Unter Eloralintid waren die häufigsten unerwünschten Ereignisse Übelkeit (1 mg: 11%; 3 mg: 13%; 6 mg: 64%; 9 mg: 33%; 6–9 mg: 54%; 3–9 mg: 25%; unter Placebo: 14%) sowie Ermüdung (Fatigue) (1 mg: 0%; 3 mg: 13%; 6 mg: 29%; 9 mg: 43%; 6–9 mg: 46%; 3–9 mg: 21%; unter Placebo: 12%).

Interpretation: Eloralintid bewirkte über einen Zeitraum von 48 Wochen eine klinisch bedeutsame, dosisabhängige Reduktion des Körpergewichts und wurde im Allgemeinen gut vertragen. Dies spricht für den potenziellen Einsatz von Eloralintid zur Behandlung der Adipositas.

L.K. Billings, Endeavor Health (NorthShore Hospitals), Skokie, IL, USA, e-mail: lbillings@northshore.org

DOI: 10.1016/s0140-6736(25)02155-5 ■

BMJ. 2026;392:e085304

Weight regain after cessation of medication for weight management: Systematic review and meta-analysis

West S, Scragg J, Aveyard P, Oke JL, Willis L, Haffner SJP, Knight H, Wang D, Morrow S, Heath L, Jebb SA, Koutoukidis DA

Wiederzunahme des Gewichts nach Absetzen von Arzneimitteln zur Gewichtsregulierung: systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse

Zielsetzung: Quantifizierung und Vergleich der Rate der Gewichtswiederzunahme nach Absetzen von Arzneimitteln zur Gewichtsregulierung (weight management medications, WMMs) bei Erwachsenen mit Übergewicht oder Adipositas.
Studiendesign: Systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse
Studienauswahl: Studienregister und Datenbanken (Medline, Embase, PsycINFO, CINAHL, Cochrane, Web of Science) wurden ab dem Datum ihrer Einführung bis Februar 2025 nach randomisierten kontrollierten Studien (randomised controlled trials, RCTs), nichtrandomisierten Studien und Beobachtungsstudien durchsucht, die WMMs (≥ 8 Wochen) beinhalteten und eine Nachbeobachtungszeit von ≥ 4 Wochen nach Absetzen der Therapie bei Erwachsenen mit Übergewicht oder Adipositas aufwiesen. Vergleichsinterventionen waren jegliche nicht-medikamentösen Maßnahmen zur Gewichtsreduktion oder Placebo.
Datenextraktion und -synthese: Die Übersichtsarbeit wurde gemäß den Leitlinien Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses erstellt. Zwei unabhängige Reviewer*innen screenten die Titel, extrahierten die Daten und bewerteten das Verzerrungsrisiko anhand der Bewertungsinstrumente Cochrane Risk of Bias 2 Tool für RCTs und ROBINS-I Tool für nichtrandomisierte Studien. Die Daten wurden anhand von Gemischte-Effekte-, Metaregressions- und Zeit-bis-Ereignis-Modellen analysiert. Die Gewichtswiederzunahme nach Absetzen von WMMs wurde mit jener nach Beendigung von verhaltensorientierten Programmen zur Gewichtsreduktion (behavioural weight management programmes, BWMPs) verglichen.
Wichtige Endpunkte: Primärer Endpunkt war die Rate der Gewichtswiederzunahme nach Behandlungsende; die damit assoziierten Veränderungen bei kardiometabolischen Markern dienten als sekundärer Endpunkt.
Ergebnisse: Von den 9288 gescreenten Titeln wurden 37 Studien (63 Interventionsarme; 9341 Teilnehmende) eingeschlossen. Die durchschnittliche Behandlungsdauer betrug 39 Wochen (Bereich: 11–176 Wochen), mit einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 32 Wochen (4–104 Wochen). Die durchschnittliche Rate der Gewichtswiederzunahme betrug 0,4 kg/Monat (95% Konfidenzintervall: 0,3–0,5) (gemischtes Modell: 0,3 kg/Monat [0,2–0,4] vs. Kontrolle in RCTs). Projektionen ergaben, dass alle kardiometabolischen Marker innerhalb von 1,4 Jahren nach Absetzen des WMM auf ihren Ausgangswert zurückkehren. Die Gewichtswiederzunahme erfolgte – unabhängig vom ursprünglichen Gewichtsverlust – nach WMM schneller als nach BWMP (um 0,3 kg/Monat [0,22–0,34]). Die Schätzwerte und die Präzision erwiesen sich in Sensitivitätsanalysen als robust.

Schlussfolgerungen: Diese Übersichtsarbeit ergab, dass es nach Absetzen eines Arzneimittels zur Gewichtsregulierung (weight management medication, WMM) zur schnellen Gewichtswiederzunahme und Umkehrung der positiven Auswirkungen auf kardiometabolische Marker kommt. Die Gewichtswiederzunahme erfolgte nach WMM schneller als nach einem verhaltensorientierten Programm zur Gewichtsreduktion. Diese Ergebnisse legen Vorsicht nahe, wenn diese Arzneimittel für kurze Zeit und ohne umfassenderen Ansatz zur Gewichtsregulierung angewendet werden.

S. West, Nuffield Department of Primary Care Health Sciences, University of Oxford, Oxford, UK, e-mail: sam.west@phc.ox.ac.uk

DOI: 10.1136/bmj-2025-085304 ■

Funktionelle Störungen des OGI-Trakts

Gastroenterology. 2026;170(2):365-374

The prevalence and burden of avoidant/restrictive food intake disorder symptoms in adults with disorders of gut-brain interaction: A population-based study

Flack R, Brownlow G, Burton-Murray H, Palsson O, Aziz I

Prävalenz von Symptomen der vermeidenden/restriktiven Essstörung bei Erwachsenen mit Störungen der Darm-Hirn-Interaktion und Belastung durch diese Symptome: eine bevölkerungsbezogene Studie

Hintergrund und Ziele: Bei Menschen mit einer Störung der Darm-Hirn-Interaktion (disorders of gut-brain interaction, DGBI) können Symptome einer vermeidenden/restriktiven Essstörung (avoidant/restrictive food intake disorder, ARFID) auftreten. Die bisherigen Erkenntnisse stammen jedoch ausschließlich aus spezialisierten neurogastroenterologischen Zentren. In dieser Studie wurde der Zusammenhang zwischen einer DGBI und einer ARFID in der erwachsenen Allgemeinbevölkerung untersucht.
Methoden: Im Jahr 2023 wurde eine bevölkerungsbezogene Online-Umfrage mit vordefinierten demografischen Quoten im Vereinigten Königreich und den Vereinigten Staaten durchgeführt. Die Umfrage umfasste den Rom-IV-Diagnostik-Fragebogen für DGBI, das Screening-Instrument Nine-Item ARFID Screen (NIAS) sowie Fragen in Bezug auf demografische Daten, Body-Mass-Index, nicht-gastrointestinale somatische Symptome, Angst und Depression, Lebensqualität und Inanspruchnahme medizinischer Leistungen.
Ergebnisse: Im Rahmen dieser Studie nahmen insgesamt 4002 Erwachsene (medianes Alter: 46 Jahre [Bereich: 18–91 Jahre]; 50% Frauen) an der Umfrage teil, darunter 1704 (42,6%) mit Symptomen, die mit mindestens 1 DGBI vereinbar waren. Die Prävalenz von ARFID-positiven Untersuchungen war bei Teilnehmenden mit DGBI signifikant höher als bei solchen ohne DGBI (34,6% vs. 19,4%; angepasste Odds-Ratio = 1,67; 95% Konfidenzintervall: 1,43–1,94), wobei die Ergebnisse beider Länder vergleichbar waren. Bei den Teilnehmenden mit DGBI waren die häufigsten positiven ARFID-Subskalen-Resultate fehlendes Interesse am Essen (21,5%), sensorisch bedingte Nahrungsvermeidung (18,1%) und Angst vor aversiven Konsequenzen (9,9%). Das Auftreten von ARFID stieg mit der Anzahl der anatomischen DGBI-Regionen an. Es reichte von 19,4% bei Patient*innen ohne DGBI über 27,7% mit DGBI in 1 Region, 39,5% bei DGBI in 2 Regionen und 50,0% bei DGBI in 3 Regionen bis hin zu 61,4% bei DGBI in 4 Regionen ($p < 0,001$). Personen mit DGBI plus ARFID waren im Vergleich zu jenen mit alleiniger DGBI signifikant häufiger untergewichtig (7,9% vs. 1,5%) und zeigten ausgeprägtere nicht-gastrointestinale somatische Symptome sowie psychische Belastung, eine verminderte mentale und körperliche Lebensqualität sowie eine stärkere Inanspruchnahme medizinischer Leistungen.

Schlussfolgerungen: Positive Screenings auf vermeidende/restriktive Essstörungen (avoidant/restrictive food intake disorder, ARFID) sind bei Störungen der Darm-Hirn-Interaktion (disorders of gut-brain interaction, DGBI) häufig und gehen mit einer erhöhten allgemeinen gesundheitlichen Belastung einher. Ein routinemäßiges Screening auf ARFID bei Patient*innen mit DGBI kann als Grundlage für die Erstellung multidisziplinärer Behandlungspläne durch Ärztinnen und Ärzte, Ernährungsberater*innen und Psycholog*innen dienen.

I. Aziz, Academic Unit of Gastroenterology, Sheffield Teaching Hospitals NHS Foundation Trust and University of Sheffield, Sheffield, UK,
e-mail: imran.aziz1@nhs.net

DOI: 10.1053/j.gastro.2025.07.043 ■

J Clin Gastroenterol. 2026;60(2):151-155

The impact of Ramadan fasting on dyspeptic complaints

Zekey FS, Başak F

Auswirkung des Ramadan-Fastens auf dyspeptische Beschwerden

Zielsetzung: Dyspepsie, ein häufiges gastrointestinales Problem, das durch Oberbauchbeschwerden gekennzeichnet ist, kann durch die Ernährungsweise, Arzneimittel und Änderungen des Lebensstils beeinflusst werden. Das Fasten im Ramadan beinhaltet den Verzicht auf Nahrung und Flüssigkeit von der Morgendämmerung bis zum Sonnenuntergang. Dies beeinträchtigt verschiedene physiologische Prozesse wie unter anderem die Verdauung. Je nach Jahr kann die Zeit ohne Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme zwischen 12 und 18 Stunden betragen, was sich auf die Prävalenz von Dyspepsie-Symptomen auswirken könnte. Ziel dieser Studie war es, die Auswirkungen des Fastens auf Dyspepsie-Symptome zu untersuchen. Dabei wurden demographische und klinische Faktoren berücksichtigt.
Material und Methodik: In einer Kohortenstudie wurden 1258 Klinikpatient*innen untersucht, von denen 150 bestimmte Einschlusskriterien erfüllten. Eine Dyspepsie wurde unter Berücksichtigung der Stunden des Fastens anhand der Rom-IV-Kriterien diagnostiziert. Untersucht wurde der Zusammenhang zwischen Dyspepsie, Fasten, Anwendung nicht-steroidaler Antirheumatika und demografischen Daten.
Ergebnisse: Eine Dyspepsie war bei Frauen (32%) häufiger als bei Männern (23%), wobei der Anteil an nicht-fastenden Frauen unter den Dyspepsie-Patient*innen höher war. Ältere Patient*innen (> 65 Jahre) zeigten eine höhere Dyspepsie-Prävalenz ($p = 0,026$). Fastende Personen hatten eine 2,1-fach höhere Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Dyspepsie-Symptomen. Auch wenn die Anwendung nicht-steroidaler Antirheumatika bei fastenden Patient*innen geringer ausfiel, wurde kein signifikanter Zusammenhang mit einer Dyspepsie beobachtet ($p = 0,139$).

Schlussfolgerung: Das Fasten im Ramadan erhöht das Risiko für Dyspepsie-Symptome, insbesondere bei Frauen und älteren Erwachsenen. Faktoren wie der Zeitpunkt einer Arzneimittelanwendung und Veränderungen bei der Ernährung während des Fastens können

zu diesem Risiko beitragen. Es ist sehr wichtig, die Bedeutung der Mahlzeit vor der Morgendämmerung (Sahûr) bei der Behandlung von Dyspepsie-Symptomen hervorzuheben. Personen, die während des Ramadan ein erhöhtes Risiko haben, sollten individuell beraten werden.

F.S. Zekey, Department of Family Medicine, Yozgat Bozok University, Yozgat, Turkey, e-mail: fszekey@yahoo.com

DOI: 10.1097/MCG.0000000000002141 ■

Obere und mittlere gastrointestinale Blutungen

Endoscopy. 2026;58(1):6-13

Pilot study on using a photometric capsule to stratify patients with suspected nonvariceal upper gastrointestinal bleeding into emergency versus elective endoscopy

Brand M, Vogt G, Hann A, Weich A, Kudlich T, Lux T, Weber M, Wedi E, Kuellmer A, Schmidt A, Brunk T, Meining A

Pilotstudie zur Verwendung einer photometrischen Kapsel zur Stratifizierung von Patient*innen mit Verdacht auf nicht-variköse obere gastrointestinale Blutungen hinsichtlich Notfall- versus elektiven Endoskopien

Hintergrund: Die aktuellen Leitlinien empfehlen bei hämodynamisch stabilen Patient*innen mit Verdacht auf nicht-variköse obere gastrointestinale Blutung (NVOGIB) eine frühe Endoskopie (innerhalb von 24 Stunden). In dieser Studie wurde die Verwendung einer neuartigen Untersuchung mittels einer photometrischen Kapsel (photometric capsule examination, PCE) zur Stratifizierung von Patient*innen hinsichtlich einer Notfallendoskopie (innerhalb von 12 Stunden) oder einer elektiven (innerhalb von 48–96 Stunden) Endoskopie untersucht.
Methoden: In 4 Zentren wurden Patient*innen mit Verdacht auf eine NVOGIB aufgenommen und erhielten eine PCE. Bei Patient*innen mit positivem Ergebnis der Kapselendoskopie (Gruppe A) wurde innerhalb von 12 Stunden nach der Aufnahme eine Notfall-Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) durchgeführt. Patient*innen mit negativem Ergebnis (Gruppe B) erhielten zweimal täglich Protonenpumpeninhibitoren, und eine ÖGD wurde innerhalb von 48–96 Stunden durchgeführt. Falls in der Zwischenzeit Anzeichen einer akuten Blutung auftraten, wurde eine Notfallendoskopie durchgeführt. Primärer Endpunkt war die Rate der vermiedenen frühen Endoskopien in Gruppe B.
Ergebnisse: Es wurden 73 Patient*innen eingeschlossen (medianer Glasgow–Blatchford-Score von 11 Punkten [Interquartilenabstand 5]). In Gruppe A (n = 32) wurde bei 9 Patient*innen (28,1%) eine aktive Blutung festgestellt. Eine Notfallendoskopie konnte bei 95,1% der Patient*innen vermieden werden, während 2 Patient*innen in Gruppe B (n = 41) eine Notfallendoskopie erhielten – jeweils ohne aktive Blutung. Bei 2 Patient*innen wurde keine Endoskopie durchgeführt; sie wurden daher von der Analyse ausgeschlossen. Bei den übrigen 37 Patient*innen wurden aktive Blutungen durch die PCE ausgeschlossen (Sensitivität und negativer Vorhersagewert 100%). Während des Nachbeobachtungszeitraums (30 Tage) traten keine technischen, PCE- oder blutungsbedingten Komplikationen auf.

Schlussfolgerungen: Die Untersuchung mittels photometrischer Kapsel war eine schnelle und einfach anzuwendende Methode mit hohem negativen Vorhersagewert bezüglich des Verdachts auf nicht-variköse obere gastrointestinale Blutung und könnte zur Identifizierung von Patient*innen herangezogen werden, bei denen eine Notfallendoskopie vermeidbar ist.

M. Brand, Gastroenterologie, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg, Germany, e-mail: brand_m@ukw.de

DOI: 10.1055/a-2679-6906 ■

Morbus Crohn

Lancet Gastroenterol Hepatol. 2026;11(1):12-21

Vedolizumab in early and late Crohn's disease (LOVE-CD): A phase 4 open-label cohort study

D'Haens GR, Löwenberg M, Baert F, Bossuyt P, Molnár T, Hoentjen F, Clasquin E, Gecse KB, Hulshoff MS, De Hertogh G, Lenfant M, Oldenburg L, Vermeire S

Vedolizumab bei frühem versus länger bestehendem Morbus Crohn (LOVE-CD): eine offene Phase-IV-Kohortenstudie

Hintergrund: Vedolizumab ist hinsichtlich der Induktion und des Erhalts einer klinischen Remission beim Morbus Crohn wirksam. Allerdings gibt es nur wenige prospektive Daten zu seiner Wirksamkeit beim frühen M. Crohn. In dieser Studie sollte beurteilt werden, ob Vedolizumab bei Patient*innen mit frühem oder länger bestehendem aktivem M. Crohn eine klinische, endoskopische und histologische Remission über einen Zeitraum von 1 Jahr begünstigen kann.
Methoden: Diese Prüfarzt-initiierte, unverblindete Kohortenstudie der Phase IV wurde in 22 Krankenhäusern in Belgien, Ungarn und den Niederlanden durchgeführt. Geeignet für die Teilnahme waren Erwachsene im Alter von 18–80 Jahren mit mittelschwerem bis schwerem M. Crohn (Crohn's Disease Activity Index [CDAI] von 220–450, mit endoskopisch bestätigten Geschwüren). Die Teilnehmenden wurden in 2 Gruppen eingeteilt: Patient*innen mit frühem M. Crohn (definiert als diagnostiziert vor weniger als 2 Jahren und bisher ohne neuartige Therapie [therapienaiv oder nur mit Kortikosteroiden oder Immunmodulatoren oder beidem behandelt]) und Patient*innen mit länger bestehendem M. Crohn (definiert als diagnostiziert vor mehr als 2 Jahren und zuvor bereits mit Kortikosteroiden, Immunmodulatoren und TNF-Antagonisten behandelt). Die Patient*innen erhielten intravenöses Vedolizumab (300 mg) in Woche 0, 2 und 6 und danach alle 8 Wochen über einen Zeitraum von 52 Wochen sowie, wenn der CDAI in Woche 6 nicht um mehr als 70 reduziert war, eine zusätzliche Infusion von 300 mg in Woche 10. Beim

Screening, in Woche 26 und in Woche 52 wurden Koloskopien mit Biopsien durchgeführt und von verblindeten unabhängigen Befunder*innen anhand des SES-CD (Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease) beurteilt. Primärer Endpunkt war der Anteil der Patient*innen mit klinischer und endoskopischer Remission (definiert als CDAI ≤ 150 und SES-CD < 4) sowohl in Woche 26 als auch in Woche 52. In die Primär- und Sicherheitsanalysen wurden Patient*innen einbezogen, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Diese Studie ist nun abgeschlossen.
Erkenntnisse: Zwischen dem 10. Juli 2015 und dem 1. Juli 2022 wurden 86 Patient*innen mit frühem M. Crohn (45 [52,3%] weiblich und 41 [47,7%] männlich) sowie 174 mit länger bestehendem M. Crohn (111 [63,8%] weiblich und 63 [36,2%] männlich) in die Studie eingeschlossen. Eine klinische und endoskopische Remission sowohl in Woche 26 als auch in Woche 52 wurde bei 27 von 86 Patient*innen mit frühem M. Crohn (31,4%) und bei 15 von 174 Patient*innen mit länger bestehendem M. Crohn (8,6%) erreicht (Differenz: 22,8%; 95% Konfidenzintervall: 12,6–33,7). Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei 3 von 86 Patient*innen mit frühem M. Crohn (3,5%) versus 46 von 174 Patient*innen mit länger bestehendem M. Crohn (26,4%) auf. Dazu zählten: Infektionen (1 [1,2%] vs. 13 [7,5%]), operativer Eingriff (0 vs. 8 [4,6%]), Darmobstruktion (0 vs. 4 [2,3%]), Exazerbation des M. Crohn (1 [1,2%] vs. 6 [3,4%]) und Malignität (0 vs. 3 [1,7%]).

Interpretation: Die Behandlung mit Vedolizumab ist beim frühen Morbus Crohn sicherer und wirksamer als bei länger bestehender Erkrankung. Vedolizumab könnte bei Patient*innen mit Biologika-naivem M. Crohn und kurzer Krankheitsdauer als vorteilhafte Behandlungsoption in Betracht gezogen werden.

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

DOI: 10.1016/s2468-1253(25)00233-x ■

EXPERTENMEINUNG

Prof. Dr. Peter Hasselblatt

Wirksamkeit von Vedolizumab zur Therapie des M. Crohn – spielt die Krankheitsdauer eine Rolle?

Vedolizumab ist bereits seit vielen Jahren zur Therapie des mittelschwer bis schwer aktiven M. Crohn zugelassen. Vedolizumab wurde im Alltag aber oft nur zurückhaltend verordnet, da vermutet wurde, dass es im Vergleich zu anderen Therapieansätzen nur eingeschränkt wirksam sein könnte. Diese Vermutung war möglicherweise Folge der Tatsache, dass nach der Zulassung zunächst viele Patient*innen in späten Krankheitsstadien behandelt worden waren, bei denen die Wirksamkeit von Vedolizumab möglicherweise aufgrund der chronifizierten Erkrankung eingeschränkt war. Andererseits waren die in den Zulassungsstudien GEMINI2 (DOI: 10.1056/NEJMoa1215739) und GEMINI3 (DOI: 10.1053/j.gastro.2014.05.008) untersuchten Zeitpunkte nach 6 bzw. 10 Wochen recht früh, die berichteten Remissionsraten gering und ohne Berücksichtigung „robuster" endoskopischer Endpunkte. Die Autor*innen um Gert d'Haens berichten nun die finalen Ergebnisse der LOVE-CD-Studie, einer akademisch initiierten multizentrischen Phase-IV-Studie an Patient*innen mit mittel- bis hochgradig aktivem M. Crohn. Die Patient*innen erhielten eine Behandlung mit Vedolizumab (300 mg in Woche 0, 2 und 6 mit einer weiteren Infusion zu Woche 10 bei fehlendem Ansprechen nach 6 Wochen) und wurden zu definierten Zeitpunkten nach 26 und 52 Wochen klinisch und endoskopisch nachverfolgt. Für die Auswertung wurden Patient*innen in eine Gruppe mit „frühem" M. Crohn (Krankheitsdauer < 2 Jahre, Biologika-naiv) bzw. „fortgeschrittenem" M. Crohn (Krankheitsdauer > 2 Jahre, Versagen von mind. einem TNF-Antikörper) unterteilt. Von den „frühen" Patient*innen erreichten 31,4% den primären Endpunkt einer kombinierten klinischen und endoskopischen Remission nach 26 und 52 Wochen im Vergleich zu 8,6% der Patient*innen mit „fortgeschrittenem" Krankheitsverlauf. In der „frühen" Gruppe zeigten sich zudem ein besseres klinisches und endoskopisches Ansprechen, eine häufigere Mukosaheilung und höhere Raten einer steroidfreien Remission. In der „fortgeschrittenen" Gruppe wurden hingegen unter Vedolizumab numerisch häufiger Nebenwirkungen und Komplikationen beobachtet. Die Autor*innen folgern aus diesen Daten, dass eine Behandlung mit Vedolizumab in frühen Krankheitsphasen eine hochwirksame Therapieoption darstellt.
Diese Aussage deckt sich mit Beobachtungen einer deutschen Real-World-Kohortenstudie (VEDO-IBD), in der unter Vedolizumab bei Biologika-naiven Patient*innen ebenfalls hohe Remissionsraten beobachtet wurden (DOI: 10.1093/ibd/izad138). Zudem liegen die in LOVE-CD beobachteten Remissionsraten in einer ähnlichen Größenordnung wie in der SEAVUE-Studie für Ustekinumab bzw. Adalimumab (DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00688-2) oder der PROFILE-Studie für Infliximab/Azathioprin (DOI: 10.1016/S2468-1253(24)00034-7). Aufgrund dieser Daten lässt sich vermuten, dass möglicherweise ein früher Therapiebeginn eine wichtigere Rolle spielt als der gewählte Wirkmechanismus. Ein direkter Vergleich zwischen „frühen" und „fortgeschrittenen" Krankheitsphasen wird in der LOVE-CD-Studie aber durch die Tatsache erschwert, dass die letztere Gruppe bereits mit mind. einem TNF-Antikörper vorbehandelt war, was bekannterweise mit einem schlechteren Ansprechen auf die Folgetherapie assoziiert ist. Vor diesem Hintergrund erscheint Vedolizumab als sinnvolle Therapiealternative für eine Erstlinientherapie des M. Crohn, zumal diese Behandlung in der VEDO-IBD-Studie mit einer geringen Wahrscheinlichkeit für einen sekundären Wirkverlust nach 2 Jahren assoziiert war. Allerdings sind weiterführende gesundheitsökonomische Auswertungen und idealerweise Head-to-Head-Studien bzw. Real-World-Daten in „frühen" und „fortgeschrittenen" Krankheitsstadien wünschenswert, um den Stellenwert von Vedolizumab in der Therapie des M. Crohn evidenzbasiert weiter zu klären. Interessanterweise konnten in der ähnlich konzipierten LOVE-UC-Studie (DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjad179) bei Colitis ulcerosa keine Unterschiede im Hinblick auf klinisches Ansprechen zwischen Patient*innen mit „früher" (< 4 Jahre) oder „fortgeschrittener" Erkrankung (> 4 Jahre und anti-TNF-vorbehandelt) beobachtet werden, sodass hier möglicherweise krankheitsspezifische Unterschiede zwischen beiden Entitäten

vorliegen. Aufgrund des „darmselektiven“ Wirkmechanismus gilt Vedolizumab als nebenwirkungsarme Therapie. Es stellt sich daher die Frage, ob die in LOVE-CD beschriebene numerisch höhere Rate von Nebenwirkungen und Komplikationen (inkl. Infektionen und Tumorerkrankungen) unter Vedolizumab bei „fortgeschrittener“ Erkrankung durch die Grunderkrankung bzw. andere Vortherapien oder auch durch Vedolizumab in dieser Behandlungssituation bedingt sein könnte. Hierzu werden hoffentlich zeitnah andere Studien wie iCARE neue Erkenntnisse liefern. Denn neben der Wirksamkeit sollte letztlich auch die Therapiesicherheit bei der Medikamentenauswahl in unseren Therapiealgorithmen eine zentrale Rolle spielen. ■

United European Gastroenterol J. 2026;14(1):1–9

Comparative study on the management and outcomes of postoperative Crohn's disease in older patients: Data from the ENEIDA registry

Mañosa M, Calafat M, Ricart E, Nos P, Iglesias E, Riestra S, Mesonero F, Calvo M, Guardiola J, Hernández V, Rivero M, Carpio D, Mínguez M, Alba C, Martín-Arranz MD, Vela M, Gomollón F, García-López S, Casbas AG, Calvet X, González-Muñoza C, Barrio J, Gisbert JP, Sicilia B, Pérez-Calle JL, Bujanda L, Esteve M, Ramos L, Varela P, Sierra M, Merino O, Bermejo F, Barreiro-de Acosta M, Perez AR, Márquez-Mosquera L, García-Bosch O, Rodríguez-Lago I, Lorente Poyatos RH, García Sepulcre MF, Maroto N, Vega P, Monfort D, San Martín LZ, Busquets D, Martinez-Montiel P, Riera J, Alcain G, Llaó J, Marin N, Marin-Jimenez I, Sesé E, Van Domselaar M, Huguet JM, Ginard D, Bas-Cutrina F, Ber Y, Roncero O, Lucendo AJ, López-García A, Menacho M, Almela P, Ponferrada Á, Fuentes Coronel A, Maestro S, de Jesús Martínez-Pérez T, Muñoz Vilafranca C, Argüelles F, Legido J, Gilabert P, Charro M, Trapero AM, Fernández H, Frago S, Hernández Villalba L, Muñoz E, Domènech E; ENEIDA registry of GETECCU

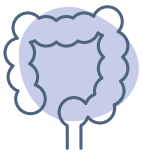
Vergleichende Studie zur Behandlung und den Outcomes von postoperativem Morbus Crohn bei älteren Patient*innen: Daten aus dem ENEIDA-Register

Hintergrund: Es liegen nur wenige Daten zur Behandlung und den Outcomes von postoperativem Morbus Crohn bei älteren Patient*innen vor. Ziel dieser Arbeit war es, die Behandlung von M. Crohn im postoperativen Verlauf zu beschreiben und das postoperative Rezidiv (POR) nach einem chirurgischen Eingriff in dieser Population zu beurteilen.
Methoden: Es handelte sich hier um eine Fallkontrollstudie, in die alle erwachsenen Patient*innen mit M. Crohn aus dem ENEIDA-Register einbezogen wurden, bei denen eine erste Darmresektion mit ileokolischer Anastomose durchgeführt worden war. Die Teilnehmenden wurden nach ihrem Alter zum Zeitpunkt der ersten Operation entweder der Gruppe der älteren Patient*innen (über 60 Jahre) oder der Kontrollgruppe (zwischen 18 und 60 Jahre) zugewiesen.
Ergebnisse: Insgesamt unterzogen sich 3982 Teilnehmende (535 ältere Patient*innen und 3454 Kontrollen) aufgrund eines M. Crohn einer ersten Darmresektion mit ileokolischer Anastomose. Die Zeitspanne zwischen der Diagnose des M. Crohn und der Operation war bei älteren Patient*innen signifikant länger (114 ± 128 vs. 93 ± 97 Monate; p < 0,001). Zudem war bei den älteren Patient*innen der Anteil sowohl am penetrierenden Phänotyp des M. Crohn (25% vs. 39%; p < 0,0001) als auch an perianalen Manifestationen (14% vs. 25%; p < 0,0001) geringer. Bei einem signifikant geringeren Anteil der älteren Patient*innen wurden Therapien zur Vorbeugung eines POR eingeleitet (32% vs. 51%; p < 0,0001). Das kumulative Risiko für ein POR nach einem chirurgischen Eingriff betrug nach 3, 5 bzw. 10 Jahren in der Gruppe der älteren Patient*innen 3,2%, 5,3% bzw. 10,1% und in der Kontrollgruppe 3,6%, 6,6% bzw. 14,2% (p = 0,093). In der multivariaten logistischen Regressionsanalyse war lediglich die Prophylaxe mit Thiopurinen mit einem geringeren Risiko für ein POR nach einem chirurgischen Eingriff verbunden.

Schlussfolgerungen: Obwohl bei älteren Patient*innen nach einer ersten Darmresektion seltener eine postoperative präventive Therapie mit Immunmodulatoren oder Biologika verordnet wird, kommt es bei ihnen ebenso häufig zu einem postoperativen Rezidiv wie bei jüngeren erwachsenen Patient*innen.

M. Mañosa, Department of Gastroenterology, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain, e-mail: mmanosa.germanstrias@gencat.cat

DOI: 10.1002/ueg2.70150 ■



DICKDARM BIS REKTUM

Colitis ulcerosa, Crohn-Colitis

Gastroenterology. 2026;170(1):118-131

Early infliximab levels and clearance predict outcomes after infliximab rescue in acute severe ulcerative colitis: Results from PREDICT-UC

Li Wai Suen CFD, Choy MC, Con D, Cheng K, Nigro J, Breheney K, Boyd K, Pena R, Burrell K, Rosella O, Proud D, Brouwer R, Gorelik A, Liew D, Connell WR, Wright EK, Taylor KM, Pudipeddi A, Sawers M, Christensen B, Ng W, Begun J, Radford-Smith GL, Garg M, Martin N, van Langenberg DR, Ding NS, Beswick L, Leong RW, Sparrow MP, Grosserichter-Wagener C, te Velthuis H, Visvanathan K, De Cruz P

Die frühen Spiegel und die Clearance von Infliximab ermöglichen eine Vorhersage des Behandlungserfolgs einer Rescue-Therapie mit Infliximab bei schwerer akuter Colitis ulcerosa: Ergebnisse der PREDICT-UC-Studie

Hintergrund und Ziele: Die Rolle des Therapeutischen Drug-Monitorings (TDM) von Infliximab bei der Behandlung der schweren akuten Colitis ulcerosa (acute severe ulcerative colitis, ASUC) ist nicht bekannt. In dieser Studie sollte untersucht werden, ob ein Zusammenhang zwischen dem TDM von Infliximab und dem Behandlungserfolg der ASUC-Therapie besteht.
Methoden: In der randomisierten kontrollierten PREDICT-UC-Studie wurde eine Rescue-Therapie bei steroidrefraktärer ASUC mit Infliximab in einer intensivierten Dosierung mit einer Standarddosierung verglichen. Dazu wurden von den eingeschlossenen Patient*innen Serum- und Stuhlproben genommen. Die nach Abschluss der Studie gemessenen Infliximab-Spiegel und die anhand pharmakokinetischer Modelle ermittelte Clearance wurden mit den Behandlungsresultaten in Beziehung gesetzt.
Ergebnisse: Der Infliximab-Spiegel wurde in 681 Serum- und 198 Stuhlproben von 135 Patient*innen gemessen. Ein niedriger Infliximab-Serumspiegel an Tag 3 war prädiktiv für ein Versagen der Infliximab-Therapie an Tag 14 (Fläche unter der Receiver Operating Characteristic Curve [AUROC] = 0,63; p = 0,043) und eine Kolektomie innerhalb von 3 Monaten (AUROC = 0,77; p = 0,0027). Ein Schwellenwert von ≤ 57,9 µg/ml wies eine Sensitivität von 83%, eine Spezifität von 67%, einen positiven prädiktiven Wert von 24% und einen negativen prädiktiven Wert von 97% für eine Kolektomie auf. Patient*innen mit einer hohen Clearance zwischen Tag 1 und Tag 7 7 (≥ 0,62 l/Tag) sprachen mit größerer Wahrscheinlichkeit auf eine Infliximab-Anfangsdosis von 10 mg/kg versus 5 mg/kg an (Risikoverhältnis [RR] = 1,50; 95% Konfidenzintervall [CI]: 1,01–2,23) und wiesen ein höheres Risiko für eine Kolektomie auf, wenn sie eine Anfangsdosis von 5 mg/kg versus 10 mg/kg erhielten (HR = 4,81; 95% CI: 1,09–21,37). Bei Patient*innen mit einer hohen Clearance, die auf die erste Infliximab-Dosis nicht ansprachen, war die Ansprechrate an Tag 14 bei einer zweiten Dosis von 10 mg/kg höher als bei einer Dosis von 5 mg/kg (38% vs. 11%; RR = 3,43; 95% CI: 1,05–11,19). Der Infliximab-Spiegel im Stuhl an Tag 3 korrelierte mit dem endoskopischen Schweregrad und war mit einem Nichtansprechen an Tag 7 assoziiert (p = 0,016).

Schlussfolgerungen: Die frühen Spiegel von Infliximab und die Berechnung der Clearance ermöglichen eine Vorhersage des Behandlungserfolgs bei einer schweren akuten Colitis ulcerosa. In dieser Studie wird erstmals gezeigt, dass eine hohe Infliximab-Clearance durch eine intensivierte Dosierung von Infliximab ausgeglichen werden kann.

P. De Cruz, Department of Gastroenterology, Austin Health, Melbourne, VIC, Australia, e-mail: ppdecruz@gmail.com

DOI: 10.1053/j.gastro.2025.07.020 ■

Gut. 2025;75(1):46-56

Smoking affects gut immune system of patients with inflammatory bowel diseases (IBD) by modulating metabolomic profiles and mucosal microbiota

Miyauchi E, Taida T, Uchiyama K, Nakanishi Y, Kato T, Koido S, Sasaki N, Ohkusa T, Sato N, Ohno H

Rauchen beeinflusst das intestinale Immunsystem von Patient*innen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, indem es das Metabolom-Profil und die Mikrobiota der Schleimhaut verändert

Hintergrund: Die Ätiologie und Pathogenese chronisch entzündlicher Darmerkrankungen (CED) sind komplex und hängen mit genetischen und umweltbedingten Faktoren zusammen. Insbesondere das Rauchen von Zigaretten hat kontrastierende Effekte – es wirkt sich nachteilig auf Morbus Crohn, aber günstig auf Colitis ulcerosa (CU) aus. Welche Mechanismen diesen gegenläufigen Wirkungen zugrunde liegen, ist jedoch nach wie vor nicht geklärt.
Zielsetzung: Diese Studie wurde durchgeführt, um die genauen Mechanismen zu klären, über die das Rauchen die Pathogenese von CED beeinflusst. Der Schwerpunkt lag dabei auf der Rolle der Mikrobiota und des Metaboloms.
Studiendesign: Es wurden die Zusammensetzung der Mikrobiota in Speichel, Stuhl und Kolonmukosa sowie das fäkale Metabolit-Profil von Patient*innen mit CED und von gesunden Teilnehmenden analysiert. Die Auswirkungen von mit Rauchen assoziierten Bakterien auf das intestinale Immunsystem und die Colitis wurden anhand von gnotobiotischen Mäusen sowie an Mausmodellen für CU und M. Crohn untersucht.
Ergebnisse: Bei Raucher*innen mit CU wurden im Stuhl höhere Konzentrationen an kurzkettigen Fettsäuren und aromatischen Verbindungen festgestellt als bei ehemali-

gen Raucher*innen. Die Analyse der Schleimhaut-Mikrobiota ergab, dass Rauchen mit einer erhöhten Anzahl oraler Bakterien in der Kolonmukosa einhergeht. Die Monokolonisierung keimfreier Mäuse mit *Streptococcus mitis*, einem der oralen Bakterien, die in der Kolonmukosa ektopisch in erhöhter Konzentration vorkommen, führte zur Bildung von Interferon(IFN)-γ-produzierenden T-Zellen im Dickdarm. *S. mitis* milderte zudem die Entzündung in einem Mausmodell für CU, verstärkte sie jedoch in einem Modell für M. Crohn.

Schlussfolgerung: Es konnte gezeigt werden, dass Rauchen das intestinale Immunsystem beeinflusst, indem es die Mikrobiota der Schleimhaut verändert. Die Ergebnisse dieser Studie liefern Erkenntnisse darüber, wie sich Rauchen günstig oder schädlich auf eine Colitis ulcerosa bzw. einen Morbus Crohn auswirken kann, und können möglicherweise Aufschluss darüber geben, warum sich die Krankheit bei Personen mit CU verschlimmert, die mit dem Rauchen aufhören.

E. Miyauchi or H. Ohno, RIKEN Center for Integrative Medical Sciences, Yokohama, Japan, e-mail: eiji.miyauchi@gunma-u.ac.jp or e-mail: hiroshi.ohno@riken.jp

DOI: 10.1136/gutjnl-2025-334922 ■

Clin Gastroenterol Hepatol. 2026;24(2):484-492.e7

Janus kinase inhibitor-induced acne in inflammatory bowel disease: An international, multicenter, retrospective cohort study

Honap S, Temido MJ, Shakweh E, Badrulhisham F, Shields N, Mehta S, McBride J, Uzzan M, Lukáš M, Fumery M, Nogami A, Kobayashi T, Nancey S, Camões Neves J, Martins Mendes J, Wegener BA, Bergereau E, Fernandes R, Kuriakose Kuzhiyanjal AJ, Vieujean S, Spencer A, Baillie S, Estevinho MM, Simão I, O'Neill C, Gututui M, Thompson E, Jama A, Chai N, Pavlidis P, D'Amico F, Limdi J, Magro F, Sebastian S, Digby-Bell J, Parkes GC, Din S, Hart A, Peyrin-Biroulet L; JAKne International Study Group

Durch Januskinase-Inhibitoren induzierte Akne bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen: eine internationale, multizentrische, retrospektive Kohortenstudie

Hintergrund und Ziele: Durch Januskinase(JAK)-Inhibitoren induzierte Akne ist ein häufiges unerwünschtes Ereignis, das bislang kaum verstanden ist. Ziel dieser Studie war es, die Epidemiologie, die klinischen Merkmale sowie die Behandlungsergebnisse dieser Erkrankung bei Patient*innen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) zu untersuchen.
Methoden: In diese internationale, multizentrische, retrospektive Kohortenstudie wurden konsekutiv CED-Patient*innen eingeschlossen, die nach einer JAK-Inhibitoren-Behandlung Akne entwickelt hatten. Das primäre Ziel war die Auswertung der klinischen Merkmale von Akne. Zu den sekundären Zielen gehörten die Ermittlung der Akneprävalenz, die Auswirkungen auf die Lebensqualität und die Wirksamkeit von Aknebehandlungen.
Ergebnisse: Von 2183 mit JAK-Inhibitoren behandelten CED-Patient*innen entwickelten 272 Akne. Die nicht-adjustierten Prävalenzraten für Akne betrugen 15,9% nach Upadacitinib, 4,3% nach Tofacitinib und 1,9% nach Filgotinib, wobei nach Upadacitinib und Tofacitinib dosisabhängige Zusammenhänge beobachtet wurden. Akne trat vorwiegend bei Patient*innen im Alter von 30–50 Jahren auf; die meisten Fälle waren leicht bis mittelschwer ausgeprägt. Akne vulgaris in der Anamnese war mit einem signifikant erhöhten Risiko für die Entwicklung einer schweren JAK-Inhibitor-assoziierten Akne (Odds-Ratio [OR] = 4,88; 95% Konfidenzintervall [CI]: 2,88–31,7; p = 0,0003) und Akne-assoziierten Hautkomplikationen (OR = 3,92; 95% CI: 1,56–10,11; p = 0,004) verbunden. Ein Drittel der Patient*innen berichtete über negative psychosoziale Auswirkungen, und 40% erhielten eine pharmakologische Behandlung. Bei 18% der Akne-Patient*innen musste die JAK-Inhibitor-Dosis reduziert oder abgesetzt werden, auch wenn bei den meisten keine schwere Erkrankung vorlag.

Schlussfolgerungen: Diese Studie ist die erste, die dieses unerwünschte Ereignis bei CED-Patient*innen unter Januskinase(JAK)-Inhibitor-Therapie systematisch beschreibt; sie beinhaltet zugleich die größte Kohorte von JAK-Inhibitor-induzierten Aknefällen über sämtliche immunvermittelten Erkrankungen hinweg. Akne ist eine häufige Nebenwirkung, die zu einer erheblichen psychischen Belastung führt. Eine frühzeitige Erkennung, proaktive Beratung und rechtzeitige Maßnahmen wie etwa eine Dosisreduktion oder eine Überweisung an die Dermatologie sind für die Behandlung dieser Nebenwirkung von entscheidender Bedeutung.

S. Honap, Department of Immunobiology, Guy's Hospital, School of Immunology and Microbial Sciences, King's College London, London, UK, e-mail: sailish.honap@kcl.ac.uk

DOI: 10.1016/j.cgh.2025.04.031 ■

Lancet Gastroenterol Hepatol. 2026;11(2):100-109

Efficacy and safety of mirikizumab in paediatric participants with moderately-to-severely active ulcerative colitis (SHINE-1): A multicentre, open-label, non-randomised phase 2 trial

Kaplan JL, Bousvaros A, Turner D, Dubinsky M, Larkin A, Johns J, Otani Y, Crandall W, Komocsar WJ, Hyams JS

Wirksamkeit und Sicherheit von Mirikizumab bei pädiatrischen Patient*innen mit mittel- bis hochgradig aktiver Colitis ulcerosa (SHINE-1): eine multizentrische, unverblindete, nicht-randomisierte Phase-II-Studie

Hintergrund: Der humanisierte monoklonale Immunglobulin-G4-Antikörper Mirikizumab ist gegen die p19-Untereinheit des IL-23 gerichtet und hat sich bei der Behandlung von Colitis ulcerosa (CU) und Morbus Crohn bei Erwachsenen als wirksam und sicher erwiesen. In dieser Studie wurden die Pharmakokinetik, die Wirksamkeit und die Sicherheit von Mirikizumab bei pädiatrischen Patient*innen mit mittel- bis hochgradig aktiver CU beurteilt.
Methoden: Eingeschlossen in diese multizentrische, unverblindete, nicht-randomisierte Phase-II-Studie über

52 Wochen wurden pädiatrische Patient*innen (2 bis < 18 Jahre) mit mittel- bis hochgradig aktiver CU und einem unzureichenden Ansprechen, Verlust des Ansprechens oder einer Unverträglichkeit gegenüber Kortikosteroiden, Immunmodulatoren, Biologika oder JAK-Inhibitoren. Sie wurden aus 19 Zentren in Kanada, Israel, Japan, Südkorea und den USA rekrutiert. Die teilnehmenden Patient*innen erhielten in Woche 0, 4 und 8 Mirikizumab intravenös in einer Induktionsdosis von 5 mg/kg oder 10 mg/kg (bei einem Körpergewicht [KG] ≤ 40 kg) bzw. 300 mg (bei einem KG > 40 kg). Das klinische Ansprechen wurde anhand des modifizierten Mayo-Scores (mMS) beurteilt. Die Patient*innen, die in Woche 12 auf die Behandlung angesprochen hatten, wurden in die Erhaltungsphase aufgenommen und erhielten bis einschließlich Woche 48 alle 4 Wochen Mirikizumab subkutan in einer Dosis von 50 mg (KG ≤ 20 kg), 100 mg (KG > 20 bis ≤ 40 kg) oder 200 mg (KG > 40 kg). Patient*innen, die in Woche 12 nicht auf die Behandlung angesprochen hatten, erhielten 3 zusätzliche intravenöse Induktionsdosen (10 mg/kg [KG ≤ 40 kg] oder 300 mg [KG > 40 kg] alle 4 Wochen), bevor sie auf die subkutane Erhaltungsdosis umgestellt wurden. Hier werden die sekundären Endpunkte zur Sicherheit und Wirksamkeit vorgestellt; die Daten zur Pharmakokinetik (primärer Endpunkt) wurden bereits veröffentlicht. Die modifizierte Intention-to-Treat- und die Sicherheitspopulation umfassten Teilnehmende, die mindestens 1 Dosis der Behandlung erhalten hatten, unabhängig davon, ob der Prüfplan eingehalten wurde und welche Behandlung sie bekamen.
Erkenntnisse: Zwischen dem 18. Mai 2020 und dem 15. März 2023 wurden 26 Patient*innen in die Studie eingeschlossen; das Durchschnittsalter betrug 11,8 Jahre (Standardabweichung [SD]: 3,4), das Durchschnittsgewicht lag bei 40,5 kg (SD: 16,0). 15 der teilnehmenden Patient*innen (58%) waren weiblich und 11 (42%) männlich. In Woche 12 zeigten 18 teilnehmende Patient*innen (69,2%; 95% Konfidenzintervall [CI]: 50,0–83,5) ein klinisches Ansprechen nach mMS, 10 (38,5%; 95% CI: 22,4–57,5) erreichten eine klinische Remission nach mMS und 14 (53,8%; 95% CI: 35,5–71,2) eine endoskopische Remission, 4 (15,4%; 6,2–33,5) wiesen eine histologisch-endoskopische Schleimhautverbesserung (HEMI) auf, bei 1 (3,8%; 0,7–18,9) kam es zu einer histologisch-endoskopischen Schleimhautremission (HEMR) und 12 (46,2%; 28,8–64,5) erreichten eine symptomatische Remission. Laut Beurteilung anhand des Pädiatrischen Colitis-ulcerosa-Aktivitätsindex (Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index, PUCAI) zeigten 20 der 26 teilnehmenden Patient*innen (76,9%; 57,9–89,0) ein klinisches Ansprechen, und 10 (38,5%; 22,4–57,5) erreichten in Woche 12 eine klinische Remission. In Woche 52 hatten 14 von 26 Teilnehmenden (53,8%; 35,5–71,2) ein klinisches Ansprechen gemäß mMS erreicht, 10 (38,5%; 22,4–57,5) befanden sich in einer klinischen Remission gemäß mMS, 14 (53,8%; 35,5–71,2) zeigten ein klinisches Ansprechen nach PUCAI und 13 (50,0%; 32,1–67,9) waren in einer klinischen Remission nach PUCAI. In endoskopischer Remission befanden sich in Woche 52 insgesamt 10 von 26 Patient*innen (38,5%; 95% CI: 22,4–57,5), 9 (34,6%; 19,4–53,8) wiesen eine HEMI auf, 9 (34,6%; 19,4–53,8) eine HEMR, und 12 (46,2%; 28,8–64,5) waren in einer symptomatischen Remission. Zehn der 26 teilnehmenden Patient*innen (38,5%; 95% CI: 22,4–57,5) hatten in Woche 52 eine klinische Remission erreicht und in den mindestens 12 Wochen davor weder Kortikosteroide erhalten noch sich einer Operation im Zusammenhang mit CU unterzogen. Bei 3 Teilnehmenden (12%) traten während der Induktions- und der Erhaltungsphase schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf (Appendizitis ohne infektiöse Ursache, Verschlechterung der CU und Pseudarthrose), und in 1 dieser Fälle (4%; Verschlechterung der CU) kam es zum Abbruch der Studienteilnahme. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren COVID-19 (bei 6/26 Teilnehmenden [23%]), Schmerzen an der Injektionsstelle (6 [23%]), Kopfschmerzen (5 [19%]), Fieber (4 [15%]) und viraler Infekt der oberen Atemwege (4 [15%]).

Interpretation: Mirikizumab erwies sich bei pädiatrischen Patient*innen mit mittel- bis hochgradig aktiver Colitis ulcerosa als sicher und wirksam. Diese Ergebnisse sprechen für die weitere Untersuchung von Mirikizumab in der pädiatrischen Population.

W.J. Komocsar, Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN, USA, e-mail: komocsar_wendy_j@lilly.com

DOI: 10.1016/S2468-1253(25)00196-7 ■

Lancet Gastroenterol Hepatol. 2026;11(1):34-45

Safety and pharmacokinetics of SOR102, an oral bispecific inhibitor of TNF and interleukin-23 in healthy participants and patients with ulcerative colitis: A first-in-human, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 1 trial

Jairath V, Danese S, D'Haens GR, Feagan BG, Peyrin-Biroulet L, Sands BE, Gaemers I, Westfall M, Terry AQ, Roberts KJ, Barbat S, Wedel P, Benson JM, Sattler C

Sicherheit und Pharmakokinetik von SOR102, einem oral verabreichten bispezifischen Inhibitor von TNF und Interleukin-23, bei gesunden Proband*innen und bei Patient*innen mit Colitis ulcerosa: eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte First-in-Human-Phase-I-Studie

Hintergrund: SOR102 ist ein oral verabreichter bispezifischer Antikörper, der aus gegen TNF und Interleukin(IL)-23p19 gerichteten Single-Domain-Antikörpern besteht. Untersucht wurden die Sicherheit, die Pharmakokinetik und die klinische und biologische Aktivität von SOR102 bei gesunden Proband*innen und bei Patient*innen mit aktiver Colitis ulcerosa.
Methoden: Diese doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte First-in-Human-Phase-I-Studie wurde in Prüfzentren im Vereinigten Königreich, in der Ukraine und in Georgien durchgeführt. Die zentrale Randomisierung erfolgte mit einem interaktiven Webdialogsystem nach einem Randomisierungsschema, welches von einem/einer unverblindeten, unabhängigen Statistiker*in erstellt wurde. In Teil 1 wurden gesunde Proband*innen randomisiert (6:2) ansteigenden Einzeldosen von SOR102 oder Placebo zugeteilt. In Teil 2 wurden gesunde Proband*innen randomisiert (8:2) einer 7-tägigen Behandlung mit SOR102 oder Placebo zweimal täglich zugeteilt. In Teil 3 wurden Patient*innen mit gering bis hochgradig aktiver Colitis ulcerosa randomisiert (1:1:1) einer 42-tägigen Behandlung mit ein- oder zweimal täglich

SOR102 oder Placebo zugeteilt. Das primäre Ziel war die Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von SOR102. Die Sicherheitsanalysen berücksichtigten alle Proband*innen und Patient*innen, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Diese Studie ist abgeschlossen.
Erkenntnisse: Zwischen dem 9. Oktober 2023 und dem 16. Oktober 2024 wurden 157 Teilnehmer*innen auf ihre Eignung zur Studienteilnahme untersucht; 93 von ihnen wurden ausgeschlossen und 64 über alle 3 Studienteile hinweg randomisiert entweder SOR102 (n = 48) oder Placebo (n = 16) zugeteilt. In Teil 1 wurden 6 Proband*innen randomisiert SOR102 135 mg, 6 SOR102 405 mg, 6 SOR102 1215 mg, 6 SOR102 3645 mg und 8 Placebo zugewiesen. In Teil 2 wurden 8 Proband*innen randomisiert SOR102 1215 mg zweimal täglich und 2 Placebo zugewiesen. In Teil 3 wurden 7 Patient*innen mit Colitis ulcerosa SOR102 810 mg einmal täglich, 9 der gleichen Dosis zweimal täglich und 6 Placebo zugewiesen. In Teil 1 kam es bei 3 von 24 Proband*innen (13%), die SOR102 erhielten, zu therapieassoziierten unerwünschten Ereignissen (TAUE) (2 in der Dosisgruppe mit SOR102 135 mg und 1 in der Dosisgruppe mit SOR102 405 mg; leichte Diarrhö und mittelschwere Dysmenorrhö bei einer einzelnen Probandin in der Gruppe mit SOR102 135 mg und leichte Flatulenz bei einer zweiten Person der gleichen Gruppe; leichte Dysmenorrhö bei einer Probandin in der Gruppe mit SOR102 405 mg). Im Vergleich dazu traten TAUE bei 2 von 8 Proband*innen (25%) auf, die Placebo erhielten (leichte Schmerzen an der Katheterstelle; leichte Kopfschmerzen). Lediglich das TAUE „leichte Diarrhö“ wurde als mit der Behandlung zusammenhängend bewertet. In Teil 2 traten keine TAUE auf. In Teil 3 trat bei 7 von 16 Patient*innen (44%), die SOR102 erhielten, mindestens 1 TAUE auf (5 in der Dosisgruppe mit SOR102 810 mg zweimal täglich und 2 in der Dosisgruppe mit SOR102 810 mg einmal täglich). In der Placebo-Gruppe trat bei 3 von 6 Patient*innen (50%) mindestens 1 TAUE auf. Zwei Patient*innen der Gruppe mit SOR102 zweimal täglich hatten TAUE im Sinne einer Verschlechterung der Colitis ulcerosa (ein Fall war schwer ausgeprägt [das einzige gemeldete schwerwiegende TAUE], wurde jedoch nicht als mit der Behandlung zusammenhängend bewertet), was zu ihrem Ausscheiden aus der Studie führte. Alle anderen TAUE waren leicht bis mittelschwer ausgeprägt. In keinem Studienteil und unter keiner Dosis oder Einnahmehäufigkeit wurden klinisch relevante Auswirkungen von SOR102 auf Elektrokardiogramm, Vitalzeichen, körperliche Untersuchung oder Laborparameter beobachtet und es gab keine Todesfälle. In Teil 3 hatten bis Tag 42 in der Gruppe mit SOR102 einmal täglich 3 von 7 Patient*innen (43%), in der Gruppe mit SOR102 zweimal täglich 5 von 9 Patient*innen (56%) und in der Placebo-Gruppe 1 von 6 Patient*innen (17%) ein klinisches Ansprechen gemäß Mayo-Score erzielt, und 2 Patient*innen (29%) aus der Einmal-täglich-Gruppe, 6 Patient*innen (67%) aus der Zweimal-täglich-Gruppe sowie 2 Patient*innen (33%) aus der Placebo-Gruppe erzielten ein klinisches Ansprechen gemäß modifiziertem Mayo-Score. Drei Patient*innen (43%) in der Einmal-täglich-Gruppe, 5 (56%) in der Zweimal-täglich-Gruppe und keine/r in der Placebo-Gruppe erzielten bis Tag 42 eine symptomatische Remission.

Interpretation: Das vorteilhafte Sicherheitsprofil und die vorläufige Evidenz für Wirksamkeit unterstützen die Entwicklung von SOR102 zur Behandlung der Colitis ulcerosa.

V. Jairath, Department of Medicine, Division of Gastroenterology and Department of Epidemiology and Biostatistics, Western University, London, ON, Canada, e-mail: vjairath@uwo.ca

DOI: 10.1016/s2468-1253(25)00296-1 ■

EDITORS' CHOICE ★

Wirksamkeit und Sicherheit neuartiger Kombinationstherapien bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED): Diese kanadische Multicenterstudie an Patient*innen mit refraktärer CED oder extraintestinalen Manifestationen berichtet klinische und endoskopische Ansprechraten einer Kombinationstherapie von 60% bzw. 32% sowie eine klinische Remissionsrate von 30% nach 12 Monaten. ■

Am J Gastroenterol. 2026;121(2):410-423

Effectiveness and safety of advanced combination treatment in patients with refractory inflammatory bowel disease or concomitant immune-mediated disease or extraintestinal manifestations: A multicenter Canadian study

Solitano V, Ogunsakin RE, Yuan Y, Bernstein CN, Bessissow T, Bressler B, Hoentjen F, van Lierop L, Leung Y, Ma C, Marshall JK, Narula N, Alahmari M, McCurdy JD, Murthy S, Panaccione R, Rosenfeld G, Milgrom R, Silverberg M, Jairath V

Effektivität und Sicherheit von neuartigen Kombinationstherapien bei Patient*innen mit refraktärer chronisch entzündlicher Darmerkrankung oder gleichzeitig bestehender immunvermittelter Erkrankung oder extraintestinalen Manifestationen: eine multizentrische Studie aus Kanada

Einführung: Angesichts eines therapeutischen Sättigungseffekts bei Therapien gegen chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) benötigen einige Patient*innen möglicherweise 2 neuartige Wirkstoffe, eine sogenannte neuartige Kombinationstherapie (advanced combination treatment, ACT), um die Erkrankung unter Kontrolle zu bringen oder damit zusammenhängende extraintestinale Manifestationen zu behandeln.
Methoden: Eingeschlossen wurden erwachsene Patient*innen mit CED aus 9 kanadischen Zentren, die entweder mit 2 Biologika, mit 1 Biologikum und 1 oral verabreichten Small Molecule oder mit 2 Small Molecules behandelt wurden. Indikationen für ACT waren: (a) refraktäre CED, (b) nicht-kontrollierte immunvermittelte Erkrankungen und (c) nicht-kontrollierte extraintestinale Manifestationen. Primäre Endpunkte waren die kumulativen Raten von klinischem und endoskopischem Ansprechen und Remissionen nach 6 und 12 Monaten. Sekundäre Endpunkte umfassten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Infektionen. Mittels Cox-Proportional-Hazards-Analysen wurden unabhängige Prädiktoren für die Effektivität der Behandlung identifiziert.
Ergebnisse: Es wurden 105 Patient*innen mit CED (76 Morbus Crohn, 20 Colitis ulcerosa) mit einem

medianen Alter von 35 Jahren (Interquartilenabstand: 35,4–40,8) eingeschlossen. Zu Studienbeginn zeigten 39% eine perianale Beteiligung, bei 58% hatten mindestens 3 neuartige Therapien keinen Erfolg gehabt und 40% waren bereits operiert worden. Primärer Grund für die neuartige Kombinationstherapie war eine refraktäre CED (63,8%), und bei 97,1% wurde der Add-on-Ansatz verfolgt. Die häufigste Kombination bestand in Tumor-Nekrose-Faktor-Antagonist plus Integrin-Antagonist. Nach 12 Monaten betrugen die kumulativen Raten eines klinischen und endoskopischen Ansprechens 60,0% bzw. 32,4% und die Remissionsraten 29,5% bzw. 28,6%. Perianale Manifestationen waren mit verminderten klinischen Remissionen (Hazard-Ratio [HR] = 0,33; 95% Konfidenzintervall [CI]: 0,17–0,65; p = 0,001) und vermindertem endoskopischem Ansprechen (HR = 0,42; 95% CI: 0,12–0,50; p = 0,001) assoziiert. Eine längere Erkrankungsdauer (HR = 0,96; 95% CI: 0,92–0,99; p = 0,035) und eine Steroid-Anwendung bei Studienbeginn (HR = 0,39; p = 0,006) waren mit verminderten klinischen Remissionen assoziiert. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Infektionen traten bei 12,4% bzw. 7,6% der Patient*innen auf.

Diskussion: Die neuartige Kombinationstherapie erwies sich bei Patient*innen mit refraktärer chronisch entzündlicher Darmerkrankung oder gleichzeitig bestehender immunvermittelter Erkrankung/extraintestinalen Manifestationen im Hinblick auf das Erreichen klinischer und endoskopischer Endpunkte als effektiv und zeigte ein vorteilhaftes Sicherheitsprofil.

V. Jairath, Department of Medicine, Division of Gastroenterology, Schulich School of Medicine & Dentistry, Western University, London, ON, Canada, e-mail: vjairath@uwo.ca

DOI: 10.14309/ajg.0000000000003573

Clin Gastroenterol Hepatol. 2026;24(2):525-534

A phase 2 study of MORF-057, an oral α4β7 integrin inhibitor in moderately to severely active ulcerative colitis

Sands BE, Schreiber S, Danese S, Kierkus J, Abhyankar B, Choi MY, Soo C, Wu Y, Sun F, Lee D, Cui D, Mangada M, Singhal P, Hussain A, Rogers BN, Peyrin-Biroulet L, Feagan BG

Eine Phase-II-Studie zu MORF-057, einem oralen α4β7-Integrin-Inhibitor bei mittel- bis hochgradig aktiver Colitis ulcerosa

Hintergrund und Ziele: MORF-057 ist ein oral verabreichtes, niedermolekulares Arzneimittel, das die durch α4β7-Integrin vermittelte Rekrutierung von α4β7-exprimierenden Lymphozyten in den Darm hemmt – ein Prozess, der an der Pathologie der Colitis ulcerosa beteiligt ist. In dieser Studie wurden die Wirksamkeit, Pharmakokinetik, Pharmakodynamik, Sicherheit und Verträglichkeit von MORF-057 bei Teilnehmenden mit mittel- bis hochgradig aktiver Colitis ulcerosa untersucht. **Methoden:** Diese offene, einarmige, multizentrische Phase-IIa-Studie umfasste eine 6-wöchige Screeningphase, eine 52-wöchige aktive Behandlungsphase (bestehend aus einer 12-wöchigen Induktionsphase und einer 40-wöchigen Erhaltungsphase) sowie eine 4-wöchige Sicherheitsnachbeobachtung. Von den 35 Teilnehmenden der Hauptkohorte erhielten 18 während des gesamten Behandlungszeitraums 100 mg orales MORF-057 zweimal täglich. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Veränderung des Punktwerts im Robarts Histopathology Index (RHI) ab Studienbeginn bis Woche 12 und wurde bei allen Teilnehmenden mit auswertbaren Daten beurteilt. Weitere klinische, endoskopische und histologische Parameter wurden beim Screening und in den Wochen 12 und 52 untersucht. **Ergebnisse:** MORF-057 wurde gut vertragen und es wurden keine therapieassoziierten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse beobachtet. In Woche 12 wiesen die Teilnehmenden (n = 35) eine mittlere Veränderung des Punktwerts im RHI von -6,4 (Standardabweichung: 11,2) gegenüber dem Ausgangswert auf. Zudem erreichten 22,9% der Teilnehmenden (8/35) eine Remission gemäß RHI (RHI ≤ 3). Bei den Teilnehmenden mit auswertbaren Daten (n = 18) wurden die Wirkungen von MORF-057 auf die Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und klinische Wirksamkeit bis Woche 12 erzielt und blieben bis Woche 52 unverändert.

Schlussfolgerungen: Insgesamt zeigte diese Studie eine gute Verträglichkeit von oral verabreichtem MORF-057 und eine vielversprechende Wirksamkeit bei Personen mit mittel- bis hochgradig aktiver Colitis ulcerosa.

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

DOI: 10.1016/j.cgh.2025.07.030

EDITORS' CHOICE ★

Appendektomie bei florider Colitis ulcerosa nach Versagen einer Biologika-Therapie (COSTA-Studie): In der multizentrischen COSTA-Studie an Patient*innen mit aktiver Colitis ulcerosa und Versagen von Biologika war eine Appendektomie im Vergleich zu einer Therapieumstellung auf einen JAK-Inhibitor mit höheren Remissionsraten nach 1 Jahr assoziiert.

Lancet Gastroenterol Hepatol. 2026;11(3):190-203

Appendicectomy versus switching to a JAK inhibitor in inducing remission in patients with active ulcerative colitis after biologic therapy failure (COSTA): 1-year results of a multicentre, prospective, cohort study

Visser E, Reijntjes MA, Heuthorst L, Stellingwerf ME, West R, van Dongen K, Crolla RMPH, van Dieren S, van der Bilt JDW, Bemelman WA, D'Haens GR, Buskens CJ; COSTA Study Group

Appendektomie versus Umstellung auf einen JAK-Inhibitor zur Remissionsinduktion bei aktiver Colitis ulcerosa nach Versagen einer Biologika-Therapie (COSTA): 1-Jahres-Ergebnisse einer multizentrischen, prospektiven Kohortenstudie

Hintergrund: Auch wenn retrospektive und einige wenige prospektive Beobachtungsstudien auf einen möglichen

Nutzen einer Appendektomie bei therapierefraktärer Colitis ulcerosa (CU) hindeuten, wurde deren Wirksamkeit im Vergleich zu neuartigen medizinischen Therapien bei Patient*innen mit aktiver CU unter Biologika-Exposition bislang noch nicht prospektiv untersucht. Das Autorenteam untersuchte die Wirksamkeit der laparoskopischen Appendektomie zur Remissionsinduktion im Vergleich zur JAK-Inhibitor-Therapie bei Patient*innen mit aktiver CU, die trotz vorheriger Behandlung mit neuartigen Therapien (einem Small Molecule oder einem Biologikum) eine anhaltende Krankheitsaktivität aufwiesen.
Methoden: In dieser multizentrischen, Patientenpräferenzen berücksichtigenden, interventionellen Kohortenstudie, die an 5 Krankenhäusern in den Niederlanden durchgeführt wurde, wurde Patient*innen, die trotz Behandlung mit einer neuartigen Therapie einen Gesamtpunktwert im Mayo-Score (total Mayo-Score, tMS) von 5–12 und einen Punktwert von 2 oder höher im endoskopischen Teilscore aufwiesen, 1 von 3 Behandlungsoptionen angeboten: eine laparoskopische Appendektomie bei Fortsetzung ihrer bestehenden neuartigen Therapie in stabiler Dosis; die Umstellung ihrer neuartigen Therapie auf einen JAK-Inhibitor; oder eine Kolektomie. Der Fokus dieser Analyse liegt auf Patient*innen, die sich für eine Appendektomie oder für die Umstellung ihrer neuartigen Therapie entschieden; Patient*innen, die sich für eine Kolektomie entschieden, wurden in eine nicht-komparative Registerkohorte eingeschlossen, wobei die Ergebnisse dieser Gruppe zwar erfasst, aber nicht in die Vergleichsanalysen einbezogen wurden. Der primäre Endpunkt war der Anteil der Patient*innen, die sich nach 12 Monaten in klinischer Remission befanden (tMS ≤ 2, kein Teilscore > 1), ohne aufgetretenes Therapieversagen (definiert als Beginn oder Wiederaufnahme einer oralen Kortikosteroidtherapie; Umstellung auf andere neuartige Therapien; Beginn einer experimentellen Behandlung im Rahmen einer klinischen Studie; oder Kolektomie), beurteilt an der modifizierten Intention-to-Treat-Population (alle Patient*innen, bei denen eine Appendektomie erfolgt war oder die mindestens 1 Dosis des JAK-Inhibitors erhalten hatten, unter Ausschluss solcher, bei denen sich die Krankheitsdiagnose von CU zu Morbus Crohn geändert hatte). Der primäre Endpunkt wurde mittels X^2-Test analysiert, ergänzt durch eine logistische Regressionsanalyse mit Adjustierung bezüglich zu Studienbeginn vorliegender Störvariablen. Die Sicherheitsergebnisse wurden bei allen Patient*innen beurteilt, bei denen eine Appendektomie erfolgt war oder die mindestens 1 Dosis des JAK-Inhibitors erhalten hatten.
Erkenntnisse: Zwischen dem 24. August 2018 und dem 15. Dezember 2023 wurden 211 Patient*innen auf ihre Eignung untersucht; von diesen wurden 125 (59%) in die Studie eingeschlossen; 116 Patient*innen wurden in die modifizierte Intention-to-Treat-Analyse eingeschlossen (67 erhielten eine Appendektomie und 49 einen JAK-Inhibitor). 22 der 67 Patient*innen (32,8%) aus der Appendektomie-Gruppe befanden sich nach 12 Monaten in klinischer Remission ohne Therapieversagen – im Vergleich zu 6 der 49 Patient*innen (12,2%) aus der JAK-Inhibitor-Gruppe (nicht-angepasste Differenz von 20,6 Prozentpunkten [95% Konfidenzintervall {CI}: 6,1–35,1]; p = 0,010; angepasste Differenz von 22,9 Prozentpunkten [95% CI: 6,1–39,8]; p = 0,016). Nach 12 Monaten war eine kortikosteroidfreie klinische Remission ohne Therapieversagen bei 22 von 67 Patient*innen (32,8%) in der Appendektomie-Gruppe verglichen mit 6 von 49 Patient*innen (12,2%) in der JAK-Inhibitor-Gruppe (Differenz von 20,6 Prozentpunkten [95% CI: 6,1–35,1]; p = 0,010), ein klinisches Ansprechen bei 49 von 67 Patient*innen (73,1%) verglichen mit 26 von 49 Patient*innen (53,1%) (20,1 Prozentpunkte [2,5–37,6]; p = 0,025) und ein endoskopisches Ansprechen bei 31 von 64 Patient*innen (48,4%) verglichen mit 11 von 43 Patient*innen (25,6%) (22,9 Prozentpunkte [5,0–40,7]; p = 0,018) erreicht worden. Die Zeit bis zu einer symptomatischen Remission (Hazard-Ratio = 1,06 [95% CI: 0,62–1,82]; p = 0,82), die Therapieversagensrate (39/67 Patient*innen [58,2%] vs. 28/49 Patient*innen [57,1%]; Differenz von 1,1 Prozentpunkten [95% CI: -17,1–19,3]; p = 0,91) und die Kolektomierate (6/67 Patient*innen [9,0%] vs. 4/49 Patient*innen [8,2%]; Differenz von 0,8 Prozentpunkten [95% CI: -9,5–11,1]; p = 1,0) waren in der Appendektomie- und der JAK-Inhibitor-Gruppe ähnlich. Unerwünschte Ereignisse wurden bei 39 von 69 Patient*innen (56,5%) in der Appendektomie-Gruppe und bei 30 von 50 Patient*innen (60,0%) in der JAK-Inhibitor-Gruppe gemeldet (Differenz von 3,5 Prozentpunkten [95% CI: -21,4–14,4]; p = 0,70). Bei 3 von 69 Patient*innen (4,3%) traten Appendektomie-assoziierte Komplikationen auf; alle wurden als Clavien-Dindo Grad II oder niedriger eingestuft.

Interpretation: Eine Appendektomie als Ergänzung zu einer neuartigen Therapie bei Patient*innen mit aktiver Colitis ulcerosa unter Biologika-Exposition war nach 12 Monaten mit höheren klinischen Remissionsraten assoziiert als die Umstellung auf einen JAK-Inhibitor. Dies lässt auf eine potenzielle Wirksamkeit schließen. Zudem kann der Eingriff bei dieser Patientengruppe sicher durchgeführt werden.

C.J. Buskens, Department of Surgery, Amsterdam University Medical Centres, University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands,
e-mail: c.j.buskens@amsterdamumc.nl

DOI: 10.1016/S2468-1253(25)00291-2 ■

Aliment Pharmacol Ther. 2026;63(6):802-810

Clinical trial: Long versus short tapering of steroids in steroid responsive moderate to severely active ulcerative colitis – A randomised controlled trial

Kumar A, Patil AN, Grewal J, Kumaravel J, Shamim MA, Sekar A, Jena A, Singh AK, Kakkar A, Dutta U, Sharma V

Klinische Studie: lange versus kurze Steroid-Ausschleichphase nach Steroidansprechen bei mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa – eine randomisierte kontrollierte Studie

Hintergrund: Es ist nicht eindeutig geklärt, welche Strategie zum Ausschleichen von Kortikosteroiden bei Colitis ulcerosa (CU) angemessen ist.
Ziel: Vergleich von Wirksamkeit und Sicherheit zweier Steroid-Ausschleichschemata bei Patient*innen mit aktiver CU.
Methoden: Patient*innen mit aktiver CU mit initialem Steroid-Ansprechen nach 2 Wochen wurden randomisiert einem kurzen (insgesamt 6 Wochen) bzw. langen Ausschleichschema (insgesamt 10 Wochen) zugewiesen.

Die Randomisierung erfolgte mit Stratifizierung nach dem Vorliegen einer akuten schweren CU. Der primäre Endpunkt war eine steroidfreie klinische Remission nach 6 Monaten. Zu den sekundären Endpunkten zählten die Beurteilung von symptomatischer Remission, Rückfallrate, endoskopischen und histologischen Scores sowie Sicherheit.
Ergebnisse: Nach dem Vergleich von 94 randomisierten Patient*innen (48 mit langem, 46 mit kurzem Ausschleichschema) erwies sich das kurze Ausschleichschema hinsichtlich der Induktion einer klinischen Remission nach 6 Monaten dem langen Ausschleichschema als unterlegen (relatives Risiko [RR] = 2,19; 95% Konfidenzintervall [CI]: 1,08–4,46; p = 0,02). Die Rückfallraten waren unter dem langen (37%) und dem kurzen Ausschleichschema (46%) ähnlich (Hazard-Ratio = 0,34; 95% CI: 0,10–1,11; p = 0,42). Die medianen UCEIS-Scores (3 vs. 2; p = 0,23) und Nancy-Scores (2 [Interquartilenabstand: 0–3] vs. 1,5 [0,75–3]; p = 0,4) unterschieden sich nicht zwischen den Studienarmen. In den Studienarmen mit langem bzw. kurzem Ausschleichschema wurden vergleichbare unerwünschte Ereignissen beobachtet, wie z. B. Akne (14,58% vs. 2,16%), Myopathie (8,33% vs. 6,52%), Hautveränderungen (2,08% vs. 2,17%), Stimmungsveränderungen (0% vs. 4,34%), Zytopenie (0% vs. 2,17%) und Kopfschmerzen (6,25% vs. 6,52%).

Schlussfolgerung: Eine kürzere Ausschleichphase von 6 Wochen war einer längeren Ausschleichphase von 10 Wochen hinsichtlich des Erreichens einer klinischen Remission der Colitis ulcerosa nach 6 Monaten unterlegen.

A.N. Patil, Department of Pharmacology, Postgraduate Institute of Medical Education and Research (PGIMER), Chandigarh, India, e-mail: patil.amol@pgimer.edu.in

oder

V. Sharma, Department of Gastroenterology, Postgraduate Institute of Medical Education and Research (PGIMER), Chandigarh, India, e-mail: sharma.vishal@pgimer.edu.in

DOI: 10.1111/apt.70509

Aliment Pharmacol Ther. 2026;63(5):706-714

High risk of colorectal cancer after high-grade dysplasia in inflammatory bowel disease patients

Derks MEW, te Groen M, Derikx LAAP, Nagtegaal ID, Hoentjen F

Hohes Risiko für kolorektale Karzinome nach hochgradiger Dysplasie bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

Hintergrund: Es liegen nur begrenzte Daten zum Risiko eines kolorektalen Karzinoms (KRK) nach hochgradiger Dysplasie bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) vor.
Ziele: Ermittlung des langfristigen Risikos für KRK und Neoplasien nach Erstdiagnose einer hochgradigen Dysplasie bei CED sowie Beurteilung der angewandten Behandlungsstrategien bei hochgradiger Dysplasie in den letzten drei Jahrzehnten.
Methoden: Für diese landesweite retrospektive Kohortenstudie wurden die Daten von Patient*innen mit chronisch entzündlicher Erkrankung des Kolons und Diagnose einer hochgradigen Dysplasie in den Jahren 1991 bis 2021 aus der landesweiten niederländischen Pathologiedatenbank (PALGA) extrahiert. Primärer Endpunkt war die kumulative Inzidenz von metachronen KRK. Mittels Kaplan-Meier-Kurven wurde das Proktokolektomie-freie Überleben pro Jahrzehnt dargestellt.
Ergebnisse: Bei 348 von 1220 Patient*innen (28,5%) wurde ein KRK diagnostiziert. Bei 204 (16,7%) wurde das KRK innerhalb von 6 Monaten nach der ersten Diagnose einer hochgradigen Dysplasie diagnostiziert; diese Patient*innen wurden als synchrone Patient*innen eingestuft. Ein metachrones KRK wurde bei 144 von 1016 Patient*innen (14,2%) nach einem Median von 3,6 Jahren diagnostiziert. Die kumulativen 1-, 5- und 10-Jahres-Inzidenzen von metachronen KRK nach hochgradiger Dysplasie betrugen 2,9%, 9,9% und 15,5%. Die kumulativen 1-, 5- und 10-Jahres-Inzidenzen von metachronen Neoplasien betrugen 18,3%, 51,2% und 68,0%. Das Proktokolektomie-freie Überleben nach hochgradiger Dysplasie verringerte sich mit der Zeit.

Schlussfolgerungen: Das Risiko für synchrone und metachrone kolorektale Karzinome nach Diagnose einer hochgradigen Dysplasie unterstreicht das Hochrisiko-Profil dieser Untergruppe von Patient*innen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Die möglichen Vorteile einer Kolon-erhaltenden Behandlung sollten gegen das höhere Risiko eines metachronen kolorektalen Karzinoms und die daraus resultierende Notwendigkeit einer strengen endoskopischen Überwachung abgewogen werden.

M.E.W. Derks, Inflammatory Bowel Disease Center, Department of Gastroenterology, Radboud University, Medical Center, Nijmegen, The Netherlands, e-mail: monica.derks@radboudumc.nl

DOI: 10.1111/apt.70429

Kolonkarzinom

J Clin Oncol. 2026;44(5):361-369

Upfront modified FOLFOXIRI plus panitumumab for RAS/BRAF wild-type metastatic colorectal cancer: Final results of the phase III TRIPLETE study

Conca V, Rossini D, Antoniotti C, Lonardi S, Pietrantonio F, Moretto R, Antonuzzo L, Randon G, Lavacchi D, Pozzo C, Marmorino F, Bergamo F, Tamburini E, Passardi A, Fazio R, Murgioni S, Borelli B, Buonadonna A, Germani MM, Formica V, Carullo M, Bordonaro R, Aprile G, Zaniboni A, Masi G, Boni L, Cremolini C

Modifiziertes FOLFOXIRI plus Panitumumab in der Erstlinie bei Patient*innen mit RAS/BRAF-Wildtyp mit metastasiertem kolorektalem Karzinom: Endergebnisse der Phase-III-TRIPLETE-Studie

Dies ist ein Bericht über die 5-Jahres-Ergebnisse der randomisierten TRIPLETE-Phase-III-Studie. Geeignete

Patient*innen mit metastasiertem kolorektalem Karzinom vom RAS/BRAF-Wildtyp erhielten in der Erstlinie modifiziertes Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin (mFOLFOX) plus Panitumumab (Kontrollgruppe: n = 217) oder modifiziertes Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin, Irinotecan (mFOLFOXIRI) plus Panitumumab (Versuchsgruppe: n = 218). Nachfolgend werden das Gesamtüberleben sowie aktualisierte Behandlungsergebnisse aus der Intention-to-Treat-Population vorgestellt. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 60,2 Monate (Interquartilenabstand: 49,3–70,0). Das mediane Gesamtüberleben betrug 41,1 Monate in der Versuchsgruppe und 33,3 Monate in der Kontrollgruppe (Hazard-Ratio [HR] = 0,79 [95% CI: 0,63–0,99]; p = 0,049). Die Ergebnisse beim Gesamtüberleben waren, unabhängig von den klinischen Merkmalen, in der Versuchsgruppe besser. Hinsichtlich der objektiven Ansprechrate (primärer Endpunkt; 75%/78%, Odds-Ratio = 0,84 [95% CI: 0,54–1,31]; p = 0,442), der Rate der frühen Tumorregression (p = 0,954), des Ansprechgrads (p = 0,573), der Rate der Resektionen ohne Residualtumor (p = 0,329) und des progressionsfreien Überlebens (HR = 0,95 [95% CI: 0,78–1,16]; p = 0,606) wurden keine Unterschiede bestätigt. Bei den Patient*innen, die zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression noch lebten betrug das mediane Überleben nach Krankheitsprogression 24,6 Monate in der Versuchsgruppe und 17,7 Monate in der Kontrollgruppe (HR = 0,79 [95% CI: 0,62–1,01]; p = 0,062). In beiden Gruppen erhielt ein ähnlicher Anteil der Patient*innen weitere Therapielinien (Kontrollgruppe/Versuchsgruppe: Zweitlinie 73%/71%, Drittlinie 51%/49%, Viertlinie 31%/32%) sowie nicht-palliative lokoregionäre Behandlungen (Kontrollgruppe/Versuchsgruppe: 16%/16%). Bei Patient*innen mit metastasiertem kolorektalem Karzinom vom RAS/BRAF-Wildtyp verbessert mFOLFOXIRI plus Panitumumab in der Erstlinie das Gesamtüberleben signifikant im Vergleich zu mFOLFOX plus Panitumumab.

C. Cremolini, Unit of Medical Oncology 2, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa, Italy, e-mail: chiaracremolini@gmail.com

DOI: 10.1200/JCO-25-01337 ■

BMJ. 2025;391:e086026

Targeted therapy in advanced *BRAF*-mutated colorectal cancer: Systematic review and network meta-analysis

Qin BD, Jiao XD, Wang Z, Liu K, Ling Y, Wu Y, Zang YS

Zielgerichtete Therapie beim fortgeschrittenen *BRAF*-mutierten kolorektalen Karzinom: systematische Übersichtsarbeit und Netzwerk-Metaanalyse

Zielsetzung: Untersuchung der individuellen und vergleichenden Wirksamkeit und Sicherheit zielgerichteter Behandlungsstrategien beim fortgeschrittenen *BRAF*-mutierten kolorektalen Karzinom.
Studiendesign: Systematische Übersichtsarbeit und Netzwerk-Metaanalyse.
Datenquellen: PubMed, Embase, Cochrane Library und ClinicalTrials.gov von Beginn bis 31. Mai 2025, sowie Berichtsbände internationaler Konferenzen.
Einschlusskriterien für die Auswahl der Studien: Klinische Studien und multizentrische Real-World-Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von zielgerichteten Therapien beim fortgeschrittenen *BRAF*-mutierten kolorektalen Karzinom mit mindestens einem der interessierenden klinischen Endpunkte.
Datensynthese: Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben in der Erstlinie und in der Zweitlinie oder späteren Behandlungslinien. Sekundäre Endpunkte waren unter anderem das progressionsfreie Überleben, die objektive Ansprechrate, die Krankheitskontrollrate und unerwünschte Ereignisse vom Grad ≥ 3. Es wurden eine einarmige Metaanalyse, paarweise Metaanalyse und Netzwerk-Metaanalyse durchgeführt, wobei die Hazard-Ratios (HRs) mit 95% Kredibilitätsintervallen (credible Intervals, CrIs) für das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben sowie die Odds-Ratios mit 95% CrIs für die objektive Ansprechrate, die Krankheitskontrollrate und unerwünschte Ereignisse gepoolt wurden. Das Rankogram und die Fläche unter der kumulativen Rangkurve (surface under the cumulative ranking curve, SUCRA) veranschaulichen die relative Überlegenheit von Regimen in der Netzwerk-Metaanalyse.
Ergebnisse: Es wurden 60 Studien mit insgesamt 4633 Patient*innen mit fortgeschrittenem *BRAF*-mutiertem kolorektalem Karzinom aufgenommen. Den gepoolten Schätzungen zufolge konnten die Patient*innen von einem gegen den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR)/BRAF gerichteten Regime profitieren. Doublet-Chemotherapie(DCT)-Anti-EGFR/BRAF war mit dem besten Gesamtüberleben assoziiert und lieferte in der Erstlinie signifikante Vorteile im Vergleich zu Regimen vom Typ DCT-Anti-VEGF (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor) (HR = 0,49; 95% CrI: 0,36–0,66), Triplet-Chemotherapie-Anti-VEGF (0,51; 0,33–0,80) bzw. Anti-EGFR/BRAF (0,70; 0,51–0,96). Chemotherapie-Anti-EGFR/BRAF zeigte unter allen zielgerichteten Behandlungsstrategien der Erstlinie signifikante Überlegenheit im Hinblick auf das Gesamtüberleben (SUCRA = 0,94 für DCT-Anti-EGFR/BRAF; 0,90 für Monochemotherapie[MCT]-Anti-EGFR/BRAF) und das progressionsfreie Überleben (0,93 für DCT-Anti-EGFR/BRAF and 0,92 für MCT-Anti-EGFR/BRAF). In der zweiten oder späteren Linie zeigten Anti-EGFR/BRAF-Wirkstoffe mit oder ohne zusätzlichen Inhibitor (Anti-MEK [mitogen-activated protein kinase] oder Anti-PI3K [Phosphoinositid-3-Kinase]), eine bessere Wirksamkeit als andere alternative Strategien und belegten bei den verschiedenen Studien-Endpunkten auf Grundlage von Rangwahrscheinlichkeiten und SUCRA die höchsten Ränge.

Schlussfolgerungen: Bei der initialen Therapie des fortgeschrittenen *BRAF*-mutierten kolorektalen Karzinoms bietet die Kombination aus Doublet-Chemotherapie und Anti-EGFR/BRAF-Therapie den besten Überlebensvorteil. Bei vorbehandelten Patient*innen sind Anti-EGFR/BRAF-Regime (mit oder ohne MEK-Inhibitor) die wirksamsten und am besten verträglichen Optionen.

Y.-S. Zang, Department of Medical Oncology, Changzheng Hospital, Naval Medical University, Shanghai, China, e-mail: doctorzangys@163.com

DOI: 10.1136/bmj-2025-086026 ■

J Crohns Colitis. 2026;20(2):jjaf207

Background mucosal inflammation affects colorectal cancer prognosis in ulcerative colitis: A nationwide, multicenter study

Ikebata A, Okabayashi K, Uchino M, Ikeuchi H, Shigeta K, Oka S, Futami K, Itabashi M, Watanabe K, Shibutani M, Okita Y, Wakai T, Mizuuchi Y, Okamoto K, Yamada K, Sato Y, Ogino T, Kimura H, Takahashi K, Hida K, Kinugasa Y, Ishida F, Okuda J, Daito K, Yamamoto T, Yamamoto S, Koyama F, Hanai T, Komori K, Shida D, Arakaki J, Akagi Y, Yamaguchi S, Ueno H, Matsuda K, Maemoto A, Nezu R, Sasaki S, Sunami E, Maeda K, Noake T, Hasegawa J, Kanemitsu Y, Katsumata K, Uehara K, Kiyomatsu T, Suto T, Kazama S, Yamada T, Goi T, Noguchi T, Ishihara S, Ajioka Y, Sugihara K

Eine bestehende Schleimhautentzündung beeinflusst die Darmkrebsprognose bei Colitis ulcerosa: eine landesweite, multizentrische Studie

Hintergrund und Ziele: Eine bestehende chronische Schleimhautentzündung trägt bei Colitis ulcerosa (CU) zum Auftreten eines kolorektalen Karzinoms (KRK) bei, doch ihre prognostische Bedeutung ist unklar. In dieser Studie wurde untersucht, ob eine bei der Krebsdiagnose festgestellte bestehende Schleimhautentzündung mit dem onkologischen Verlauf in Zusammenhang steht.
Methoden: In dieser retrospektiven Studie wurden in Japan die Daten von 1189 CU-Patient*innen, bei denen ein KRK diagnostiziert worden war, mittels einer landesweiten, multizentrischen Datenbank ausgewertet.
Je nach Lage des Tumors im Verhältnis zum bei der Krebsdiagnose endoskopisch dokumentierten Ausmaß der CU-Erkrankung wurden die Patient*innen den Gruppen „KRK innerhalb des von der CU betroffenen Bereichs (innerhalb des Bereichs)“ oder „KRK außerhalb des von der CU betroffenen Bereichs (außerhalb des Bereichs)“ zugeordnet. Primärer Endpunkt war das rezidivfreie Überleben (recurrence-free survival, RFS) nach 5 Jahren, der sekundäre Endpunkt das krebsspezifische Überleben (cancer-specific survival, CSS) nach 5 Jahren. Bei Fällen innerhalb des Bereichs wurde der Schweregrad der Entzündung anhand des endoskopischen Mayo-Scores (Mayo Endoscopic Score, MES) bewertet und für die Stratifizierung als „inaktiv“, „mild bis moderat“ und „schwer“ definiert.
Ergebnisse: Von den 723 geeigneten Patient*innen wiesen 683 ein KRK innerhalb des Bereichs und 40 ein KRK außerhalb des Bereichs auf. Das 5-Jahres-RFS war bei KRK-Fällen innerhalb des Bereichs signifikant niedriger als bei KRK-Fällen außerhalb des Bereichs (75,1% vs. 87,6%; p = 0,022). Nach einer multivariaten Cox-Regressionsanalyse des RFS wurde diese Klassifizierung als unabhängiger Prognosefaktor identifiziert (Hazard-Ratio = 2,99; 95% Konfidenzintervall: 1,09–8,18; p = 0,030). Ein signifikanter Unterschied wurde auch beim 5-Jahres-CSS (p = 0,038) festgestellt. Bei den Fällen innerhalb des Bereichs war ein höherer MES mit einer schrittweisen Reduktion des RFS (p = 0,150) sowie mit einem ähnlichen, statistisch signifikanten Gradienten beim CSS (p = 0,048) verbunden.

Schlussfolgerungen: Eine bei der Krebsdiagnose bestehende Schleimhautentzündung ist bei Colitis-ulcerosa-Patient*innen mit einer signifikant schlechteren Prognose für ein kolorektales Karzinom assoziiert. Eine systematische endoskopische Beurteilung zum Zeitpunkt der Krebsdiagnose kann die prognostische Stratifizierung erleichtern und bei der Therapieplanung helfen.

K. Okabayashi, Department of Surgery,
Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan,
e-mail: okabayashikoji@gmail.com

DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjaf207

Darmkrebsvorsorge/Endoskopie

Am J Gastroenterol. 2025;120(12):2918-2928

Minimum platelet count threshold for safe colonoscopic polypectomy: A large-scale propensity scored-matched analysis

Hyun HK, Son NH, Huh CW, Lim HC, Gwon SH, Park J, Park SJ, Park JJ, Cheon JH, Kim TI

Unterster Schwellenwert der Thrombozytenzahl für eine sichere koloskopische Polypektomie: eine groß angelegte, anhand des Propensity-Scores gematchte Analyse

Einführung: Der Zusammenhang zwischen Post-Polypektomie-Blutung (PPB) und Thrombozytopenie ist nach wie vor unklar. Zudem sind die aktuellen Daten unzureichend, um eindeutige Leitlinien für das Management von Patient*innen mit Thrombozytopenie bereitstellen zu können, bei denen endoskopische Interventionen durchgeführt werden. Der Zusammenhang zwischen Thrombozytopenie und PPB wurde untersucht, um den untersten Schwellenwert der Thrombozytenzahl für eine sichere koloskopische Polypektomie zu ermitteln.
Methoden: In diese große Kohortenstudie wurden Patient*innen in Korea eingeschlossen, die sich zwischen 2005 und 2022 einer Koloskopie und Polypektomie unterzogen hatten. Es wurde ein breites Spektrum an Kovariablen erhoben, einschließlich patientenassoziierte, polypenassoziierte und verfahrensassoziierte Faktoren. Unter Verwendung des Youden-Index-Verfahrens wurde der optimale Thrombozyten-Cut-off-Wert von 90.000/µl ermittelt. Außerdem wurden ein Propensity-Score-Matching und eine Analyse mit inverser Wahrscheinlichkeitsgewichtung der Behandlung durchgeführt, um den Effekt einer Thrombozytopenie auf das PPB-Risiko zu bestimmen.
Ergebnisse: Insgesamt wurden 21.562 Patient*innen gescreent und 16.852 Personen mit 41.930 Polypen eingeschlossen. Von diesen Patient*innen hatten 198 (1,2%) Thrombozytenzahlen < 90.000/µl, und 16.654 (98,8%) hatten Thrombozytenzahlen ≥ 90.000/µl. Nach dem Propensity-Score-Matching zeigten sich bei Patient*innen mit Thrombozytenzahlen < 90.000/µl signifikant erhöhte Risiken für eine sofortige PPB (Odds-Ratio [OR] = 2,67; 95% Konfidenzintervall [CI]: 1,06–6,71) und für eine verzögerte PPB (OR = 9,66; 95% CI: 1,21–77,52) im Vergleich zu denen mit Thrombozytenzahlen ≥ 90.000/µl. Bei Hochrisiko-Interventionen (endoskopische Mukosa-Resektion und endoskopische Submukosa-Dissektion von großen Polypen > 20 mm) wurde eine Thrombozytenzahl von 100.000/µl als optimaler

Schwellenwert für eine sichere koloskopische Polypektomie ermittelt. Die mittels inverser Wahrscheinlichkeitsgewichtung der Behandlung erzielten Ergebnisse waren konsistent.

Diskussion: Patient*innen mit Thrombozytenzahlen < 90.000/µl wiesen signifikant erhöhte Raten einer sofortigen und einer verzögerten Post-Polypektomie-Blutung auf. Dies deutet darauf hin, dass die Aufrechterhaltung der Thrombozytenzahl oberhalb dieses Schwellenwerts von entscheidender Bedeutung sein könnte, um die Sicherheit der Kolon-Polypektomie zu gewährleisten.

C.W. Huh or T.I. Kim, Department of Internal Medicine, Yongin Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, South Korea,
e-mail: huhcw@yuhs.ac or e-mail: taeilkim@yuhs.ac

DOI: 10.14309/ajg.0000000000003412

Gut. 2025;75(1):72-80

Comparative risk of high-risk neoplasia after polypectomy among individuals aged below 50 years versus 50 years and older

Chen Y, Padilla Aponte J, Wang K, Du M, Lu Y, Polychronidis G, Song M

Vergleich des Risikos für Hochrisiko-Neoplasien nach Polypektomie bei Personen unter 50 Jahren versus Personen über 50 Jahren

Hintergrund: Es gibt nur wenige Belege für den Nutzen der koloskopischen Nachsorge bei Personen < 50 Jahren.
Zielsetzung: Vergleich des Risikos für Polypenrezidive oder ein kolorektales Karzinom (KRK) bei jüngeren versus älteren Erwachsenen nach einer Polypektomie.
Studiendesign: Das Autorenteam untersuchte prospektiv das Risiko für metachrone Hochrisiko-Neoplasien, einschließlich Hochrisiko-Adenome, serratierte Polypen (SP) mit hohem Risiko und die Entwicklung eines KRK, basierend auf den Befunden der Index-Koloskopie bei Personen < 50 Jahren sowie bei Personen ≥ 50 Jahren, bei denen ≥ 1 Kontrollkoloskopie in der Mass General Brigham Colonoscopy Cohort (2007–2023) durchgeführt worden war. Die Hazard-Ratios (HRs) wurden anhand einer multivariat adjustierten Cox-Regression ermittelt.
Ergebnisse: Identifiziert wurden 37.576 Erwachsene ohne Polypen, 26.693 mit Adenomen und 15.425 mit SP (darunter 8303 mit synchronen Adenomen und SP). Von diesen wurden 10.977 (29,2%), 3385 (12,7%) bzw. 2659 (17,2%) vor dem 50. Lebensjahr diagnostiziert. Der Zusammenhang zwischen den Befunden der Index-Polypenuntersuchung und dem späteren Risiko für eine Hochrisiko-Neoplasie war bei Personen < 50 Jahren stärker ausgeprägt als bei Personen ≥ 50 Jahren. Sobald die Analyse jedoch auf Index-Koloskopien zu Screening-Zwecken beschränkt wurde, gab es keinen Unterschied mehr zwischen den Altersgruppen ($p_{Heterogenität} > 0,05$). In beiden Altersgruppen war der Zusammenhang besonders stark bei Personen mit Hochrisiko-Indexläsionen ausgeprägt und erreichte den Höchststand 3 Jahre nach der Polypektomie mit HRs (95% CI) von 4,60 (3,63–5,84) bzw. 5,59 (3,89–8,03) bei jüngeren Erwachsenen mit Hochrisiko-Adenomen bzw. Hochrisiko-SP bei der Index-Koloskopie.

Schlussfolgerung: Patient*innen unter 50 Jahren, bei denen im Rahmen einer Vorsorgekoloskopie eine Polypektomie durchgeführt worden war, wiesen ein ähnlich erhöhtes Risiko für metachrone Neoplasien auf wie Patient*innen ab 50 Jahren. Dies legt nahe, dass die aktuellen Nachsorgerichtlinien, die für ältere Erwachsene entwickelt wurden, auch auf jüngere Erwachsene anwendbar sein könnten.

M. Song, Clinical and Translational Epidemiology Unit, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA,
e-mail: msong@hsph.harvard.edu

DOI: 10.1136/gutjnl-2025-335275

Gastroenterology. 2026;170(1):161-173

A randomized trial of endoscopic submucosal dissection vs. transanal minimally invasive surgery in early rectal neoplasms: DSETAMIS-2018 study

de Frutos Rosa D, Alonso Sebastián I, Barquero Declara D, Badia Closa J, Nogales Ó, Jiménez Gómez LM, Santiago García J, Valentín Gómez F, Royuela Vicente A, Sánchez Movilla A, Albéniz E, Herreros de Tejada Echanojáuregui A; Mucosal Resection and Third-Space Endoscopy Working Group from the Spanish Society of Gastrointestinal Endoscopy

Eine randomisierte Studie zu endoskopischer Submukosa-Dissektion versus transanaler minimalinvasiver Chirurgie bei frühen Rektumneoplasien: die DSETAMIS-2018-Studie

Hintergrund und Ziele: Der optimale Ansatz für die lokale Resektion früher Rektumneoplasien (early rectal neoplasms, ERNs) ist nach wie vor umstritten, da es kaum Daten zum Vergleich der transanalen minimalinvasiven Chirurgie (transanal minimally invasive surgery, TAMIS) mit der endoskopischen Submukosa-Dissektion (ESD) gibt.
Methoden: Eine multizentrische, randomisierte, unverblindete Nichtunterlegenheitsstudie wurde an 3 spanischen Tertiärzentren durchgeführt. Patient*innen mit nicht-gestielten ERNs > 20 mm und ≤ cT1N0 wurden randomisiert und der TAMIS- oder der ESD-Gruppe zugewiesen. Primärer Endpunkt war ein Rezidiv nach 12 Monaten (Nichtunterlegenheitsgrenze: 10%). Zu den sekundären Endpunkten zählten der technische Erfolg, die En-bloc-, R0- und kurativen Resektionsraten, die Operationsdauer, die Dauer des Krankenhausaufenthalts, Komplikationen und die Kosten. Die Analysen wurden nach dem Intention-to-Treat- und dem Per-Protocol(PP)-Prinzip durchgeführt.
Ergebnisse: Von den 185 ausgewerteten Patient*innen wurden 73 randomisiert (34 TAMIS, 39 ESD), und 66 (90,4%) schlossen die Nachbeobachtungsphase ab. Lokale Rezidive traten bei 2 Fällen in der TAMIS-Gruppe auf; in der ESD-Gruppe gab es keinen Fall. Der Unterschied im 12-Monats-Rezidivrisiko betrug -6,7% (90% Konfidenzintervall: -14,2–0,8) bei der Intention-to-Treat-Analyse und -8,3% (90% Konfidenzintervall: -17,6–0,9) bei der PP-Analyse. Die ESD war mit kürzeren Krankenhausaufenthalten (1 vs. 2 Tage) und einer höheren Rate

des technischen Erfolgs (100% vs. 88,9%; PP) verbunden. Mit Bezug auf die Komplikationen wurden insgesamt keine signifikanten Unterschiede beobachtet. Die geschätzten Gesamtkosten betrugen 11.289,27 EUR bei TAMIS versus 6167,14 EUR bei ESD. Von den 112 Fällen außerhalb der Studie konnten 108 (96,4%) erfolgreich mit ESD behandelt werden.

Schlussfolgerungen: Die endoskopische Submukosa-Dissektion (ESD) erwies sich bei der lokalen Resektion früher Rektumneoplasien hinsichtlich der 12-Monats-Rezidivrate als nicht unterlegen gegenüber der transanalen minimalinvasiven Chirurgie (TAMIS). Beide Verfahren weisen ein günstiges Sicherheitsprofil auf. Die ESD war mit weniger technischen Einschränkungen, einem größerem technischen Erfolg, einem kürzeren Krankenhausaufenthalt, geringeren Kosten und einer höheren Akzeptanz bei den Patient*innen verbunden. Diese Ergebnisse sollten unter Berücksichtigung der breiten Nichtunterlegenheitsgrenze, des geringen Stichprobenumfangs und des Fehlens einer Multiplizitätsanpassung interpretiert werden.

D. de Frutos Rosa and A. Herreros de Tejada Echanojáuregui, Gastroenterology Department (Advanced Endoscopy and High-Risk Unit), Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, Spain, e-mail: diego.defrutos@salud.madrid.org and e-mail: alberto.herreros@salud.madrid.org

DOI: 10.1053/j.gastro.2025.07.029

Clin Gastroenterol Hepatol. 2026;24(1):241-249.e3

Performance of a smartphone-based stool test for use in colorectal cancer screening: Population-based study

Hoffmeister M, Seum T, Ludwig L, Brenner H

Leistungsfähigkeit eines Smartphone-basierten Stuhltests bei der Darmkrebsvorsorge: eine populationsbasierte Studie

Hintergrund und Ziele: Eine nicht-invasive Darmkrebsvorsorge wird potenziell stärker genutzt, wenn sie niederschwellig umgesetzt wird. In dieser Studie wurden die Machbarkeit und die diagnostische Leistung eines Smartphone-basierten fäkalen immunchemischen Tests (FIT) bei der Darmkrebsvorsorge beurteilt und die Leistungsfähigkeit mit der eines laborbasierten FIT verglichen.
Methoden: Personen, die zwischen 2021 und 2023 für eine Vorsorgekoloskopie in gastroenterologischen Praxen in Süddeutschland angemeldet und in die BLITZ-Studie eingeschlossen waren, wurde sowohl ein Smartphone-basierter FIT als auch ein Labor-FIT angeboten. Der Smartphone-basierte FIT besteht aus einem Schnelltest und einer Smartphone-App. Die App wertet das Ergebnis des Schnelltests mithilfe der Smartphone-Kamera quantitativ aus. Die Machbarkeit des Smartphone-basierten FIT wurde anhand eines Fragebogens zum Selbstausfüllen bewertet. Zum Vergleich der Leistungsfähigkeit der 2 FIT-Methoden wurden deren Sensitivität, Spezifität und Receiver-Operating-Characteristic (ROC)-Kurve bewertet.
Ergebnisse: Von 654 Personen, die an der Studie teilnahmen und denen sowohl ein Smartphone-basierter FIT als auch ein Labor-FIT angeboten wurde, nahmen 361 (55%) den Smartphone-basierten FIT in Anspruch, der bei 274 (76%) gültig war, und 643 (98%) nutzten den Labor-FIT. Insgesamt hielten 89% den Smartphone-basierten FIT für eine sinnvolle Alternative zum Labor-FIT. Die Gründe, warum der Smartphone-basierte FIT nicht genutzt wurde, waren meist technischer Natur (auf die App oder das Smartphone bezogen, 47%) oder spiegelten eher generelle Bedenken oder Haltungen gegenüber einem solchen Test wider (44%). Der Smartphone-basierte FIT zeigte eine ähnliche Sensitivität für fortgeschrittene Neoplasmen (28%; 95% Konfidenzintervall [CI]: 13–47%) wie der Labor-FIT (34%; 95% CI: 18–54%) und eine identische Spezifität (92%; 95% CI: 87–95%).

Schlussfolgerungen: Der Smartphone-basierte FIT könnte als zusätzliche Alternative zu den derzeit angebotenen Labor-FIT dienen.

M. Hoffmeister, Division of Clinical Epidemiology and Aging Research, German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Germany,
e-mail: m.hoffmeister@dkfz.de

DOI: 10.1016/j.cgh.2025.04.027

Reizdarmsyndrom, funktionelle und motorische Störungen

Am J Gastroenterol. 2025;120(12):2764-2775

Yoga for irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

Saab O, Al-Obaidi H, Algodi M, Algodi A, Rashid Y, Al-Sagban A, Albayyaa M, Merza N, Alzubaidy L, Cash B

Yoga beim Reizdarmsyndrom: eine systematische Übersicht und Metaanalyse randomisierter, kontrollierter Studien

Einführung: Zwischen 10% und 20% der Weltbevölkerung sind von einem Reizdarmsyndrom (RDS) betroffen. Es wurden mehrere randomisierte, kontrollierte Studien (RCTs) zur therapeutischen Wirkung von Yoga auf RDS-Symptome durchgeführt. Diese Studien brachten uneinheitliche Ergebnisse. In der vorliegenden Übersichtsarbeit wird die aktuelle Evidenz zur Wirkung von Yoga auf RDS-Symptome zusammengefasst.
Methoden: Es wurden eine systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse durchgeführt, für die eine systematische Recherche in PubMed, Embase, WoS, Scopus und Cochrane bis Oktober 2024 erfolgte. Stetige Variablen wurden mithilfe von Stata MP Version 17 anhand der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) mit Konfidenzintervallen (CIs) gepoolt. Zur Beurteilung der Heterogenität wurden der χ^2-Test und I^2-Statistiken verwendet.
Ergebnisse: Es wurden 11 RCTs mit 535 Patient*innen berücksichtigt. In 7 RCTs waren Erwachsene, in 3 RCTs Patient*innen im Kindes- oder Jugendalter und in 1 weitere RCT Jugendliche und junge Erwachsene eingeschlossen. In den berücksichtigten Studien wurden unterschiedliche Typen von Yoga-Interventionen untersucht, wobei die Programmdauer von 6 Wochen bis

8 Monaten und die Sitzungsdauer von 40 bis 90 Minuten reichte. Die Yoga- und Kontrollgruppen unterschieden sich nicht bezüglich der Besserung des Schweregrads der gastrointestinalen Symptome (SMD: -0,66; mit 95% CI: -1,51–0,18; p = 0,12), der Angst (SMD: -0,39; mit 95% CI: -0,85–0,06; p = 0,09) und der Depression (SMD: -0,46; mit 95% CI: -1,15–0,22; p = 0,19) oder bezüglich einer Verbesserung der Lebensqualität (SMD: 0,53; mit 95% CI: -0,38–1,44; p = 0,25).

Diskussion: Die unsichere Evidenzlage deutet darauf hin, dass Yoga bei Patient*innen mit Reizdarmsyndrom (RDS) keine Reduktion des Schweregrads von gastrointestinalen Symptomen, keine Reduktion von Angst und Depression und keine Verbesserung der Lebensqualität bewirkt. Vor dem Hintergrund der bedeutenden methodologischen Heterogenität und des hohen Bias-Risikos in den berücksichtigten randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) kann Yoga nicht als Behandlung des RDS empfohlen werden, bis weitere, große RCTs durchgeführt wurden, welche die aktuelle Evidenzlücke schließen.

O. Saab, University of Texas Health Sciences Center at Houston; Department of Medicine, Houston, TX, USA, e-mail: dr.omarsaab@gmail.com

DOI: 10.14309/ajg.0000000000003524 ■

Aliment Pharmacol Ther. 2026;63(2):210-221

Clinical trial: Rifaximin versus low FODMAP diet in irritable bowel syndrome

Chuah KH, Loo QY, Loh AJC, Leong JY, Chan WL, Khoo XH, Wong KL, Panirsheeluam S, Natarajan V, Ng AK, Abdul Majid H, Mahadeva S

Klinische Studie: Rifaximin versus Low-FODMAP-Diät beim Reizdarmsyndrom

Hintergrund: Rifaximin und die Low-FODMAP-Diät (Ernährung mit geringem Anteil an fermentierbaren Oligo-, Di-, Monosacchariden und Polyolen) werden beim Reizdarmsyndrom (RDS) als Zweitlinientherapien vorgeschlagen. Es liegen nur wenige direkte Vergleichsdaten vor.
Ziele: Vergleich der Wirksamkeit von Rifaximin und Low-FODMAP-Diät beim RDS.
Methoden: In dieser einfach verblindeten, randomisierten kontrollierten Studie wurden Erwachsene mit RDS einer Rifaximin-Behandlung oder der Low-FODMAP-Diät zugewiesen. Primärer Endpunkt war die Besserung einer Symptomkombination (Bauchschmerzen/abdominale Beschwerden und Stuhlkonsistenz/-frequenz) in Woche 4. Sekundäre Endpunkte waren eine Besserung bei einzelnen Symptomen, eine Reduktion des Punktwerts auf der IBS Symptom Severity Scale (IBS-SSS) um ≥ 50 Punkte, die gesundheitsbezogene Lebensqualität (health-related quality of life, HRQoL), die Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), die Eradikation einer Dünndarmfehlbesiedlung (small intestinal bacterial overgrowth, SIBO), die Adhärenz und unerwünschte Ereignisse.
Ergebnisse: Es wurden 100 Patient*innen gleichmäßig randomisiert (medianes Alter: 50 Jahre; 52% weiblich; 68% Diarrhö-prädominantes RDS; 17% SIBO). Auf Grundlage der Beurteilung der Symptomkombination waren die Ansprechraten in Woche 4 in den Gruppen vergleichbar (56,0% unter Rifaximin vs. 48,0% mit Low-FODMAP-Diät; p = 0,423). Allerdings führte Rifaximin in Woche 2 zu einer signifikant früheren Besserung individueller Symptome, darunter die Gesamtsymptomatik (90,0% vs. 72,0%; p = 0,022), Blähungen (84,0% vs. 58,0%; p = 0,004) und Bauchschmerzen (80,0% vs. 58,0%; p = 0,017). Die Punktwerte für HRQoL und Angst verbesserten sich in beiden Gruppen. Eine SIBO-Eradikation wurde bei 63,6% (Rifaximin) und 50,0% (Low-FODMAP-Diät) beobachtet. Die Adhärenz fiel unter Rifaximin signifikant besser aus (95,9% vs. 77,8%; p = 0,008). Es traten keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf.

Schlussfolgerung: Rifaximin ist bei der Behandlung des Reizdarmsyndroms über 4 Wochen ebenso wirksam wie eine Low-FODMAP-Diät. Allerdings bietet es eine schnellere Symptombesserung und höhere Therapieadhärenz, was es zu einer praktischen Alternative für die symptomatische Therapie macht.

K.H. Chuah, Gastroenterology and Hepatology Unit, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Universiti Malaya, Kuala Lumpur, Malaysia, e-mail: chuah319@yahoo.com

DOI: 10.1111/apt.70420 ■

Gastroenterology. 2026;170(1):132-147

Low fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides, and polyols diet improves colonic barrier function and mast cell activation in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: A mechanistic trial

Gao J, Lee AA, Abtahi S, Turner JR, Grover M, Schmidt A, Schmidt TM, Nee JW, Iturrino J, Lembo A, Chey WD, Wiley JW, Singh P

Ernährung mit geringem Anteil an fermentierbaren Oligosacchariden, Disacchariden, Monosacchariden und Polyolen bessert bei Patient*innen mit Diarrhö-prädominantem Reizdarmsyndrom Barrierefunktion des Kolons und Mastzellaktivierung: eine mechanistische Studie

Hintergrund und Ziele: Die wirksamste Diättherapie bei Reizdarmsyndrom (RDS) ist eine an fermentierbaren Oligosacchariden, Disacchariden, Monosacchariden und Polyolen arme Ernährung (Low-FODMAP-Diät, LFD). Allerdings ist nicht bekannt, über welche Mechanismen fermentierbare Oligosaccharide, Disaccharide, Monosaccharide und Polyole die Pathophysiologie des RDS begünstigen.
Methoden: Bei Patient*innen mit Diarrhö-prädominantem Reizdarmsyndrom (RDS-D) gemäß Rom-IV-Kriterien wurden die Barrierefunktion vor und nach Low-FODMAP-Diät sowie die Mastzellzahl und das Aktivierungsprofil beurteilt. Schließlich wurden Stuhlüberstände in das Kolon von Wildtyp-Mäusen mit und ohne pharmakologische Hemmung, von Toll-like-Rezeptor-4(Tlr4)$^{-/-}$-Mäusen und von Mastzell-defizitären Mäusen mit/ohne Mastzellrekonstitution appliziert.

Ergebnisse: Von 42 Patient*innen sprachen 34 auf die Low-FODMAP-Diät an und 8 nicht. Patient*innen mit RDS-D zeigten nach Low-FODMAP-Diät eine signifikante Verbesserung der Struktur und Funktion der Kolonbarriere, der Mastzellzahl und der Spiegel von Mastzellmediatoren. Das Ausmaß der physiologischen Veränderungen korrelierte nicht mit dem Ausmaß des klinischen Ansprechens. Eine Humanisierung keimfreier Mäuse mit vor der Low-FODMAP-Diät gewonnenem Stuhl verursachte eine Störung der Barrierefunktion, eine Humanisierung mit nach der Low-FODMAP-Diät gewonnenem Stuhl nicht. In ähnlicher Weise verursachten Überstände aus vor der Low-FODMAP-Diät gewonnenen Stuhlproben (Prä-LFD-Überstände) bei Wildtyp-Mäusen eine Störung der Barrierefunktion, solche aus nach der Low-FODMAP-Diät gewonnenen Stuhlproben (Post-LFD-Überstände) jedoch nicht. Die Entfernung von Lipopolysacchariden und ein TLR4-Antagonismus hoben eine Störung der Barrierefunktion, welche durch Stuhlüberstände von vor einer Low-FODMAP-Diät bei RDS gewonnenen Proben induziert worden war, wieder auf. Bei $Tlr4^{-/-}$-Mäusen wurde nach Behandlung mit Prä-LFD-Überständen keine Störung der Barrierefunktion beobachtet. In ähnlicher Weise verursachten Prä-LFD-RDS-Überstände bei mit Mastzellstabilisatoren behandelten Wildtyp-Mäusen und bei Mastzell-defizitären Mäusen keine Störung der Barrierefunktion. Dagegen konnte bei Mastzell-defizitären Mäusen nach Rekonstitution mit Wildtyp-Mastzellen, nicht jedoch mit $Tlr4^{-/-}$-Mastzellen, eine Störung der Barrierefunktion induziert werden.

Schlussfolgerungen: Patient*innen mit Diarrhö-prädominantem Reizdarmsyndrom (RDS-D) zeigten nach Low-FODMAP-Diät eine Besserung einer gestörten Barrierefunktion des Kolons sowie der Mastzellrekrutierung und -aktivierung. Eine durch fermentierbare Oligosaccharide, Disaccharide, Monosaccharide und Polyole vermittelte Störung der Barrierefunktion bei RDS-D wird durch direkte Aktivierung des TLR4-Rezeptors auf Mastzellen im Kolon durch Lipopolysaccharide in den Fäzes vermittelt.

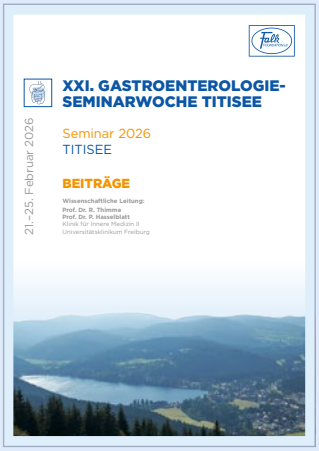
P. Singh, Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Michigan Medicine, Ann Arbor, MI, USA, e-mail: singhpr@med.umich.edu

DOI: 10.1053/j.gastro.2025.07.016 ■

Falk Literatur aktuell

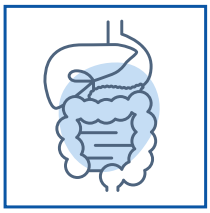
aus dem Medienangebot der Falk Foundation Services

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



Beiträgeband
XXI. Seminarwoche Titisee 2026
SWTITI26 (216 Seiten)
1. Auflage 2026

Titisee, 21.–25. Februar 2026



XXI. Gastroenterologie-Seminarwoche Titisee 2026

Vom Magen bis zum Darm: aktuelle Evidenz zur Diagnostik und Therapie hepatogastrointestinaler Erkrankungen

von Dr. Lisa Kempe und Dr. Michael Bonk, eickhoff kommunikation GmbH

Die Titisee-Seminarwoche lieferte im 40. Jahr nach der initialen Tagung wieder komprimierte State-of-the-Art-Updates zu neuen Diagnoseverfahren und Therapiekonzepten bei gastroenterologischen und hepatologischen Erkrankungen. Dazu gab es Einzelvorträge zu spezifischen Themen wie der Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD), Autoimmun- und Virushepatitiden, Pankreas- und Gallenerkrankungen oder zu chronisch entzündlichen Erkrankungen. Das alles nach Organen gebündelt in speziellen Sitzungen von Ösophagus bis Kolon, jeweils abgeschlossen mit interaktiven Falldiskussionen. Ein Highlight war der Festvortrag zu neuen Immuntherapien bei Hepatitis B anlässlich der Verleihung des mit 10.000 EUR dotierten Wolfgang-Gerok-Preises.

Chronische Gastritis: OLGA-Staging und das Risiko für Magenkrebs

PD Dr. Christian Schulz (München) führte in das Thema chronische Gastritis über die Dyspepsie ein, deren Symptome im epigastrischen Bereich lokalisiert sind. Als wichtige Differenzialdiagnosen weist er auf Magen- und Duodenalulzera sowie auf akute Gastritiden hin. Seltener sind Magen- und Ösophaguskarzinome für die Beschwerden verantwortlich. In den meisten Fällen liegt laut Dr. Schulz eine funktionelle Dyspepsie vor.
Nach dem Nachweis therapierbarer Auslöser steht vor allem die Abschätzung des Risikos einer malignen Entartung im Fokus, da sich daraus das weitere Überwachungskonzept ableitet. Hierzu präsentierte er Daten einer prospektiven Studie, deren Ergebnisse bestätigten, dass das Staging anhand des Operative Link on Gastritis Assessment (OLGA) das Risiko für die Entwicklung gastrischer epithelialer Neoplasien zuverlässig vorhersagt.

Bariatrische Chirurgie: einmal OP, immer Patient*in?

Die Adipositas ist eine chronische, rezidivierende Stoffwechselkrankheit und vergleichbar mit anderen chronischen Erkrankungen, wie **PD Dr. Romano Schneider** (Basel, Schweiz) in Titisee erklärte. Die Ursachen sind multifaktorieller Art und größtenteils sozial-kulturellen und ökonomischen Faktoren zuzuschreiben.
Die Indikation zur bariatrischen Chirurgie besteht in Deutschland bei einem BMI > 40 kg/m² ohne Begleiterkrankungen und erfolglosen konservativen Therapien [1]. Daten aus der Swedish Obese Subjects Study haben gezeigt, dass es im Nachsorgezeitraum von 20 Jahren ohne Operation zu einem mittleren Gewichtsverlust von 2% gekommen ist im Vergleich zu minus 27% langfristigem Gewichtsverlust nach bariatrischer Operation. Bei diesen Patient*innen reduzierte sich zudem die Häufigkeit von Herz-Kreislauf-bedingten Todesfällen. Die Lebensqualität und die körperliche Aktivität verbesserten sich und bei Frauen reduzierten sich bösartige Tumoren [2].
Darüber hinaus dokumentieren die 5-Jahres-Ergebnisse der STAMPEDE-Studie [3], dass 45% der Betroffenen nach einem Roux-Y-Magenbypass im Vergleich zu 25% nach einer Schlauchmagen-OP ohne Diabetesmedikation auskamen. Diese positiven Effekte sind jedoch nur durch eine lebenslange Nachsorge und kontinuierliche interdisziplinäre Betreuung langfristig zu sichern.

MASLD: aktuelle und zukünftige Therapiekonzepte

Die European Atherosclerosis Society (EAS) hat ein umfassendes Konsensusdokument veröffentlicht, das einen klinisch anwendbaren Rahmen für die Diagnose, Klassifikation und das Management von systemischen metabolischen Störungen (SMD) aufzeigt [4].
Das Staging-System der EAS in drei Stadien der Organschädigung bietet laut den Autor*innen des Konsensusdokuments einen strukturierten Ansatz zum Verständnis und zur Behandlung der SMD. Zu den wesentlichen Merkmalen von SMD zählen unter anderem Entzündung, Insulinresistenz, Prä-Diabetes, Typ-2-Diabetes, Metabolic Associated Steatotic Hepatitis (MASH), Hypertonie, chronische Nierenerkrankung (CKD), atherogene Dyslipidämie und Herzinsuffizienz. Die Behandlungsstrategien umfassen Lebensstiländerungen, Pharmakotherapie und in schwerwiegenden Fällen die metabolische Chirurgie.
Die Versorgung von Menschen mit MASH oder MASLD fußt laut **Prof. Jörn Schattenberg** (Homburg) auf vier Säulen: der Gewichtsreduktion, der Behandlung von Grunderkrankungen, MASH- beziehungsweise leberspezifischen Therapien sowie der Behandlung der Leberzirrhose. Prof. Schattenberg gab einen Überblick über die MASLD-/MASH-Behandlungen, die zumeist auf die zugrunde liegenden Ursachen abzielen [5]:

1. Gewichtsverlust von 3–5% kann Entzündungen reduzieren und dadurch das Fortschreiten von MASH verlangsamen.
2. Die Behandlung von Grunderkrankungen, die MASH begünstigen, wie Hyperglykämie, Hyperlipidämie und Hypertriglyceridämie.
3. Resmetirom ist zurzeit die einzige zugelassene Therapie für MASH. Das Präparat ist jedoch nicht für den Einsatz bei dekompensierter Zirrhose zugelassen.
4. Bei geeigneten Patient*innen mit zirrhotischen Leberschäden kann eine Lebertransplantation in Betracht gezogen werden.

Patient*innen mit MASLD, die übergewichtig oder adipös sind, sollte eine Ernährung mit Kaloriendefizit verordnet werden. Prof. Schattenberg stellte neben Resmetirom weitere Wirkstoffe vor, die sich derzeit in verschiedenen Stadien der klinischen Erprobung befinden, wie zum Beispiel Inkretinmimetika oder PPAR-Agonisten. Unabhängig davon, ob es sich um aktuelle oder zukünftige Therapiekonzepte handelt, zählt laut Prof. Schattenberg zu den wichtigen Behandlungszielen, Komplikationen der chronischen Leberentzündung wie hepatozelluläres Karzinom oder die Dekompensation zu vermeiden. Dank neuer Therapien zur Behandlung der Risikofaktoren und der fortgeschrittenen Fibrose bei MASLD wird ein aktives Management der Erkrankung möglich.

Therapie der PBC und PSC 2026

Seinen Vortrag gliederte **Prof. Dr. Peter Fickert** (Graz, Österreich) strikt in die beiden Themen primär biliäre Cholangitis (PBC) und primär sklerosierende Cholangitis (PSC). Denn es hat sich herausgestellt, dass beide hinsichtlich Klinik, Diagnostik, Therapie und Prognose vollkommen unterschiedliche Krankheitsbilder sind – auch wenn sie früher gemeinsam unter dem Dach der chronisch cholestatischen Lebererkrankungen zusammengefasst wurden.
Bei PBC zählen zu den kurzfristigen Therapiezielen die Besserung der Symptome und die Kontrolle der Krankheitsaktivität.
Als etablierte und wirksame Standardtherapie wird seit Jahren die Ursodesoxycholsäure (UDCA) eingesetzt. Der Wirkstoff kann die Langzeitprognose der PBC hinsichtlich der Krankheitsprogression und des lebertransplantationsfreien Überlebens signifikant verbessern.
Ein zu vermeidender Fehler bei PBC ist laut Prof. Fickert eine unzureichende UDCA-Dosierung, zum Beispiel aufgrund mangelnder Compliance. Das ausreichend starke Ansprechen auf UDCA sollte nach 6 und 12 Monaten überprüft werden.
Ein weiterer wichtiger, zu vermeidender Fehler ist laut Prof. Fickert, die Chance zu verpassen, eine PBC zu diagnostizieren. Menschen mit erhöhter alkalischer Phosphatase (ALP) und Gamma-Glutamyltransferase (GGT) sowie normalem Leberultraschall sollten einem serologischen PBC-Test unterzogen werden (zumindest einmal im Leben).
Die Diagnose einer PSC bleibt laut Prof. Fickert weiterhin herausfordernd, insbesondere die Differenzialdiagnose von PSC, IgG4-assoziierter Cholangitis und cholangiozellulärem Karzinom. Erst wenn die PBC mittels AMA- und ANA-Testung ausgeschlossen werden kann und die Magnetresonanz-Cholangiopankreatikografie (MRCP) eindeutig ist, kann die Diagnose der PSC gestellt werden.
Im Gegensatz zur PBC gibt es bisher keine wirksame, zugelassene Therapie zur Verbesserung des transplantationsfreien Überlebens bei PSC. Allerdings gibt es vielversprechende Studienergebnisse, sodass es therapeutisch endlich vorangeht, wie Prof. Fickert abschließend erklärte.

Endoskopisches Gallenwegsmanagement – seit Neuestem KI-gestützt

Mit einem Rückblick auf die Evolution des endoskopischen Gallenwegsmanagements führte **Prof. Dr. Alexander Dechêne** (Nürnberg) in das Thema ein: Was in den 1960er-Jahren mit der intraoperativen Cholangioskopie begann, steht mit der Einführung der Assistenz durch künstliche Intelligenz (KI) nun vor dem nächsten Meilenstein. Denn die Beurteilung unklarer biliärer Strikturen bleibt trotz Fortschritten in der endoskopisch-retrograden Cholangiopankreatikografie (ERCP) bislang eine große Herausforderung, da die Ergebnisse intraduktaler Biopsien und zytologischer Bürstenabstriche bei Strikturen häufig nicht eindeutig sind [6].

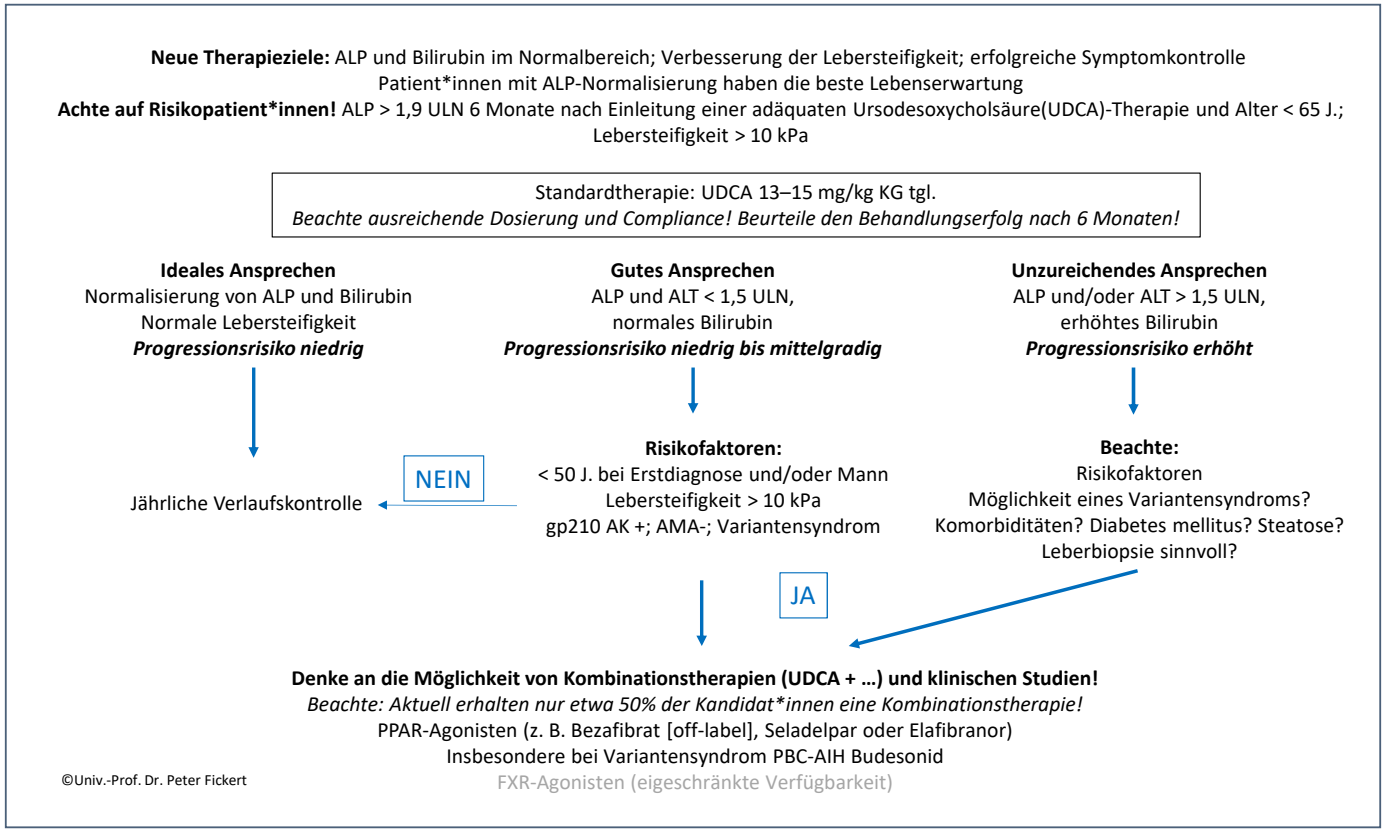


Abb.: Therapiemanagement PBC: neue Behandlungsziele und Risikofaktoren (Quelle: P. Fickert).

Bei der Diagnostik indeterminierter biliärer Strikturen war die Hoffnung, dass die direkte cholangioskopisch gesteuerte Entnahme von Gangbiopsien die diagnostische Genauigkeit erhöhen könnte.
Mit dem Fortschritt KI-gestützter Bildanalysen lag es nahe zu prüfen, ob „Computer-Augen" bessere Ergebnisse liefern können als das menschliche Auge. Convolutional Neural Networks (CNNs) – spezielle neuronale Netze, die Bilder automatisch nach Mustern durchsuchen und Merkmale erkennen – wurden deshalb systematisch auf cholangioskopische Aufnahmen angewendet. So wurden CNNs mit annotierten Bildern bekannter Malignome trainiert. Die diagnostische Leistung wurde direkt mit Bürstenzytologie und Forceps-Biopsie verglichen. Das Ergebnis war deutlich: Das CNN war signifikant genauer in der Erkennung maligner biliärer Strikturen als beide ERCP-basierten Verfahren (90% Treffsicherheit vs. 63% und 61%) [7].
Als weiteres bildgebendes Verfahren im Gallenwegsmanagement berichtete Prof. Dechêne über die durch endoskopischen Ultraschall gesteuerte biliäre Drainage (EUS-BD) und stellte Ergebnisse einer Metaanalyse vor, in der die Wirksamkeit und Sicherheit der endoskopischen EUS-BD versus der perkutanen transhepatischen Cholangiodrainage (PTCD) bei malignen biliären Obstruktionen nach fehlgeschlagener ERCP verglichen wurden. Die Metaanalyse zeigt, dass die EUS-BD ebenso effektiv, jedoch hinsichtlich akuter und gesamter Komplikationen sicherer ist als die PTCD zur biliären Dekompression bei Patient*innen mit malignen biliären Strikturen nach fehlgeschlagener ERCP [8].
Beim Thema Prävention der akuten Post-ERCP-Pankreatitis wies Prof. Dechêne darauf hin, dass bei Hochrisikopatient*innen die Kombination aus rektalem Indometacin und einem Pankreasgangstent der medikamentösen Monotherapie überlegen ist [9].

Update Morbus Crohn

Für das Update zu den therapeutischen Möglichkeiten bei Morbus Crohn richtete **Prof. Dr. Britta Siegmund** (Berlin) den Blick auf verschiedene aktuelle Entwicklungen, wie zum Beispiel die Rolle und die Möglichkeiten der Ernährung, von Zelltherapien, medikamentösen Therapien sowie chirurgischen Strategien. Zur Ernährungstherapie stellte Prof. Siegmund Ergebnisse einer Studie vor, bei der die bereits als wirksam bekannte exklusive enterale Ernährung (EEN) und die neue, sogenannte Tasty&Healthy-Diät (T&H-Diät) verglichen wurden. Es zeigte sich, dass die T&H-Diät der EEN in Bezug auf Wirksamkeit nicht unterlegen war, aber deutlich besser akzeptiert und toleriert wurde [10].
In der ADDapt-Studie erhielt eine Gruppe Emulgator-freie Snacks (Low emulsifier diet), die andere dreimal pro Tag Snacks mit einer definierten Menge Emulgator (Emulsifier-containing diet). Primärer Endpunkt war nach 8 Wochen ein Ansprechen gemessen mittels Crohn's disease activity index (CDAI). Dieser wurde bei 49,4% in der Low-emulsifier-Gruppe verglichen mit 30,7% in der Emulsifier-containing-Gruppe erreicht [11]. Die beiden Studien zeigen, dass die beschriebenen Diäten eine wichtige Grundlage für Ernährungsstrategien in der Behandlung des Morbus Crohn bilden können.
Die Zelltherapie in Form der hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSCT) stammt aus der Rheumatologie und wurde in der ASTIClite-Studie systematisch zur Anwendung bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) untersucht. Die beobachteten Therapieeffekte waren hier jedoch mit einem hohen Risiko für schwere Nebenwirkungen verbunden, sodass diese Strategie derzeit keine Option bei Morbus Crohn darstellt [12].
In der PROFILE-Studie wurde gezeigt, dass Patient*innen in einer sehr frühen Krankheitsphase von einer medikamentösen Top-Down-Strategie profitieren konnten, bei der nach Versagen einer ersten Steroidschubtherapie eine Therapie mit Infliximab und Azathioprin eingeleitet wurde. Dabei zeigte sich eine signifikant höhere Steroid- und Chirurgie-freie Remission nach 1 Jahr (79% vs. 15%) [13].
Während bei den neuen Therapiestrategien insbesondere verschiedene Anti-IL-23-Antikörper (z. B. Risankizumab, Guselkumab und Mirikizumab) den Weg in die klinische Praxis gefunden haben, laufen zurzeit klinische Studien mit Wirkstoffen, die den Tumor-Nekrose-Faktor-like Ligand 1A (TL1A) zum Ziel haben. Erste Ergebnisse aus Phase-II-Studien mit Tulisokibart und Duvakitug zeigen laut Prof. Siegmund positive Ergebnisse.

Appendizitis und Divertikulitis: konservative Therapie oder Operation

Einen praxisnahen Überblick zur Frage, wann bei Appendizitis und Divertikulitis eine Operation notwendig ist und wann eine konservative Therapie ausreicht, gab in Titisee **Dr. Esther A. Biesel** (Freiburg).
Appendizitis und Divertikulitis zählen zu den häufigen Erkrankungen, die auf allen Versorgungsstufen des Gesundheitssystems relevant sind. Beide Krankheitsbilder können sich als typisches „akutes Abdomen" präsentieren, aber ebenso in abgeschwächten, weniger dramatischen Verlaufsformen auftreten. Während bei der akuten Appendizitis in Deutschland meist eine operative Therapie erfolgt, ist das Vorgehen bei der Divertikulitis stärker vom jeweiligen Erkrankungsstadium abhängig. Dies gilt sowohl für die Akutbehandlung als auch für geplante, elektive Therapieentscheidungen.
Die Appendektomie ist weltweit die häufigste Operation. Die laparoskopische Appendektomie gilt als Standardtherapie, da sie im Vergleich zur offenen Operation mit weniger Wundinfekten, weniger Schmerzen und kürzeren Krankenhausaufenthalten einhergeht. Bei der unkomplizierten Appendizitis ist unter antibiotischer Vorbehandlung ein OP-Intervall von 12–24 Stunden vertretbar. Bei einem Alter > 65 Jahre oder Komorbiditäten wird eine OP innerhalb von 12 Stunden empfohlen. Bei einer komplizierten Appendizitis, d. h. einer frei perforierten Appendizitis, besteht eine dringliche OP-Indikation [14–18].
Für ausgewählte Patient*innen kann eine primär antibiotische Therapie erwogen werden – aktuelle Daten zeigen, dass etwa zwei Drittel der Patient*innen damit im ersten Jahr eine Operation vermeiden können [19]. Bei Nachweis eines Appendikolithen oder bei Therapieversagen ist jedoch eine zeitnahe Operation indiziert.
Die Divertikulitis zeigt eine hohe Prävalenz in westlichen Industrienationen, die mit dem Alter stark zunimmt. Zur Diagnosesicherung einer Divertikulitis empfahl Dr. Biesel ein Schnittbildverfahren. Mittels Computertomografie (CT) ist eine Beurteilung von Komplikationen wie Abszessen und gedeckten oder freien Perforationen mit hoher Sicherheit möglich. Die CT ist hier der Sonografie überlegen. Darüber hinaus kann die CT-gesteuerte, interventionelle Abszessentlastung das Outcome der Patient*innen vor einem chirurgischen Eingriff verbessern [24].

Die akute, unkomplizierte Divertikelkrankheit/Divertikulitis (CDD Typ 1a und 1b) soll primär konservativ behandelt werden – bei unkomplizierter, linksseitiger Divertikulitis ohne Risikofaktoren für einen komplizierten Verlauf kann unter engmaschiger Kontrolle sogar auf Antibiotika verzichtet werden [20]. Bei komplizierter Divertikulitis mit Mikroabszess ist eine stationäre antibiotische Therapie indiziert, bei größeren Abszessen eine interventionelle Drainage. Nur bei freier Perforation und Peritonitis (CDD Typ 2c) ist eine Notfalloperation innerhalb von 6 Stunden zwingend erforderlich. Beim rezidivierenden Verlauf sollte die OP-Indikation nicht allein von der Anzahl der Schübe abhängen – entscheidend ist die Lebensqualität der Patient*innen.
Das Rezidivrisiko bei der chronisch-rezidivierenden Divertikulitis (CDD Typ 3b) steigt mit jedem Entzündungsschub, wobei das Perforationsrisiko beim ersten Schub am höchsten ist. Laut Dr. Biesel sollte die Indikation zur Operation daher nicht von der Anzahl der vorangegangenen Entzündungsschübe abhängig gemacht werden. Gleichwohl trägt eine beeinträchtigte Lebensqualität zur Indikationsstellung bei [21–23].

KI in der Hepatogastroenterologie

Prof. Dr. Alexander Hann (Würzburg) stellte den Einsatz KI-basierter Medizinprodukte in der Gastroenterologie vor, deren Anteil im Vergleich zu Radiologie und Kardiologie bislang gering ist. Trotz zahlreicher KI-Algorithmen liegen nur wenige randomisierte Studien vor, die zudem methodische Schwächen und begrenzte Übertragbarkeit aufweisen.
Im Fokus seines Reviews standen KI-Systeme zur Polypendetektion (CADe) und -charakterisierung (CADx) in der Koloskopie. Für CADe zeigten sechs randomisierte Studien eine signifikante Steigerung der Adenomdetektionsrate um im Median 12,4%, vor allem bei kleinen Adenomen; größere Läsionen profitierten kaum. CADx-Systeme erreichen eine hohe diagnostische Genauigkeit, befinden sich jedoch noch in einem frühen Entwicklungsstadium und benötigen weitere Real-World-Validierungen. KI kann zudem die Qualitätskontrolle in der Koloskopie unterstützen, ist jedoch durch fehlende Standardisierung, mögliche Verzerrungen und das Risiko der Überabhängigkeit limitiert. Mehrere Systeme sind bereits CE-zertifiziert, künftig gelten unter der EU-MDR strengere Anforderungen. KI wird zunehmend Teil der Routine, insbesondere bei der Polypendetektion, während für die Polypencharakterisierung weitere Studien nötig sind.

Literatur:

1. S3-Leitlinie Chirurgie der Adipositas und metabolischer Erkrankungen, AWMF-Registernummer 088 - 001. 2018, Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie e.V. (DGAV).
2. Neovius, M., et al., Health care use during 20 years following bariatric surgery. JAMA, 2012. 308(11): p. 1132–1141.
3. Schauer, P.R., et al., Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes - 5-Year Outcomes. N Engl J Med, 2017. 376(7): p. 641–651.
4. Romeo, S., et al., Clinical staging to guide management of metabolic disorders and their sequelae: a European Atherosclerosis Society consensus statement. Eur Heart J, 2025. 46(38): p. 3685–3713.
5. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), and European Association for the Study of Obesity (EASO), EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). J Hepatol, 2024. 81(3): p. 492–542.
6. Diehl, D.L., Artificial intelligence-assisted cholangioscopy of malignant biliary strictures: Changing the paradigm? Gastrointest Endosc, 2023. 97(2): p. 279–281.
7. Marya, N.B., et al., Identification of patients with malignant biliary strictures using a cholangioscopy-based deep learning artificial intelligence (with video). Gastrointest Endosc, 2023. 97(2): p. 268–278 e1.
8. Hayat, U., et al., EUS-guided versus percutaneous transhepatic cholangiography biliary drainage for obstructed distal malignant biliary strictures in patients who have failed endoscopic retrograde cholangiopancreatography: A systematic review and meta-analysis. Endosc Ultrasound, 2022. 11(1): p. 4–16.
9. Elmunzer, B.J., et al., Indomethacin with or without prophylactic pancreatic stent placement to prevent pancreatitis after ERCP: a randomised non-inferiority trial. Lancet, 2024. 403(10425): p. 450–458.
10. Aharoni-Frutkoff, Y., et al., Whole Food Diet Induces Remission in Children and Young Adults With Mild to Moderate Crohn's Disease and Is More Tolerable Than Exclusive Enteral Nutrition: A Randomized Controlled Trial. Gastroenterology, 2025. 169(7): p. 1462–1474 e2.
11. Bancil, A., et al., DOP097 Emulsifier restriction is an effective therapy for active Crohn's disease: the ADDapt trial – a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, re-supplementation trial in 154 patients. Journal of Crohn's and Colitis, 2025. 19(Supplement_1): p. i262.
12. Lindsay, J.O., et al., Safety and efficacy of autologous haematopoietic stem-cell transplantation with low-dose cyclophosphamide mobilisation and reduced intensity conditioning versus standard of care in refractory Crohn's disease (ASTIClite): an open-label, multicentre, randomised controlled trial. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2024. 9(4): p. 333–345.
13. Noor, N.M., et al., A biomarker-stratified comparison of top-down versus accelerated step-up treatment strategies for patients with newly diagnosed Crohn's disease (PROFILE): a multicentre, open-label randomised controlled trial. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2024. 9(5): p. 415–427.
14. Di Saverio, S., et al., WSES Jerusalem guidelines for diagnosis and treatment of acute appendicitis. World J Emerg Surg, 2016. 11: p. 34.
15. Sahm, M., et al., [Acute appendicitis - clinical health-service research on the current surgical therapy]. Zentralbl Chir, 2013. 138(3): p. 270–277.
16. Sartelli, M., et al., 2018 WSES/SIS-E consensus conference: recommendations for the management of skin and soft-tissue infections. World J Emerg Surg, 2018. 13: p. 58.
17. Fugazzola, P., et al., Early appendectomy vs. conservative management in complicated acute appendicitis in children: A meta-analysis. J Pediatr Surg, 2019. 54(11): p. 2234–2241.
18. Sridhar, A.N., et al., Impact of the Increased Use of Preoperative Imaging and Laparoscopy on Appendicectomy Outcomes. Indian J Surg, 2015. 77(Suppl 2): p. 356–360.
19. Scheijmans, J.C.G., et al., Antibiotic treatment versus appendicectomy for acute appendicitis in adults: an individual patient data meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2025. 10(3): p. 222–233.
20. Mohamedahmed, A.Y., et al., Ambulatory management of acute uncomplicated diverticulitis (AmbUDiv study): a multicentre, propensity score matching study. Int J Colorectal Dis, 2024. 39(1): p. 184.
21. Bolkenstein, H.E., et al., Long-term Outcome of Surgery Versus Conservative Management for Recurrent and Ongoing Complaints After an Episode of Diverticulitis: 5-year Follow-up Results of a Multicenter Randomized Controlled Trial (DIRECT-Trial). Ann Surg, 2019. 269(4): p. 612–620.
22. Bolkenstein, H.E., et al., Cost-effectiveness analysis of a multicentre randomized clinical trial comparing surgery with conservative management for recurrent and ongoing diverticulitis (DIRECT trial). Br J Surg, 2019. 106(4): p. 448–457.
23. van de Wall, B.J.M., et al., Surgery versus conservative management for recurrent and ongoing left-sided diverticulitis (DIRECT trial): an open-label, multicentre, randomised controlled trial. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2017. 2(1): p. 13–22.
24. Leifeld, L., et al., S3-Leitlinie Divertikelkrankheit/Divertikulitis – Gemeinsame Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV). November 2021 – AWMF-Registernummer: 021-20. Z Gastroenterol, 2022. 60(04): p. 613–688.

Interview mit Prof. Dr. Ulrike Protzer, Direktorin des Instituts für Virologie, Technische Universität München und Helmholtz Munich

„Wir entwickeln eine immuntherapeutische Vakzine für die Hepatitis B, die gezielt die B- und T-Zellen stimuliert, um das Virus unter Kontrolle zu bekommen.“

Für ihre Arbeit zur Entwicklung des therapeutischen Impfstoffs TherVacB erhielt Prof. Dr. Ulrike Protzer in Titisee den Wolfgang-Gerok-Preis 2026. Zurzeit wird damit in einer klinischen Studie die heterologe Prime-Boost-Impfstrategie getestet: Die erste Impfdosis besteht aus einer Proteinvakzine und soll neutralisierende Antikörper und T-Zellen induzieren, die zweite Impfdosis 4 Wochen später ist vektorbasiert und soll vor allem die T-Zell-Antwort stärken.

Frau Professor Protzer, Sie haben den Wolfgang-Gerok-Preis für Ihre Arbeit zur Entwicklung eines therapeutischen Impfstoffs bei Hepatitis B bekommen. Was ist der Medical Need hinsichtlich Morbidität/Mortalität bei der chronischen Hepatitis B?

Prof. Dr. Ulrike Protzer: Der Medical Need ist sehr hoch. Nach den letzten Zahlen der WHO gibt es etwa 250 Millionen chronische Träger, und von ihnen sterben etwa 1,1 Millionen pro Jahr. Das sind über 3000 Todesfälle pro Tag aufgrund der Folgen einer chronischen Hepatitis B wie Leberzirrhose und hepatozelluläres Karzinom.

Weshalb sind die bislang vorhandenen Therapien nicht ausreichend?

Prof. Dr. Ulrike Protzer: Das Problem ist: Aktuell gibt es keine Therapie, die die Infektion ausheilt. Man hat Therapien wie die Nukleosid-Analoga, die das Virus kontrollieren, aber sobald man diese Therapie absetzt, kommt das Virus wieder. Und dann besteht die Gefahr, dass es einen Akutschub der Hepatitis bis hin zum fulminanten Leberversagen gibt. In einigen Ländern, vor allem in Afrika, kann man es leider nicht leisten, die Medikamente sicher verfügbar zu haben. Daher beginnt man dort erst gar nicht mit dieser Therapie, um beim Aussetzen nicht das Risiko einer schweren Hepatitis zu haben. Das ist natürlich fatal.

Welchen therapeutischen Ansatz verfolgt die von Ihnen entwickelte Vakzine?

Prof. Dr. Ulrike Protzer: Wir haben uns überlegt, wie man das Virus auf Dauer kontrollieren kann. Wenn man sich die natürlichen Verläufe ansieht, können etwa 0,5% der Betroffenen mit ihrem Immunsystem das Virus kontrollieren und es kommt zu einer Heilung. Und deswegen war unsere Überlegung, eine Immuntherapie zu entwickeln, die das Immunsystem dazu bringt, genau das zu tun, was man in diesen spontanen Ausheilungsfällen beobachtet. Wir versuchen also, von der chronischen Infektion zu einer Ausheilung zu kommen, indem wir die B-Zellen und die T-Zellen im Körper so stimulieren, wie das auch bei einer Spontanausheilung passiert. Das ist keine klassische Impfung, bei der man hauptsächlich Antikörper induziert, sondern wir entwickeln eine Immuntherapie beziehungsweise eine immuntherapeutische Vakzine, die gezielt die B- und T-Zellen stimuliert, um das Virus unter Kontrolle zu bekommen.

Sie haben die immuntherapeutische Vakzine bewusst so entwickelt, dass sie ubiquitär einsetzbar ist. Weshalb haben Sie diesen Weg gewählt?

Prof. Dr. Ulrike Protzer: Die Vakzine haben wir so designed, dass man sie für alle Hepatitis-B-Betroffenen auf der ganzen Welt einsetzen kann, im Gegensatz zu einer Zelltherapie, die immer individualisiert ist. Es war und ist mein Wunsch, dass von dieser immuntherapeutischen Vakzine nicht nur Menschen aus reichen Ländern in Europa oder Nordamerika profitieren, sondern auch Betroffene in Ländern aus Südostasien oder Afrika, wo es sehr viele Patient*innen, aber nicht so viel Geld gibt. Wenn man die entwickelte Vakzine nicht einsetzen kann, weil sie nicht oder nicht mehr auf die dort zirkulierenden Virusstämme passt, muss man wieder von vorne anfangen und dann fallen gerade die Länder aus der Versorgung, die numerisch die größere Krankheitslast haben. Daher müssen wir erst noch Investoren überzeugen und einen Weg finden, dass die Firmen in Europa und Nordamerika damit Geld verdienen können, wir die Vakzine aber trotzdem auch in Südostasien und Afrika einsetzen können. Ich hoffe, dass uns das gelingt.

Ist die Hepatitis B damit heilbar?

Prof. Dr. Ulrike Protzer: In den präklinischen Modellen haben wir gesehen, dass man die Hepatitis B damit ausheilen kann, und das ist natürlich auch die Hoffnung für die Patientinnen und Patienten. Aber die klinischen Studien laufen noch. Eine Studie mit gesunden Freiwilligen ist weitestgehend abgeschlossen und hat eine gute Verträglichkeit gezeigt. Zudem hat unsere immuntherapeutische Vakzine genau die Immunantwort induziert, die wir gern sehen möchten. Studien an Betroffenen laufen noch, daher kann ich noch nicht sagen, wie das Ansprechen hier ist.

Bis wann rechnen Sie mit der Zulassung des Impfstoffs?

Prof. Dr. Ulrike Protzer: Bis wir mit allen klinischen Studien durch sind, rechne ich mit einer Zulassung in etwa fünf bis sieben Jahren. Das hängt aber auch davon ab, ob wir Investoren finden, die uns das Geld geben, um das Projekt weiter voranzutreiben.

Frau Prof. Protzer, vielen Dank für das Gespräch!

Wissenschaftliche Organisation:

Prof. Dr. Robert Thimme, Freiburg
Prof. Dr. Peter Hasselblatt, Freiburg

PANKREAS

Akute/Chronische Pankreatitis

JAMA. 2026;335(8):682-692

Minor papillotomy for treatment of idiopathic acute pancreatitis with pancreas divisum: A randomized clinical trial

Coté GA, Durkalski-Mauldin V, Fogel EL, Moffatt DC, Wang AY, Lara LF, Tarnasky PR, Buxbaum JL, Dai SC, Jonnalagadda S, Willingham FF, Ross A, Keswani RN, Inamdar S, Kothari TH, Gardner TB, Jamidar PA, Gaddam S, Pleskow DK, Easler JJ, Elmunzer BJ, Coneys JG, Mallery JS, Strand DS, Papachristou GI, Slivka A, Kedia P, Sahakian AB, Kouanda A, Phan A, Williams A, Andersen DK, Serrano J, Yadav D; SHARP Consortium

Spaltung der Papilla duodeni minor zur Behandlung der idiopathischen akuten Pankreatitis bei Pancreas divisum: eine randomisierte klinische Studie

Hintergrund: Das Pancreas divisum gilt als mögliche obstruktive Ursache einer akuten Pankreatitis. Beobachtungsdaten deuten darauf hin, dass die endoskopisch-retrograde Cholangiopankreatikografie (ERCP) mit Spaltung der Papilla duodeni minor (Minor-Papillotomie) das Risiko für Pankreatitisepisoden reduziert. Obwohl dieses endoskopische Verfahren in der Praxis weit verbreitet ist, fehlen klinische Studien hierzu.
Zielsetzung: Beurteilung, ob eine ERCP mit Minor-Papillotomie das Risiko einer akuten Pankreatitis bei Erwachsenen mit ungeklärter akuter rezidivierender Pankreatitis und Pancreas divisum reduziert.
Design, Setting und Teilnehmende: In diese multizentrische, scheinbehandlungskontrollierte, doppelblinde, randomisierte klinische Studie wurden Erwachsene mit mindestens 2 Episoden einer akuten Pankreatitis und Pancreas divisum eingeschlossen. Erwachsene mit akuter Pankreatitis anderer Ursachen oder mit einhergehender chronischer kalzifizierender Pankreatitis wurden ausgeschlossen. Die Studie wurde zwischen dem 1. September 2018 und dem 30. August 2024 in 21 Referenzzentren in den USA und in Kanada durchgeführt. Die letzte Nachbeobachtung fand am 15. Februar 2025 statt.
Intervention: Die Teilnehmenden wurden randomisiert im Verhältnis 1:1 entweder einer ERCP mit Minor-Papillotomie oder einer Schein-ERCP zugewiesen.
Primäre Endpunkte und Ergebnisparameter: Der primäre Endpunkt war die Entwicklung einer akuten Pankreatitis mehr als 30 Tage nach Randomisierung als Endpunkt bezüglich der Zeit bis zum Ereignis. Die sekundären Endpunkte umfassten die Häufigkeit akuter Pankreatitisepisoden und die Entstehung einer chronischen kalzifizierenden Pankreatitis, eines Diabetes und einer exokrinen Pankreasinsuffizienz.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 148 Teilnehmende randomisiert (Durchschnittsalter: 54 [Standardabweichung {SD}: 19,5] Jahre; 68,2% weiblich; 95,3% nicht-hispanischer oder lateinamerikanischer Ethnizität und 87,2% Weiße; Mittelwert akuter Pankreatitisepisoden im Lauf des Lebens = 3 [SD: 2]; mittlerer Durchmesser des Pankreashauptgangs = 2,2 [SD: 1,3] mm) und median 34 Monate lang (Interquartilenabstand [IQR]: 21,7–45,7 Monate) nachbeobachtet. Von den 75 Teilnehmenden in der ERCP-mit-Minorpapillotomie-Gruppe entwickelten 26 (34,7%) eine akute Pankreatitis, im Vergleich zu 32 von 73 Teilnehmenden (43,8%) in der Schein-ERCP-Gruppe (angepasste Hazard-Ratio = 0,83; 95% Konfidenzintervall [CI]: 0,49–1,41). Das Inzidenzratenverhältnis bezüglich der Häufigkeit von akuten rezidivierenden Pankreatitisepisoden betrug 0,25 (95% CI: 0,18–0,34) in der ERCP-mit-Minor-Papillotomie-Gruppe versus 0,30 (95% CI: 0,23–0,41) in der Schein-ERCP-Gruppe. Es gab keine Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf die Häufigkeit und die Inzidenz der chronischen kalzifizierenden Pankreatitis (4,0% in der ERCP-mit-Minor-Papillotomie-Gruppe vs. 2,7% in der Schein-ERCP-Gruppe; Risikodifferenz [RD] = 0,01; 95% CI: -0,05–0,07), Diabetes (15,8% bzw. 12,8%; RD = 0,03; 95% CI: -0,13–0,19) und exokrine Pankreasinsuffizienz (7,7% vs. 17,2%; RD = -0,10; 95% CI: -0,27–0,08). Das unerwünschte Ereignis einer akuten Pankreatitis innerhalb von 30 Tagen nach Randomisierung trat in der ERCP-mit-Minor-Papillotomie-Gruppe häufiger auf als in der Schein-ERCP-Gruppe (14,7% vs. 8,2%; RD = 0,06; 95% CI: -0,04–0,17).

Schlussfolgerungen und Relevanz: Bei Patient*innen mit ungeklärter akuter rezidivierender Pankreatitis und Pancreas divisum reduziert eine ERCP mit Minor-Papillotomie das Risiko einer weiteren Episode einer akuten Pankreatitis oder damit verbundener Folgen nicht.

G.A. Coté, Division of Gastroenterology and Hepatology, Oregon Health & Science University, Portland, OR, USA, e-mail: coteg@ohsu.edu

DOI: 10.1001/jama.2025.23988

EXPERTENMEINUNG

PD Dr. Armin Küllmer

Papillotomie der Minorpapille bei Pankreas divisum: nicht zur Prophylaxe geeignet!

Die hier vorgestellte multizentrische Studie aus den USA adressiert eine wichtige klinische Fragestellung: ob durch eine Papillotomie der Minorpapille im Rahmen einer endoskopischen retrograden Cholangiopankreatikografie (ERCP) bei Patient*innen mit Pankreas divisum das Risiko weiterer Episoden akuter Pankreatitis oder verwandter Komplikationen reduziert werden kann. Dieser Eingriff wird im klinischen Alltag in der Regel nach der zweiten Episode einer Pankreatitis durchgeführt, jedoch stützte sich die Indikation bisher überwiegend auf Beobachtungsdaten. Das Besondere an dieser Studie ist das aufwendige Studiendesign: Die Patient*innen in der Kontrollgruppe erhielten eine Scheinprozedur ohne Papillotomie, die weitere Auswertung erfolgte durch

verblindete Untersucher*innen. Innerhalb der ersten 30 Tage nach dem Eingriff lag die Komplikationsrate der Interventionsgruppe sogar höher, im längeren Verlauf gab es jedoch keinen Unterschied mehr in der Häufigkeit der Pankreatitis.
Damit stehen die Befunde in deutlichem Gegensatz zu bisherigen Annahmen und deuten auf die Notwendigkeit einer kritischen Neubewertung der Indikationsstellung für diese endoskopische Intervention. Unabhängig hiervon bedarf es einer adäquaten Therapie der in der Folge der akuten Episoden auftretenden chronischen Pankreatitis. Solche Patient*innen wurden in dieser Studie vorab ausgeschlossen. ■

N Engl J Med. 2026;394(5):429-441

Olezarsen for managing severe hypertriglyceridemia and pancreatitis risk

Marston NA, Bergmark BA, Alexander VJ, Prohaska TA, Kang YM, Moura FA, Zimerman A, Waldman E, Weinland J, Murphy SA, Goodrich EL, Zhang S, Xia S, Li D, Goldberg AC, Goudev A, Badimon L, Kiss RG, Vrablik M, Gaudet D, Moulin P, Stroes ESG, Banach M, Cohen H, Blom D, Charng MJ, Nordestgaard BG, Nicholls SJ, Tsimikas S, Giugliano RP, Sabatine MS; CORE-TIMI 72a and CORE2-TIMI 72b Investigators

Olezarsen zum Management des Risikos einer schweren Hypertriglyceridämie und Pankreatitis

Hintergrund: Patient*innen mit schwerer Hypertriglyceridämie haben ein erhöhtes Risiko für eine akute Pankreatitis. In dieser Population wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Olezarsen, einem Antisense-Oligonukleotid, das gegen Apolipoprotein-C-III-Messenger-RNA gerichtet ist, bisher nicht ermittelt.
Methoden: Zwei doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studien (CORE-TIMI 72a und CORE2-TIMI 72b) wurden durchgeführt, in denen Patient*innen mit schwerer Hypertriglyceridämie im Verhältnis 1:1:1 einer 12 Monate langen monatlichen Behandlung mit Olezarsen 50 mg, Olezarsen 80 mg oder Placebo zugewiesen wurden. Der primäre Endpunkt war die prozentuale Veränderung des Triglyceridspiegels nach 6 Monaten, die als Differenz zwischen den beiden Olezarsen-Dosisgruppen und der Placebo-Gruppe (bezüglich Placebo angepasste Veränderung) berichtet wurde. Die sekundären Endpunkte bezüglich der Lipide umfassten die prozentuale Veränderung des Triglyceridspiegels nach 12 Monaten sowie die des Apolipoproteins C-III, des Remnant-Cholesterins und des Non-High-Density-Lipoprotein(Non-HDL)-Cholesterins nach 6 Monaten und 12 Monaten. Ereignisse einer akuten Pankreatitis wurden in beiden Studien bewertet.
Ergebnisse: Insgesamt wurden 1061 Patient*innen in die primäre Analyse eingeschlossen (617 in der Studie CORE-TIMI 72a und 444 in der Studie CORE2-TIMI 72b). Nach 6 Monaten lag der Mittelwert der kleinsten Quadrate der bezüglich Placebo angepassten Veränderung des Triglyceridspiegels gegenüber dem Ausgangswert in der Studie CORE-TIMI 72a bei -62,9 Prozentpunkten in der Olezarsen-Gruppe unter 50 mg und bei -72,2 Prozentpunkten in der Olezarsen-Gruppe unter 80 mg und in der Studie CORE2-TIMI 72b bei -49,2 Prozentpunkten in der Olezarsen-Gruppe unter 50 mg und bei -54,5 Prozentpunkten in der Olezarsen-Gruppe unter 80 mg ($p < 0,001$ für alle Vergleiche von Olezarsen mit Placebo). Der Spiegel der Triglyceride, des Apolipoproteins C-III, des Remnant-Cholesterins und des Non-HDL-Cholesterins wurde unter Olezarsen stärker gesenkt als unter Placebo ($p < 0,001$ für alle Vergleiche). Unter Olezarsen war die Inzidenz der akuten Pankreatitis niedriger als unter Placebo (mittleres Ratenverhältnis = 0,15; 95% Konfidenzintervall: 0,05–0,40; $p < 0,001$). Die Inzidenz unerwünschter Ereignisse schien in den Studiengruppen vergleichbar zu sein. Unter Olezarsen in der 80-mg-Dosis kam es häufiger zu einem Anstieg des Leberenzymspiegels und zu einer Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl < 100.000 pro Mikroliter), und es wurde eine dosisabhängige Zunahme der Leber-Fettfraktion verzeichnet.

Schlussfolgerungen: Bei Patient*innen mit schwerer Hypertriglyceridämie führte die Behandlung mit Olezarsen zu einer signifikant stärkeren Verringerung des Triglyceridspiegels nach 6 Monaten und der Inzidenz der akuten Pankreatitis als Placebo.

N.A. Marston, TIMI Study Group, Division of Cardiovascular Medicine, Brigham and Women's Hospital, MA, USA, e-mail: nmarston@bwh.harvard.edu

DOI: 10.1056/NEJMoa2512761 ■

Gastroenterology. 2026;170(3):584-594

Endoscopic ultrasound-guided choledochoduodenostomy vs. endoscopic retrograde cholangiopancreatography in malignant distal biliary obstruction to prevent post-procedural pancreatitis: A randomized trial

Anderloni A, Spadaccini M, Binda C, Mauro A, Stigliano S, Carrozza L, Colombo M, Mazza S, Coluccio C, Amato A, Andreozzi M, Rizzo GEM, Facciorusso A, Radaelli F, Carrara S, Mangiavillano B, Di Matteo FM, Tarantino I, Hassan C, Repici A, Fugazza A, Fabbri C

Endosonografie-geführte Choledochoduodenostomie versus endoskopisch-retrograde Cholangiopankreatikografie bei maligner distaler Gallengangsobstruktion zur Verhinderung von postprozeduraler Pankreatitis: eine randomisierte Studie

Hintergrund und Ziele: Die postprozedurale Pankreatitis ist das häufigste unerwünschte Ereignis (adverse event, AE), das mit der endoskopisch-retrograden Cholangiopankreatikografie (ERCP) assoziiert ist. Die Endosonografie-geführte Choledochoduodenostomie (endoscopic ultrasound-guided choledochoduodenostomy, EUS-CDS) unter Verwendung eines Lumen-apposing Metallstents stellt einen neu aufkommenden vielversprechenden Ansatz zum Management maligner distaler Gallengangsobstruktionen dar und bietet die Möglichkeit, das Risiko einer postprozeduralen Pankreatitis zu senken.
Methoden: Dies war eine multizentrische randomisierte Studie, in die konsekutive Patient*innen eingeschlossen wurden, die wegen eines obstruktiven Ikterus infolge einer malignen distalen Gallengangsobstruktion mit dilatiertem Hauptgallengang (≥ 15 mm) aufgenommen wurden. Die Patient*innen wurden nach dem Zufallsverfahren der Behandlung mit einer EUS-CDS oder einer ERCP zur primären Gallengangsdrainage zugewiesen. Der primäre Endpunkt dieser Überlegenheitsstudie war

die postprozedurale akute Pankreatitis. Weitere Endpunkte umfassten den technischen Erfolg, den klinischen Erfolg, AEs, die Offenheitsrate der Stents nach 6 Monaten und das Gesamtüberleben. Analysen wurden nach dem Intention-to-Treat-Prinzip durchgeführt.
Ergebnisse: Zwischen April 2021 und Oktober 2023 wurden 220 Patient*innen in die Studie eingeschlossen (EUS-CDS = 111; ERCP = 109). In der EUS-CDS-Gruppe zeigte sich ein geringeres Risiko für postprozedurale akute Pankreatitis (1,8% in der EUS-CDS-Gruppe vs. 7,3% in der ERCP-Gruppe; relatives Risiko [RR] = 0,25; 95% Konfidenzintervall [CI]: 0,07–0,88). Ein technischer Erfolg wurde bei 94,6% in der EUS-CDS-Gruppe versus 78,9% in der ERCP-Gruppe erreicht (p < 0,001), wobei der Eingriff im Mittel 13,5 ± 11,6 Minuten bzw. 24,7 ± 14,9 Minuten dauerte (p < 0,001). Es zeigten sich keine Unterschiede im Hinblick auf weitere AEs (19,8% in der EUS-CDS-Gruppe vs. 21,1% in der ERCP-Gruppe; RR = 0,94; 95% CI: 0,56–1,58), klinischen Erfolg, Stentoffenheit oder Gesamtmortalität.

Schlussfolgerungen: Die Endosonografie-geführte Choledochoduodenostomie (endoscopic ultrasound-guided choledochoduodenostomy, EUS-CDS) ist der endoskopisch-retrograden Cholangiopankreatikografie (ERCP) bei der Senkung des Risikos für postprozedurale akute Pankreatitis überlegen. Allerdings unterschied sich das Gesamtrisiko für unerwünschte Ereignisse nicht signifikant, was weitere Untersuchungen erforderlich macht. Zudem wies die EUS-CDS einen besseren technischen Erfolg und eine vergleichbare klinische Wirksamkeit auf. Diese Ergebnisse unterstützen eine mögliche Rolle der EUS-CDS als primären Therapieansatz bei ausgewählten Patient*innen mit dilatiertem Hauptgallengang.

M. Spadaccini, Humanitas Clinical and Research Center–IRCCS and Humanitas University, Rozzano, Milan, Italy, e-mail: marco.spadaccini@humanitas.it

DOI: 10.1053/j.gastro.2025.09.003

Endoscopy. 2026;58(2):111-120

Number, depth, and location of inadvertent pancreatic guidewire cannulations, and their association with post-ERCP pancreatitis: Multicenter real-time intraprocedural data

Gupta M, Chau M, Howarth M, Cartwright S, Ficaccio S, Tepox-Padron A, Alshammari Y, Guo H, Chen YI, Singh A, Hookey L, Arya N, Causada Calo N, Grover SC, Chatterjee A, Siersema PD, Thosani NC, Heitman SJ, Lei Y, Li S, Meng ZW, Mohamed R, Turbide C, Elmunzer BJ, Forbes N

Anzahl, Tiefe und Ort unbeabsichtigter Führungsdrahtkanülierungen des Pankreas und ihre Korrelation mit Post-ERCP-Pankreatitis: multizentrische intraprozedurale Echtzeitdaten

Hintergrund: Die Post-ERCP-Pankreatitis (PEP) ist häufig. Während die mehrfache Kanülierung des Pankreasgangs einen bekannten Risikofaktor für eine PEP darstellt, ist die Bedeutung einer einzigen Kanülierung nach wie vor umstritten. Mit dieser Studie sollte ermittelt werden, ob eine einzige Kanülierung des Pankreasgangs mit dem Auftreten einer PEP assoziiert ist.

Methoden: Eine prospektive Multizenterstudie wurde bei Patient*innen durchgeführt, bei denen zwischen 2021 und 2024 eine ERCP wegen einer Gallenblasenerkrankung durchgeführt wurde. Die Studie umfasste eine intraprozedurale Datenerfassung durch Dritte und eine 30-tägige Nachbeobachtungszeit. Der Begriff PEP wurde anhand von Konsensdefinitionen bestimmt. Die Korrelation zwischen Kanülierungen des Gallengangs und PEP wurde mit multivariater logistischer Regression ausgewertet, wobei andere patienten- und verfahrensassoziierte Risikofaktoren und präventive Interventionen als Kovariablen verwendet wurden. Ergebnisse wurden als Odds-Ratios (ORs) berichtet.
Ergebnisse: Eine PEP trat bei 282 von 7430 ERCPs (3,8%) in 9 Zentren auf. In der multivariaten Analyse war die Kanülierung des Pankreasgangs statistisch signifikant mit PEP assoziiert, mit ähnlichen Wahrscheinlichkeiten für eine einzige bzw. mehrfache Kanülierung bei erstmals erkrankten Patient*innen (OR = 2,03; 95% Konfidenzintervall [CI]: 1,32–3,14 für eine einzige bzw. OR = 2,18; 95% CI: 1,18–4,00 für ≥ 5 Kanülierungen) und bei allen Patient*innen (OR = 1,97; 95% CI: 1,33–2,93 für eine einzige bzw. OR = 2,15; 95% CI: 1,21–3,82 für ≥ 5 Kanülierungen). Die Kanülierung des Pankreasgangs war sowohl am Pankreaskopf (OR = 2,09; 95% CI: 1,36–3,21) als auch am Pankreaskörper (OR = 2,43; 95% CI: 1,56–3,79) mit PEP assoziiert, während dies für alleinige Kanülierungen der Seitenäste nicht zutraf (OR = 1,18; 95% CI: 0,64–2,06).

Schlussfolgerungen: Eine einzige Kanülierung des Pankreashauptgangs war unabhängig mit Post-ERCP-Pankreatitis (PEP) assoziiert und schien für den größten Teil der Korrelation mit der Kanülierung des Pankreasgangs verantwortlich zu sein. Diese Daten unterstützen die Anwendung präventiver Interventionen – wie etwa Stentimplantationen in der Gallenblase – in Fällen, bei denen der Pankreasgang unbeabsichtigt kanüliert wird.

N. Forbes, Division of Gastroenterology and Hepatology, University of Calgary, Calgary, AB, Canada, e-mail: nauzer.forbes@ucalgary.ca

DOI: 10.1055/a-2675-4322

United European Gastroenterol J. 2026;14(1):e70178

Naldemedine for the prevention of recurrent acute pancreatitis: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial

Cook ME, Knoph CS, Davidsen L, Frøkjær JB, Bruun NH, Novovic S, Hadi A, Jørgensen MT, Mortensen MB, Schaffalitzky O, Nielsen LBJ, Berner-Hansen M, Drewes AM, Olesen SS

Naldemedin zur Prävention der rezidivierenden akuten Pankreatitis: eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie

Hintergrund und Ziele: Zur Prävention der rezidivierenden akuten Pankreatitis sind derzeit keine Medikamente zugelassen. Diese Studie untersuchte, ob Naldemedin, ein peripher wirkender μ-Opioidrezeptor-Antagonist, das Risiko einer akuten Pankreatitis bei Patient*innen mit rezidivierender akuter Pankreatitis reduziert.

Methoden: Dies war eine multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte randomisierte Studie, die in 4 dänischen Referenzzentren für Pankreatitis durchgeführt wurde. Teilnehmer*innen im Alter von 18–75 Jahren mit rezidivierender akuter Pankreatitis, mit oder ohne Diagnose einer chronischen Pankreatitis, wurden nach dem Zufallsprinzip einer täglichen, bis zu 12 Monate langen Behandlung mit Naldemedin 0,2 mg oder einem entsprechenden Placebo zugewiesen. Der primäre Endpunkt war das Wiederauftreten einer akuten Pankreatitis, wie in der revidierten Atlanta-Klassifikation definiert. Die sekundären Endpunkte umfassten Schmerzschübe, gastrointestinale Symptome und die Lebensqualität. Am Ende der Nachbeobachtungszeit wurden die von den Teilnehmer*innen berichtete Veränderung, Sicherheits- und Verträglichkeitsendpunkte, neu aufgetretener Diabetes und exokrine Pankreasinsuffizienz beurteilt.
Ergebnisse: Nach dem Zufallsprinzip wurden 74 Teilnehmer*innen (Durchschnittsalter: 46 Jahre; 41% weiblich) der Behandlung mit Naldemedin (n = 36) oder Placebo (n = 38) zugewiesen. Während einer medianen Nachbeobachtungszeit von 365 Tagen (IQR: 352–370) hatten Teilnehmer*innen in der Naldemedin-Gruppe ein numerisch geringeres Risiko einer akuten Pankreatitis als jene in der Placebo-Gruppe (Hazard-Ratio [HR] = 0,54; 95% Konfidenzintervall [CI]: 0,29–1,01; p = 0,05). Im Hinblick auf die sekundären Wirksamkeits-, Sicherheits- und Verträglichkeitsendpunkte wurden keine Unterschiede zwischen den Gruppen beobachtet. Bei Teilnehmer*innen, die mindestens 1 Jahr lang mit Naldemedin behandelt wurden, bestand ein geringeres Risiko einer akuten Pankreatitis (HR = 0,49; 95% CI: 0,24–0,97; p = 0,04).

Schlussfolgerungen: Die Behandlung mit Naldemedin war sicher und gut verträglich und könnte das Risiko einer rezidivierenden akuten Pankreatitis reduzieren. Um diese Erkenntnisse zu verifizieren, wird eine größere konfirmatorische Studie benötigt.

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

DOI: 10.1002/ueg2.70178 ■

Gut. 2026;75(3):521-529

Real-world impact of implementing lumen-apposing metal stents for pancreatic fluid collections: A nationwide Japanese study

Hamada T, Michihata N, Saito T, Kimura Y, Iwashita T, Matsui H, Shiomi H, Takenaka M, Iwata K, Maruta A, Masuda A, Matsubara S, Fushimi K, Yasuda I, Isayama H, Yasunaga H, Nakai Y; WONDERFUL study group in Japan and collaborators

Auswirkung der Implementierung von Lumen-apposing Metallstents für pankreatische Flüssigkeitsansammlungen in der Praxis: eine landesweite Studie in Japan

Hintergrund: Lumen-apposing Metallstents (LAMS) werden zunehmend zum endoskopischen Management pankreatischer Flüssigkeitsansammlungen (pancreatic fluid collections, PFCs) eingesetzt. Dazu zählen auch Walled-off-Nekrosen (WON) und Pankreaspseudozysten (pancreatic pseudocysts, PCs).
Zielsetzung: Bewertung der landesweiten Auswirkung der Implementierung von LAMS (2018 in Japan zugelassen) auf die klinischen Outcomes in der Praxis.
Studiendesign: Mithilfe einer landesweiten Datenbank zu stationären Behandlungen wurden 5885 Patient*innen identifiziert, die zwischen 2010 und 2023 in 550 Krankenhäusern eine Endosonografie-gestützte Behandlung von PFCs erhielten. Untersucht wurde der Zusammenhang zwischen dem Behandlungszeitraum (Prä-LAMS- vs. Post-LAMS-Implementierung) und den klinischen Outcomes. Multivariate logistische and lineare Regressionsanalysen wurden durchgeführt, um Odds-Ratios (ORs) bzw. Koeffizienten zu schätzen. Anhand einer multiinstitutionellen klinischen Kohorte (n = 618) aus Fachkliniken mit detaillierteren klinischen Parametern mit Datenerhebung im selben Zeitraum wurden die Erkenntnisse validiert.
Ergebnisse: In der Prä-LAMS-Phase wurden 3787 Fälle ausschließlich mit Kunststoffstents behandelt. Nach 2018 erreichte der Einsatz von LAMS mit rund 50% von 2098 Fällen, die zwischen 2019 und 2023 behandelt wurden, ein stabiles Niveau. Im Vergleich zur Prä-LAMS-Phase hatten Patient*innen, die in der Post-LAMS-Phase behandelt wurden, mit LAMS ein höheres Blutungsrisiko (angepasste Odds-Ratio [aOR] = 1,81; 95% Konfidenzintervall [CI]: 1,55–2,13), was mit Kunststoffstents nicht zutraf (aOR = 0,96; 95% CI: 0,74–1,26). Notfalloperationsraten, Krankenhausmortalität und Aufenthaltsdauer unterschieden sich nicht signifikant (p > 0,12). Die Post-LAMS-Phase war mit erhöhten Gesamtkosten assoziiert (angepasster Koeffizient: 2813 USD; 95% CI: 1503–4122). In Analysen, die nach PFC-Arten (WON vs. PC) stratifiziert waren, schien der Zusammenhang zwischen der Post-LAMS-Phase und dem Blutungsrisiko bei PCs stärker zu sein als bei WON ($p_{Interaktion}$= 0,015). Zudem wurden bei WON-Patient*innen in der Post-LAMS-Phase ($p_{Interaktion}$< 0,001) eine kürzere Aufenthaltsdauer und geringere Gesamtkosten verzeichnet. In der Validierungskohorte konnte das erhöhte Blutungsrisiko unter LAMS bestätigt werden (angepasste OR = 1,59; 95% CI: 0,86–2,95, vs. Prä-LAMS-Phase), war jedoch nicht statistisch signifikant.

Schlussfolgerungen: Die Implementierung von Lumen-apposing Metallstents (LAMS) war nicht mit einer Verbesserung wichtiger klinischer Outcomes, sondern mit einem höheren Blutungsrisiko und gestiegenen Kosten für das Gesundheitssystem assoziiert. Diese Erkenntnisse sprechen nicht für den Routineeinsatz von LAMS zur Endosonografie-gestützten Behandlung aller pankreatischen Flüssigkeitsansammlungen in der standardmäßigen klinischen Praxis, könnten deren Einsatz aber auf Fälle von Walled-off-Nekrosen mit eindeutiger Indikation eingrenzen.

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

DOI: 10.1136/gutjnl-2025-335067 ■

EDITORS' CHOICE ★

Validierung einer serumbasierten Biomarker-Signatur zur Erkennung von duktalen Adenokarzinomen des Pankreas im Frühstadium: Diese Validierungsstudie bestätigte, dass die untersuchte Biomarker-Signatur einen leistungsfähigen Biomarker-Test für die Erkennung duktaler Adenokarzinome des Pankreas darstellt. ■

Gastroenterology. 2026;170(2):375-384

Validation of a serum-based biomarker signature for detection of early-stage pancreatic ductal adenocarcinoma

Lucas AL, Simeone DM, Katona BW, Paiella S, Zogopoulos G, Sears RC, Grindedal EM, Wadlow RC, Borazanci E, Gordon OK, Kastrinos F, Trevino JG, Kupfer SS, Park WG, Everett JN, Kureshi NM, DeMuth G, Ford L, King T, Palma NA, Brand RE

Validierung einer Serum-basierten Biomarkersignatur zur Erkennung von duktalen Adenokarzinomen des Pankreas im Frühstadium

Hintergrund und Ziele: Ziel dieser Studie war es, die Leistung einer Biomarkersignatur im Serum zur Erkennung von duktalen Adenokarzinomen des Pankreas (pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC) im Frühstadium in einer unabhängigen Kohorte zu validieren. Diese Biomarkersignatur besteht aus Gewebeinhibitor der Metalloproteinase-1, interzellulärem Adhäsionsmolekül-1, Cathepsin D, Thrombospondin-1 und Carbohydrate-Antigen 19-9.
Methoden: Signaturanalyte wurden retrospektiv in Serumproben einer verblindeten Kohorte aus PDAC-Fällen im Stadium I und II und aus Kontrollen mit hohem genetischem und/oder familiärem Risiko gemessen. Ein prädiktives Signal für PDAC wurde anhand eines vordefinierten Cut-off-Werts generiert, der in einer früheren Modellentwicklungsstudie festgelegt und auf eine Spezifität von 98% optimiert worden war. Die diagnostische Sensitivität und Spezifität wurden in der gesamten Kohorte bewertet. McNemar- oder 2-Stichproben-Z-Tests wurden verwendet, um die Leistungsfähigkeit des Tests zwischen Fällen im Stadium I und II und zwischen Kontrollen mit und ohne Keimbahnmutation und/oder familiäre Suszeptibilität für PDAC zu vergleichen. Die diagnostische Sicherheit der Testergebnisse wurde mit einer Monte-Carlo-Simulation bewertet.
Ergebnisse: Mit dieser Biomarkersignatur konnte ein PDAC im Frühstadium (n = 202) von Hochrisiko-Kontrollen (n = 864) mit einer Sensitivität von 78,5% (95% Konfidenzintervall [CI]: 72,5–83,9%) und einer Spezifität von 93,5% (95% CI: 91,9–95,2%) unterschieden werden; damit schnitt sie signifikant besser ab als Carbohydrate-Antigen 19-9 allein (p < 0,001). Der Test lieferte konsistente Ergebnisse zwischen PDAC im Stadium I und II und zwischen Kontrollen mit und ohne genetische oder familiäre Suszeptibilität. Zudem wurden 93,7% aller Proben mit einer Sicherheit von 100% als PDAC-positiv oder PDAC-negativ eingestuft. Nur 1,8% aller Proben wurden mit einer Sicherheit von < 80% eingestuft.

Schlussfolgerungen: Diese Erkenntnisse lassen darauf schließen, dass diese Biomarkersignatur ein leistungsstarker Biomarkertest ist, der zur Erkennung von duktalen Adenokarzinomen des Pankreas im Frühstadium beitragen kann. Insgesamt gesehen stellt diese Arbeit einen wichtigen Schritt dar, um den Erfolg der Diagnostik im Frühstadium zu verbessern.

N.A. Palma, Immunovia, Inc, Durham, NC, USA, e-mail: norma.palma@immunovia.com

DOI: 10.1053/j.gastro.2025.08.034 ■

Gastroenterology. 2026;170(1):106-117

Risk of pancreatic cancer in glycemically defined new-onset diabetes: A prospective cohort study

Chari ST, Wu B, Lopez C, Lustigova E, Chen Q, Van Den Eeden SK, Leimpeter AD, Fisher W, Wood A, Alexander AS, Valenta J, Vege SS, Carlson EE, Rabe KG, Hart PA, Qian L, Zhao YQ, Yosuf N, Matrisian L, Kenner B, Rinaudo JA, Maitra A, Feng Z

Risiko für Pankreaskarzinome bei glykämisch definiertem neu aufgetretenem Diabetes: eine prospektive Kohortenstudie

Hintergrund und Ziele: Die erhöhte 3-Jahres-Inzidenz von Pankreaskarzinomen nach neu aufgetretenem Diabetes, die in retrospektiven Studien beobachtet wurde, bedarf einer prospektiven Validierung. Ob die Inzidenz nach Abstammung und ethnischer Zugehörigkeit variiert, ist nicht bekannt.
Methoden: In einer prospektiven Beobachtungsstudie mit aktiver Echtzeitüberwachung von elektronischen Gesundheitsakten wurden 18.838 Erwachsene ab 50 Jahren mit glykämisch definiertem neu aufgetretenem Diabetes (glycemically defined new-onset diabetes, GNOD) identifiziert. In dieser Zwischenanalyse berichten die Autor*innen die 3-Jahres-Kaplan-Meier-Schätzwerte des Anteils derer, bei denen Pankreaskarzinome nach einem GNOD diagnostiziert wurden (absolute Inzidenz [95% Konfidenzintervall {CI}), und das damit assoziierte standardisierte Inzidenzverhältnis (standardized incidence ratio, SIR) nach Abstammung und ethnischer Zugehörigkeit, die 3-Jahres-Gesamtinzidenz von Pankreaskarzinomen, die bezüglich der Verteilung des aufgetretenen Diabetes nach Abstammung in den USA angepasst wurde, sowie das Intervall zwischen dem GNOD und der Diagnose eines Pankreaskarzinoms.
Ergebnisse: Während einer medianen Nachbeobachtungszeit von 2,3 Jahren wurden 82 Pankreaskarzinome diagnostiziert (60% bei Männern; Durchschnittsalter: 71 [Standardabweichung {SD}: 8] Jahre). Die 3-Jahres-Schätzwerte für den Anteil derer, bei denen Pankreaskarzinome diagnostiziert wurden, und das assoziierte SIR nach Abstammung und ethnischer Zugehörigkeit waren wie folgt: nicht-hispanische weiße Patient*innen (n = 6518): 0,84% (95% CI: 0,60–1,07%) und 6,4 (95% CI: 4,8–8,4); hispanische Patient*innen (n = 5984): 0,40% (95% CI: 0,20–0,60%) und 4,2 (95% CI: 2,6–6,3); afroamerikanische Patient*innen (n = 2192): 0,37% (95% CI: 0,07–0,67%) und 2,4 (95% CI: 1,0–5,0) sowie asiatische

oder von pazifischen Inseln stammende Patient*innen (n = 3360): 0,22% (95% CI: 0,06–0,39%) und 3,0 (95% CI: 1,4–6,0). Insgesamt betrug die bezüglich der Abstammung angepasste 3-Jahres-Inzidenz von Pankreaskarzinomen 0,62%. Im Durchschnitt trat ein GNOD 8 Monate vor der klinischen Diagnose auf (0–4 Monate bei 30,5%, 4–12 Monate bei 31,3%, 12–24 Monate bei 19,5% und 24–36 Monate bei 18,7%).

Schlussfolgerungen: Ein glykämisch definierter neu aufgetretener Diabetes, der in Echtzeit mittels aktiver Überwachung von elektronischen Gesundheitsakten identifiziert werden kann, ist mit einer hohen 3-Jahres-Inzidenz von Pankreaskarzinomen assoziiert. Dabei zeigen sich deutliche Unterschiede in Bezug auf Abstammung und ethnische Zugehörigkeit. Das längerfristige Risiko muss weiter untersucht werden.

S.T. Chari, Division of Internal Medicine, Department of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA, e-mail: stchari@mdanderson.org

DOI: 10.1053/j.gastro.2025.06.025

EDITORS' CHOICE ★

Neuer Standard zur neoadjuvanten Therapie des Pankreaskarzinoms (CASSANDRA)? In dieser randomisierten Phase-III-Studie zur neoadjuvanten Therapie des Pankreaskarzinoms führte eine Behandlung nach dem PAXG-Protokoll (Capecitabine, Cisplatin, nab-Paclitaxel und Gemcitabine) im Vergleich zu einer Behandlung mit mFOLFIRINOX (Fluorouracil, Leucovorin, Irinotecan und Oxaliplatin) zu einem signifikant längeren ereignisfreien Überleben.

Lancet. 2026;406(10522):2945-2956

Preoperative mFOLFIRINOX versus PAXG for stage I–III resectable and borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma (PACT-21 CASSANDRA): Results of the first randomisation analysis of a randomised, open-label, 2 × 2 factorial phase 3 trial

Reni M, Macchini M, Orsi G, Procaccio L, Malleo G, Carconi C, Rapposelli IG, Bencardino K, Scartozzi M, Balzano G, Tamburrino D, Merelli B, Sperti E, Belfiori G, Liscia N, Bozzarelli S, Di Marco M, Tamburini E, Milella M, Lonardi S, Ercolani G, Mazzola M, Palumbo D, Torri V, Falconi M

Präoperatives mFOLFIRINOX versus PAXG für resezierbares und grenzwertig resezierbares duktales Adenokarzinom des Pankreas im Stadium I bis III (PACT-21 CASSANDRA): Ergebnisse der Analyse der ersten Randomisierung einer randomisierten, unverblindeten 2 × 2-faktoriellen Phase-III-Studie

Hintergrund: Die perioperative Chemotherapie ist eine Standardoption zur Behandlung von Patient*innen mit resezierbarem und grenzwertig resezierbarem duktalem Adenokarzinom des Pankreas (pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC). Ziel dieser Studie war es, die Überlegenheit von PAXG (Cisplatin, Nab-Paclitaxel, Capecitabin und Gemcitabin) gegenüber mFOLFIRINOX (modifiziertes Schema aus Fluorouracil, Leucovorin, Irinotecan und Oxaliplatin) in dieser Population zu beurteilen.
Methoden: CASSANDRA ist eine randomisierte, unverblindete, 2 × 2-faktorielle Phase-III-Studie, an der 17 akademische Prüfzentren in Italien teilnahmen. Geeignete Patient*innen waren 18–75 Jahre alt und hatten ein pathologisch bestätigtes resezierbares oder grenzwertig resezierbares PDAC. Die Randomisierung wurde über ein zentrales webbasiertes System unter Verwendung von R-Code-Listen mit einem Computeralgorithmus durchgeführt. Das Design umfasste eine stratifizierte Block-Randomisierung im Verhältnis 1:1 nach Prüfzentrum und Carbohydrate-Antigen 19-9. Gemäß dem Zufallsprinzip wurden die Teilnehmer*innen einer 4 Monate langen Behandlung mit entweder PAXG (gesamte Tagesdosis Capecitabin von 1250 mg/m² in einer Dosierung von 625 mg/m² zweimal täglich und intravenöses Cisplatin 30 mg/m², Nab-Paclitaxel 150 mg/m² und Gemcitabin 800 mg/m² alle 14 Tage) oder mFOLFIRINOX (intravenöses Fluorouracil 2400 mg/m², Leucovorin 400 mg/m², Irinotecan 150 mg/m² und Oxaliplatin 85 mg/m² alle 14 Tage) zugewiesen, gefolgt von einer zweiten Randomisierung zu einer weiteren, 2 Monate langen Chemotherapie entweder vor oder nach einer Operation. Der primäre Endpunkt war das ereignisfreie Überleben (event-free survival, EFS) in der Intention-to-Treat-Population. Die Sicherheitspopulation umfasste alle Patient*innen, die mindestens einen Zyklus der zugewiesenen Therapie erhielten. Hier werden die Ergebnisse der ersten Randomisierung berichtet. Die Rekrutierungsphase ist abgeschlossen, und die Studie erreichte die notwendigen Ereignisse für die primäre Analyse der ersten Randomisierung. Das Follow-up des Gesamtüberlebens läuft jedoch noch.
Erkenntnisse: Zwischen dem 3. November 2020 und dem 24. April 2024 wurden 132 geeignete Patient*innen dem PAXG- und 128 dem mFOLFIRINOX-Protokoll zugewiesen. In der PAXG-Gruppe lag das mediane Alter bei 65 Jahren (Interquartilenabstand [IQR]: 60–70). Von den 132 Patient*innen waren 68 weiblich (52%) und 64 männlich (48%). In der mFOLFIRINOX-Gruppe lag das mediane Alter bei 63 Jahren (IQR: 57–69). Von den 128 Patient*innen waren 62 weiblich (48%) und 66 männlich (52%). Alle 260 Patient*innen erhielten mindestens eine Gabe der zugewiesenen Chemotherapie. Das PAXG-Protokoll verlängerte das mediane EFS im Vergleich zu mFOLFIRINOX (16,0 Monate [95% Konfidenzintervall: 12,4–19,8] vs. 10,2 Monate [8,6–13,5]; Hazard-Ratio = 0,63 [0,47–0,84]; p = 0,0018). Mindestens ein unerwünschtes Ereignis des Grades 3 oder höher wurde bei 87 der 132 Patient*innen (66%) in der PAXG-Gruppe und bei 78 der 128 Patient*innen (61%) in der mFOLFIRINOX-Gruppe beobachtet, darunter eines mit tödlichem Ausgang.

Interpretation: Bei resezierbarem oder grenzwertig resezierbarem duktalem Adenokarzinom des Pankreas (pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC) führte PAXG (Cisplatin, Nab-Paclitaxel, Capecitabin und Gemcitabin) zu einer signifikanten Verbesserung des ereignisfreien Überlebens im Vergleich zu mFOLFIRINOX (modifiziertes Schema aus Fluorouracil, Leucovorin, Irinotecan und Oxaliplatin). Präoperatives PAXG könnte als Standardtherapie für resezierbares oder grenzwertig resezierbares PDAC in Betracht kommen. Dementsprechend sollte präoperatives PAXG als Standard-

vergleichstherapie für künftige Studien bei diesem Krankheitsverlauf in Erwägung gezogen werden.

M. Reni, Department of Medical Oncology, Pancreas Translational and Clinical Research Center, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy, e-mail: reni.michele@hsr.it

DOI: 10.1016/s0140-6736(25)01685-x

Gut. 2025;75(1):94-104

Glycaemic control is a modifiable risk factor for pancreatic cancer development in patients with diabetes: A population-based cohort study

Tan JT, Mao X, Lui DTK, Li C, Cheng HM, Leung WK, Seto WK, Cheung KS

Glykämische Kontrolle ist ein modifizierbarer Risikofaktor für die Entstehung von Pankreaskarzinomen bei Patient*innen mit Diabetes: eine bevölkerungsbasierte Kohortenstudie

Hintergrund: Die Auswirkung der glykämischen Kontrolle auf die Entstehung von Pankreaskarzinomen bei Patient*innen mit seit Langem bestehendem Typ-2-Diabetes (T2D) ist nach wie vor unklar.
Zielsetzung: Untersuchung der Auswirkungen der glykämischen Kontrolle auf die Entstehung von Pankreaskarzinomen bei Patient*innen mit T2D.
Studiendesign: Retrospektive Kohortenstudie.
Methoden: Erwachsene aus einem flächendeckenden Register zur Gesundheitsversorgung wurden ab der Diagnose eines T2D bis zum Auftreten eines Pankreaskarzinoms, bis zum Tod, bis zur Pankreatektomie oder bis zum Ende der Studie (Dezember 2020) nachbeobachtet. Ausgeschlossen wurden Patient*innen mit Pankreaskarzinomen, die innerhalb von 3 Jahren nach T2D-Diagnose aufgetreten waren (wegen des umgekehrten Kausalzusammenhangs), früheren Pankreaskarzinomen, einer Immunglobulin-G4(IgG4)-assoziierten Erkrankung und Pankreatektomie. Der primäre Endpunkt war das Pankreaskarzinom, und die sekundären Endpunkte umfassten die Pankreaskarzinom-assoziierte Mortalität und die Gesamtmortalität. Eine optimale glykämische Kontrolle über die gesamte Nachbeobachtungszeit hinweg war definiert als zeitgewichteter mittlerer Hämoglobin-A1c-Wert (A1c) < 7%; der zeitgewichtete mittlere Nüchternblutzucker (NBZ) ≤ 7 mmol/l wurde im Rahmen einer Sekundäranalyse untersucht. Die angepasste Hazard-Ratio (aHR) wurde unter Verwendung von Cox-Modellen mit Propensity-Score-Anpassung bezüglich Kovariablen, darunter demografische Daten, Komplikationen des Diabetes, Komorbiditäten und Medikamente, geschätzt.
Ergebnisse: Bei 458.331 Patient*innen (medianes Alter: 59,8 [P25–P75: 51,8–68,5] Jahre; 51,2% männlich) wurden 1382 Pankreaskarzinome (0,3%; 2,8 pro 10.000 Personenjahre), 922 Pankreaskarzinom-assoziierte Todesfälle (0,2%; 1,9 pro 10.000 Personenjahre) und 70.936 Todesfälle (15,5%; 142,9 pro 10.000 Personenjahre) über eine mediane Nachbeobachtungszeit von 9,9 (P25–P75: 7,4–14,1) Jahren verzeichnet. Eine optimale glykämische Kontrolle (A1c < 7%) war mit einem geringeren Risiko für Pankreaskarzinome (aHR = 0,43; 95% CI: 0,37–0,48) und einem NBZ ≤ 7 mmol/l (aHR = 0,71; 95% CI: 0,63–0,80) assoziiert. Eine optimale Kontrolle des A1c und des NBZ war mit dem geringsten Risiko für Pankreaskarzinome behaftet (aHR = 0,39; 95% CI: 0,33–0,46). Das Risiko für Pankreaskarzinome stieg schrittweise mit dem A1c an (p_{Trend} < 0,001), wobei die aHRs bei 1,85 (A1c = 7,0–7,5%) bis 4,61 (A1c ≥ 9,0%) lagen. Jeder Anstieg des A1c um 1% und jeder Anstieg des NBZ um 1 mmol/l führte zu einer Erhöhung des Risikos für Pankreaskarzinome um 46% bzw. 14%. Darüber hinaus ist eine optimale Kontrolle mit einer geringeren Pankreaskarzinom-assoziierten Mortalität (aHR = 0,35; 95% CI: 0,30–0,41) und Gesamtmortalität (aHR = 0,83; 95% CI: 0,82–0,85) verbunden.

Schlussfolgerung: Eine optimale glykämische Kontrolle war mit einem geringeren Risiko für Pankreaskarzinome bei Typ-2-Diabetes assoziiert. Um diese Strategie zur Krebsprävention zu bestätigen, sind weitere multizentrische Kohortenstudien erforderlich.

K.-S. Cheung or W.-K. Seto, Department of Medicine, School of Clinical Medicine, The University of Hong Kong, Hong Kong, China, e-mail: cks634@hku.hk or e-mail: wkseto@hku.hk

DOI: 10.1136/gutjnl-2025-335837

Lancet Oncol. 2026;27(1):116-124

Artificial intelligence and radiologists in pancreatic cancer detection using standard of care CT scans (PANORAMA): An international, paired, non-inferiority, confirmatory, observational study

Alves N, Schuurmans M, Rutkowski D, Saha A, Vendittelli P, Obuchowski N, Liedenbaum MH, Haldorsen IS, Molven A, Yakar D, Geerdink J, van Koeverden S, Riviere DM, Venderink W, de Haas R, Kim N, Löhr JM, Suman G, Maier-Hein KH, Hahn HK, Wang W, Yuille AL, Kambadakone A, Fishman EK, Verbeke C, Litjens G, Hermans JJ, Huisman H; PANORAMA consortium

Künstliche Intelligenz und Radiolog*innen bei der Erkennung von Pankreaskarzinomen mittels Standard-CT-Scans (PANORAMA): eine internationale, gepaarte, konfirmatorische Beobachtungsstudie im Nichtunterlegenheitsdesign

Hintergrund: Das duktale Adenokarzinom des Pankreas (pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC) hat die ungünstigste Prognose unter den Hauptkrebsarten. In erster Linie ist dies auf die späte Diagnose mittels kontrastmittelverstärkter Computertomografie (CT) zurückzuführen. Die künstliche Intelligenz (KI) kann die diagnostische Leistung verbessern, doch existieren kaum robuste Benchmarks und zuverlässige Vergleiche mit der Leistung von Radiolog*innen. Eine Open-Source-Benchmark wurde mit dem Ziel erstellt, KI-Systeme zur Erkennung von PDAC mittels CT zu untersuchen. Diese wurden dann in großem Maßstab mit der Leistung von Radiolog*innen verglichen.
Methoden: In dieser internationalen, gepaarten, konfirmatorischen Beobachtungsstudie im Nichtunterlegenheitsdesign (PANORAMA) wurde ein KI-System trainiert

und im Rahmen einer internationalen Benchmark extern validiert. Dabei wurden eine Kohorte mit 2310 Patient*innen aus 4 Tertiärversorgungszentren in den Niederlanden und den USA zum Trainieren (n = 2224) und Feinabstimmen (n = 86) sowie eine unabhängige Validierungskohorte mit 1130 Patient*innen aus 5 Tertiärversorgungszentren (in den Niederlanden, Schweden und Norwegen) zum Testen verwendet. Eine Beobachtungsstudie mit mehreren Befunder*innen und mehreren Fällen (sogenannte Multi-Reader Multi-Case Observer Study), an der 68 Radiolog*innen (40 Zentren, 12 Länder; im Median 9,0 [IQR: 6,0–14,5] Jahre an Erfahrung) teilnahmen, wurde an einer Untergruppe mit 391 Patient*innen aus der Testkohorte durchgeführt. Der Bezugsstandard wurde mithilfe der Histopathologie und einer mindestens 3-jährigen klinischen Nachbeobachtungszeit erstellt. Der primäre Endpunkt war die mittlere Fläche unter der Receiver Operating Characteristics Curve (AUROC) des KI-Systems im Vergleich zu der der Radiolog*innen bezüglich der Erkennung von PDAC in der CT. Der Prüfplan und der statistische Plan wurden vorab festgelegt, um die Nichtunterlegenheit (unter Berücksichtigung einer Grenze von 0,05), gefolgt von der Überlegenheit gegenüber dem KI-System zu testen. Diese Studie ist abgeschlossen.
Erkenntnisse: Von den 3440 Patient*innen (1511 weiblich [44%], 1929 männlich [56%]; medianes Alter: 67 [IQR: 58–74] Jahre), die zwischen dem 1. Januar 2004 und dem 31. Dezember 2023 eingeschlossen wurden, erhielten 1103 (32%) eine positive PDAC-Diagnose. In der unabhängigen Validierungskohorte mit 1130 Patient*innen (406 mit histologisch gesichertem PDAC) erreichte die KI eine AUROC von 0,92 (95% CI: 0,90–0,93). In der Untergruppe mit 391 Patient*innen (144 [37%] mit histologisch gesichertem PDAC), die für die Befundungstudie verwendet wurde, erreichte die KI eine statistisch nicht unterlegene ($p < 0,0001$) und überlegene ($p = 0,001$) Leistung mit einer AUROC von 0,92 (95% CI: 0,89–0,94) im Vergleich zum Pool der 68 teilnehmenden Radiolog*innen mit einer AUROC von 0,88 (0,85–0,91).

Interpretation: Im Durchschnitt führte künstliche Intelligenz zu einer erheblich verbesserten Erkennung von duktalen Adenokarzinomen des Pankreas mittels routinemäßigen CT-Scans im Vergleich zu Radiolog*innen und zeigte das Pozential, Krebs früher zu entdecken und Therapieergebnisse für Patient*innen zu verbessern.

N. Alves, Diagnostic Image Analysis Group, Radboud University Medical Center, Nijmegen, The Netherlands, e-mail: natalia.alves@radboudumc.nl

DOI: 10.1016/S1470-2045(25)00567-4 ■

LEBER UND GALLENWEGE

Virushepatitis

EDITORS' CHOICE ★

Diese randomisierte kontrollierte Studie zeigt, dass eine gezielte Aktivierung des mesolimbischen Belohnungssystems die Immunantwort auf eine Hepatitis-B-Impfung verstärken kann, und liefert damit eindrucksvolle Evidenz für eine funktionelle Verbindung zwischen Gehirn und adaptiver Immunität. ■

Nat Med. 2026;32(2):572-581

Upregulation of reward mesolimbic activity and immune response to vaccination: A randomized controlled trial

Lubianiker N, Koren T, Djerasi M, Sirotkin M, Singer N, Jalon I, Lerner A, Sar-El R, Sharon H, Shahar M, Azulay-Debby H, Rolls A, Hendler T

Zunahme der Aktivität im mesolimbischen System und Immunantwort auf eine Impfung: eine randomisierte kontrollierte Studie

Immer mehr Belege deuten auf eine enge neurophysiologische Verbindung zwischen Gehirn und Körper hin. Jüngste Studien an Nagetieren zeigen, dass der dopaminerge mesolimbische Signalweg, der der Erwartung positiver Ergebnisse zugrunde liegt, auch die Immunfunktion moduliert. Es ist jedoch nach wie vor unklar, ob eine ähnliche Verbindung zwischen Gehirn und Immunsystem auch beim Menschen besteht und ob dabei bewusste positive Erwartungen eine Rolle spielen. In einer vorab registrierten, doppelblinden, randomisierten kontrollierten Studie wurde fMRT-Neurofeedback (NF) eingesetzt, um gesunde Teilnehmer*innen darin zu trainieren, die Aktivität des mesolimbischen Systems durch selbstgewählte mentale Strategien zu steigern. Anschließend erfolgte eine eine Stimulation des Immunsystems mit dem Hepatitis-B-Virus(HBV)-Impfstoff sowie die Bestimmung der HBV-Antikörperspiegel (HBVab). Dazu wurden 85 Teilnehmer*innen randomisiert folgendermaßen zugewiesen: (1) mesolimbische verstärkte Aktivierung (n = 34), (2) Kontrollgruppe nicht-mesolimbische verstärkte Aktivierung (n = 34) oder (3) Kontrollgruppe ohne NF (n = 17). Die vorab festgelegten primären Endpunkte waren (1) Unterschiede in der mesolimbischen Aktivierung zwischen den NF-Gruppen, (2) die Korrelation zwischen der verstärkten Aktivierung des mesolimbischen Systems und den Veränderungen der HBVab nach der Impfung in beiden NF-Gruppen sowie (3) Unterschiede der Veränderungen der HBVab nach der Impfung in den Gruppen. Bei beiden NF-Gruppen war eine signifikante Zunahme der mesolimbischen Aktivierung zu beobachten. Insbesondere war eine stärkere Zunahme der Aktivität im ventralen tegmentalen Areal (VTA) – nicht jedoch eine Aktivierung des Nucleus accumbens oder der Kontrollregion – mit einem stärkeren Anstieg der HBVab-Spiegel nach der Impfung verbunden (r = 0,31, p = 0,018). Eine anhaltende Aktivitätszunahme im VTA war zudem mit mentalen Strategien verbunden, die positive Erwartungen beinhalten. Nach der Impfung waren die Antikörperspiegel in den Gruppen ähnlich, und es traten keine Nebenwirkungen auf. Insgesamt deuten diese Ergebnisse darauf hin, dass bewusst hervorgerufene positive Erwartungen das Belohnungssystem aktivieren und so die Immunfunktion beeinflussen können – ein Prozess, der für eine nichtinvasive Immunmodulation genutzt werden könnte.

N. Lubianiker, Department of Psychology, Yale University, New Haven, CT, USA, e-mail: nitsan.lubianiker@yale.edu

oder

A. Rolls, Department of Pathology, Tel Aviv Sourasky Medical Center, in affiliation with the Gray Faculty of Medical and Health Sciences at Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel, e-mail: rolls.asya@gmail.com

oder

T. Hendler, Sagol Brain Institute, Tel Aviv Sourasky Medical Center, Tel Aviv, Israel, e-mail: talma@tasmc.health.gov.il

DOI: 10.1038/s41591-025-04140-5 ■

J Hepatol. 2026;84(3):531-542

Safety and efficacy of REP 2139-Mg in patients with HDV-related advanced liver disease in an international compassionate access program

Stern C, Loustaud-Ratti V, Yurdaydin C, Brancaccio G, Jachs M, Reiberger T, Bardou-Jacquet E, Metivier S, Alric L, Colombain L, Meszaros M, Mathurin P, Yardeni D, Etzion O, Neumann-Haefelin C, Douglas M, Poulin S, Bazinet M, Metin RO, Vitale A, Gaeta GB, Schwarz M, Ben-Ali S, Bedoya JU, Testoni B, Zoulim F, Plissonnier ML, Levrero M, Paradis V, Francois S, de Freitas C, Kaysin F, Lecomte L, Morvan C, Schramko J, Bondezi K, Baril MÉ, Brichler S, Gerber A, Gordien E, Mackiewicz V, Dahari H, Svicher V, Chevaliez S, Vaillant A, Bourliere M

Sicherheit und Wirksamkeit von REP 2139-Mg bei HDV-assoziierter fortgeschrittener Lebererkrankung im Rahmen eines internationalen Härtefallprogramms

Hintergrund und Ziele: REP 2139-Mg (REP), ein Nukleinsäurepolymer, hemmt den Zusammenbau subviraler Hepatitis-B-Virus(HBV)-Partikel und die Hepatitis-D-Virus(HDV)-Replikation. Hier wird über die Ergebnisse der REP-Behandlung bei Patient*innen mit HDV berichtet, die in ein Härtefallprogramm eingeschlossen wurden. **Methoden:** 33 Patient*innen mit HDV und fortgeschrittener chronischer Lebererkrankung erhielten im Rahmen einer auf 48 Wochen angelegten Therapie REP 250 mg subkutan plus ein Nukleotidanalogon einmal wöchentlich. 20 Patient*innen ohne Kontraindikationen erhielten pegyliertes Interferon-α (PegIFN) 45–180 µg einmal wöchentlich. Die Sicherheit und Wirksamkeit wurden

regelmäßig beurteilt, und die intrahepatischen Marker wurden an 1 Leberexplantat untersucht.
Ergebnisse: Von den 33 Patient*innen (Alter: 21–69 Jahre; 21 Männer) hatten 85% (28/33) ein vorheriges Therapieversagen und 6 eine dekompensierte Zirrhose (5 davon mit Aszites). Bei 21 Patient*innen war das Ansprechen auf REP suboptimal; daher wurden Dosisanpassungen vorgenommen (250 mg intravenös oder 500 mg subkutan oder intravenös) und/oder die Behandlungsdauer verlängert. Am Ende der Behandlung war die HDV-RNA bei 70% (23/33) um > 2 $\log_{10}$ zurückgegangen und bei 58% (19/33) nicht mehr nachweisbar. Ein Verlust an Hepatitis-B-Oberflächenantigen (HBsAg) war bei 27% (9/33) festzustellen. Bei 28 Patient*innen, für die Daten aus dem Nachbeobachtungszeitraum vorlagen, waren HDV-RNA und HBsAg bei 46% (13/28) bzw. 18% (5/28) weiterhin nicht nachweisbar. Der ALT-Wert hatte sich bei 50% (14/28) normalisiert. Das Ansprechen war in den Gruppen mit und ohne PegIFN ähnlich. Der Aszites besserte sich bei 2 der 5 davon Betroffenen. Drei Patient*innen unterzogen sich während der Behandlung mit REP einer komplikationslosen Lebertransplantation. In 1 Leberexplantat waren HDV-RNA und HDAg nicht nachweisbar, und die Aktivität der intrahepatischen kovalent geschlossenen zirkulären DNA sowie die HBsAg-Werte waren sehr niedrig. Es traten keine mit REP assoziierten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf.

Schlussfolgerungen: Die Behandlung mit REP 2139-Mg (REP) war bei Patient*innen mit Hepatitis-D-Virus (HDV) und fortgeschrittener chronischer Lebererkrankung sicher und wirksam. REP könnte unabhängig von der gleichzeitigen Gabe von pegyliertem Interferon-α bei HDV ein anhaltendes virologisches Ansprechen und bei HBV eine funktionelle Heilung bewirken. Auch bei Patient*innen mit dekompensierter Zirrhose kann es zu einer klinischen Besserung kommen.

C. Stern, Service d'Hépato-Gastroentérologie, Centre Hospitalier de Versailles, Le Chesnay, France, e-mail: cstern@ght78sud.fr

oder

M. Bourliere, Service Hépato-Gastroentérologie, Hôpital Saint-Joseph, Marseille, France, e-mail: mbourliere@hopital-saint-joseph.fr

DOI: 10.1016/j.jhep.2025.10.029

N Engl J Med. 2026;394(4):343-353

A phase 2 trial of tobevibart plus elebsiran in hepatitis D

Asselah T, Chattergoon MA, Jucov A, Streinu-Cercel A, Lampertico P, Wedemeyer H, Kennedy PT, Gane EJ, Bullard BL, Chow S, Santos D, Camus G, Lu Y, Pilowa C, Hwang C, Correll T, Agarwal K; SOLSTICE Trial Investigators

Phase-II-Studie zu Tobevibart plus Elebsiran bei Hepatitis D

Hintergrund: Sowohl Tobevibart (ein monoklonaler Antikörper) als auch Elebsiran (eine Small Interfering RNA) zielen auf das Hepatitis-B-Oberflächenantigen (HBsAg) ab. Ihre Wirksamkeit und Sicherheit bei der Behandlung einer chronischen Infektion mit dem Hepatitis-D-Virus (HDV) sind nicht bekannt.

Methoden: In dieser laufenden, offenen Phase-II-Studie wurden die Teilnehmer*innen nach dem Zufallsprinzip einer Behandlung mit Tobevibart plus Elebsiran alle 4 Wochen oder einer Tobevibart-Monotherapie alle 2 Wochen zugewiesen. Der primäre Endpunkt war ein kombiniertes Ansprechen, definiert als HDV-RNA unterhalb der Nachweisgrenze oder Senkung der HDV-RNA um mindestens 2 $\log_{10}$ IE/ml gegenüber dem Ausgangswert (virologisches Ansprechen) sowie eine Normalisierung der Alanin-Aminotransferase (ALT) in Woche 24.
Ergebnisse: In Woche 24 wurde bei 47% der Teilnehmer*innen (15/32), die Tobevibart plus Elebsiran erhielten, und bei 70% derjenigen (23/33), die nur Tobevibart erhielten, ein kombiniertes Ansprechen beobachtet; dabei betrug das virologische Ansprechen 100% (32/32) bzw. 82% (27/33), und die Normalisierung der ALT betrug 47% (15/32) bzw. 76% (25/33). In Woche 48 wurde bei 56% der Teilnehmer*innen (18/32) im Tobevibart-plus-Elebsiran-Arm und bei 61% derjenigen (20/33) im Tobevibart-Arm ein kombiniertes Ansprechen beobachtet; nicht nachweisbare HDV-RNA (auch bekannt als „Target Not Detected" oder TND; keine Amplifikation während des Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktions-Assays) bei 66% (21/32) bzw. 48% (16/33); Normalisierung der ALT bei 56% (18/32) bzw. 61% (20/33); sowie HBsAg unter 10 IE/ml bei 91% (29/32) bzw. 21% (7/33). Weder in der Gruppe, die gleichzeitig mit Tobevibart und Elebsiran begonnen hatte, noch in der unter Tobevibart-Monotherapie wurde ein Aufflammen des ALT-Werts beobachtet. Bis Woche 48 trat bei insgesamt 81% der Teilnehmer*innen unter Tobevibart plus Elebsiran und bei 94% derjenigen unter Tobevibart mindestens 1 unerwünschtes Ereignis auf, vor allem grippeähnliche Symptome und Schüttelfrost.

Schlussfolgerungen: In dieser Phase-II-Studie senkte sowohl die Kombination aus Tobevibart plus Elebsiran als auch die Tobevibart-Monotherapie die HDV-RNA und den ALT-Wert bis Woche 48. Bei der Therapie mit Tobevibart plus Elebsiran war die HDV-RNA sehr häufig nicht mehr nachweisbar und der HBsAg-Wert gesunken.

T. Asselah, Université Paris-Cité, Hôpital Beaujon, AP-HP, INSERM UMR 1149, Paris, France, e-mail: tarik.asselah@aphp.fr

DOI: 10.1056/NEJMoa2508827

EXPERTENMEINUNG

Prof. Dr. Tobias Böttler

Das Hepatitis-B-Oberflächenantigen als therapeutisches Ziel der chronischen Hepatitis D

Das Hepatitis-D-Virus (HDV) ist ein defektes Satellitenvirus, das für seinen Eintritt in Hepatozyten sowie für die Freisetzung infektiöser Virionen auf das Hepatitis-B-Oberflächenantigen (HBsAg) angewiesen ist. Trotz dieser engen Verknüpfung mit dem Lebenszyklus des Hepatitis-B-Virus (HBV) ist die HBV/HDV-Koinfektion mit einem deutlich höheren Progressionsrisiko zur

Leberzirrhose und deren Komplikationen assoziiert. Wenngleich somit die HDV-Komponente klinisch dominiert, richten sich moderne therapeutische Strategien primär gegen HBV-Strukturen, da HDV ohne HBsAg seinen Replikationszyklus nicht vollenden kann. Dieses Prinzip gilt sowohl für die derzeit einzige zugelassene Therapie der HDV-Infektion, den HBV-Entry-Inhibitor Bulevirtid, als auch für neuere Therapieansätze, die die Verfügbarkeit von HBsAg reduzieren. Vor diesem Hintergrund untersucht die SOLSTICE-Studie eine Kombination zweier Wirkstoffe, die beide direkt HBsAg adressieren: den neutralisierenden monoklonalen Antikörper Tobevibart und die small interfering RNA (siRNA) Elebsiran. Tobevibart ist ein breit neutralisierender Anti-HBsAg-Antikörper, der zirkulierendes HBsAg bindet und damit sowohl HBV- als auch HDV-Partikel neutralisieren sowie am Eintritt in Hepatozyten hindern kann. Elebsiran richtet sich gegen HBV-Messenger-RNA und führt zum Abbau viraler Transkripte, wodurch die Produktion von HBsAg in infizierten Hepatozyten reduziert wird. Durch diese unterschiedlichen Angriffspunkte zielt die Kombination darauf ab, die HBsAg-Last möglichst umfassend zu senken. Die Ergebnisse der SOLSTICE-Studie liefern erste klinische Hinweise auf die Wirksamkeit dieses Ansatzes. In der Phase-II-Studie erhielten Patient*innen mit chronischer HDV-Infektion entweder Tobevibart in Kombination mit Elebsiran oder Tobevibart als Monotherapie zusätzlich zu einer stabilen Nukleos(t)id-Analoga-Therapie. Bereits nach 24 Wochen zeigte sich bei einem großen Teil der Patient*innen eine deutliche virologische Response, und der Anteil der Patient*innen mit nicht mehr nachweisbarer HDV-RNA nahm bis Woche 48 weiter zu. Besonders auffällig war die ausgeprägte Reduktion der HBsAg-Spiegel unter der Kombinationstherapie, die deutlich stärker ausfiel als unter der Antikörper-Monotherapie.

Gerade im Vergleich zur derzeit verfügbaren Therapieoption wird die konzeptionelle Bedeutung dieses Ansatzes sichtbar. Bulevirtid blockiert als Inhibitor des hepatozytären NTCP-Rezeptors den Eintritt von HBV- und HDV-Partikeln in Hepatozyten und verhindert damit primär die intrahepatische Ausbreitung der Infektion. Der Wirkstoff hat jedoch nur minimale Effekte auf die HBsAg-Spiegel, und auch unter längerer Therapie wird nur bei einem Teil der Patient*innen eine vollständige virologische Suppression erreicht. Der in der SOLSTICE-Studie verfolgte Ansatz zielt dagegen direkt auf die zentrale Abhängigkeit des HDV von HBsAg ab. Die Kombination aus siRNA-basierter Antigenreduktion und Antikörper-vermittelter Neutralisierung könnte daher eine deutlich effektivere Suppression des HDV-Zyklus ermöglichen als Strategien, die ausschließlich den viralen Eintritt blockieren.

Insgesamt stellt die Kombination aus Tobevibart und Elebsiran einen vielversprechenden neuen therapeutischen Ansatz für die Behandlung der chronischen HDV-Infektion dar. Entscheidend wird jedoch sein, ob die beobachteten virologischen Effekte über die Dauer der Therapie hinaus bestehen bleiben. Von besonderer Bedeutung dürfte dabei die Frage sein, in welchem Ausmaß die Reduktion der HBsAg-Last tatsächlich zu einer Stärkung der HBsAg-spezifischen Immunantwort führt. Eine solche immunologische Reaktivierung könnte nicht nur für eine langfristige Kontrolle der HDV-Infektion entscheidend sein, sondern auch darüber bestimmen, inwiefern dieser Ansatz auf die HBV-Monoinfektion übertragbar ist und ob eine nachhaltige antivirale Wirkung nach Beendigung der Therapie erreicht werden kann. ■

Nat Med. 2026;32(1):151-159

Elebsiran and PEG-IFNα for chronic hepatitis B infection: A partially randomized, open-label, phase 2 trial

Wong GLH, Yuen MF, Lin B, Douglas MW, Hu P, Xie Q, Lv F, Tak WY, Leerapun A, Kim DJ, Tangkijvanich P, Lim YS, Dai CY, O'Beirne J, Weltman M, Khemnark S, Piratvisuth T, Manasirisuk W, Chen X, Liu CJ, Heo J, Lee J, Niu J, Kumar R, Kumar R, Zhu C, Cao K, Tian A, Chen X, Zhu Q, Margolis D, Jia J, Hong Z

Elebsiran und PEG-IFNα bei chronischer Hepatitis-B-Infektion: eine teilweise randomisierte, offene Phase-II-Studie

Bei der chronischen Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV) hat die Therapie eine funktionelle Ausheilung zum Ziel; mit den derzeit zugelassenen Therapien wird das jedoch selten erreicht. Hier wird über eine randomisierte Studie zur Beurteilung von Elebsiran, einer Small Interfering RNA, in Kombination mit pegyliertem Interferon alfa (PEG-IFNα) im Vergleich zur Monotherapie mit PEG-IFNα berichtet. In dieser Studie wurde außerdem die potenzielle Rolle des therapeutischen HBV-Impfstoffs BRII-179 bei der Identifizierung von Patient*innen mit immunologischer Response und bei der Verbesserung der Verlustraten bezüglich des Hepatitis-B-Oberflächenantigens (HBsAg) untersucht. In Teil I (Kohorten 1–3) wurden Teilnehmer*innen mit chronischer HBV-Infektion, bei denen eine virale Suppression vorlag und die zuvor noch nicht mit BRII-179 behandelt worden waren, im Verhältnis 1:1:1 randomisiert, um entweder 48 wöchentliche Dosen PEG-IFNα allein oder in Kombination mit 13 Dosen Elebsiran (200 mg oder 100 mg) alle 4 Wochen zu erhalten. In Teil II (Kohorte 4) wurden Teilnehmer*innen, die zuvor im Rahmen einer prospektiven Studie 9 Dosen Elebsiran und BRII-179 (BRII-179-835-001) erhalten hatten, anhand ihrer Spitzenspiegel des Hepatitis-B-Oberflächenantikörpers (Anti-HBs) (≥ 10 IE/l^{-1} bzw. < 10 IE/l^{-1}) entweder als BRII-179-Anti-HBs-Responder oder als Non-Responder eingestuft, und erhielten anschließend insgesamt 13 Dosen Elebsiran 100 mg alle 4 Wochen plus 48 wöchentliche Dosen PEG-IFNα. Primäre Endpunkte waren der HBsAg-Verlust am Behandlungsende (end of treatment, EOT) und 24 Wochen nach EOT. In Teil I wurde 24 Wochen nach EOT bei 4 von 19 (21,1%) Teilnehmer*innen, die Elebsiran 200 mg plus PEG-IFNα erhalten hatten, ein HBsAg-Verlust beobachtet, bei 6 von 18 (33,3%) Teilnehmer*innen, die Elebsiran 100 mg plus PEG-IFNα erhalten hatten, und bei 1 von 18 (5,6%), die eine PEG-IFNα-Monotherapie erhalten hatten. In Teil II wurde bei 9 von 31 (29,0%) Teilnehmer*innen 24 Wochen nach EOT ein HBsAg-Verlust beobachtet, wobei das Ansprechen bei den BRII-179-Anti-HBs-Respondern (8/19 Teilnehmer*innen; 42,1%) höher war als bei den Non-Respondern (1/12; 8,3%). Die Kombinationstherapie mit Elebsiran und PEG-IFNα war im Allgemeinen sicher und wurde gut vertragen. Diese Ergebnisse belegen einen Zusatznutzen der Kombination von Elebsiran und PEG-IFNα beim Erzielen eines anhaltenden HBsAg-Verlusts. Darüber hinaus deutet die erhöhte HBsAg-Verlustrate bei den BRII-179-Anti-HBs-Respondern darauf hin, dass BRII-179 ein wertvolles Instrument für die Immunprofilierung sein könnte, um die Ausheilungsrate bei Patient*innen mit HBV-Infektion zu optimieren.

J. Jia, Liver Research Center, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing, China, e-mail: jia_jd@ccmu.edu.cn

oder

Z. Hong, Brii Biosciences, Inc., Durham, NC, USA, e-mail: zhi.hong@briibio.com

DOI: 10.1038/s41591-025-04049-z ■

Lebertumoren

Hepatology. 2026;83(2):249-260

Comparative effectiveness of immunotherapy versus lenvatinib in advanced hepatocellular carcinoma: A real-world analysis using target trial emulation

Ahn JC, Ng WH, Yeo YH, Kim HS, Wang Y, Trivedi H, Ayoub WS, Kuo A, Rich N, Parikh ND, Abou-Alfa GK, Ma KSK, Singal AG, Yang JD

Vergleich der Wirksamkeit von Immuntherapie und Lenvatinib beim fortgeschrittenen hepatozellulären Karzinom: eine unter Realbedingungen durchgeführte Analyse mit Target-trial-Emulierung

Hintergrund und Ziele: Die Immuntherapie hat sich als wirksame Behandlung für fortgeschrittenes hepatozelluläres Karzinom (HCC) etabliert. Mit dieser Studie sollte die Wirksamkeit der Immuntherapie beim HCC im Vergleich zu Lenvatinib in der klinischen Praxis untersucht werden.
Ansatz und Ergebnisse: Ausgehend von der TriNetX-Datenbank wurde ein Framework zur Target-trial-Emulierung genutzt und es wurden Patient*innen mit HCC identifiziert, die zwischen August 2018 und Dezember 2023 in der Erstlinie eine Immuntherapie (Atezolizumab/Bevacizumab oder Tremelimumab/Durvalumab) oder Lenvatinib erhalten hatten. Das Gesamtüberleben wurde mittels Kaplan-Meier-Schätzung und Cox-Proportional-Hazards-Regression verglichen. Nach dem Propensity-Score-Matching wurden in jede Gruppe 1203 Patient*innen eingeschlossen. Die Immuntherapie war im Vergleich zu Lenvatinib mit einem verbesserten Gesamtüberleben verbunden (medianes Überleben: 545 vs. 425 Tage; Hazard-Ratio [HR] = 0,86; 95% Konfidenzintervall [CI]: 0,76–0,97). Beim Vergleich der Behandlungsarten zeigte Atezolizumab plus Bevacizumab versus Lenvatinib ein verbessertes Überleben (n = 1070 in jeder Gruppe; HR = 0,87; 95% CI: 0,77–0,99), während der Punktschätzer eher für Durvalumab plus Tremelimumab versus Lenvatinib sprach (HR = 0,81, 95% CI: 0,59–1,12); jedoch war dieser Unterschied nicht statistisch signifikant, was wahrscheinlich auf die geringe Stichprobengröße zurückzuführen ist. Bezüglich der Ätiologie zeigte die Immuntherapie im Vergleich zu Lenvatinib ein verbessertes Gesamtüberleben bei viraler Hepatitis (n = 510 in jeder Gruppe; HR = 0,74; 95% CI: 0,61–0,89) und Alkohol-assoziierten Lebererkrankungen (n = 190 in jeder Gruppe; HR = 0,65; 95% CI: 0,49–0,87), jedoch nicht bei metabolische Dysfunktion-assoziierter steatotischer Lebererkrankung (n = 156 in jeder Gruppe; HR = 0,96; 95% CI: 0,70–1,31).
Schlussfolgerungen: In dieser unter Realbedingungen durchgeführten Analyse war die Immuntherapie im Vergleich zu Lenvatinib beim fortgeschrittenen hepatozellulären Karzinom (HCC) mit einem verbesserten Gesamtüberleben verbunden, wobei der Vorteil in den meisten Untergruppen durchgehend festzustellen war. Diese Ergebnisse sprechen für den Einsatz der Immuntherapie als Erstlinienbehandlung beim fortgeschrittenen HCC.

J.D. Yang, Department of Internal Medicine, Karsh Division of Gastroenterology and Hepatology, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, CA, USA, e-mail: judong.yang@cshs.org

oder

K.S.-K. Ma, Center for Global Health, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA, e-mail: kevinskma1@gmail.com

DOI: 10.1097/hep.0000000000001328 ■

J Hepatol. 2026;84(1):113-121

Phase I trial of ADP-A2AFP TCR T-cell therapy in patients with advanced hepatocellular or gastric hepatoid carcinoma

Meyer T, Finn RS, Borad M, Mahipal A, Edeline J, Houot R, Hausner PF, Hollebecque A, Goyal L, Frigault M, Evans TRJ, Wong KM, Tan BR, Mitry E, Sarker D, Feun L, El-Rayes B, Thistlethwaite F, Kaseb A, Alese O, Jin Z, Cirillo C, Bruix J, Roddie C, Noto P, Fayngerts S, Cristiani S, Sampson J, Bai J, Isabelle M, Broad R, Sun A, Norry E, Sangro B

Phase-I-Studie zur TCR-T-Zell-Therapie mit ADP-A2AFP bei Patient*innen mit fortgeschrittenem hepatozellulärem Karzinom oder hepatoidem Adenokarzinom des Magens

Hintergrund und Ziele: Patient*innen mit fortgeschrittenem hepatozellulärem Karzinom (HCC) haben trotz derzeit verfügbarer Therapien in der Regel eine schlechte Prognose, weshalb die Entwicklung alternativer Therapieoptionen erforderlich ist. ADP-A2AFP ist eine in der klinischen Prüfung befindliche autologe T-Zell-Therapie mit einem affinitätsverstärkten T-Zell-Rezeptor (TCR), der gegen Alfa-Fetoprotein (AFP) gerichtet ist.
Methoden: In dieser Arbeit wird eine offene klinische Phase-I-Studie zur Erstanwendung von ADP-A2AFP am Menschen bei Teilnehmer*innen beschrieben. Eingeschlossen wurden Teilnehmer*innen mit geeigneter Konstellation der humanen Leukozyten-Antigene und einem AFP-exprimierenden HCC (oder einem anderen Tumor), das (bzw. der) nicht für eine Transplantation/Resektion infrage kommt, deren Erkrankung trotz vorheriger systemischer Therapie fortgeschritten ist oder die die Therapie nicht vertragen oder abgelehnt haben. Die Teilnehmer*innen erhielten eine Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (Cyclophosphamid 500 mg/m^2/Tag über 3 Tage und Fludarabin 20 mg/m^2/Tag über 3 Tage, oder Cyclophosphamid 600 mg/m^2/Tag über 3 Tage und Fludarabin 30 mg/m^2/Tag über 4 Tage), gefolgt von einer intravenösen Infusion mit ADP-A2AFP. Primärer Endpunkt war die Sicherheitsbewertung; das Ansprechen gemäß RECIST v1.1 war der wichtigste sekundäre Endpunkt.

Ergebnisse: 21 Teilnehmer*innen, davon 20 mit fortgeschrittenem HCC und 1 mit einem hepatoiden Adenokarzinom des Magens, erhielten mindestens 1 ADP-A2AFP-Infusion. Bei allen Teilnehmer*innen trat mindestens 1 unerwünschtes Ereignis vom Schweregrad 3 oder höher auf; bei 52,4% trat mindestens 1 unerwünschtes Ereignis vom Schweregrad 3 oder höher auf, das als mit der ADP-A2AFP-Behandlung assoziiert angesehen wurde. Sechs Teilnehmer*innen entwickelten ein Zytokin-Freisetzungssyndrom (Schweregrad 1–2: n = 5; Schweregrad 4: n = 1). Das beste Gesamtansprechen umfasste ein vollständiges Ansprechen (n = 1), ein partielles Ansprechen (n = 1) und eine Stabilisierung der Erkrankung (n = 12); die Gesamtansprechrate betrug 9,5%. Bei 8 Patient*innen hielt die Stabilisierung der Erkrankung ≥ 16 Wochen an. In den AFP-positiven Bereichen der nach der Behandlung entnommenen Tumorproben wurde eine Infiltration von ADP-A2AFP-TCR- und $CD8^+$-T-Zellen beobachtet. Es zeigte sich ein Zusammenhang zwischen einer erhöhten ADP-A2AFP-Dosis und einer Senkung des Serum-AFP bei den Respondern.

Schlussfolgerungen: Eine Chemotherapie zur Lymphozytendepletion, gefolgt von einer TCR-T-Zell-Therapie mit ADP-A2AFP, zeigte bei diesen vorbehandelten Patient*innen ein beherrschbares Sicherheitsprofil und erste Anzeichen einer Antitumoraktivität.

E. Norry, Adaptimmune, Philadelphia, PA, USA, e-mail: ecnorry@gmail.com

DOI: 10.1016/j.jhep.2025.07.033

Alkohol und Toxizität

J Hepatol. 2026;84(1):18-34

Healthy eating and physical activity significantly lower sex-specific alcohol-attributable liver mortality in the United States

Vilar-Gomez E, Nephew L, Gawrieh S, Vuppalanchi R, Kettler C, Pike F, Tu W, Samala N, Liangpunsakul S, Chalasani N

Gesunde Ernährungsweise und körperliche Aktivität senken die geschlechtsspezifische alkoholattribuierbare leberbezogene Mortalität in den USA signifikant

Hintergrund und Ziele: Die Auswirkung von Ernährungsqualität (diet quality, DQ) und körperlicher Aktivität (physical activity, PA) auf die alkoholassoziierte leberbezogene Mortalität ist unzureichend erforscht. In dieser Studie wird untersucht, wie DQ und PA die alkoholattribuierbare leberbezogene Mortalität in den USA beeinflussen.
Methode: Daten von 60.334 Erwachsenen aus den National Health and Nutrition Examination Surveys (1984–2018) wurden analysiert und mit dem National Death Index bis zum 31. Dezember 2019 verknüpft. Selbstberichtete Werte bezüglich Alkoholkonsum, DQ (Healthy Eating Index [HEI]) und Ausmaß an PA wurden erhoben. Anhand der Leitlinien der NIAAA (National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism) wurden Teilnehmer*innen als leichte, mäßige oder starke Konsument*innen eingestuft. Körperlich aktive Teilnehmer*innen berichteten über mindestens 150 Minuten mäßig intensive PA, 75 Minuten hochintensive PA oder eine Kombination daraus pro Woche. Eine gesündere Ernährung war als im höchsten Quartil des HEI liegend definiert. Der Endpunkt war die leberbezogene Mortalität.
Ergebnisse: Während einer 12,2-jährigen Nachbeobachtungszeit wurden 252 leberbezogene Todesfälle erfasst. Der durchschnittliche tägliche Alkoholkonsum erhöhte das leberbezogene Mortalitätsrisiko (angepasste Subdistributions-Hazard-Ratio [aSHR] für Männer = 1,04; 95% Konfidenzintervall [CI]: 1,01–1,06; Frauen = 1,08; 95% CI: 1,04–1,12) im Vergleich zu Abstinenten. Ebenso steigerte Rauschtrinken das leberbezogene Mortalitätsrisiko (aSHR für Männer = 1,52; 95% CI: 1,04–2,29; Frauen = 2,52; 95% CI: 1,44–4,41) im Vergleich zu Nicht-Rauschtrinken. Eine gesündere Ernährung (höchstes Quartil des HEI) reduzierte das leberbezogene Mortalitätsrisiko bei nicht-starken Konsument*innen (aSHR = 0,35: 95% CI: 0,13–0,90), starken Konsument*innen (aSHR = 0,14; 95% CI: 0,04–0,82) und Rauschtrinker*innen (aSHR = 0,16; 95% CI: 0,06–0,46) im Vergleich zu einer ungesünderen Ernährung (niedrigstes Quartil des HEI). Ein niedrigeres leberbezogenes Mortalitätsrisiko hatten körperlich aktive Teilnehmer*innen unter nicht-starken Konsument*innen (aSHR = 0,52; 95% CI: 0,28–0,94), starken Konsument*innen (aSHR = 0,64; 95% CI: 0,35–0,99) und Rauschtrinker*innen (aSHR = 0,31; 95% CI: 0,10–0,88). Eine Ernährung, die reich an Gemüse, Obst, Vollkornprodukten, Meeresfrüchten, pflanzlichen Proteinen und ungesättigten Fettsäuren – und arm an festen Fetten, Alkohol und Zuckerzusatz – war, hatte eine schützende Wirkung. Bei Frauen waren die Überlebensvorteile der DQ und PA erheblich größer als bei Männern.

Schlussfolgerung: Eine gesunde Ernährungsweise und eine erhöhte körperliche Aktivität senken das Risiko der alkoholattribuierbaren leberbezogene Mortalität in der US-amerikanischen Bevölkerung signifikant.

N. Chalasani, Division of Gastroenterology and Hepatology, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, IN, USA, e-mail: nchalasa@iu.edu

DOI: 10.1016/j.jhep.2025.06.033

Allgemeine Hepatologie

J Hepatol. 2026;84(2):293-307

Reversal of ACLF and ALF using whole blood extracorporeal system combining HLA-depleted liver organoids with granulocyte-monocyte apheresis

Yamaguchi H, Yoneyama Y, Ichimura K, Ohtsu K, Soen M, Moriya C, Kumagai M, Myers RP, Subramanian GM, Takebe T

Umkehr von ACLF und ALV mithilfe eines extrakorporalen Vollblut-Kreislaufs, in dem HLA-depletierte Leber-Organoide mit einer Granulozyten-Monozyten-Apherese kombiniert sind

Hintergrund und Ziele: Akut-auf-chronisches Leberversagen (acute-on-chronic liver failure, ACLF) ist durch

einen verheerenden Verlust an Leberfunktion bei Patient*innen mit fortgeschrittener chronischer Lebererkrankung gekennzeichnet und hat 28-Tages-Mortalitätsraten von bis zu 80%. Zwar gab es Fortschritte bei der intensivmedizinischen Versorgung, doch beruht die hohe Mortalität im Wesentlichen darauf, dass kein therapeutisches Verfahren existiert, das gleichzeitig die tiefgreifende systemische Entzündungsreaktion und die schwere Synthese-Funktionsstörung der Leber behandelt.
Methoden: Es wurde ein integrierter extrakorporaler Kreislauf, genannt UTOpiA-System, entwickelt. Dieser kombiniert eine Granulozyten- und Monozyten-Apherese (GMA) mit von humanen induzierten pluripotenten Stammzellen abgeleiteten Hepatozyten-ähnlichen Zell-Organoiden (induced hepatocyte-like cell organoids, iHLC organoids), die mithilfe von HLA-A-, HLA-B- und CIITA-Dreifach-Knockout erzeugt wurden. Die Wirksamkeit des UTOpiA-Systems wurde nach direkter Exposition gegenüber Vollblut durch venösen Fluss in Rattenmodellen des ACLF und akuten Leberversagens (ALV) getestet.
Ergebnisse: Die Behandlung mit dem UTOpiA-System erzielte sowohl in ACLF- als auch in ALV-Ratenmodellen eine signifikante Verbesserung des Überlebens und schnitt dabei besser ab als eine GMA- oder iHLC-Monotherapie und als auf HepG2-Zellen basierende Geräte. Das verbesserte Überleben war mit einem geringeren Koma-Schwererad, einer verbesserten Leber-Biochemie und einer reduzierten Hyperammonämie, Hyperbilirubinämie und systemischen Entzündung assoziiert. Transkriptomik und histologische Analysen zeigten eine Wiederherstellung der Expression von Genen des Leberstoffwechsels und eine Hepatozyten-Regeneration. Mechanistisch betrachtet unterdrückte von iHLC sezerniertes Alpha-1-Fetoprotein durch p21-Herabregulierung den hepatozytären Zellzyklusarrest und steigerte die Regeneration, während UTOpiA die HNF4α-Aktivität wiederherstellte und proinflammatorische Zytokine, darunter IL-6 and TNF-α, reduzierte.

Schlussfolgerungen: Der Tandem-UTOpiA-Kreislauf bietet in präklinischen Nagermodellen des akut-auf-chronischen Leberversagens und akuten Leberversagens einen signifikanten Überlebensvorteil, indem er antiinflammatorisch, synthetisch und metabolisch unterstützt. Die Aufklärung der regenerativen Signale, welche die Erholung der geschädigten Leber fördern, könnte das Potenzial dieses extrakorporalen Vollblut-Kreislaufs als neuartiges gebrauchsfertiges System zur Leberunterstützung noch erweitern.

T. Takebe, Department of Organogenesis and Neogenesis, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Institute of Science Tokyo, Tokyo, Japan, e-mail: takanori.takebe@cchmc.org

DOI: 10.1016/j.jhep.2025.08.038 ■

Steatotische Lebererkrankungen

Lancet. 2026;407(10530):794-804

Efimosfermin alfa (BOS-580) once per month in people with metabolic dysfunction-associated steatohepatitis with F2 or F3 fibrosis: Results from a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial

Noureddin M, Kowdley KV, Odrljin T, Bain G, Zhao J, Jeglinski B, Koziel MJ, Loomba R

Efimosfermin alfa (BOS-580) einmal monatlich bei Patient*innen mit metabolische Dysfunktion-assoziierter Steatohepatitis und Fibrosestadium F2 oder F3: Ergebnisse einer 24-wöchigen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-II-Studie

Hintergrund: Die zunehmende Verbreitung der metabolische Dysfunktion-assoziierten Steatohepatitis (MASH) unterstreicht den ungedeckten Bedarf an wirksamen und sicheren, gezielten Lebertherapien zur Vorbeugung von Fibrose und Krankheitsprogression. Ziel dieser Studie war die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Efimosfermin alfa (im Folgenden als Efimosfermin bezeichnet, vormals BOS-580), einem einmal monatlich verabreichten FGF21-Analogon, bei Patient*innen mit MASH und mittelschwerer oder fortgeschrittener Fibrose.
Methoden: In dieser 24-wöchigen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-II-Studie wurden die Sicherheit und Wirksamkeit von Efimosfermin bei Teilnehmer*innen im Alter von 18–75 Jahren untersucht, die einen BMI von mindestens 27 kg/m^2 aufwiesen, eine MASH-Diagnose mit Fibrosestadium F2 oder F3 hatten (festgestellt bei einer diagnostischen Leberbiopsie entweder während des Screenings oder innerhalb von 6 Monaten vor dem Tag der ersten Verabreichung) sowie einen Gesamtwert von mindestens 4 im Score für die Aktivität der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung (non-alcoholic fatty liver disease activity score, NAS) aufwiesen; für alle 3 NAS-Komponenten (Steatose, Ballonierung der Hepatozyten und lobuläre Entzündung) musste ein Mindestwert von 1 Punkt erreicht sein. Die Studie wurde an 34 Studienzentren in den USA durchgeführt. Die Teilnehmer*innen wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert entweder der Gruppe zugewiesen, die Efimosfermin 300 mg erhielt, oder der Placebo-Gruppe, wobei die Medikation jeweils subkutan über einen Zeitraum von 24 Wochen alle 4 Wochen injiziert wurde; die Zuweisung erfolgte stratifiziert nach MASH-Fibrosestadium (Stadium F2 vs. F3). Die Gruppenzuweisung war für die Teilnehmer*innen, für die Prüfärztinnen und -ärzte sowie die Personen, die die Behandlungsergebnisse beurteilten, verblindet. Der primäre Endpunkt war die Sicherheit und Verträglichkeit (d. h. therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse, Veränderungen des Blutdrucks und der Herzfrequenz bis Woche 24 gegenüber dem Ausgangswert sowie das Auftreten von Laborwertabweichungen vom Grad 3 und 4 in Woche 24); diese wurden bei allen Teilnehmer*innen analysiert, die mindestens 1 Dosis erhalten hatten.
Erkenntnisse: Zwischen dem 4. Mai 2023 und dem 22. März 2024 wurden 84 der 1171 gescreenten Teil-

nehmer*innen nach dem Zufallsprinzip entweder der Gruppe zugewiesen, die Efimosfermin 300 mg alle 4 Wochen (n = 43) erhalten sollte, oder der Placebo-Gruppe (n = 41); 44 (52%) waren weiblich und 40 (48%) männlich. 48 (57%) wiesen das Fibrosestadium 2 und 36 (43%) das Fibrosestadium 3 auf; bei 65 lagen auswertbare Biopsieergebnisse aus Woche 24 vor. Alle 43 Teilnehmer*innen in der Efimosfermin-Gruppe und 40 der 41 in der Placebo-Gruppe erhielten mindestens 1 Dosis. Unerwünschte Ereignisse wurden bei 29 (67%) der 43 Teilnehmer*innen in der Efimosfermin-Gruppe und bei 22 der 40 (55%) in der Placebo-Gruppe berichtet. Die meisten therapieassoziierten unerwünschten Ereignisse waren leicht (24/43 [56%] in der Efimosfermin-Gruppe vs. 15/40 [38%] in der Placebo-Gruppe) oder mittelschwer (18 [42%] vs. 14 [35%]). Zu den häufigsten unerwünschten Ereignissen zählten gastrointestinale Beschwerden, die vorübergehend waren und innerhalb der ersten Behandlungswochen auftraten. Es wurden keine klinisch bedeutsamen Veränderungen der Vitalzeichen beim Vergleich der Efimosfermin- und der Placebo-Gruppe festgestellt, und in keiner der beiden Gruppen gab es klinisch signifikante Laborwertabweichungen vom Grad 3 oder höher. Während der Studie wurden keine Todesfälle oder unerwünschten Ereignisse vom Schweregrad 3 oder höher beobachtet.

Interpretation: In dieser Phase-II-Studie wurde einmal monatlich verabreichtes Efimosfermin von den Teilnehmer*innen mit bioptisch bestätigtem MASH und Fibrosestadium F2 oder F3 im Allgemeinen gut vertragen. Diese Ergebnisse sprechen für die weitere Entwicklung von Efimosfermin zur Behandlung von MASH-assoziierter Fibrose.

M. Noureddin, Department of Medicine, Houston Methodist Hospital, Houston Research Institute, Summit and Pinnacle Clinical Research, Houston, TX, USA, e-mail: noureddinmd@pinnacleresearch.com

DOI: 10.1016/S0140-6736(25)02276-7 ■

Gastroenterology. 2026;170(2):385-394

The ANTICIPATE-NASH models stratify better the risk of clinical events than histology in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease patients with advanced chronic liver disease

Aceituno L, Bañares J, Pons M, Rivera-Esteban J, Sabiote C, Cammà C, Ciancimino G, Pennisi G, Tulone A, Ma MM, Liu X, Watkins TR, Billin AN, Petta S, Pericàs JM, Abraldes JG, Genescà J

Die ANTICIPATE-NASH-Modelle ermöglichen bei Patient*innen mit metabolische Dysfunktion-assoziierter steatotischer Lebererkrankung und fortgeschrittener chronischer Lebererkrankung eine bessere Risikostratifizierung von klinischen Ereignissen als die Histologie

Hintergrund und Ziele: Der Maßstab für die Risikostratifizierung bei Patient*innen mit metabolische Dysfunktion-assoziierter steatotischer Lebererkrankung (MASLD) und ihre Auswahl für klinische Studien ist der histologisch festgestellte Fibrosegrad. Die nicht-invasiven ANTICIPATE-NASH-Modelle wurden für die Risikovorhersage von klinisch signifikanter portaler Hypertonie (CSPH) und leberbezogenen Ereignissen (liver-related events, LRE) validiert. In dieser Arbeit wurde untersucht, ob diese Modelle eine bessere Risikostratifizierung von Ereignissen ermöglichen als die Histologie.
Methoden: Eine multizentrische Kohorte 1 wurde untersucht, die 699 Patient*innen mit bioptisch bestätigter MASLD im Fibrosestadium F3–F4 umfasste. Der Endpunkt war LRE (hepatische Dekompensation, hepatozelluläres Karzinom, Transplantation oder leberbezogener Tod). Es wurde (mittels Cox-Regression) beurteilt, ob die Histologie einen Zusatznutzen zu ANTICIPATE-NASH bot und ob sich die Modellvorhersagen bei Patient*innen mit F3/F4 unterschieden. Die Ergebnisse wurden in Kohorte 2 (1396 Patient*innen im Fibrosestadium F3–F4) aus 4 klinischen Studien anhand des klinischen regulatorischen Endpunkts validiert.
Ergebnisse: In Kohorte 1 waren F3 und F4 gleichmäßig verteilt. Während des Follow-ups traten 56 LRE (8,0%) auf, wobei sich diese auf F4 konzentrierten (51 LRE). Das ANTICIPATE-NASH-Modell zeigte eine hervorragende Trennschärfe (C-Statistik: 0,93) für LRE und übertraf damit die Histologie (C-Statistik: 0,67). Die Modellkalibrierung war hervorragend. Die Einbeziehung histologischer Daten führte zu keiner Verbesserung der Modellvorhersage. Es wurden Schwellenwerte für ANTICIPATE-NASH ermittelt, oberhalb derer F3-Patient*innen LRE entwickelten und unterhalb derer dies bei F4-Patient*innen nicht der Fall war. Die Ergebnisse konnten in Kohorte 2 mit dem regulatorischen Endpunkt reproduziert werden, wobei die Trennschärfe des Modells (C-Statistik: 0,84) die der Histologie (C-Statistik: 0,64) übertraf.

Schlussfolgerungen: Bei Patient*innen mit MASLD-Fibrosestadium F3/F4 ermöglichen die nicht-invasiven ANTICIPATE-NASH-Modelle eine bessere Risikostratifizierung klinischer Ereignisse als die histologische Klassifizierung. Diese Modelle könnten für klinische Studien sehr nützlich sein, da sie es ermöglichen, Patient*innen mit einem Risiko für klinische Ereignisse auszuwählen, sowie solche, bei denen mit einer höheren Wahrscheinlichkeit eine Rückbildung der Zirrhose zu beobachten ist.

J.G. Abraldes, Liver Unit, Division of Gastroenterology, University of Alberta, Edmonton, AB, Canada, e-mail: juan.g.abraldes@ualberta.ca

DOI: 10.1053/j.gastro.2025.08.020 ■

EXPERTENMEINUNG

PD Dr. Dr. Natascha Röhlen

Risikostratifizierung bei Patient*innen mit metabolische Dysfunktion-assoziierter steatotischer Lebererkrankung

Die metabolische Dysfunktion-assoziierte steatotische Lebererkrankung (MASLD) betrifft ca. 30% der Bevölkerung und ist eine der wichtigsten Ursachen für die steigende leberspezifische Morbidität und Mortalität

weltweit. Der Fibrosegrad und die portale Hypertension gelten hierbei als wichtigste Risikofaktoren für das Auftreten leberspezifischer Komplikationen und werden im klinischen Alltag häufig mittels transienter Elastografie abgeschätzt. Im Vergleich zu anderen Ätiologien ist die transiente Elastografie bei Patient*innen mit Adipositas und MASLD in ihrer prognostischen Aussagekraft jedoch eingeschränkt, sodass sich hier das ANTICIPATE-NASH-Modell für die nicht-invasive Prädiktion einer klinisch signifikanten portalen Hypertension (clinically significant portal hypertension, CSPH) oder auch leberspezifischer Ereignisse (liver-related events, LRE) etabliert hat. Dieses schließt neben der Lebersteifigkeitsmessung mittels transienter Elastografie noch die Thrombozytenzahl und den Body-Mass-Index in die Risikoberechnung ein. Goldstandard für die Diskriminierung einer hochgradigen Fibrose von einer Zirrhose und etwaige assoziierte Therapieentscheidungen sowie für klinische Studieneinschlüsse war jedoch bislang weiterhin die Leberbiopsie und histologische Diagnostik.
Hochrelevant erscheinen in diesem Zusammenhang die Studienergebnisse von Aceituno et al., die im Februar 2026 in der Zeitschrift Gastroenterology publiziert wurden. Hier vergleichen die Autor*innen in 2 großen unabhängigen multizentrischen Patientenkohorten die prädiktive Wertigkeit der Histologie mit der des ANTICIPATE-NASH-Modells. In Kohorte 1 (699 Patient*innen mit MASLD und F3–F4-Fibrose) kam es bei 8,0% der Patient*innen innerhalb des Beobachtungszeitraumes von 3 Jahren zu leberspezifischen Ereignissen, definiert als erste Dekompensation, Lebertransplantation, Diagnose eines hepatozellulären Karzinoms oder Todesfall in Zusammenhang mit leberspezifischen Komplikationen. In Kohorte 2 (1396 Patient*innen mit MASLD und F3–F4-Fibrose) wurden die erste Dekompensation, eine Verschlechterung der Leberfunktion, eine Lebertransplantation und Todesfall jeglicher Ursache als klinische Endpunkte definiert und bei 2,3% aller Patient*innen innerhalb des 16-Monate-Follow-ups beschrieben. Wie zu erwarten traten fast alle LREs bei Patient*innen mit Zirrhose (F4) auf (Kohorte 1: 91,1%; Kohorte 2: 81,8%). Das ANTICIPATE-NASH-Modell erlaubte hierbei eine exzellente Diskriminierung von Patient*innen mit LRE gegenüber denjenigen ohne LRE (C-Statistik: 0,93). Die C-Statistik für den histologisch determinierten Fibrosegrad lag dagegen nur bei 0,67. Auch verbesserte sich die prognostische Wertigkeit des ANTICIPATE-NASH-Modells bei Hinzunahme der Information über den Fibrosegrad nicht. Vielmehr ermöglichte die Risikokalkulation mittels ANTICIPATE-NASH-Modell, F3-Fibrose-Patient*innen zu identifizieren, die sich im Hinblick auf leberspezifische Komplikationen wie F4-Patient*innen verhielten. So wiesen Patient*innen mit F3-Fibrose und LRE im Follow-up ähnliche Risikokalkulationen im ANTICIPATE-NASH-Modell auf wie F4-Patient*innen (im Median > 25% für LRE). Die Überlegenheit des ANTICIPATE-NASH-Modells in der Risikostratifizierung leberspezifischer Ereignisse konnte in der zweiten Kohorte validiert werden (C-Statistik ANTICIPATE-NASH-Modell vs. Histologie: 0,84 vs. 0,64).
Insgesamt machen diese Daten die Grenzen einer rein kategorischen Einstufung der MASLD durch Fibrosegrade deutlich und unterstreichen das Potenzial nicht-invasiver Testverfahren, die heterogenen Krankheitsverläufe innerhalb der verschiedenen Fibrosegruppen besser abzubilden. Die praktische Anwendbarkeit und geringe Untersucherabhängigkeit machen die ANTICIPATE-NASH-Modelle hierbei besonders attraktiv, um in der klinischen Praxis Risikopatient*innen zu identifizieren, die eine engmaschigere Überwachung oder eine frühzeitige therapeutische Intervention benötigen. Die Therapieevaluation des ersten MASH-Therapeutikums Resmetirom auf Basis einer vorwiegend nicht-invasiven Risikostratifizierung hatte hier bereits vor einigen Monaten diesen Paradigmenwechsel angezeigt. Auch einige klinische MASH-Studien erlauben mittlerweile Studieneinschlüsse auf Basis rein nicht-invasiver Diagnostik. Unklar bleibt jedoch, ob nicht-invasive Testverfahren wie die ANTICIPATE-NASH-Modelle Effekte einer antifibrotischen Therapie oder Lebensstilmodifikation abbilden können und damit auch für die dynamische Krankheitsbeurteilung und Evaluation eines Therapieansprechens geeignet sind. ■

Zirrhose und portale Hypertension

JHEP Rep. 2026;8(2):101699

Outcomes after TIPS in patients with cirrhosis and sarcopenia: A systematic review and meta-analysis

de Brito Nunes M, Delgado MG, Bosch J, Berzigotti A

Outcomes nach Anlage eines TIPS bei Patient*innen mit Zirrhose und Sarkopenie: eine systematische Übersicht und Meta-analyse

Hintergrund und Ziele: Die Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS) ist als Behandlung von Komplikationen einer portalen Hypertonie (Varizenblutung und refraktärer Aszites) etabliert. Zirrhose-Patient*innen zeigen zu 40–70% eine Sarkopenie. Untersucht wurden die Besserung einer Sarkopenie nach TIPS-Anlage, der Anteil der Patient*innen, die nach TIPS-Anlage eine manifeste hepatische Enzephalopathie (HE) ausbildeten, deren Zusammenhang mit Sarkopenie, und der Zusammenhang zwischen Sarkopenie und Mortalität nach TIPS-Anlage.
Methoden: Es wurde eine systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse gemäß der Leitlinie PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) durchgeführt. Geeignete Studien schlossen Erwachsene mit Zirrhose und computertomografisch beurteilter Sarkopenie unter Verwendung des Skelettmuskel-Index (L3-SMI) oder des Psoas-Muskel-Index (L3-PMI) ein. Acht Datenbanken wurden auf randomisierte Studien, Kohortenstudien und Fall-Kontroll-, Querschnitts- und Fallserien-Studien durchsucht.
Ergebnisse: 20 Studien wurden eingeschlossen. Die gepoolte Sarkopenie-Prävalenz betrug bei Zirrhose-Patient*innen, die einen TIPS erhielten, 55,4% (95% Konfidenzintervall [CI]: 41,7–68,2%). Die Sarkopenie besserte sich bei 57% der Patient*innen (95% CI: 48–65%) nach TIPS-Anlage und der L3-SMI stieg im Mittel um 4,53 cm^2/m^2 (Bereich: 2,4–6,9 cm^2/m^2) an. Die Sarkopenie war mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für eine manifeste HE (gepoolte Odds-Ratio [OR] = 3,40; 95% CI: 1,85–6,25; $p < 0,001$) und einem höheren Anteil von manifester HE (43%; 95% CI: 26–61%) als bei Patient*innen ohne Sarkopenie (12%; 95% CI: 7–20%) assoziiert. Über einen Nachbeobachtungszeitraum von 6–33,6 Monaten betrug die anteilsmäßige Mortalität nach TIPS 18,3% (95% CI: 14,6–22,8%). Der Zusammenhang zwi-

schen Sarkopenie und Mortalität war nicht signifikant (Hazard-Ratio = 1,95; 95% CI: 0,89–4,31; p = 0,078).

Schlussfolgerungen: Bei Patient*innen mit Zirrhose und Sarkopenie bessert sich die Sarkopenie häufig nach Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS). Eine Sarkopenie ist mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für eine manifeste hepatische Enzephalopathie assoziiert, wohingegen der Effekt der Sarkopenie auf die Mortalität nach TIPS weiterhin unsicher ist.

M. de Brito Nunes, Hepatology, University Clinic for Visceral Surgery and Medicine, Bern University Hospital, University of Bern, Bern, Switzerland, e-mail: maria.debritorodriguesnunes@unibe.ch

DOI: 10.1016/j.jhepr.2025.101699

Clin Gastroenterol Hepatol. 2026(1):161-171.e3

Efficacy of 6-mm and 8-mm transjugular intrahepatic portosystemic shunt for variceal bleeding: A randomized controlled trial

Zhang W, Zhang M, Xiao J, Li R, Chen Y, Zhang X, Yu Z, Yin Q, Li T, Wang L, Zhuge Y, Zhang F

Wirksamkeit von transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts mit 6 mm und 8 mm Durchmesser bei Varizenblutung: eine randomisierte kontrollierte Studie

Hintergrund und Ziele: Der transjuguläre intrahepatische portosystemische Shunt (TIPS) ist mit einer erhöhten Inzidenz der hepatischen Enzephalopathie (HE) assoziiert. Ziel dieser Arbeit war der Vergleich der klinischen Wirksamkeit von TIPS mit 6-mm- und 8-mm-Stent zur Sekundärprophylaxe von Varizenblutungen bei Patient*innen mit Leberzirrhose, die ein Risiko für eine HE aufwiesen.
Methoden: Es handelte sich hier um eine prüfärztlich initiierte, unverblindete, monozentrische, randomisierte, kontrollierte Parallelgruppenstudie. Patient*innen mit Leberzirrhose und Varizenblutungen wurden nach dem Zufallsprinzip einer der beiden TIPS-Gruppen mit beschichtetem 6-mm- oder 8-mm-Stent zugewiesen. Primärer Endpunkt waren Nachblutungen jeglicher Ursache nach 2 Jahren.
Ergebnisse: Zwischen dem 20. September 2017 und dem 17. September 2021 wurden 144 Patient*innen in die Studie eingeschlossen und randomisiert entweder der Gruppe mit 6-mm-TIPS (n = 72) oder mit 8-mm-TIPS (n = 72) zugewiesen. Insgesamt kam es bei 24 Patient*innen der 6-mm-Gruppe (33,3%) und bei 16 Patient*innen der 8-mm-Gruppe (22,2%) zu Nachblutungen. In der 6-mm-Gruppe betrug die kumulative Nachblutungsrate 35,2%, in der 8-mm-Gruppe 24,1% (p = 0,187). Die kumulative 2-Jahres-Inzidenz einer manifesten HE war in der 8-mm-Gruppe signifikant höher als in der 6-mm-Gruppe (42,0% vs. 20,3%; p = 0,009). Die statistische 2-Jahres-Überlebensrate lag bei 84,6% in der 6-mm-Gruppe und 83,0% in der 8-mm-Gruppe.

Schlussfolgerungen: In dieser Kohorte von Patient*innen mit Leberzirrhose, die zur Sekundärprävention von Varizenblutungen einen TIPS erhält, führt das Einsetzen von 6-mm-Stents im Vergleich zu 8-mm-Stents zu einer höheren Nachblutungsrate, aber auch zu einer ähnlichen Überlebensrate und einem signifikant geringeren Risiko für eine manifeste hepatische Enzephalopathie.

F. Zhang or Y. Zhuge, Department of Gastroenterology, Nanjing Drum Tower Hospital, Affiliated Hospital of Medical School, Nanjing University, Nanjing, Jiangsu, China, e-mail: fzdndx@126.com or e-mail: yuzheng9111963@aliyun.com

DOI: 10.1016/j.cgh.2025.06.023

EXPERTENMEINUNG

PD Dr. Michael Schultheiß

TIPS: Je kleiner, desto besser?

Zu Beginn der TIPS-Ära in den frühen 1990er-Jahren war es üblich, für den portosystemischen Shunt einen Stent zu verwenden, der auf 10 oder sogar 12 mm aufdilatiert wurde. Als man sich in den folgenden Jahrzehnten aber einerseits intensiv mit der hepatischen Enzephalopathie nach TIPS (post-TIPS HE) und andererseits dem optimalen portosystemischen Gradienten (PSG) zur Reduktion der portalen Hypertonie beschäftigte, kamen zunehmend Stents mit kleineren Diametern in den Fokus. Spätestens mit einer Arbeit aus der Bonner TIPS-Gruppe, die Patient*innen mit 8-mm- und 10-mm-Stents verglich und hierbei ähnliche post-TIPS HE-Raten, aber einen Überlebensvorteil für die 8-mm-Stent-Gruppe zeigte, wurde der 8-mm-Stent zum neuen Standard (DOI: 10.1016/j.cgh.2019.03.042). Darauf reagierte auch der Hersteller eines zugelassenen TIPS-Stents mit fixem Diameter und entwickelte einen kontrolliert expandierbaren Stent mit der Option, diesen – abhängig vom PSG – patientenindividuell von 8 weiter auf 9 oder 10 mm zu dilatieren. Damit gab man sich jedoch nicht zufrieden, da in verschiedenen Konstellationen (pädiatrische Anwendung, vorbestehende Herzinsuffizienz, vorbestehende Risikofaktoren für eine post-TIPS HE) ein Stentdiameter < 8 mm von Vorteil schien. Die Industrie hat darauf reagiert – seit 2026 gibt es einen Stent mit kontrollierbarer Expansion von 6 bis 10 mm.
Deshalb kommt die hier vorgelegte Studie zum richtigen Zeitpunkt. Die große Frage, die wir interventionellen Hepatolog*innen uns bei der TIPS-Anlage stellen, ist ja: welche Stentdiameter für welche Patient*innen? Und bei dieser Überlegung spielen zahlreiche technisch-interventionelle, klinisch-hepatologische, aber auch kardial-zirkulatorische Faktoren eine Rolle.
Zwei Gruppen werden in der monozentrischen chinesischen Studie von Zhang et al. untersucht: 72 TIPS-Patient*innen mit einem 6-mm-Stent und 72 Patient*innen mit einem 8-mm-Stent. Zunächst muss ich einschränken: Die Studie und somit die Studienergebnisse lassen sich wohl nur schwer auf europäische Patientenkollektive übertragen, wie die folgenden Beispiele aus den Baselinedaten zeigen: Die Genese der Leberzirrhose ist zum Großteil viral, mehr als 5% der Patient*innen in der Gesamtkohorte hatten vor TIPS eine Splenektomie (eine früher in China durchaus übliche Therapie bei Varizenblutung) und das verwendete Stentmaterial

(ePTFE-beschichteter Stent + unbeschichteter Nitinol-Stent) unterscheidet sich doch deutlich von dem in unseren Breitengraden verwendeten Stent mit kontrollierbarer Expansion. Nichtsdestotrotz sind die Ergebnisse interessant. „Beworben" wird die Studie mit der Reduktion der 2-jährigen kumulativen post-TIPS HE-Inzidenzraten durch den 6-mm-Stent (42,0% vs. 20,3%; p = 0,009). Hierzu möchte ich aber noch erwähnen, dass die HE-Raten prä-TIPS bei den Patient*innen mit 8-mm-Stent auch etwa doppelt so hoch waren (8,3% vs. 4,2%; p = 0,494). Man erkauft sich die Reduktion der HE-Raten durch eine schlechtere Kontrolle der portalen Hypertonie: Obwohl auch die Patient*innen mit dem 6-mm-Stent einen postprozeduralen PSG von 10 mmHg (range: 8,0–14,0) aufwiesen und dies einer prozentualen Reduktion von 57% (range: 43–64) entsprach, waren die Re-Blutungsraten höher (33,3% vs. 22,2%; p = 0,193). Warum die Blutungsraten insgesamt im Vergleich zu historischen Varizenstudien doch relativ hoch lagen, wird nicht diskutiert. Die 2-Jahres-Überlebensraten waren in beiden Gruppen fast identisch.
Mit dieser Studie und der Zulassung des Stents mit kontrollierbarer Expansion von 6 bis 10 mm kommt ordentlich Schwung in die Diskussion des optimalen TIPS-Stentdiameters < 8 mm. Mich hat die Studie noch nicht überzeugt, nun standardmäßig nur noch 6-mm-Stents einzusetzen. Aber sie ist ein zusätzliches Argument, bei Patient*innen mit hohem Risiko für eine post-TIPS HE (u. a. hohes Lebensalter, Sarkopenie, schlechte Leberfunktion abgebildet durch MELD/Child) mit einem Diameter < 8 mm zu beginnen. Nicht selten habe ich erlebt, dass die HE für Patient*innen und Angehörige eine erhebliche psychosoziale Belastung darstellt.
Und die Möglichkeit der Nachdilatation bleibt ja! ■

Gastroenterology. 2026;170(1): 148-160

Enhancement of inpatient mortality prognostication with machine learning in a prospective global cohort of patients with cirrhosis with external validation

Silvey S, Kamath PS, George J, Choudhury A, Xie Q, Topazian M, Mekonnen HD, Cao Z, Nagral A, Reddy KR, Adebayo D, Asrani SK, Rajoriya N, Arrese M, Aghayeva S, Sharma M, Huezo SG, Gadano A, Yapici HB, Debzi N, Shaw J, Albhaisi S, Pérez Hernández JL, Wang Y, Peng F, Wei L, Eapen CE, Tan HK, Fung JY, Rajaram R, Thanapirom K, Adanır H, Doyle A, Shalimar, Su M, Jothimani D, Cai Y, Velazquez RM, Wang W, Gounder M, Gofton C, Barutcu S, Haktaniyan B, Farias AQ, Aravinthan AD, Bera C, Singh S, Hayes PC, Idilman R, Torre A, Alvares-da-Silva MR, Seto WK, Wong F, Bush BJ, Thacker LR, Patel N, Bajaj JS; CLEARED Investigators

Besseres Prognostizieren der stationären Mortalität durch maschinelles Lernen mit externer Validierung in einer prospektiven globalen Kohorte von Patient*innen mit Leberzirrhose

Hintergrund und Ziele: Die Leberzirrhose stellt weltweit eine erhebliche Belastung dar, die häufige Krankenhausaufenthalte erfordert und mit einer hohen Mortalität stationärer Patient*innen einhergeht. Herkömmliche Prognoseinstrumente mit Fokus auf der stationären Mortalität unterliegen globalen Ungleichheiten, was sich auf eine zeitgerechte Behandlung auswirkt. Diese Studie wurde durchgeführt, um Ansätze des maschinellen Lernens (ML) für ein besseres Prognostizieren der stationären Mortalität zu untersuchen.
Methoden: Anhand der prospektiven Kohorte des CLEARED-Registers (Chronic Liver Disease Evolution and Registry for Events and Decompensation), die stationäre Patient*innen mit Leberzirrhose aus der ganzen Welt umfasst, wurde die stationäre Mortalität mithilfe von ML-Ansätzen im Vergleich zur logistischen Regression auf Basis der Daten vom Tag der Krankenhausaufnahme vorhergesagt. Es wurden eine interne Validierung (Aufteilung 75:25) sowie eine Unterteilung nach den Einkommensgruppen der Weltbank (Länder mit niedrigem bzw. mit unterem mittlerem Einkommen, Länder mit hohem mittlerem Einkommen und Länder mit hohem Einkommen) durchgeführt. Das ML-Modell mit dem besten Wert für die Fläche unter der Receiver Operating Characteristic Curve (AUROC) wurde extern an einer Population von stationär aufgenommenen US-Veteran*innen mit Leberzirrhose validiert.
Ergebnisse: Die CLEARED-Kohorte umfasste 7239 stationäre Patient*innen mit Leberzirrhose (64% waren Männer; mittleres Alter [SD]: 56 [13] Jahre; medianer Score-Wert des MELD-Na [Model for End-Stage Liver Disease-Sodium]: 25) aus 115 Zentren weltweit. 22,5% stammten aus Ländern mit niedrigem bzw. mit unterem mittlerem Einkommen, 41% aus Ländern mit hohem mittlerem Einkommen und 34% aus Ländern mit hohem Einkommen; 11,1% der Patient*innen (n = 808) verstarben im Krankenhaus. Mit Random Forest (RF) wurde der beste AUROC-Wert (0,815) mit hoher Kalibrierung erzielt; die Methode schnitt signifikant besser ab als die Schätzung der Parameter der logistischen Regression und das LASSO-Modell (AUROC: 0,774; p < 0,001 bzw. AUROC: 0,787; p = 0,004). RF erwies sich als die ML-Methode mit dem höchsten AUROC-Wert und schnitt unabhängig vom Einkommensniveau des jeweiligen Landes (Länder mit hohem Einkommen: AUROC: 0,806; Länder mit hohem mittlerem Einkommen: AUROC: 0,867; Länder mit niedrigem bzw. mit unterem mittlerem Einkommen: AUROC: 0,768) konstant besser ab als die logistische Regression. Die externe Validierung wurde an 28.670 Veteran*innen durchgeführt (96% waren Männer; mittleres Alter [SD]: 67,8 [10,3] Jahre; medianer MELD-Na-Score: 15), wobei die stationäre Mortalität bei 4% (n = 1158) lag. Der AUROC-Wert des aus CLEARED abgeleiteten RF-Modells betrug 0,859.

Schlussfolgerungen: Die anhand einer globalen, prospektiven Leberzirrhose-Kohorte trainierte Random-Forest-Analyse prognostiziert die Mortalität besser als herkömmliche Methoden, zeigte konsistente Ergebnisse in allen Ländern unabhängig vom Einkommensniveau und wurde an einer Population von US-Veteran*innen erfolgreich extern validiert.

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

DOI: 10.1053/j.gastro.2025.07.015 ■

Immunvermittelte Lebererkrankungen

JHEP Rep. 2026;8(3):101700

Proctocolectomy with permanent ileostomy is associated with improved transplant-free survival in patients with PSC

Mol B, van Nieuwamerongen M, van Munster KN, Färkkilä M, Folseraas T, Tjønnfjord SKV, Hov JR, Boberg K, Vesterhus M, Jørgensen KK, Bergquist A, Goet JC, de Vries AC, van der Meer AJP, Weersma RK, Inderson A, Bogaards JA, Ponsioen CY; IPSCR study group

Proktokolektomie mit permanentem Ileostoma ist bei Patient*innen mit primär sklerosierender Cholangitis mit verbessertem transplantatfreiem Überleben assoziiert

Hintergrund und Ziele: Die Darm-Leber-Achse gilt als wesentlich bei der Pathogenese der primär sklerosierenden Cholangitis (PSC). Der Einfluss einer Kolektomie auf die Progression der Lebererkrankung ist jedoch unklar. In der vorliegenden Studie wurden durch Poolen der Daten mehrerer Kohorten aus verschiedenen Ländern die Auswirkungen einer Kolektomie auf das Fortschreiten einer PSC beurteilt. Dabei erfolgte eine Korrektur hinsichtlich der Zeitabhängigkeit und bekannter Risikofaktoren.
Methoden: Analysiert wurden Daten des Internationalen PSC-Registers (IPSCR), das Patient*innen aus Finnland, den Niederlanden, Norwegen und Schweden umfasst. Der primäre Endpunkt war definiert als Lebertransplantation (LTX) oder mit der PSC zusammenhängender Tod. Es erfolgte eine Cox-Proportional-Hazards-Regression zum zeitabhängigen Kolektomie-Status, mit Angabe des Ausmaßes der Kolektomie sowie Adjustierung für Geschlecht, Alter bei Diagnosestellung, Large-Duct-PSC oder Small-Duct-PSC, Merkmale einer Autoimmunhepatitis, zeitabhängigen Status in Bezug auf chronisch entzündliche Darmerkrankung, Zentrum des Einschlusses und Land des Wohnsitzes.
Ergebnisse: Insgesamt wurden 3110 Teilnehmer*innen eingeschlossen, darunter 470 (15%), bei denen eine Kolektomie erfolgt war. Über einen Nachbeobachtungszeitraum von insgesamt 32.236 Patientenjahren wurden 395 Todesfälle und 653 LTX beobachtet. Im Vergleich zu Patient*innen mit PSC und intaktem Kolon fiel die Hazard-Ratio (HR) für LTX oder mit der PSC zusammenhängenden Tod bei Patient*innen mit Proktokolektomie und permanentem Ileostoma signifikant niedriger aus (HR = 0,41; 95% Konfidenzintervall [CI]: 0,24–0,71). Dieser Effekt war bei Hemikolektomie oder subtotaler Kolektomie weniger stark ausgeprägt (HR = 0,81; 95% CI: 0,58–1,12) und wurde bei Proktokolektomie mit Pouch nicht beobachtet (HR = 1,00; 95% CI: 0,73–1,38). Das verringerte Risiko war im Wesentlichen mit einer niedrigeren Rate von LTX oder Tod infolge Leberversagens assoziiert (HR = 0,24; 95% CI: 0,10–0,53).

Schlussfolgerungen: Die Proktokolektomie mit permanentem Ileostoma war mit einem verringerten Risiko für Lebertransplantation und Todesfälle im Zusammenhang mit primär sklerosierender Cholangitis (PSC) assoziiert. Diese Ergebnisse unterstützen die Bedeutung der Darm-Leber-Achse bei der Pathophysiologie der PSC und müssen bei der Beratung von Patient*innen, denen eine kolorektale Operation bevorsteht, berücksichtigt werden.

C.Y. Ponsioen, Department of Gastroenterology and Hepatology, Amsterdam University Medical Centers, Amsterdam, The Netherlands,
e-mail: c.y.ponsioen@amsterdamumc.nl

DOI: 10.1016/j.jhepr.2025.101700 ■

J Hepatol. 2026;84(2):275-283

Prognostic value of liver stiffness measurement vs. biochemical response in primary biliary cholangitis

Wong YJ, Lam L, Soret PA, Lemoinne S, Hansen B, Hirschfield G, Gulamhusein A, Lytvyak E, Pares A, Olivas I, Londono MC, Rogriguez-Tajes S, Eaton JE, Osman KT, Schramm C, Sebode M, Lohse AW, Dalekos G, Gatselis N, Nevens F, Cazzagon N, Zago A, Russo FP, Floreani A, Abbas N, Trivedi P, Thorburn D, Saffioti F, Barkai L, Roccarina D, Calvaruso V, Fichera A, Delamarre A, Sobenko N, Villamil AM, Medina-Morales E, Bonder A, Patwardhan V, Rigamonti C, Carbone M, Invernizzi P, Cristoferi L, van der Meer A, de Veer R, Zigmond E, Yehezkel E, Kremer AE, Deibel A, Bruns T, Große K, Wetten A, Dyson JK, Jones D, Levy C, Tanaka A, Dumortier J, Pageaux GP, de Lédinghen V, Carrat F, Chazouillères O, Corpechot C, Montano-Loza AJ; Global & ERN Rare-Liver PBC Study Groups

Prognostischer Wert der Lebersteifigkeitsmessung im Vergleich zum biochemischen Ansprechen bei primär biliärer Cholangitis

Hintergrund und Ziele: Sowohl die Lebersteifigkeitsmessung (LSM) als auch das biochemische Ansprechen sind bei Patient*innen mit primär biliärer Cholangitis (PBC) prognostisch bedeutsam. Die Häufigkeit und klinische Relevanz einer Nichtübereinstimmung von biochemischen und LSM-Veränderungen sind jedoch bislang unklar. In dieser Studie sollte die Aussagekraft der zuletzt durchgeführten bzw. aktuellen LSM (current LSM, LSMc) hinsichtlich der Prognose der ersten hepatischen Dekompensation (HD) bei Nichtübereinstimmung des biochemisches Ansprechens und der LSM-Werte bestimmt werden.
Methoden: In diese internationale, multizentrische Studie wurden Patient*innen aufgenommen, bei denen im Abstand von mindestens 6 Monaten mindestens 2 valide LSM durchgeführt wurden. Patient*innen mit vorheriger HD, Lebertransplantation oder hepatozellulärem Karzinom wurden ausgeschlossen. Das biochemische Ansprechen wurde anhand der Paris-II-Kriterien beurteilt. Das Ansprechen (im Kontext) der Lebersteifigkeit war definiert als stabiler Wert oder Rückgang des LSM-Werts. Primärer Endpunkt war das Auftreten der ersten HD. Sekundäre Endpunkte waren Lebertransplantation und leberbedingter Tod. Der Einfluss der Lebersteifigkeit auf eine HD wurde mithilfe der Cox-Regressionsanalyse geschätzt.
Ergebnisse: Insgesamt wurden 1793 Patient*innen mit PBC analysiert. Während einer medianen Nachbeobachtungszeit von 22 Monaten (Interquartilenabstand: 12–39) entwickelten 3,3% eine HD. Bei bis zu 55% der Patient*innen mit PBC stimmten LSM- und biochemi-

sches Ansprechen nicht überein. Bei Patient*innen mit LSM-Ansprechen war das Erreichen der Paris-II-Kriterien mit einem geringeren Risiko für HD assoziiert (Hazard-Ratio [HR] = 0,25; 95% Konfidenzintervall [CI]: 0,06–0,97; p < 0,044). Bei Patient*innen mit biochemischem Ansprechen beeinflusste das LSM-Ansprechen nicht das Risiko für die Entwicklung einer HD (HR = 0,64; 95% CI: 0,21–1,96; p = 0,429). Ein LSMc-Wert > 10 kPa war ungeachtet des biochemischen Ansprechens und vorheriger Verläufe der Lebersteifigkeit ein starker Prädiktor für eine HD (HR = 14,5; 95% CI: 6,9–30,6; p < 0,001).

Schlussfolgerungen: Es kommt häufig vor, dass die Werte einer Lebersteifigkeitsmessung (LSM) und das biochemische Ansprechen nicht übereinstimmen. Die zuletzt durchgeführte bzw. aktuelle LSM stellt den stärksten Prädiktor für das erstmalige Auftreten leberbezogener Ereignisse bei Patient*innen mit primär biliärer Cholangitis dar, unabhängig vom bisherigen biochemischen Ansprechen oder vom Verlauf der LSM.

C. Corpechot, Reference Center for Inflammatory Biliary Diseases and Autoimmune Hepatitis, Saint-Antoine Hospital, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Paris, France, e-mail: christophe.corpechot@aphp.fr

oder

A.J. Montano-Loza, Division of Gastroenterology and Liver Unit, University of Alberta, Edmonton, AB, Canada, e-mail: montanol@ualberta.ca

DOI: 10.1016/j.jhep.2025.09.024

Hepatology. 2026;83(1):30-39

Deep learning analysis of MRI accurately detects early-stage perihilar cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis

Singh Y, Eaton JE, Venkatesh SK, Welle CL, Smith B, Faghani S, Vesterhus M, Karlsen TH, Jorgensen KK, Folseraas T, Petrovic K, Negard A, Bjoerk I, Abildgaard A, Gulamhusein AF, Jhaveri K, Gores GJ, Ilyas SI, Taner T, Heimbach JK, Diwan TS, LaRusso NF, Lazaridis KN, Erickson BJ

Deep-Learning-MRT-Analyse erkennt bei Patient*innen mit primär sklerosierender Cholangitis treffsicher perihiläre Cholangiokarzinome im Frühstadium

Hintergrund und Ziele: Perihiläre Cholangiokarzinome (perihilar cholangiocarcinoma, pCCA) werden bei Patient*innen mit primär sklerosierender Cholangitis (PSC) häufig in spätem Stadium diagnostiziert und gehören zu den häufigsten Todesursachen. Der Nachweis eines pCCA ist bei PSC-Patient*innen, bei denen noch kurative Maßnahmen möglich sind, schwierig. Das Ziel war, ein Deep-Learning-Modell für die Auswertung von MRT-Aufnahmen zu entwickeln, mit dem sich pCCAs in frühem Stadium nachweisen lassen, und die diagnostische Leistungsfähigkeit dieses Modells mit der von spezialisierten Radiolog*innen zu vergleichen.
Ansatz und Ergebnisse: Die multizentrische, internationale, retrospektive Kohortenstudie schloss Erwachsene mit Large-Duct-PSC ein, bei denen ein kontrastmittelverstärktes MRT durchgeführt wurde. Die Bilder wurden von erfahrenen Abdominalradiolog*innen befundet. Bei allen Patient*innen mit pCCA war die Krebserkrankung in einem frühen Stadium, und alle waren für eine Lebertransplantation registriert. Mithilfe von MRT-Bildern wurde ein 3D-DenseNet-121-Modell, eine Form von „Deep Learning“, trainiert, und an einer separaten Testkohorte wurde die Leistungsfähigkeit dieses Modells getestet. In die Studie waren 398 Patient*innen (Trainingskohorte: n = 150; Testkohorte: n = 248) eingeschlossen, und bei 230 Personen lag ein pCCA vor (Trainingskohorte: n = 64; Testkohorte: n = 166). In der Testkohorte ergaben sich die folgenden Kennzahlen für die Leistungsfähigkeit des Modells im Vergleich zu den Radiolog*innen: Sensitivität 87,9% versus 50,0%, p < 0,001; Spezifität 84,1% versus 100,0%, p < 0,001; Fläche unter der Grenzwertoptimierungskurve 86,0% versus 75,0%, p < 0,001. Selbst in Abwesenheit einer Raumforderung zeigte das Modell eine höhere Sensitivität für den Nachweis eines pCCA als die Befundung durch Radiolog*innen (91,6% vs. 50,6%, p < 0,001) und behielt seine gute Spezifität (84,1%).

Schlussfolgerungen: Das 3D-DenseNet-121-MRT-Modell erkennt bei Patient*innen mit primär sklerosierender Cholangitis effektiv ein perihiläres Cholangiokarzinom im Frühstadium. Das Modell ließ weniger Krebserkrankungen unerkannt als spezialisierte Radiolog*innen.

J.E. Eaton, Division of Gastroenterology and Hepatology, Mayo Clinic Rochester, Rochester, MN, USA, e-mail: eaton.john@mayo.edu

DOI: 10.1097/hep.0000000000001314

EDITORS’ CHOICE ★

Die randomisierte, placebokontrollierte Phase-II-Studie ELMWOOD zeigt, dass der PPAR-Agonist Elafibranor bei primär sklerosierender Cholangitis eine vielversprechende Wirksamkeit bei akzeptablem Sicherheitsprofil aufweist.

J Hepatol. 2026;84(1):74-85

Safety and efficacy of elafibranor in primary sclerosing cholangitis: The ELMWOOD phase II randomized-controlled trial

Levy C, Abouda GF, Bilir BM, Bonder A, Bowlus CL, Campos-Varela I, Cazzagon N, Chandok N, Cheent K, Cortez-Pinto H, Demir M, Dill MT, Eksteen B, Fenkel JM, Gilroy R, Ko HH, Jacobson IM, Kallis Y, Kugelmas M, Luketic V, Mangia A, Montano-Loza AJ, Mukhopadhya A, Olveira A, Patel BC, Pietrangelo A, Pradhan F, Salcedo M, Shiffman ML, Sprinzl K, Swann R, Thorburn D, Thuluvath PJ, Trivedi PJ, Turnes J, Zein CO, Gomes da Silva H, Jaitly S, Miller B, Milligan C, Tavenard A, Kowdley KV

Sicherheit und Wirksamkeit von Elafibranor bei der primär sklerosierenden Cholangitis: die randomisierte kontrollierte Phase-II-Studie ELMWOOD

Hintergrund und Ziele: Die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) ist eine seltene, chronische Erkrankung der Leber. In der Phase-II-Studie ELMWOOD

wurde Elafibranor, ein dualer Agonist am Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptor-α/δ, untersucht.
Methoden: In diese 12-wöchigen, doppelblinden Studie wurden Erwachsene mit PSC und einem Wert für die alkalische Phosphatase (ALP) von ≥ 1,5 x Obergrenze des Normalbereichs eingeschlossen. Primärer Endpunkt war die Sicherheit von Elafibranor versus Placebo. Weitere Endpunkte waren unter anderem die mittlere relative Veränderung gegenüber dem Ausgangswert der ALP und dem Punktwert im Enhanced-Liver-Fibrosis(ELF)-Score.
Ergebnisse: Insgesamt 68 Teilnehmer*innen (männlich: 54,4%; Durchschnittsalter: 46,3 Jahre; chronisch entzündliche Darmerkrankung: 55,9%) wurden randomisiert Elafibranor 80 mg (n = 22), Elafibranor 120 mg (n = 23) oder Placebo (n = 23) zugewiesen. Zu Studienbeginn erhielten 70,6% Ursodesoxycholsäure, bei 48,5% war der Punktwert im ELF-Score > 9,8 und der mittlere ALP-Spiegel betrug 369,5 E/l. In Woche 12 betrugen die Raten von therapieassoziierten unerwünschten Ereignissen (TAUE) und zum Abbruch führenden TAUE bei den mit Elafibranor 80 mg, 120 mg bzw. Placebo behandelten Teilnehmer*innen 68,2%, 78,3% und 69,6% bzw. 4,5%, 4,3% und 8,7%. Schwerwiegende TAUE traten nur bei den Teilnehmer*innen auf, die Placebo erhielten (4,3%). Teilnehmer*innen, die Elafibranor 80 mg bzw. 120 mg erhielten, zeigten eine Senkung des ALP-Werts versus Placebo (Differenz der Mittelwerte der kleinsten Quadrate [least squares, LS] zwischen den Behandlungen [95% CI]: -35,3% [-49,2 bis -21,4] bzw. -54,7% [-68,3 bis -41,0]). Eine ALP-Normalisierung war ausschließlich bei Teilnehmer*innen unter Elafibranor 80 mg (9,1%) und 120 mg (17,4%) zu verzeichnen. Die Differenz zwischen den Behandlungen bei den LS-Mittelwerten (95% CI) der Veränderung der Punktwerte im ELF-Test gegenüber den Ausgangswerten betrug bei Teilnehmer*innen unter Elafibranor 80 mg und 120 mg versus Placebo -0,19 (-0,52–0,15) und -0,28 (-0,62–0,06).

Schlussfolgerungen: Elafibranor wurde von Patient*innen mit primär sklerosierender Cholangitis gut vertragen und war über den Zeitraum von 12 Wochen mit größeren biochemischen Verbesserungen assoziiert als Placebo. Unter Elafibranor 120 mg wurde ein stärkeres Ansprechen beobachtet als unter Elafibranor 80 mg.

C. Levy, Schiff Center for Liver Diseases, University of Miami, Miami, FL, USA, e-mail: clevy@med.miami.edu

DOI: 10.1016/j.jhep.2025.04.025 ■

Lebertransplantation

EDITORS' CHOICE ★

Diese Arbeit berichtet über die erfolgreiche Transplantation einer genetisch modifizierten Schweineleber in einen Menschen und markiert damit einen entscheidenden Meilenstein in der klinischen Xenotransplantationsforschung. ■

J Hepatol. 2026;84(3):587-598

Genetically engineered pig-to-human liver xenotransplantation

Zhang W, Xu Q, Xu K, Jiang R, Wang S, Zheng M, Liu N, Jiao D, Wang Z, Ge J, Lu X, Li G, Huang F, Liu L, Yin Y, Liu Y, Guo J, Liu K, Wei HJ, Sun B

Xenotransplantation einer gentechnisch veränderten Schweineleber auf den Menschen

Hintergrund und Ziele: Die noch neue Möglichkeit der Xenotransplantation genetisch veränderter Organe vom Schwein auf den Menschen war bislang vorwiegend auf Herz und Niere fokussiert; Fälle einer Schwein-zu-Mensch-Xenotransplantation der Leber wurden bislang nicht berichtet. In dieser Studie wird die weltweit erste erfolgreiche auxiliäre Xenotransplantation einer gentechnisch veränderten Schweineleber auf einen lebenden Menschen vorgestellt, bei der eine bislang unerreichte Überlebensdauer von 171 Tagen erzielt wurde. Sie liefert zudem wertvolle Erkenntnisse über die entscheidenden Faktoren für den Erfolg des Verfahrens.
Methoden: Eine gentechnisch veränderte Schweineleber mit 10 gezielten Genveränderungen wurde als unterstützendes Organ einem Patienten mit einem großen hepatozellulären Karzinom (HCC) im rechten Leberlappen transplantiert, bei dem ursprünglich die Voraussetzungen für eine kurative Resektion nicht gegeben waren. Die Leberfunktion sowie die Stoffwechsel- und Gerinnungsmarker wurden während der perioperativen Phase engmaschig überwacht.
Ergebnisse: In den ersten 31 Tagen nach der Transplantation wurde weder eine hyperakute noch eine akute Abstoßungsreaktion beobachtet; auch traten keine Infektionen oder signifikanten Komplikationen auf, und die Leber- und die Nierenfunktion des Patienten blieben stabil. Eine frühe postoperative Koagulopathie, angezeigt durch erhöhte D-Dimer- und Fibrinspaltprodukte, ließ sich erfolgreich durch eine Antikoagulationstherapie behandeln. Am 38. postoperativen Tag wurde die auxiliäre Leber jedoch aufgrund einer xenotransplantationsassoziierten thrombotischen Mikroangiopathie (xTMA) wieder entnommen. Die anschließende Behandlung mit Eculizumab und Plasmaaustausch führte zu einer erfolgreichen Rückbildung der xTMA. Leider kam es durch wiederholte obere gastrointestinale Blutungen schließlich an Tag 171 zum Tod des Patienten.

Schlussfolgerungen: Diese Studie belegt die Durchführbarkeit der auxiliären Xenotransplantation einer Schweineleber als Überbrückungsmaßnahme bis zur Transplantation einer menschlichen Leber. Die postoperative xTMA stellt eine erhebliche Herausforderung

für den langfristigen Erfolg dar und zeigt die Notwendigkeit weiterer Forschung, um bessere Ergebnisse bei der Xenotransplantation zu erzielen.

B. Sun, Department of Hepatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui Province, China, e-mail: sunbc@ahmu.edu.cn

oder

H.-J. Wei, State Key Laboratory for Porcine Gene Editing and Xenotransplantation in Yunnan Province, Yunnan Agricultural University, Kunming, Yunnan Province, China, e-mail: hongjiangwei@126.com

DOI: 10.1016/j.jhep.2025.08.044

J Hepatol. 2026;84(2):329-338

Utilization of liver grafts obtained from donation after medical assistance in dying: A Canadian multicenter experience

Parente A, Verhoeff K, Ray S, Selzner M, Reichman TW, Bleszynski MS, Segedi M, Glinka J, Tang E, Ganescu O, Solomon M, Barkun J, Chaudhury P, Paraskevas S, Zogopoulos G, Rubio S, Gala-Lopez BL, Dajani KZ, Shapiro AMJ; Canadian MAiD donation study group

Nutzung von Lebertransplantaten, die aus Spenden nach ärztlich assistierter Sterbehilfe gewonnen wurden: Erfahrungen aus einer kanadischen multizentrischen Studie

Hintergrund und Ziele: Angesichts der länderspezifischen Unterschiede in der Gesetzgebung liegen nur begrenzte Daten zu den Ergebnissen von Lebertransplantationen (LTX) vor, bei denen das Transplantat aus einer Organspende nach Kreislaufstillstand (DCD-Kategorie V) im Rahmen der ärztlich assistierten Sterbehilfe (medical assistance in dying, MAiD) gewonnen wurde. Die Ergebnisse einer LTX mit DCD-Transplantaten der Kategorie V wurden mit denen herkömmlicher DCD-Transplantate der Kategorie III verglichen.
Methoden: Es wurden alle LTX mit Spenden der Kategorien DCD-V und DCD-III betrachtet, die zwischen 2016 (Legalisierung von MAiD) und 2023 in sämtlichen kanadischen Provinzen durchgeführt wurden. Die primären Endpunkte waren das Patienten- und Transplantatüberleben nach 1, 3 und 5 Jahren. Zu den sekundären Endpunkten zählten eine frühzeitige Allograft-Dysfunktion, die Krankenhausverweildauer und postoperative sowie biliäre Komplikationen.
Ergebnisse: Von den 313 Empfänger*innen erhielten 56 (17,9%) ein DCD-V-Transplantat und 257 (82,1%) ein DCD-III-Transplantat. Die Spender*innen von DCD-V-Organen waren älter (56 vs. 38 Jahre; p < 0,0001) und wiesen eine ähnliche warme Ischämiezeit auf (20 vs. 23 Min.; p = 0,190). Das Patientenüberleben mit DCD-V-Transplantaten betrug nach 1, 3 und 5 Jahren 89,3%, 85,7% bzw. 85,7%; das Transplantatüberleben war mit 82,1%, 78,6% bzw. 78,6% vergleichbar mit dem von Spenden der Kategorie DCD-III. DCD-V stand nicht im Zusammenhang mit einem Transplantatverlust (Odds-Ratio = 1,64; 95% Konfidenzintervall [CI]: 0,66–4,08), was durch eine multivariate Cox-Regressionsanalyse bestätigt wurde (Hazard-Ratio = 1,53; 95% CI: 0,74–3,15). Eine frühzeitige Allograft-Dysfunktion trat häufiger bei DCD-III auf (57,5% vs. 42,9%; p = 0,047), während die Krankenhausverweildauer bei DCD-V länger war (21,5 vs. 15 Tage; p = 0,011). Die Gesamt-Komplikationsraten waren ähnlich; biliäre Komplikationen traten häufiger bei DCD-V auf, aber nicht in einem statistisch signifikanten Ausmaß (32,1% vs. 23,1%; p = 0,153).

Schlussfolgerungen: Mit Lebertransplantaten von Spender*innen nach ärztlich assistierter Sterbehilfe (medical assistance in dying, MAiD) werden ähnliche Behandlungsergebnisse erzielt wie mit denen der Kategorie DCD-III, und die Organspenden nach Kreislaufstillstand nahmen in Kanada durch MAiD um 21,8% zu. Diese Erkenntnisse sprechen für MAiD als wertvolle zusätzliche Quelle für Lebertransplantate, wobei aber größer angelegte Studien erforderlich sind, um deren langfristige Sicherheit und Wirksamkeit zu bestätigen.

A. Parente, Institute of Liver Studies, King's College Hospital, London, UK,e-mail: alessandro.parente@kcl.ac.uk

oder

A.M.J. Shapiro, Division of Transplantation, Department of Surgery, University of Alberta, Edmonton, AB, Canada, e-mail: jshapiro@ualberta.ca

DOI: 10.1016/j.jhep.2025.08.039

Clin Gastroenterol Hepatol. 2026;24(2):432-442.e8

Survival with and without liver transplantation in critically ill patients with cirrhosis: A 20-year experience

Bernal W, Bittermann T, Sheth R, Trovato F, McPhail MJ, Khan P, Calvert S, Pirani T, Patel S, Loveridge R, Willars C, Auzinger G, Wendon JA

Überleben mit und ohne Lebertransplantation bei kritisch kranken Patient*innen mit Zirrhose: 20-jährige Erfahrung

Hintergrund und Ziele: Im Jahr 2015 wurde das Outcome von Patient*innen mit zirrhotischer chronischer Lebererkrankung berichtet, die ungeplant auf einer spezialisierten monozentrischen Intensivstation für Lebererkrankungen (Liver Intensive Therapy Unit, LITU) aufgenommen wurden, und eine fortlaufende Verbesserung des Kurzzeitüberlebens wurde gezeigt. Hier wurde untersucht, ob sich dieses und das Langzeitüberleben weiter verbessert hatten und in welchem Zusammenhang dies mit der Durchführung und dem Outcome einer Lebertransplantation (LTX) steht.
Methoden: Dies war eine retrospektive Kohortenstudie mit konsekutiv eingeschlossenen erwachsenen Patient*innen mit Zirrhose und einer sich ungeplant ergebenden ersten Aufnahme auf einer LITU von Januar 2000 bis März 2020. Demografische und klinische Variablen wurden bei der Aufnahme erhoben; die Schweregrade des akut-auf-chronischen Leberversagens (acute-on-chronic liver failure, ACLF) wurden als 0 (kein ACLF), 1 oder 2 oder aber 3 eingestuft. Das transplantationsfreie Überleben (transplant-free survival, TFS) und LTX-Praktiken wurden charakterisiert, und das Überleben wurde mittels Ereigniszeit-Analyse verglichen.
Ergebnisse: Die Kohorte bestand aus 1688 Patient*innen (62% männlich; medianes Alter: 52 Jahre [Interquartilenabstand {IQR}: 43–60 Jahre]) mit einem Model for End-

Stage Liver Disease Score von 28 (IQR: 18–37); 23% hatten kein ACLF, 39% hatten ACLF vom Schweregrad 1 oder 2 und 37% hatten ACLF vom Schweregrad 3; das TFS stand in engem Zusammenhang mit dem Schweregrad des ACLF ($p < 0,001$). Das TFS nach LITU-Aufnahme lag 2000 bis 2009 bei 51,9% und stieg von 2010 bis 2020 auf 70,6% an ($p < 0,001$); für Patient*innen mit ACLF 3 war die Verbesserung geringer: von 31,0% auf 45,8% ($p < 0,001$). Es gab keinen Unterschied beim TFS von 2010 bis 2014 versus 2015 bis 2020. Mit < 20% der Patient*innen, die ohne LTX 1 Jahr nach LITU-Aufnahme noch am Leben waren, war das Langzeit-TFS schlecht. Während der Nachbeobachtung wurden 280 einer LTX unterzogen: Der Anteil Transplantierter stieg von 12,6% im Zeitraum von 2000 bis 2009 auf 20,2% im Zeitraum von 2010 bis 2020 an und das 1- und 5-Jahres-Überleben nach LTX betrug 91% bzw. 81,9%.

Schlussfolgerungen: Das transplantationsfreie Überleben hat nun ein Plateau erreicht, sodass neuartige Interventionen benötigt werden, um das Überleben beim akut-auf-chronischen Leberversagen (acute-on-chronic liver failure, ACLF) zu verbessern. Lebertransplantationen werden nur vereinzelt durchgeführt, haben jedoch hervorragende Behandlungsergebnisse. ACLF-Überlebende sollten engmaschig nachbeobachtet werden, wobei eine Beurteilung bezüglich einer Transplantation ernsthaft in Betracht gezogen werden sollte.

W. Bernal, Liver Intensive Therapy Unit, King's College Hospital, London, UK, e-mail: william.bernal@kcl.ac.uk

DOI: 10.1016/j.cgh.2025.04.029

TRANSLATIONAL SCIENCE CORNER

Leber

Nat Med. 2025;31(12):4246-4255

A therapeutic peptide vaccine for fibrolamellar hepatocellular carcinoma: A phase 1 trial

Baretti M, Kirk AM, Ladle BH, Kamdar Z, Bendinelli KJ, Ho WJ, Adhikari S, Clark NA, Sundararaman B, Wang H, Kung HC, Hernandez J, Qi H, Shin SM, Hernandez A, Nakazawa M, Schattgen SA, Crawford JC, Furth M, Anders RA, Thoburn C, Zaidi N, Huff AL, Nauroth J, Jaffee E, Pogorelyy MV, Thomas PG, Yarchoan M

Ein therapeutischer Peptidimpfstoff gegen das fibrolamelläre hepatozelluläre Karzinom: eine Phase-I-Studie

Das fibrolamelläre hepatozelluläre Karzinom (fibrolamellar hepatocellular carcinoma, FLC) ist eine seltene Form von Leberkrebs, die Kinder und junge Erwachsene betrifft und durch das chimäre Protein DNAJ-PKAc ausgelöst wird. Die Entwicklung molekularer Inhibitoren von DNAJ-PKAc wurde bisher durch eine inakzeptable On-Target-Toxizität behindert. Durch das chimäre Protein aber entsteht ein tumorspezifisches Antigen (Neoantigen), das gezielt immunologisch angegriffen werden kann. Es handelt sich hier um eine klinische Phase-I-Studie zu einem gegen DNAJ-PKAc gerichteten therapeutischen Peptidimpfstoff (FLC-Vac) in Kombination mit Nivolumab und Ipilimumab bei Kindern und Erwachsenen mit fortgeschrittenem FLC, die bislang noch nicht mit Immuncheckpoint-Inhibitoren behandelt wurden. Primäre Endpunkte waren die Sicherheit und die T-Zell-Reaktionen nach Woche 10 (Priming-Phase). Von den 16 in die Studie aufgenommenen Patient*innen schlossen 12 die Priming-Phase mit dem Impfstoff ab und konnten sowohl hinsichtlich der immunologischen als auch der klinischen Endpunkte ausgewertet werden. Das mediane Alter betrug 24 Jahre (Bereich: 12–47 Jahre). Bei 6 Patient*innen (37,5%) wurden therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse des Grades 3 berichtet. DNAJ-PKAc-spezifische T-Zell-Reaktionen wurden nach der Behandlung bei 9 von 12 Patient*innen nachgewiesen. In der Untergruppe der Patient*innen, die die anfängliche Priming-Phase abgeschlossen hatten, lag die Krankheitskontrollrate bei 75% (9/12), wobei 3 Fälle eines partiellen Ansprechens (25%) verzeichnet wurden. Alle Patient*innen mit klinischem Ansprechen wiesen zudem DNAJ-PKAc-spezifische T-Zell-Reaktionen auf, unter denen mehrere Klasse-II-restringierte T-Zell-Rezeptoren mit einer Spezifität für DNAJ-PKAc identifiziert werden konnten. Zu den Faktoren, die mit dem Ansprechen korrelierten, zählten sowohl die funktionelle Neoantigen-Reaktivität als auch Veränderungen bei den Merkmalen der Gesamtheit der T-Zell-Rezeptoren im zeitlichen Verlauf. Die Immunevasion bei 2 Patient*innen entsprach eher einer Immunerschöpfung als einer Neoantigen Escape oder einem Verlust humaner Leukozyten-Antigene. Die Ergebnisse dieser Studie belegen das Potenzial therapeutischer Impfstoffe, die auf medikamentös nicht behandelbare onkogene Treiber abzielen, und zeigen einen Rahmen für die Beurteilung einer Anti-Neoantigen-Immunität auf.

P.G. Thomas, Department of Host–Microbe Interactions, St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, TN, USA, e-mail: paul.thomas@stjude.org

oder

M. Yarchoan, The Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD, USA, e-mail: mark.yarchoan@jhmi.edu

DOI: 10.1038/s41591-025-03995-y

EXPERTENMEINUNG

Prof. Dr. Dr. Bertram Bengsch

Therapeutische Impfung gegen ein Fusionsonkogen beim fibrolamellären HCC

Das fibrolamelläre hepatozelluläre Karzinom (FL-HCC) ist ein seltener Subtyp des HCC, der typischerweise bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen ohne chronische Lebererkrankung auftritt. Radiologisch ist eine verkalkte zentrale Narbe typisch; die histologische Untersuchung zeigt Tumorzellen mit eosinophilem Zytoplasma und großen Kernen, die von einer lamellenartigen Fibrosierung umgeben sind. Das FL-HCC entsteht durch eine DNAJB1-PRKACA-Genfusion, und die DNAJB1-PRKACA-FISH hat sich zum Goldstandard für die Diagnose des FL-HCC entwickelt. FL-HCC-Patient*innen mit einem resektablen Befund werden primär operiert; die weitere Behandlung des inoperablen FL-HCC erfolgt in Abwesenheit aussagekräftiger Studien für diesen Subtyp oft entsprechend den HCC-Therapieempfehlungen. Ein Ansprechen des fortgeschrittenen FL-HCC auf eine Immuncheckpoint-Inhibitor(ICI)-Therapie gegen die Checkpunkte PD-(L)1 und CTLA-4 ist in retrospektiven Analysen bei überschaubaren 15,8% (3/19) der FL-HCC-Patient*innen berichtet worden (DOI: 10.3390/cancers14215347). Das Vorhandensein eines onkogenen Fusionsproteins beim FL-HCC eröffnet eine interessante therapeutische Möglichkeit, da es ein konserviertes Neoantigen darstellt und so die Möglichkeit für eine entitätsspezifische, personalisierte onkologische Impfstrategie bietet. Tatsächlich wurde ein Peptidvakzinierungsansatz, der gezielt gegen das Fusionsprotein gerichtet war, bereits in einzelnen Patient*innen mit FL-HCC erfolgreich durchgeführt (DOI: 10.1038/s41467-022-33746-3). Baretti et al. berichten nun über die Ergebnisse einer primär an der Johns Hopkins University durchgeführten Phase-I-Studie, in der ein therapeutischer Peptidimpfstoff gegen das Fusionsprotein (FLC-Vac) in Kombination mit einer ICI-Therapie getestet wurde. Das Schema umfasste 8 Dosen des FLC-Impfstoffs, 4 Dosen des Anti-CTLA-4-Antikörpers Ipilimumab und 8 Dosen des Anti-PD-1-Antikörpers Nivolumab. 16 Pati-

ent*innen wurden in die Studie aufgenommen (medianes Alter: 23,5 Jahre). 4 Patient*innen brachen die Behandlung frühzeitig bereits während der Priming-Phase des Schemas (< 10 Wochen) vor den geplanten immunologischen Untersuchungen ab. Bei den verbleibenden 12 Patient*innen wurde eine Krankheitskontrollrate von 75% (9/12) beobachtet, wobei 25% (3/12) auch ein partielles Ansprechen zeigten. Das Nebenwirkungsprofil (jegliche unerwünschte Wirkung [AE] = 100%, CTCAE-Grad-3-AE 37,5%) entsprach der zu erwartenden Inzidenz von immunbedingten Nebenwirkungen bei dem verwendeten Ipilimumab/Nivolumab-Schema. Baretti et al. führten eine umfassende Analyse der T-Zell-Antworten im longitudinalen Verlauf durch, einschließlich einer funktionellen und phänotypischen Analyse mittels ELISPOT- oder CyTOF-Methodik, kombiniert mit scRNA-Sequenzierung und T-Zell-Rezeptor(TCR)-Sequenzierung. Nur 1 von 12 Patient*innen wies zu Studienbeginn eine nachweisbare DNAJB1-PRKACA-spezifische T-Zell-Antwort auf. Nach der Impfung und ICI-Therapie war diese jedoch bei 9 der 12 Patient*innen vorhanden, darunter bei allen Patient*innen, die ein klinisches Ansprechen zeigten. Eine Expansion von tumorantigenspezifischen T-Zell-Klonen wird als Ergebnis der Impfung erwartet und ist auch ein Korrelat des Ansprechens auf die ICI-Therapie in anderen Tumorentitäten. Tatsächlich zeigte sich v. a. bei Patient*innen mit einem klinischen Ansprechen eine stärkere Expansion von T-Zellen mit verwandten TCRs im peripheren Blut. Ein wichtiges Ergebnis war der Nachweis von im peripheren Blut expandierenden T-Zell-Klonen auch in den Tumorgeweben, was darauf hindeutet, dass die therapieinduzierten T-Zellen direkt die Tumorzellen angreifen können. Bei einem Patienten, der hervorragend auf die Therapie ansprach, konnten umfangreichere Analysen durchgeführt werden. Bei ihm identifizierten die Autor*innen mehrere durch die Vakzinierung induzierte T-Zell-Klone, die gegen das DNAJB1-PRKACA-Fusionsprotein gerichtet waren. Interessanterweise handelte es sich dabei hauptsächlich um CD4+ T-Zell-Antworten, die durch das MHC-Klasse-II-Molekül HLA-DRB3 restringiert waren. Die Autor*innen untersuchten auch Immune-Escape-Mechanismen, die bei Immuntherapien gegen einzelne Tumorantigene auftreten können. Trotz der starken neu induzierten Immunantworten fanden die Autor*innen selbst bei Patient*innen, bei denen im Verlauf ein Progress auftrat, keine Hinweise auf einen Verlust des Fusionsonkogens oder eine reduzierte Antigenpräsentation. Sie fanden jedoch verstärkte Anzeichen für das Vorliegen einer T-Zell-Erschöpfung sowie Hinweise auf die fehlende Infiltration von T-Zellen in das Tumormikromilieu. Mehrere Patient*innen, die auf die Behandlung ansprachen, blieben bis zum Zeitpunkt der Berichterstattung tumorfrei.

Insgesamt präsentiert die Studie somit ein vielversprechendes neues Konzept für eine Tumorimpfstrategie gegen ein onkogenes Neoantigen beim FL-HCC. Der „öffentliche" (d. h. bei allen FL-HCC-Patient*innen vorkommende) Charakter des onkogenen Fusionsproteins macht dieses zu einem attraktiven Ziel für die Impfstoffentwicklung, und seine entscheidende Rolle für die Tumorzellbiologie schränkt die Tumor-Immune-Escape-Mechanismen ein. Patient*innen, bei denen eine Induktion starker tumorspezifischer T-Zell-Antworten vorlag, zeigten signifikante und anhaltende Antitumor-Reaktionen. Die FLC-Vac-Strategie ist daher als vielversprechend für das FL-HCC einzuschätzen. Dennoch bestehen noch einige Unklarheiten, die einer weiteren Prüfung bedürfen. Zunächst lässt das einarmige Studiendesign trotz der beobachteten Ansprechraten keine Schlussfolgerungen hinsichtlich der Wirksamkeit im Vergleich zu anderen Behandlungen zu. Insbesondere wäre ein ICI-Kontrollarm (ohne therapeutische Impfung) von Interesse. Die retrospektive Analyse historischer FL-HCC-Kohorten hat zwar geringere Ansprechraten gezeigt, als in dieser therapeutischen Phase-I-Studie beobachtet wurden, es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass ein wesentlicher Teil des beobachteten Ansprechens alleine auf das ICI-Schema zurückzuführen ist und unabhängig vom Peptidvakzin auftreten kann. Zudem könnte die Impfung auch Effekte haben, die unabhängig von der Antigenspezifität gegen das Impfantigen sind – eine Annahme, die durch das bessere ICI-Therapieansprechen bei Patient*innen, die während der Pandemie mRNA-Impfstoffe erhielten, gestützt wird (DOI: 10.1038/s41586-025-09655-y). Ferner ist die Rolle der zugrunde liegenden Immunarchitektur im Tumormikromilieu weiterhin kaum verstanden. So bleibt beispielsweise unklar, ob Patient*innen mit einem zu Beginn der Studie depletierten oder kompartimentalisierten Immunotyp (d. h. bei denen keine signifikante T-Zell-Infiltration in das Tumorparenchym beobachtet wird) überhaupt auf die therapeutische Impfung und die ICI-Therapie ansprechen können, da die induzierten antigenspezifischen T-Zellen den Tumor möglicherweise nicht erreichen – beim konventionellen HCC ist das ICI-bedingte Therapieansprechen eng mit dem Immune-angereicherten Immunotyp assoziiert (DOI: 10.1136/gutjnl-2024-332837). Zuletzt wurden nicht bei allen Patient*innen vakzinspezifische Impfantworten beobachtet. Strategien zur Steigerung der Impfwirkung könnten diese Raten erhöhen und somit die Wirksamkeit des Therapiekonzeptes verstärken, z. B. über andere Impfstoffformulierungen, einschließlich mRNA-basierter Impfstoffe, oder unterschiedliche Dosierungen. Trotz dieser offenen Fragen gibt die vorliegende Arbeit jedoch wichtige Einblicke in einen vielversprechenden neuen therapeutischen Ansatz für den seltenen Subtyp des FL-HCC. ■

Gastrointestinale Onkologie

Proc Natl Acad Sci USA. 2025;122(49):e2523039122

A targeted combination therapy achieves effective pancreatic cancer regression and prevents tumor resistance

Liaki V, Barrambana S, Kostopoulou M, Lechuga CG, Zamorano-Dominguez E, Acosta D, Morales-Cacho L, Álvarez R, Sun P, Rosas-Perez B, Barrero R, Jiménez-Parrado S, López-García A, San Roman M, López-Gil JC, Drosten M, Sainz B, Jr., Musteanu M, Caleiras E, Dusetti N, Poli V, Sánchez-Bueno F, Guerra C, Barbacid M

Zielgerichtete Kombinationstherapie erreicht wirksame Regression von Pankreaskarzinomen und verhindert Tumorresistenz

Das duktale Adenokarzinom des Pankreas (pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC) gehört zu den Krebserkrankungen mit den niedrigsten Überlebensraten. Neuere Studien zu RAS-Inhibitoren öffneten die Tür zu wirksameren Therapien, doch deren positive Wirkung ist weiterhin begrenzt, vorwiegend wegen einer schnellen

Resistenzentwicklung der Tumoren. Hier zeigen wir, dass die genetische Ablation dreier unabhängiger Knotenpunkte, die an downstream (RAF1), upstream (EGFR) und orthogonalen (STAT3) KRAS-Signalwegen beteiligt sind, zu einer kompletten und dauerhaften Regression orthotoper, durch KRAS/TP53-Mutationen induzierter PDACs führt. In ähnlicher Weise induzierte eine Kombination aus selektiven Inhibitoren von KRAS (RMC-6236/Daraxonrasib), der EGFR-Familie (Afatinib) und von STAT3 (SD36) die komplette Regression orthotoper PDAC-Tumoren ohne Evidenz für eine Tumorresistenz für die Dauer von mehr als 200 Tagen nach der Behandlung. Diese Kombinationstherapie führte außerdem zu einer signifikanten Regression gentechnisch erzeugter Maustumoren sowie von Patient*innen stammenden Tumor-Xenografts (PDX) in Abwesenheit von Tumorrezidiven. Ein wichtiger Punkt ist, dass diese Kombinationstherapie gut vertragen wurde. In ihrer Gesamtheit sollten diese Ergebnisse als Orientierung für die Entwicklung neuer klinischer Studien dienen, die Patient*innen mit PDAC zugute kommen können.

C. Guerra or M. Barbacid, Experimental Oncology Group, Tumor Biology Program, Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas, Madrid, Spain, e-mail: mcguerra@cnio.es or e-mail: mbarbacid@cnio.es

DOI: 10.1073/pnas.2523039122

EXPERTENMEINUNG

Prof. Dr. Michael Quante

Pankreaskarzinom in Mäusen geheilt? Warum Forschende trotzdem zur Vorsicht mahnen

In den letzten Monaten hat eine experimentelle Studie aus der Gruppe von Mariano Barbacid große mediale Aufmerksamkeit erhalten, da in Mausmodellen eine vollständige Rückbildung von Pankreastumoren beobachtet wurde. Angesichts der sehr schlechten Prognose des Pankreaskarzinoms ist das öffentliche Interesse verständlich. Gleichzeitig ist es wichtig, diese Ergebnisse sachlich einzuordnen. Es handelt sich um eine präklinische Grundlagenarbeit, die zwar biologisch interessant, aber noch weit von einer klinischen Anwendung beim Menschen entfernt ist.

Die Studie untersucht das Pankreasgangkarzinom (PDAC). Charakteristisch für diese Tumoren ist, dass in über 90% der Fälle eine aktivierende Mutation im KRAS-Gen vorliegt. KRAS ist ein zentrales Signalmolekül, das Zellwachstum und Zellteilung steuert. Wird es mutiert, bleibt das Wachstumssignal dauerhaft aktiv und treibt die Krebsentwicklung an. Im menschlichen Pankreaskarzinom kommen besonders häufig KRAS-Mutationen im Codon 12 vor (z. B. G12D oder G12V). Zusätzlich verlieren viele Tumoren im Verlauf das Tumorsuppressorgen TP53, das normalerweise Zellschäden erkennt und unkontrolliertes Wachstum verhindert. Die Kombination aus aktivem KRAS und inaktivem TP53 gehört zu den wichtigsten genetischen Treibern der Erkrankung.

Genau diese genetische Situation wurde in der vorliegenden Arbeit im Mausmodell nachgebildet. Die Autor*innen verwendeten etablierte Pankreaskarzinom-Modelle, bei denen ein onkogenes KRAS-Allel im Pankreas aktiviert wird und gleichzeitig TP53 verändert oder ausgeschaltet ist. Solche Modelle bilden zentrale molekulare Eigenschaften des menschlichen Pankreaskarzinoms relativ gut ab und werden deshalb seit vielen Jahren in der Grundlagenforschung eingesetzt. Zusätzlich wurden auch orthotope Tumormodelle und patientenabgeleitete Xenograft-Modelle untersucht, um die Ergebnisse zu bestätigen.

Der innovative Ansatz der Studie liegt darin, dass nicht nur KRAS selbst blockiert wird, sondern mehrere Signalwege gleichzeitig gehemmt werden, die in KRAS-getriebenen Tumoren zusammenwirken. Konkret wurde eine Dreifachkombination eingesetzt: ein KRAS-Inhibitor (Daraxonrasib/RMC-6236), ein EGFR/ERBB-Inhibitor (Afatinib), sowie ein STAT3-Inhibitor (SD36).

Diese Kombination greift an verschiedenen Punkten des gleichen biologischen Netzwerks an. Der Hintergrund ist, dass Tumoren häufig Ausweichmechanismen entwickeln, wenn nur ein einzelner Signalweg blockiert wird. In den Mausmodellen führte diese Triple-Therapie zu vollständigen Tumorregressionen, und über einen Beobachtungszeitraum von mehr als 200 Tagen traten keine Rezidive auf. Solche Ergebnisse sind im präklinischen PDAC-Modell ungewöhnlich stark und erklären den aktuellen wissenschaftlichen und medialen Hype.

Interessant ist die Studie auch im Kontext der modernen KRAS-gerichteten Therapien, die derzeit klinisch entwickelt werden. Lange galt KRAS als „nicht therapierbar". Erst in den letzten Jahren wurden erste wirksame KRAS-Inhibitoren entwickelt, etwa gegen die Mutation KRAS G12C. Diese Mutation ist jedoch beim Pankreaskarzinom relativ selten. Daher richtet sich das aktuelle Forschungsinteresse zunehmend auf Wirkstoffe, die auch andere KRAS-Varianten blockieren können.

Der in der Studie verwendete Wirkstoff Daraxonrasib (RMC-6236) gehört zu einer neuen Generation sogenannter RAS(ON)-Inhibitoren, die mehrere KRAS-Mutationen gleichzeitig adressieren können. Solche Wirkstoffe werden häufig auch als pan-KRAS- oder pan-RAS-Inhibitoren bezeichnet. Erste klinische Studien mit Daraxonrasib zeigen bereits Aktivität bei verschiedenen KRAS-mutierten Tumoren, einschließlich des Pankreaskarzinoms.

Die aktuelle Arbeit greift jedoch ein wichtiges Problem dieser neuen Medikamente auf: Resistenzentwicklung. Selbst wenn KRAS erfolgreich blockiert wird, können Tumorzellen alternative Signalwege aktivieren, um weiter zu wachsen. Genau hier setzt die Kombinationstherapie der Studie an. Durch die gleichzeitige Blockade von KRAS, EGFR und STAT3 werden mehrere dieser Ausweichmechanismen unterdrückt. Die Studie liefert damit ein Beispiel für eine netzwerkbasierte Therapie, bei der nicht nur ein einzelnes Zielprotein, sondern ein ganzes Signalkonstrukt therapeutisch adressiert wird.

Trotz dieser überzeugenden präklinischen Ergebnisse ist Vorsicht geboten. Mausmodelle können viele Aspekte der menschlichen Tumorbiologie nachbilden, aber nicht alle. Insbesondere unterscheiden sich die genetische Vielfalt der Tumoren, das Tumormikromilieu, das Immunsystem sowie die Pharmakologie und Toxizität von Medikamenten.

Viele Therapieansätze, die in Mausmodellen sehr vielversprechend waren, konnten sich später in klinischen Studien nicht bestätigen. Ein klassisches Beispiel ist die Hedgehog-Signalweg-Blockade beim Pankreaskarzinom, die in Mausmodellen vielversprechend erschien, in klinischen Studien jedoch enttäuschende Ergebnisse

zeigte. Zudem ist noch unklar, ob die in der Studie getestete Kombination beim Menschen überhaupt toxikologisch verträglich wäre und welche Dosierungen erforderlich wären.
Die wichtigste Botschaft dieser Arbeit ist daher vermutlich nicht, dass eine Heilung des Pankreaskarzinoms unmittelbar bevorsteht. Vielmehr zeigt die Studie eindrucksvoll, wie wichtig Grundlagenforschung und besonders die Forschung am Mausmodell für das Verständnis der Tumorbiologie ist. Sie verdeutlicht auch, dass zukünftige Therapien wahrscheinlich nicht auf einzelnen Wirkstoffen beruhen werden, sondern auf rational entwickelten Kombinationen, die zentrale Tumorsignalnetzwerke gleichzeitig angreifen.
Zusammenfassend stellt die Studie einen wichtigen wissenschaftlichen Fortschritt dar und liefert ein präklinisches Konzept für mögliche zukünftige Therapiekonzepte des KRAS-getriebenen Pankreaskarzinoms. Gleichzeitig sollte sie als das verstanden werden, was sie ist: ein früher, aber interessanter Schritt auf dem langen Weg von der Grundlagenforschung zur klinischen Anwendung. ■

CED

Nat Med. 2026;32(2):633-644

Interpretable inflammation landscape of circulating immune cells

Jiménez-Gracia L, Maspero D, Aguilar-Fernández S, Craighero F, Boulougouri M, Ruiz M, Marchese D, Caratù G, Liñares-Blanco J, Berasategi M, Ramirez Flores RO, Sanzo-Machuca A, Corraliza AM, Tran HA, Normand R, Nestor J, Hong Y, Kole T, van der Velde P, Alleblas F, Pedretti F, Aterido A, Banchero M, Soriano G, Román E, van den Berge M, Salas A, Carrascosa JM, Fernández Nebro A, Domènech E, Cañete JD, Tornero J, Gisbert JP, Choy E, Girolomoni G, Siegmund B, Julià A, Serra V, Elosua R, Tejpar S, Vidal S, Nawijn MC, Gut I, Saez-Rodriguez J, Marsal S, Villani AC, Nieto JC, Heyn H

Interpretierbare Entzündungslandschaft in zirkulierenden Immunzellen

Das biologische Phänomen der Entzündung ist gut für die Homöostase, jedoch nachteilig, wenn es dysreguliert ist. Zwar wurden große Fortschritte bei der Beschreibung von Entzündungsprozessen bei bestimmten Erkrankungen gemacht, ein allgemeines, ganzheitliches Verständnis wurde aber bislang nicht erreicht. Dies ist besonders verblüffend angesichts der Funktion von Entzündungen für die Gesundheit des Menschen und – wenn sie vollständig verstanden würden – ihres Potenzials für die moderne Medizin. In dieser Studie wurden Fortschritte bei der Einzelzell-Transkriptomik genutzt, um Entzündungsprozesse zirkulierender Immunzellen zu beschreiben, die bei Infektionen, immunvermittelten entzündlichen Erkrankungen und Krebserkrankungen auftreten. Der Einzelzell-Atlas mit mehr als 6,5 Millionen peripheren mononukleären Blutzellen von 1047 Patient*innen (56% weiblich, 43% männlich) und 19 Erkrankungen ermöglichte das Ableiten eines umfassenden Modells der Entzündungsprozesse in zirkulierenden Immunzellen. Der Atlas erweitert das aktuelle Wissen über die Biologie der Entzündung bei immunvermittelten Erkrankungen, akuten und chronischen entzündlichen Erkrankungen, Infektionen und soliden Tumoren und legt den Grundstein für die Entwicklung eines Krankheitsklassifikationssystems mithilfe von unüberwachtem und erklärbarem maschinellem Lernen. Über die erkrankungszentrierte Analyse hinausgehend wurde die veränderte Aktivität von Entzündungsmolekülen in peripheren mononukleären Blutzellen kartiert. Dabei wurden diskriminierende entzündungsassoziierte Gene beschrieben, um das Verständnis von Entzündungsmechanismen zu erweitern. Mit dieser Arbeit wird der Fachwelt eine umfangreiche Ressource zur Verfügung gestellt, und es wird die Basis für das Erlernen eines Klassifikators für entzündliche Erkrankungen geschaffen, indem zirkulierende Zellen als lebende Biomarker vorgestellt werden.

J.C. Nieto or H. Heyn, Centro Nacional de Análisis Genómico, Barcelona, Spain, e-mail: juan.nieto@cnag.eu or e-mail: holger.heyn@cnag.eu

DOI: 10.1038/s41591-025-04126-3 ■

EXPERTENMEINUNG

Dr. Lena Sophie Mayer

Systemische Entzündungsprogramme in peripheren Immunzellen: Bedeutung für Biomarkerentwicklung und Präzisionsmedizin

Entzündungsreaktionen dienen dem Schutz des Organismus vor pathogenen Keimen, sind zentral in der Heilung von Gewebeschäden und spielen eine entscheidende Rolle bei der Bekämpfung von Neoplasien. Dabei muss das Immunsystem ein sensibles Gleichgewicht aufrechterhalten; wird dieses gestört, kann aus einer schützenden eine pathologische Immunantwort werden. Zelluläre und molekulare Entzündungsmediatoren spielen eine Rolle in nahezu jeder Erkrankung und können medikamentös beeinflusst werden, weshalb ein ganzheitliches, erkrankungsübergreifendes Verständnis inflammatorischer Prozesse erstrebenswert ist. Jiménez-Gracia et al. erstellten einen großen Single-Cell-Atlas von Entzündungsprozessen anhand der Transkriptome peripherer mononukleärer Blutzellen (PBMC). Dabei wurden 6,5 Millionen Zellen von 1047 Patient*innen mit 19 verschiedenen Erkrankungen aus dem autoimmunen, infektiösen oder malignen Formenkreis analysiert. Der außergewöhnlich große Datensatz erzeugt durch den Einschluss vieler Individuen beider Geschlechter und über alle Altersgruppen hinweg sowie durch die Betrachtung unterschiedlicher Erkrankungen eine hohe Variabilität. Somit sind systematische Vergleiche über Krankheitsentitäten hinweg möglich. Erkrankungsübergreifende konservierte Entzündungsprogramme werden aufgezeigt, insbesondere interferonassoziierte Signalwege wurden als gemeinsame immunologische Mechanismen identifiziert. Andererseits zeigt der Datensatz, dass krankheitsspezifische Transkriptionssignaturen allgemeine Entzündungsprogramme ergänzen und eine Differenzierung einzelner Erkrankungen zulassen. Weiterhin ist wichtig, dass die identifizierten Signaturen spezifisch sind für bestimmte Zelltypen, sodass globale Analysen immer unter Berücksichtigung der jeweiligen Immun-

zellpopulation interpretiert werden müssen. Insgesamt ist der Ansatz dieser Studie wichtig für die Erforschung von Biomarkern und trägt zur Weiterentwicklung präzisionsmedizinischer Konzepte bei.
Methodisch sind die Autor*innen hier auf dem modernsten Stand. Dabei sind die einzelnen Methoden (scRNA-seq, scVI, scANVI, SHAP) etabliert; die Innovation der Arbeit liegt vielmehr in der Kombination von 1. Einzelzelldaten dieser Größenordnung über viele Krankheiten und Studien hinweg mit 2. probabilistischen Modellen, die die wichtigsten biologischen Eigenschaften von Zellen zusammenfassen, und mit 3. Interpretierbarkeit durch die systematische Anwendung von SHAP auf Zellen, Erkrankungen und Gene, sodass ermittelt werden kann, welche Gene zu der Klassifikation beitragen; dabei werden auch biologische Signale und Batch-Effekte getrennt betrachtet, sodass mögliche Störvariablen sichtbar gemacht werden.
Trotz dieser Stärken gibt es einige Limitationen in dieser Studie: Die Probenentnahme erfolgte ausschließlich von Individuen europäischer Herkunft, und eine Ausweitung des Datensatzes auf diverse Populationen wäre nötig, um die globale Immunvariabilität zu erfassen. Der Datensatz beschränkt sich auf das periphere Blut, während wesentliche Pathomechanismen im Gewebe ablaufen und gewebespezifisch sein können. Damit sind die Ergebnisse nicht unbedingt auf spezifische Erkrankungen übertragbar. Die Integration von Datensätzen verschiedener Studien kann zu Batch-Effekten führen, die auch nach Anwendung modernster Korrekturen möglicherweise nicht komplett beseitigt werden. Weiterhin fehlt eine funktionelle Validierung der identifizierten Transkriptionssignalwege. Die Analyse zeigt im Wesentlichen Korrelationen auf – inwiefern auch eine Kausalität zur Krankheitsentstehung besteht, bleibt offen. Experimentelle Studien, bestenfalls mit prospektivem und ggf. longitudinalem Aufbau, wären nötig, um die pathogenetische Relevanz der einzelnen Signaturen zu überprüfen. Weiterhin fehlen Anschlussstudien, die die klinische Relevanz dieser Studie beispielsweise in Hinblick auf eine Entscheidungsverbesserung demonstrieren.
Abschließend zeigt diese Studie das Potenzial moderner Machine-Learning-Techniken für die systematische Analyse komplexer immunologischer Prozesse aus Einzelzelldaten. Die Analyse zirkulierender Zellen gibt die Möglichkeit zum minimalinvasiven Monitoring der Erkrankungsaktivität, und diese sind ggf. bereits erfassbar, bevor sie das Gewebe erreichen. Die Möglichkeit zur Identifikation krankheitsspezifischer Signaturen birgt das Potenzial zur Definition neuer Biomarker. Solche Strategien tragen dazu bei, die diagnostische Präzision zu verbessern und die Entwicklung zielgerichteter Therapien voranzutreiben. ■

Impressum

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

© 2026 Falk Foundation e.V.
All trademarks registered by Falk Foundation e.V.
All rights reserved.

www.falkfoundation.org

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

Erscheinungsweise: vierteljährlich (kostenlos)

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

Universitätsklinikum Freiburg, Hugstetter Straße 55, 79106 Freiburg

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

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

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

Bei Unstimmigkeiten zwischen Originaltext und Übersetzung gilt die Originalfassung als rechtlich verbindlich.

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

ISSN 1863-3218

MIX
Papier | Fördert gute Waldnutzung
FSC® C084513

Internationale Kongresse

27.–28. August 2026, Angers, Frankreich
EASL MASLD Guidelines Academy – Module 1: the basics of MASLD
https://easl.eu

28.–31. August 2026, Perth, Australien
Australian Gastroenterology Week (AGW2026)
https://www.gesa.org.au

30. August – 2. September 2026, Mexico City, Mexico
XXX Congress of the Latin American Association for the Study of the Liver (ALEH 2026)
https://congresoaleh.com

3.–4. September 2026, Hiroshima, Japan
12th International Viral Hepatitis Elimination Meeting (IVHEM) 2026
https://academicmedicaleducation.com

3.–5. September 2026, Brüssel, Belgien
ILCA Annual Conference 2026
https://www.ilca-online.org

10.–11. September 2026, Paris, Frankreich
12th Paris MASH Meeting
https://www.paris-mash.org

10.–12. September 2026, Belgrad, Serbien
39th Workshop of the European Helicobacter and Microbiota Study Group – EHMSG 2026
https://www.workshop.ehmsg.org

16.–18. September 2026, Kyoto, Japan
22nd ISDE World Congress for Esophageal Diseases
https://isde-congress.net

16.–19. September 2026, Jakarta, Indonesien
Indonesian Digestive Disease Week (IDDW) 2026
https://pbpgigastro.com

17.–18. September 2026, Pamplona, Spanien
EASL MASLD Guidelines Academy – Module 5: Multidisciplinary management and the role of AHCP
https://easl.eu

17.–18. September 2026, Kairo, Ägypten
6th Annual Conference of the Egyptian Society of Crohn's and Colitis (ESCCO 2026)
https://escco-eg.org

17.–19. September 2026, Addis Abeba, Äthiopien (+ online)
9th Conference on Liver Disease in Africa (COLDA) 2026
https://academicmedicaleducation.com

17.–19. September 2026, Straßburg, Frankreich
EUS-ENDO 2026 International Live Course
https://eus-endo.org

18.–19. September 2026, Kumamoto, Japan
APASL STC – Liver Cancer Control: Ending Hepatitis, Halting MASLD/MAFLD
https://www.apasl-stc2026kumamoto.org

23.–25. September 2026, Prag, Tschechische Republik
ESCP – 21st Scientific Meeting
https://www.escp.eu.com

30. September – 3. Oktober 2026, Neu Delhi, Indien
World Congress of Gastroenterology (WCOG 2026)
https://wcog2026india.com

2.–3. Oktober 2026, Utrecht, Niederlande
EASL Basic Science School: The Spatial Biology of Liver Disease
https://easl.eu

6.–9. Oktober 2026, Newport, Wales, Großbritannien
BASL Annual Meeting 2026
https://baslannualmeeting.org.uk

8.–9. Oktober 2026, Antwerpen, Belgien
EASL MASLD Guidelines Academy – Module 2: A deeper dive into MASLD
https://easl.eu

9.–14. Oktober 2026, Nashville, TN, USA
ACG's 2026 Annual Scientific Meeting & Postgraduate Course
https://acgmeetings.gi.org

17.–20. Oktober 2026, Barcelona, Spanien (+ online)
34th United European Gastroenterology Week (UEG Week)
https://ueg.eu/week

21.–24. Oktober 2026, San Diego, CA, USA
2026 NASPGHAN Postgraduate Course and Annual Meeting
https://www.naspghan.org

28.–31. Oktober 2026, Singapur
17th IHPBA World Congress 2026
https://ihpbacongress.org

29. Oktober 2026, Brüssel, Belgien
Workshop: Infectious Diseases in the GI Tract
https://falkfoundation.org

30.–31. Oktober 2026, Brüssel, Belgien
Symposium 245: Current Disease Management of IBD – Between Guidelines and Art
https://falkfoundation.org

Nationale Kongresse

9.–10. September 2026, Köln
8. GastroTage am Rhein 2026
https://www.gastrotage-am-rhein.de

14.–19. September 2026, Hamburg
(online: 14.+15. September)
Viszeralmedizin 2026
https://www.viszeralmedizin.com

16.–18. September 2026, Salzburg, Österreich
57. Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Innere Medizin (ÖGIM) Künstliche Intelligenz in der Inneren Medizin
https://oegim-jahrestagung.at

17.–18. September 2026, Interlaken, Schweiz
Jahreskongress der Schweizerischen Gesellschaft für Gastroenterologie (SGGSSG), der Swiss Association for the Study of the Liver (SASL) und der Swiss Society of Endoscopy Nurses and Associates (SVEP/ASPE)
https://sgg-sgvc-sasl.unibas.ch

1.–2. Oktober 2026, Bad Ischl, Österreich
11. Österreichisches Crohn Colitis Symposium
http://www.oecco-ced.at

8.–9. Oktober 2026, Konstanz
Mittelrheiner 2026
113. Jahrestagung der Vereinigung Mittelrheinischer Chirurgen e.V.
https://der-mittelrheiner.de

WISSEN BEWEGT

Falk Foundation – Wissenschaftlicher Dialog für therapeutischen Fortschritt

Gemeinsam mehr wissen. Gemeinsam mehr bewegen.

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

FGR326 1-6/2026 HOF