FALK GASTRO REVIEW JOURNAL

www.falkfoundation.org

DE

ÖSOPHAGUS BIS DÜNNDARM
Seite 3–13

DICKDARM BIS REKTUM
Seite 14–27

PANKREAS
Seite 30–33

LEBER UND GALLENWEGE
Seite 34–46

TRANSLATIONAL SCIENCE CORNER
Seite 47–49

Zertifizierte Fortbildung
LEITLINIENGERECHTE THERAPIE GASTRO-INTESTINALER INFEKTIONEN
Seite 53–64

04 2025

Inhalt

	Editorial	2
	ÖSOPHAGUS BIS DÜNNDARM	3 – 13
	DICKDARM BIS REKTUM	14 – 27
	Symposium 241 Interview mit Prof. Britta Siegmund, Berlin **Montreal-Klassifikation für chronisch entzündliche Darmerkrankungen auf dem Prüfstand** Oxford (UK), 10.–12. Juli 2025	28 – 29
	PANKREAS	30 – 33
	Falk Literatur aktuell	33
	LEBER UND GALLENWEGE	34 – 46
	TRANSLATIONAL SCIENCE CORNER	47 – 49
	Kongresse 2025	50 – 51
	Falk Gastro-Kolleg **Leitliniengerechte Therapie gastrointestinaler Infektionen**	53 – 64

Editorial

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

die Krankheitsprogression des **Morbus Crohn** mit einer Entstehung von **Fisteln** stellt eine oft schwer behandelbare Komplikation des M. Crohn dar. In den letzten Jahren wurde diskutiert, ob eine frühe und konsequent durchgeführte anti-entzündliche Therapie das Auftreten einer solchen Krankheitsprogression verhindern kann. Die 2017 erstmals publizierte RISK-Kohortenstudie hat Risikofaktoren für eine Krankheitsprogression bei Kindern mit neu diagnostiziertem M. Crohn untersucht. Eine weiterführende post-hoc-Analyse dieser Studienkohorte belegt nun, dass eine **frühzeitige Therapie mit TNF-Antikörpern** das Risiko für das Auftreten perianaler Fisteln um etwa 80% senken kann (Adler et al., S. 10). Leider gibt es immer noch zu wenige Studien über die Wirksamkeit von Medikamenten zur Behandlung des fistulierenden M. Crohn, sodass die Behandlung mit Infliximab weiterhin erste Wahl ist. In den Zulassungsstudien für **Upadacitinib** trat bei den 143 eingeschlossenen Patient*innen mit Fisteln im Vergleich zu Placebo signifikant häufiger eine Abheilung der Fisteln unter Upadacitinib auf, sodass dieser JAK-Inhibitor eine sinnvolle Behandlungsalternative darstellt (Colombel et al., S. 10). Weltweit wird eine dramatische Zunahme der **Prävalenz der Adipositas** beobachtet. In einer systematischen Auswertung der Epidemiologie der Adipositas hat deren Prävalenz seit 1990 weltweit bei Männern um 150% und bei Frauen um 105% zugenommen. Sollten diese Entwicklungen anhalten, wird **im Jahr 2050 mit 3,8 Milliarden Betroffenen mit Übergewicht oder Adipositas** gerechnet, was mehr als der Hälfte der prognostizierten Bevölkerung entspricht und erhebliche Auswirkungen auf das Gesundheitssystem haben dürfte (GBD 2021 Adult BMI Collaborators, S. 13).

Im letzten Heft hatten wir Therapieansätze zur Behandlung der Appendizitis diskutiert. Eine Appendektomie könnte aber auch die Prognose der **Colitis ulcerosa** beeinflussen. Die Wertigkeit einer **Appendektomie zur Remissionserhaltung** wurde in der randomisierten ACCURE-Studie untersucht. Bei Patient*innen mit Colitis ulcerosa in Remission führte eine Kombination aus Appendektomie plus remissionserhaltender Therapie zu einer signifikant geringeren Schubhäufigkeit innerhalb eines Jahres als die alleinige remissionserhaltende Therapie (ACCURE Study Group, S. 18).

Immunologische Tests auf Blut im Stuhl (**iFOBT**) und die **Endoskopie** sind etablierte Verfahren zur Vorsorge von **kolorektalen Karzinomen**. Die spanische **COLONPREV**-Studie untersuchte **Einladungsstrategien** für die Darmkrebsvorsorge. Einladungen zu einem zweijährlichen iFOBT wurden signifikant häufiger wahrgenommen als Einladungen zu einer Vorsorgekoloskopie. Die Durchführung von Stuhltests war im Hinblick auf die Darmkrebs-assoziierte Mortalität nach 10 Jahren der von Koloskopien nicht unterlegen (Castells et al., S. 24). Das **GLP-2 Analogon** Teduglutid wird seit einigen Jahren zur Behandlung des **Kurzdarmsyndroms** eingesetzt, erfordert aber tägliche Injektionen. **Glepaglutid** ist ein neuartiges **lang wirksames GLP-2-Analogon**. Zweimal oder einmal wöchentliche Injektionen von Glepaglutid führten in einer Phase-III-Studie zu einer erheblichen klinischen Verbesserung bei Patient*innen mit Kurzdarmsyndrom mit klinisch relevanter Verringerung der parenteralen Ernährung im Vergleich zu Placebo (Jeppesen et al., S. 25).

Bisher sind die langfristigen medikamentösen Therapieoptionen zur Behandlung der Autoimmunpankreatitis und anderer **IgG4-assoziierter Erkrankungen** begrenzt. **Inebilizumab** ist ein gegen **CD19⁺ B-Zellen** gerichteter Antikörper und führte in einer Phase-III-Studie an Patient*innen mit IgG4-assoziierten Erkrankungen (u. a. mit Autoimmunpankreatitis) zu einer im Vergleich zu Placebo deutlich geringeren Rezidivhäufigkeit (10% vs. 60% innerhalb eines Jahres) und höheren Wahrscheinlichkeit für eine schubfreie Remission (Stone et al., S. 30).

Die Frage nach dem optimalen Zeitpunkt einer **Therapieinitiierung bei chronischer Hepatitis-B-Virusinfektion** wird kontrovers diskutiert. Die Zwischenauswertung einer großen Studie, bei der die Therapieindikation früher gestellt wurde als von den aktuellen Leitlinien empfohlen, zeigt nun, dass hierdurch relevante Leber-spezifische Endpunkte verhindert werden könnten. Möglicherweise werden sich daher langfristig die Therapieindikationen ändern (Lim et al., S. 35). Inwiefern Umwelteinflüsse Lebererkrankungen beeinflussen, ist schwierig zu messen. Ran et al. konnten jetzt in einer großen Kohorte **Daten zur Luftverschmutzung** mit Plasmametaboliten korrelieren und **mit dem Vorliegen einer MASLD** assoziieren. Wenngleich individuell beeinflussbare Risikofaktoren sicher relevanter in der Pathogenese der MASLD sind, zeigen diese Daten doch, dass auch Luftverschmutzung Lebererkrankungen beeinflussen kann (Ran et al., S. 38). Bei der intensivmedizinischen Betreuung von Patient*innen mit **akutem Leberversagen** bleibt der Effekt von **Leberersatzverfahren und Plasmapheresen** umstritten. Eine aktuelle Studie aus dem Vereinigten Königreich zeigt, dass die Plasmapherese zwar hämodynamische Parameter, nicht jedoch das Gesamtüberleben signifikant beeinflusst. Es bleibt aber spannend, inwiefern Ätiologie-spezifische Effekte hier eine Rolle spielen könnten (Burke et al., S. 43).

Wir wünschen Ihnen eine anregende Lektüre der in dieser Ausgabe zusammengestellten Arbeiten!

Mit besten Grüßen

Ihre

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

ÖSOPHAGUS BIS DÜNNDARM

Achalasie and Motilitätsstörungen

J Clin Gastroenterol. 2025;59(4):325-334

Efficacy and safety of gastric per-oral endoscopic myotomy (G-POEM): A systematic review and meta-analysis

Dolan RD, McCarty TR, Bazarbashi AN, Thompson CC

Wirksamkeit und Sicherheit der gastralen-peroralen endoskopischen Myotomie (G-POEM): eine systematische Übersicht und Metaanalyse

Hintergrund: Die gastrale-perorale endoskopische Myotomie (gastric per-oral endoscopic myotomy, G-POEM) ist eine innovative Behandlung, die zunehmend bei Patient*innen mit refraktärer Gastroparese eingesetzt wird. Ziel dieser systematischen Übersicht und Metaanalyse war die Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit der G-POEM bei der Behandlung der Gastroparese.
Methoden: Bis Februar 2021 wurden individuelle Suchstrategien in Übereinstimmung mit den PRISMA- und MOOSE-Leitlinien angewendet. Bei dieser Metaanalyse wurden die gepoolten Anteile und die mittlere Differenz vor und nach dem Eingriff berechnet, wobei die Raten mit Hilfe von Random-Effects-Modellen geschätzt wurden. Zu den gemessenen Endpunkten zählten der technische Erfolg, der klinische Erfolg, die Verbesserung im GCSI (Gastroparesis-Cardinal-Symptom-Index), die Veränderung der Magenentleerungsrate, die Veränderungen in der Impedanzplanimetrie (funktionelle Lumenbildgebungssonde [FLIP]) und die unerwünschten Ereignisse.
Ergebnisse: Insgesamt wurden 20 Studien (n = 797 Patient*innen; 67,41% davon weiblich) ausgewertet. Das mittlere Alter betrug 48,92 ± 11,61 Jahre, wobei durchschnittlich 4,24 ± 1,11 Jahre seit der Diagnose der Gastroparese vergangen waren. Der technische Erfolg lag bei 98,47% (95% Konfidenzintervall [CI]: 97,14–99,19; I^2 = 0,00) bei einer mittleren Myotomielänge von 3,78 ± 1,16 cm. Was den klinischen Erfolg anbelangt, so lagen die mittleren GCSI-Werte vor dem Eingriff bei 3,38 ± 0,37 und verbesserten sich nach dem Eingriff signifikant (gewichtete mittlere Differenz: -1,56; 95% CI: -1,89 bis -1,24; I^2 = 82,53; p < 0,001). Bei der Magenretention nach 4 Stunden war eine Verbesserung um ca. 50% (43,08 ± 9,24% vor dem Eingriff vs. 22,97 ± 10,19% nach dem Eingriff; p < 0,001) festzustellen. Die Beurteilung durch FLIP mit 40-ml- und 50-ml-Ballons zeigte eine signifikante Zunahme des Durchmessers, des Dehnbarkeitsindex und der Querschnittsfläche nach dem Eingriff (alle p < 0,05). Unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit dem Eingriff traten bei 10,92% (95% CI: 5,09–19,32; I^2 = 82,85) der Patient*innen auf.

Schlussfolgerung: Die gastrale-perorale endoskopische Myotomie scheint unabhängig von der vorherrschenden Symptomatik oder der Ätiologie eine sichere und hoch wirksame Behandlung für Patient*innen mit refraktärer Gastroparese zu sein.

C.C. Thompson, Division of Gastroenterology, Hepatology and Endoscopy, Department of Internal Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, USA, E-Mail: cthompson@hms.harvard.edu

DOI: 10.1097/mcg.0000000000002010 ■

Zöliakie, Glutenunverträglichkeit und Nahrungsmittelallergie

Am J Gastroenterol. 2025;120(4):883-889

Effect of adopting a gluten-free diet on exposure to arsenic and other heavy metals in children with celiac disease: A prospective cohort study

Du N, Chang D, Boisvert J, Hron B, Rosen R, Punshon T, Silvester J

Auswirkungen einer glutenfreien Ernährung auf die Exposition gegenüber Arsen und anderen Schwermetallen bei Kindern mit Zöliakie: eine prospektive Kohortenstudie

Einführung: Eine lebenslange glutenfreie Ernährung (gluten-free diet, GFD) ist die Erstlinientherapie bei Zöliakie, einer glutensensitiven Enteropathie. Es gibt Bedenken hinsichtlich einer erhöhten Arsenexposition durch eine GFD, da Reis, der von Natur aus Arsen anreichert, häufig als Ersatz für glutenhaltige Getreidearten wie Weizen verwendet wird. Die Autor*innen stellen die Hypothese auf, dass die Exposition gegenüber Arsen bei neu mit Zöliakie diagnostizierten Kindern nach Umstellung auf eine GFD steigt.
Methoden: Es handelt sich hier um eine monozentrische, prospektive Längsschnitt-Kohortenstudie zu Kindern (im Alter von 2–18 Jahren) mit positiver Zöliakie-Serologie, bei denen zwischen Januar und Mai 2022 vor der Umstellung auf eine GFD eine diagnostische Endoskopie durchgeführt wurde. Primärer Endpunkt war die Veränderung der Arsenkonzentration im Urin zwischen der Endoskopie und 6 Monate nach Umstellung auf eine GFD.
Ergebnisse: Von den 67 rekrutierten Teilnehmenden wurde bei 50 eine Zöliakie bioptisch diagnostiziert. Diese wurden zur Fortsetzung der Studie eingeladen. Eine Probennahme wurde bei 35 Teilnehmenden durchgeführt. Die Teilnehmenden stammten aus einer gut ausgebildeten, überwiegend weißen Bevölkerung der Mittelschicht und wiesen als Symptome Bauchschmerzen (51%) und Durchfall (29%) auf. Nach einer 6-monatigen GFD kam es zu einem signifikanten Anstieg der medianen Arsenkonzentration im Urin (3,3 µg/l vs. 13,6 µg/l; p = 0,000004). In Regressionsmodellen zeigte sich bei Teilnehmenden mit Zöliakie in der Familienanamnese und einer hispanischen Ethnizität nach 6-monatiger GFD eine höhere Arsenkonzentration im Urin.

Diskussion: Bei Kindern mit neu diagnostizierter Zöliakie kommt es kurz nach der Umstellung auf eine glutenfreie Ernährung zu einer erhöhten Arsenexposition. Die Arsenbelastung lag zwar deutlich unter akut toxischen Konzentrationen, jedoch sind die klinischen Auswirkungen einer chronischen Exposition gegenüber leicht erhöhten Arsenkonzentrationen nicht bekannt.

N. Du, Division of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Boston Children's Hospital, Boston, MA, USA, E-Mail: nan.du@childrens.harvard.edu

DOI: 10.14309/ajg.0000000000003117

Gut. 2025;74:918-925

Serological screening for coeliac disease in an adult general population: The HUNT study

Andersen IL, Lukina P, Dyrli OT, Klaasen RA, Warren DJ, Bolstad N, Mjønes P, Rønne E, Iversen R, Sollid LM, Lundin KEA, Ness-Jensen E

Serologisches Screening auf Zöliakie in einer erwachsenen Allgemeinbevölkerung: die HUNT-Studie

Hintergrund: Die Zöliakie bleibt bei einem großen Teil der Betroffenen undiagnostiziert.
Zielsetzung: Ziel dieser Studie war die Bewertung eines serologischen Screenings auf Zöliakie in der erwachsenen Allgemeinbevölkerung.
Studiendesign: Diese Studie basierte auf der vierten Trøndelag-Health-Studie, einer populationsbasierten Studie, die von 2017 bis 2019 in der Region Nord-Trøndelag in Norwegen durchgeführt wurde und in die 56.042 Teilnehmer*innen > 20 Jahre eingeschlossen wurden (Teilnahmequote 54%). Serumproben wurden mit einem kombinierten Assay auf IgA- und IgG-Antikörper gegen Transglutaminase-2 (TG2) analysiert, und seropositive Teilnehmer*innen wurden zu einer Endoskopie mit Duodenalbiopsien eingeladen. Eine Zöliakie wurde bei Vorliegen einer Schleimhautschädigung (Marsh 3) diagnostiziert.
Ergebnisse: Die histologische Beurteilung von 657 seropositiven Teilnehmer*innen führte bei 423 zur bestätigten Diagnose einer Zöliakie. Der positive Vorhersagewert (positive predictive value, PPV) eines positiven TG2-IgA-Werts lag bei 73,3% (95% Konfidenzintervall [CI]: 69,7–77,0%) bei bioptisch gesicherter Zöliakie. Ein TG2-IgA-Titer von ≥ 10 x der Obergrenze des Normalbereichs (upper limit of normal, ULN), wie beim Ansatz ohne Biopsie bei Kindern verwendet, erhöhte den PPV auf 88,1% (95% CI: 84,8–91,4%). Zu einer primären TG2-IgG-Reaktion kam es bei 87 Teilnehmer*innen, von denen 5 eine bioptisch gesicherte Zöliakie aufwiesen. Eine Person mit Zöliakie, die zunächst mit TG2-IgG reagierte, hatte einen IgA-Mangel. Bei TG2-IgA-negativen Personen mit bioptisch gesicherter Zöliakie lag der PPV eines positiven TG2-IgG-Tests bei 5,8% (95% CI: 1,9–12,9%) und bei 9,5% (95% CI: 1,2–30,4%), wenn TG2-IgG ≥ 10 x ULN.

Schlussfolgerung: Der kombinierte anti-Transglutaminase-2(TG2)-Assay auf IgA erwies sich als hervorragendes Screening-Instrument für Zöliakie in der erwachsenen Allgemeinbevölkerung. Die diagnostische Genauigkeit von TG2-IgG war jedoch zu gering, um selektiv Personen mit Zöliakie zu identifizieren.

I.L. Andersen, HUNT Research Centre, Department of Public Health and Nursing, NTNU, Norwegian University of Science and Technology, Levanger, Norwegen, E-Mail: ina.l.andersen@ntnu.no

DOI: 10.1136/gutjnl-2024-333886

Reflux

Am J Gastroenterol. 2025;120(5):1009-1018

The Lyon score: A novel reflux scoring system based on the Lyon Consensus 2.0 that associates with treatment outcome from anti-reflux therapy

Gyawali CP, Marchetti L, Rogers BD, Chan WW, Wong MW, Visaggi P, Rengarajan A, Carlson DA, Savarino E, de Bortoli N, Chen CL, Pandolfino J

Der Lyon-Score: ein neuartiges, auf dem Lyon-Konsens 2.0 basierendes Reflux-Scoring-System zur Vorhersage des Behandlungsergebnisses einer Anti-Reflux-Therapie

Einführung: Die Autor*innen untersuchten, ob ein aus den Parametern einer Ösophagusuntersuchung abgeleiteter Score das Vertrauen in die Diagnose einer schlüssigen gastroösophagealen Refluxkrankheit und in die Vorhersage des Behandlungsergebnisses stärken könnte.
Methoden: Es wurde ein Vorhersage-Score entwickelt, der auf den Schwellenwerten des Lyon-Konsens 2.0 basiert und aus der Endoskopie und der pH-Impedanz-Messung gewonnen wurde. Der Lyon-Score war die Summe der gewichteten Scores, die aus einem logistischen Regressionsmodell abgeleitet wurden. Der Endpunkt war das Ansprechen auf die Anti-Reflux-Therapie, definiert als Verringerung der globalen Symptome um 50% in validierten Fragebögen. Eine bestehende Datenbank aus 2 Zentren (Europa und USA) mit endoskopisch negativen Patient*innen, die typische Refluxsymptome aufwiesen und sich einer Ösophagusuntersuchung unterzogen, bildete die Entwicklungskohorte, während 2 separate Kohorten (Europa und Asien) als Validierungskohorten dienten. Durch die Analyse der Grenzwertoptimierungskurven (receiver operating characteristics, ROC) wurde die Leistung des Lyon-Scores bei der Vorhersage des Behandlungsansprechens ermittelt.
Ergebnisse: Bei 281 Patient*innen der Entwicklungskohorte (medianes Alter: 53 Jahre; 57,7% weiblich) zeigte der Lyon-Score eine Fläche unter der Kurve (area under the curve, AUC) von 0,819 bei der Vorhersage einer 50%-igen Symptomverbesserung ($p < 0,001$) auf Grundlage der ROC-Werte, mit einem optimalen Schwellenwert von 6,25 (Sensitivität: 81,2%; Spezifität: 73,4%). Von den einzelnen Komponenten kamen nur die Säureexpositionszeit (AUC: 0,799; $p < 0,001$), die mittlere nächtliche Baseline-Impedanz (AUC: 0,785; $p < 0,001$) und die Refluxepisoden (AUC: 0,764; $p < 0,001$) an die Leistung des Lyon-Scores heran. Mit dem Lyon-Score konnte das Behandlungsansprechen sowohl in der europäischen (AUC: 0,908; $p < 0,001$) als auch in der asia-

tischen Validierungskohorte (AUC: 0,637; p < 0,001) differenziert werden. Seine Sensitivität übertraf den DeMeester-Score hinsichtlich der Vorhersage des Behandlungsergebnisses in der Entwicklungskohorte und der asiatischen Validierungskohorte.

Diskussion: Mit dem neuartigen Lyon-Score lassen sich Reflux-Phänotypen unterscheiden und vorhersagen, ob die Symptome auf eine Anti-Reflux-Therapie ansprechen.

C.P. Gyawali, Division of Gastroenterology, Washington University School of Medicine, St. Louis, MO, USA, E-Mail: cprakash@wustl.edu

DOI: 10.14309/ajg.0000000000003083

Gastritis und Helicobacter Pylori

Am J Gastroenterol. 2025;120(4):787-798

Comparative efficacy and safety of potassium-competitive acid blocker-based dual, triple, and quadruple regimens for first-line Helicobacter pylori infection treatment: A systematic review and network meta-analysis

Rokkas T, Ekmektzoglou K, Niv Y, Graham DY

Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Zweifach-, Dreifach- und Vierfachtherapien auf Basis von Kalium-kompetitiven Säureblockern als Erstlinienbehandlung von Infektionen mit Helicobacter pylori: eine systematische Übersicht und Netzwerk-Metaanalyse

Einführung: In den letzten Jahren wurden zahlreiche neue randomisierte, kontrollierte Studien (RCTs) aus verschiedenen Ländern zu Kalium-kompetitiven Säureblockern (potassium-competitive acid blockers, P-CABs) als Erstlinientherapien bei Infektionen mit Helicobacter pylori veröffentlicht. Es gibt jedoch keine Netzwerk-Metaanalyse (NWM), in der P-CAB-basierte Zweifach-, Dreifach- und Vierfachtherapien hinsichtlich ihrer Wirksamkeit und Sicherheit verglichen werden. Zu diesem Zweck führte das Autorenteam daher diese NWM durch.
Methoden: Entsprechende Datenbanken wurden durchsucht, um relevante RCTs zu identifizieren, zu screenen, auf ihre Eignung zu prüfen und einzuschließen. Die extrahierten Daten wurden in einer Bayes'schen NWM erfasst; die Rangordnung jedes Therapieregimes wurde anhand der Fläche unter den kumulativen Rangkurven bewertet.
Ergebnisse: Eingeschlossen wurden 25 RCTs mit insgesamt 7605 Patient*innen, die in 6 Erstlinientherapien randomisiert wurden: die P-CAB-Zweifachtherapie, die P-CAB-Dreifachtherapie, die P-CAB-Vierfachtherapie, die Protonenpumpeninhibitoren(PPI)-Zweifachtherapie, die PPI-Dreifachtherapie und die PPI-Vierfachtherapie. Die Werte für die Fläche unter der kumulativen Rangkurve (%) für diese 6 Regimes waren wie folgt: 92,7; 62,5; 33,9; 75,1; 19,4 bzw. 16,3. Das vergleichende Wirksamkeitsranking ergab, dass die P-CAB-Zweifachtherapie hinsichtlich der Wirksamkeit an erster und hinsichtlich der unerwünschten Wirkungen an letzter Stelle stand und das beste Profil für das integrierte Wirksamkeits-Sicherheits-Verhältnis aufwies.

Diskussion: In dieser Netzwerk-Metaanalyse zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Zweifach-, Dreifach- und Vierfachtherapien auf Basis von Kalium-kompetitiven Säureblockern (P-CABs) zur Erstlinienbehandlung von Infektionen mit H. pylori zeigten die Ergebnisse insgesamt, dass die P-CAB-Zweifachtherapie an erster Stelle bei der Wirksamkeit steht und das beste Profil für das integrierte Wirksamkeits-Sicherheits-Verhältnis aufweist. Dies ist von Bedeutung, da mit Zweifachtherapien das entscheidende Problem der Clarithromycin-Resistenz überwunden werden kann. Es ist daher zu erwarten, dass diese Erkenntnisse für die klinische Entscheidungsfindung und künftige Leitlinien von Nutzen sein werden.

T. Rokkas, Gastroenterology Clinic, Henry Dunant Hospital, Athen, Griechenland, E-Mail: sakkor@otenet.gr

DOI: 10.14309/ajg.0000000000003084

Barrett-Ösophagus, Ösophagus- und Magenkarzinom

Am J Gastroenterol. 2025;120(3):545-553

Non-endoscopic screening for Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma in at-risk veterans

Greer KB, Blum AE, Faulx AL, Deming EM, Hricik LL, Siddiqui H, Wilson BM, Chak A

Nicht-endoskopisches Screening bei Barrett-Ösophagus und Ösophagus-Adenokarzinomen bei Veteran*innen mit erhöhtem Risiko

Einführung: Obwohl die Häufigkeit von Ösophagus-Adenokarzinomen (EAC) in den Vereinigten Staaten von Amerika weiter zunimmt, werden viele Patient*innen mit einem Erkrankungsrisiko nicht vorsorglich untersucht. Mit dem EsoCheck (EC), einem nicht-endoskopischen Gerät zur Entnahme von Ösophaguszellen mithilfe eines Ballons, das mit dem DNA-basierten Screening-Test EsoGuard (EG) gekoppelt ist, bietet sich eine von der US-amerikanischen Behörde für Lebensmittel- und Arzneimittelsicherheit (Food and Drug Administration, FDA) zugelassene minimalinvasive Alternative zum üblichen Screeningverfahren der Endoskopie des oberen Gastrointestinaltrakts. Mit dieser Studie sollte die diagnostische Genauigkeit, Toleranz und Akzeptanz des EC/EG-Tests in einer Screening-Population prospektiv ermittelt werden.
Methoden: Veteran*innen, die die Kriterien der American College of Gastroenterology Guideline erfüllten, wurden zum endoskopischen Screening auf Barrett-Ösophagus (BE) und EAC im Louis Stokes Cleveland Veterans Affairs Medical Center, USA, rekrutiert. Bei allen Teilnehmenden wurde eine EC-gesteuerte distale Probenentnahme von Ösophaguszellen ohne Sedierung, gefolgt von einer Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) mit Sedierung, durchgeführt. Die diagnostische Ausbeute des EG-Tests und der ÖGD wurde erfasst und bei der Berechnung der Sensitivität und Spezifität des

EC/EG in Bezug auf das prospektive Screening verwendet. Vor und nach der Entnahme mit dem EC kam der gekürzte Fragebogen State-Trait Anxiety Inventory von Spielberger zum Einsatz. Die Gesamttoleranz der Probenentnahme mit dem EC wurde auf einer 10-Punkte-Likert-Skala bewertet.
Ergebnisse: Ein Ösophaguskarzinom-Screening wurde von 130 der 782 infrage kommenden Veteran*innen (16,6%) in Anspruch genommen, und die Ergebnisse derer, die beide Vorsorgeuntersuchungen abschlossen (n = 124), wurden analysiert. Die ÖGD-basierte Prävalenz von BE/EAC bei den untersuchten Veteran*innen belief sich auf 12,9% (16/124). Die Sensitivität und Spezifität des EC/EG für BE/EAC mit Nachweis mittels ÖGD betrug 92,9% (95% Konfidenzintervall [CI]: 66,1–99,8) bzw. 72,2% (95% CI: 62,1–80,8). Positive and negative prädiktive Werte lagen bei 32,5% (95% CI: 18,6–49,1) bzw. 98,6% (95% CI: 92,4–100). Die Scores im State-Trait Anxiety Inventory von Spielberger mit 6 Items zu Studienbeginn spiegelten eine deutliche Angst der Veteran*innen im periprozeduralen Setting wider. Der mittlere Score für die Akzeptanz des EC-Tests nach der Untersuchung lag bei 7,23 (Standardabweichung 2,45).

Diskussion: Diese Daten lassen auf eine hervorragende Sensitivität und einen negativen prädiktiven Wert von EsoCheck/EsoGuard in einer Population von Veteran*innen, die sich einem Screening unterzogen, schließen. Damit erweist sich diese Modalität als leistungsfähige Screening-Methode für Barrett-Ösophagus und Ösophagus-Adenokarzinome.

K.B. Greer, Department of Medicine, VA Northeast Ohio Healthcare System, Cleveland, OH, USA,
E-Mail: katarina.greer@va.gov

DOI: 10.14309/ajg.0000000000002962

JAMA. 2025;333(15):1305-1314

First-line sugemalimab plus chemotherapy for advanced gastric cancer: The GEMSTONE-303 randomized clinical trial

Zhang X, Wang J, Wang G, Zhang Y, Fan Q, Lu C, Hu C, Sun M, Wan Y, Sun S, Wang J, Zhang L, Shu Y, Luo J, Zhu D, Shen Z, Yao S, Shi Q, Yang J, Shen L; GEMSTONE-303 Investigators

Sugemalimab plus Chemotherapie in der Erstlinie bei fortgeschrittenen Magenkarzinomen: die randomisierte GEMSTONE-303-Studie

Hintergrund: Magenkrebs, einschließlich Karzinomen des gastroösophagealen Übergangs, zählt zu den am häufigsten diagnostizierten Krebserkrankungen weltweit und ist mit hoher Mortalität verbunden. Sugemalimab ist ein vollständig humaner gegen den programmed death-ligand 1 (PD-L1) gerichteter Antikörper. Sugemalimab in Kombination mit einer Chemotherapie zeigte eine vielversprechende Antitumoraktivität und Sicherheit in einer Phase-Ib-Studie bei Patient*innen mit behandlungsnaiven, inoperablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinomen des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs. Im Rahmen der Phase-III-Studie GEMSTONE-303 wurde diese Kombination weiter bewertet.
Zielsetzung: Bewertung der Wirksamkeit von Sugemalimab in Kombination mit Capecitabin und Oxaliplatin (CAPOX) im Vergleich zu Placebo plus CAPOX als Erstlinientherapie für Patient*innen mit inoperablen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinomen des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit einem kombinierten positiven PD-L1-Score (CPS) von ≥ 5.
Design, Setting und Teilnehmende: GEMSTONE 303 ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie, die an 54 Prüfzentren in China durchgeführt wurde. Patient*innen wurden vom 9. April 2019 bis zum 29. Dezember 2021 eingeschlossen und bis zum 9. Juli 2023 nachbeobachtet. Randomisiert wurden insgesamt 479 geeignete Patient*innen mit inoperablen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinomen des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit einem PD-L1-CPS ≥ 5, die keine vorherige systemische Therapie erhalten hatten.
Intervention: Die Patient*innen erhielten Sugemalimab (1200 mg intravenös; n = 241) oder Placebo (n = 238) alle 3 Wochen bis zu 24 Monate lang plus CAPOX alle 3 Wochen bis zu 6 Zyklen lang.
Primäre Endpunkte und Ergebnisparameter: Primäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben und das prüfärztlich beurteilte progressionsfreie Überleben.
Ergebnisse: Zu Studienbeginn waren die Charakteristika zwischen den beiden Gruppen ausgewogen. Die meisten Patient*innen waren männlich (71,4% in der Sugemalimab-Gruppe; 74,8% in der Placebo-Gruppe). Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug in der Sugemalimab-Gruppe 25,1 Monate und in der Placebo-Gruppe 26,3 Monate. In der Sugemalimab-Gruppe zeigten sich signifikante Verbesserungen des Gesamtüberlebens (Median = 15,6 Monate [95% Konfidenzintervall {CI}: 13,3–17,8] vs. 12,6 Monate [95% CI: 10,6–14,1]; Hazard-Ratio [HR] = 0,75 [95% CI: 0,61–0,92]; p = 0,006) und des progressionsfreien Überlebens (Median = 7,6 Monate [95% CI: 6,4–7,9] vs. 6,1 Monate [95% CI: 5,1–6,4]; HR = 0,66 [95% CI: 0,54–0,81]; p < 0,001). Therapie-assoziierte unerwünschte Ereignisse vom Schweregrad 3 oder höher traten bei 53,9% der Patient*innen in der Sugemalimab-Gruppe auf und bei 50,6% der Patient*innen in der Placebo-Gruppe.

Schlussfolgerungen und Relevanz: Sugemalimab plus Chemotherapie verlängerte das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben signifikant bei zuvor unbehandelten Patient*innen mit inoperablen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinomen des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs. Dabei war das Sicherheitsprofil der Kombination beherrschbar.

L. Shen oder X. Zhang, State Key Laboratory of Holistic Integrative Management of Gastrointestinal Cancers, Beijing Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research, Department of Gastrointestinal Oncology, Peking University Cancer Hospital and Institute, Beijing, China, E-Mail: shenlin@bjmu.edu.cn oder E-Mail: zhangxiaotian@bjmu.edu.cn

DOI: 10.1001/jama.2024.28463

Lancet Oncol. 2025;26(4):425-436

Neoadjuvant chemoradiotherapy followed by active surveillance versus standard surgery for oesophageal cancer (SANO trial): A multicentre, stepped-wedge, cluster-randomised, non-inferiority, phase 3 trial

van der Wilk BJ, Eyck BM, Wijnhoven BPL, Lagarde SM, Rosman C, Noordman BJ, Valkema MJ, Bisseling TM, Coene PPLO, van Det MJ, Dekker JWT, van Dieren JM, Doukas M, van Esser S, Fiets WE, Hartgrink HH, Heisterkamp J, Holster IL, Klarenbeek B, van Klaveren D, Kouw E, Kouwenhoven EA, Luyer MD, Mostert B, Nieuwenhuijzen GAP, Oostenbrug LE, Pierie JP, van Sandick JW, Sosef MN, Spaander MCW, Valkema R, van der Zaag ES, Steyerberg EW, van Lanschot JJB; SANO Study Group

Neoadjuvante Radiochemotherapie gefolgt von aktiver Überwachung im Vergleich zur Standardoperation bei Ösophaguskarzinomen (SANO-Studie): eine multizentrische, Cluster-randomisierte Phase-III-Nichtunterlegenheitsstudie im Stepped-Wedge-Design

Hintergrund: Bei einem beträchtlichen Anteil an Personen mit Ösophaguskarzinomen kommt es nach einer neoadjuvanten Radiochemotherapie und Ösophagektomie zu einer pathologischen Komplettremission. Diese Studie sollte untersuchen, ob eine aktive Überwachung eine Alternative für Personen sein könnte, die nach einer neoadjuvanten Radiochemotherapie eine klinische Komplettremission erreichen.
Methoden: Eine multizentrische, Cluster-randomisierte Phase-III-Nichtunterlegenheitsstudie im Stepped-Wedge-Design wurde in 12 niederländischen Krankenhäusern durchgeführt. Patient*innen mit lokal fortgeschrittenem Ösophaguskarzinom und einer klinischen Komplettremission nach neoadjuvanter Radiochemotherapie (d. h. kein Tumornachweis mittels endoskopischen Biopsien, Ultraschall und PET-CT) unterzogen sich einer aktiven Überwachung oder einer Standardoperation (d. h. Ösophagektomie innerhalb von 2 Wochen nach Erreichen einer klinischen Komplettremission). Im Hinblick auf Komorbiditäten oder Performance-Status gab es keine Einschlussbeschränkungen, jedoch hatten die Teilnehmenden ein Karzinom, waren mindestens 18 Jahre alt und wurden mit kurativer Intention behandelt. Nach einer Anfangsphase, in der alle Krankenhäuser die Standardoperation durchführten, wurden die Zentren unter Verwendung von computergenerierten Sequenzen ohne Stratifizierungsmethoden randomisiert. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben, das nach einem modifizierten Intention-to-Treat-Prinzip (mit möglichem Crossover zum Zeitpunkt der klinischen Komplettremission) und einem Intention-to-Treat-Prinzip analysiert wurde. Nichtunterlegenheit wurde definiert als eine 2-Jahres-Überlebensrate bei aktiver Überwachung, die höchstens 15% unter derjenigen bei einer Standardoperation liegt. Die Einschlussphase der Studie ist abgeschlossen.
Erkenntnisse: Zwischen dem 8. November 2017 und dem 17. Januar 2021 wurden 1115 Patient*innen gescreent, von denen 309 eingeschlossen wurden. Bei 198 wurde eine aktive Überwachung und bei 111 eine Standardoperation durchgeführt. 242 (78%) der Teilnehmenden waren männlich und 67 (22%) weiblich. Der mediane Nachbeobachtungszeitraum betrug 38 Monate (Interquartilenabstand [IQR]: 32–48). Das 2-Jahres-Gesamtüberleben für die aktive Überwachung (74% [95% Konfidenzintervall {CI}: 69–78]) war der Standardoperation (71% [62–78]) nach einer modifizierten Intention-to-Treat-Analyse (1-seitige 95% Grenze: 7% niedriger) nicht unterlegen. In der Intention-to-Treat-Analyse (1-seitige 95% Grenze: 6% niedriger) blieb es bei der Nichtunterlegenheit (75% [68–80] vs. 70% [63–77]). Gemäß der modifizierten Intention-to-Treat-Analyse (Hazard-Ratio = 1,14; 2-seitiges 95% CI: 0,74–1,78) oder der Intention-to-Treat-Analyse (0,83; 0,53–1,31) gab es keine signifikanten Unterschiede beim Gesamtüberleben. Die Häufigkeit postoperativer Komplikationen und der postoperativen Mortalität nach einer Standardoperation oder nach einer aufgeschobenen Operation im Anschluss an die aktive Überwachung war in den Gruppen ähnlich.

Interpretation: Das 2-Jahres-Gesamtüberleben bei Ösophaguskarzinomen nach aktiver Überwachung war jenem nach der Standardoperation nicht unterlegen. Um die Langzeitwirksamkeit einer aktiven Überwachung zu bewerten, ist eine längere Nachbeobachtungszeit erforderlich. Die Ergebnisse dieser Studie könnten zur Beratung von Patient*innen und zur gemeinsamen Entscheidungsfindung genutzt werden.

B.J. van der Wilk, Department of Surgery, Erasmus MC Cancer Institute, University Medical Centre, Rotterdam, Niederlande, E-Mail: b.vanderwilk@erasmusmc.nl

DOI: 10.1016/s1470-2045(25)00027-0

EXPERTENMEINUNG

Prof. Dr. Michael Quante

Vom Standard zur Selektion: Leitet die SANO-Studie einen Paradigmenwechsel in der Ösophaguschirurgie ein?

Die **SANO-Studie**, kürzlich publiziert in The Lancet Oncology, untersucht in einem innovativen Studiendesign die Frage, ob bei Patient*innen mit Ösophaguskarzinom und klinischem Komplettansprechen (cCR) nach neoadjuvanter Chemoradiotherapie (nCRT, CROSS-Protokoll) eine aktive Überwachung (AS) der unmittelbaren Operation hinsichtlich des Gesamtüberlebens (OS) nicht unterlegen ist. In der multizentrischen, Cluster-randomisierten Nichtunterlegenheitsstudie wurden Patient*innen mit cCR entweder einer aktiven Überwachung mit engmaschiger Nachsorge oder der leitliniengerechten Operation zugewiesen.
Die Ergebnisse zeigen, dass das 2-Jahres-Gesamtüberleben in der AS-Gruppe (74%) nicht schlechter war als in der chirurgischen Kontrollgruppe (71%, Hazard-Ratio = 1,14; p = 0,55), womit die Nichtunterlegenheit von AS bestätigt wurde. Gleichzeitig war die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) in der AS-Gruppe signifikant besser, insbesondere in den ersten Monaten nach Therapieabschluss. Etwa 48% der Patient*innen in der AS-Gruppe entwickelten ein lokoregionales Rezidiv, wobei 83 von ihnen erfolgreich einer Salvage-Ösophagektomie unterzogen wurden. Die meisten dieser Rück-

Studie	Schwerpunkt	Zentrales Ergebnis	Klinische Implikation
SANO	AS nach CROSS-nCRT vs. Operation	Nichtunterlegenheit beim Überleben; bessere Lebensqualität	AS als Option bei cCR nach CROSS, v. a. bei Plattenepithelkarzinom
ESOPEC	FLOT vs. CROSS bei Adenokarzinom	FLOT mit besserem OS als CROSS	FLOT ist neuer Standard bei Adenokarzinom
TOPGEAR	FLOT vs. FLOT + Radiotherapie	pCR höher mit RT, aber kein OS-Vorteil	RT nicht notwendig bei GEJ/Magen-AC, FLOT bleibt Standard
ESORES	AS vs. OP nach nCT oder nCRT (alle Typen)	Ausstehend – wird prüfen, ob AS auch nach FLOT möglich und sicher ist	Kann den organerhaltenden Ansatz auf breitere Gruppen ausweiten

fälle traten innerhalb der ersten 24 Monate auf, was die Bedeutung einer engmaschigen Nachsorge unterstreicht. Die SANO-Studie liefert damit den bislang überzeugendsten klinischen Beleg, dass bei sorgfältig ausgewählten Patient*innen mit cCR nach CROSS-basierter nCRT ein organerhaltender Ansatz verfolgt werden kann – mit vergleichbarem Überleben, aber verbesserter Lebensqualität. Dennoch ist zu betonen, dass die SANO-Daten bislang nicht histologisch stratifiziert publiziert sind. Da Plattenepithelkarzinome (SCC) deutlich besser auf Radiochemotherapie ansprechen als Adenokarzinome, ist der Einsatz des SANO-Algorithmus insbesondere für SCC derzeit am plausibelsten.

Im Kontext anderer aktueller Studien zur neoadjuvanten Therapie des Ösophagus- und GEJ-Karzinoms ermöglicht die SANO-Studie eine wichtige Neubewertung: Die **ESOPEC-Studie** verglich perioperative FLOT-Chemotherapie (5-FU, Leucovorin, Oxaliplatin, Docetaxel) mit der CROSS-basierten nCRT bei Patient*innen mit resektablem Adenokarzinom des Ösophagus oder gastroösophagealen Übergangs. Sie zeigte einen signifikanten Überlebensvorteil zugunsten von FLOT. Interessanterweise war die Rate pathologisch kompletter Remission (pCR) im FLOT-Arm sogar leicht höher als im CROSS-Arm, obwohl letzterer traditionell mit höheren pCR-Raten assoziiert war. Die chirurgischen Ergebnisse waren vergleichbar, jedoch traten unter FLOT häufiger schwere Nebenwirkungen (≥ Grad 3) auf. Die Studie etablierte FLOT als neuen Therapiestandard für Adenokarzinome, insbesondere bei Patient*innen mit höherem Tumorstadium.

Die **TOPGEAR-Studie**, die ebenfalls perioperative Chemotherapie (teils FLOT) mit oder ohne zusätzliche präoperative Radiotherapie untersuchte, konnte trotz verbesserter pCR-Raten durch Radiotherapie keinen Überlebensvorteil nachweisen. Sie bestätigte damit, dass bei Magen- und GEJ-Adenokarzinomen der Zusatznutzen von Radiotherapie begrenzt ist. Auch die **NEOAEGIS-Studie** kam zu ähnlichen Ergebnissen: Chemoradiotherapie erreichte zwar höhere pCR-Raten, jedoch ohne Verbesserung des Gesamtüberlebens.

In diese Entwicklungen reiht sich die laufende **ESORES-Studie** ein, die als Nichtunterlegenheitsstudie prüft, ob auf eine Operation nach neoadjuvanter Therapie verzichtet werden kann, wenn bei Patient*innen ein cCR vorliegt – unabhängig davon, ob zuvor nCRT oder nCT (z. B. FLOT) verabreicht wurde. Anders als SANO berücksichtigt ESORES damit auch Patient*innen nach alleiniger Chemotherapie. Sollte die Studie die Nichtunterlegenheit der aktiven Überwachung belegen, könnte dies das Spektrum organerhaltender Ansätze auch auf Patient*innen mit Adenokarzinom und cCR nach FLOT erweitern – ein bedeutsamer Schritt hin zu personalisierten und weniger invasiven Therapiealgorithmen.

Fazit: Die SANO-Studie markiert einen Paradigmenwechsel im kurativen Management des Ösophaguskarzinoms nach nCRT – mit dem Potenzial, die radikale Operation bei ausgewählten Patient*innen zu vermeiden. Im Vergleich dazu etabliert die ESOPEC-Studie FLOT als neuen Standard bei Adenokarzinomen, während TOPGEAR die Rolle der Radiotherapie kritisch hinterfragt. Die Ergebnisse der ESORES-Studie werden entscheidend dafür sein, ob der Verzicht auf eine Operation auch nach FLOT-basierten Konzepten sicher und effektiv möglich ist. Damit steht die personalisierte Therapieentscheidung – basierend auf Tumorbiologie, Ansprechen und Patientenpräferenz – stärker denn je im Zentrum des modernen Therapieansatzes beim Ösophagus- und GEJ-Karzinom. ■

Funktionelle Störungen des oberen GI-Trakts

Am J Gastroenterol. 2025;120(5):1108-1115

Worldwide prevalence and description of cyclic vomiting syndrome according to the results of the Rome Foundation Global Epidemiology Study

Izagirre A, Sarasqueta C, Flores-Arriaga J, Aso MC, Pérez Pérez M, Tack J, Huang IH, Sperber AD, Palsson OS, Bangdiwala SI, D'Amato M, Lanas Á, Lobo B, Alonso-Cotoner C, Santos J, Bujanda L

Weltweite Prävalenz und Beschreibung des Syndroms des zyklischen Erbrechens: Ergebnisse der Rome Foundation Global Epidemiology Study

Einführung: Das Syndrom des zyklischen Erbrechens (cyclic vomiting syndrome, CVS) ist eine Störung der Darm-Hirn-Interaktion bislang unbekannter Ursache. Diese Studie zielte darauf ab, die globale Prävalenz dieser Erkrankung und die damit verbundenen Faktoren zu ermitteln.

Methoden: Die Daten wurden in landesweiten Internetumfragen in 26 Ländern erhoben, wobei die Studienteilnehmer*innen gleichmäßig nach Alter, Geschlecht und Land verteilt waren. Die Erhebung umfasste den Rom-IV-Fragebogen und einen umfangreichen Zusatzfragebogen zur Bewertung weiterer Faktoren.

Ergebnisse: Insgesamt füllten 54.127 Teilnehmer*innen den Fragebogen aus (51% männlich, Durchschnittsalter 44,3 Jahre). Die gepoolte Prävalenz des CVS lag bei 0,3% (95% Konfidenzintervall [CI]: 0,3–0,4%; n = 187), sie war am höchsten in Brasilien (1%, 95% CI: 0,6–1,5) und am niedrigsten in Japan und Deutschland (keine Teilnehmenden, die die Kriterien für CVS erfüllten). Das Durchschnittsalter der Teilnehmenden mit CVS betrug 36,7 Jahre (Standardabweichung 13,5), und Frauen

waren häufiger betroffen (56,7% vs. 43,5%). Unabhängig voneinander mit diesem Syndrom assoziierte Faktoren waren weibliches Geschlecht (Odds-Ratio [OR] = 1,52; 95% CI: 1,13–2,03), junges Alter (OR = 2,57; 95% CI: 1,34–4,94 für Personen im Alter zwischen 18 und 39 Jahren verglichen mit Personen über 65 Jahren), Depression (OR = 3,14; 95% CI: 2,05–4,82; p < 0,001) und Angstzustände (OR = 1,79; 95% CI: 1,15–2,78; p < 0,001). Personen mit CVS hatten im Vergleich zu anderen eine geringere Lebensqualität (quality of life, QoL; Score für Patient-Reported Outcomes Measurement and Information System mit 10 Items: mittlere physische QoL: 12,9 vs. 15,5; p < 0,001; mittlere mentale QoL: 12,3 vs. 14,4; p < 0,001).

Diskussion: Das Syndrom des zyklischen Erbrechens ist eine relativ häufige Erkrankung, die sich negativ auf die Lebensqualität auswirkt. Es ist wichtig, das Bewusstsein für dieses Syndrom zu schärfen, um eine Unterdiagnose zu vermeiden und die klinische Praxis zu verbessern.

A. Izagirre, Department of Gastroenterology, Donostia University Hospital, Gipuzkoa, Spanien, E-Mail: arantzazu.izagirrearostegi@osakidetza.eus

DOI: 10.14309/ajg.0000000000003105

Morbus Crohn

Crohns Colitis. 2025;19(4):jjaf051

Comparative real-world effectiveness of ustekinumab versus anti-TNF in Crohn's disease: 12-month maintenance phase results from the prospective, observational RUN-CD study using propensity score adjustment

Bokemeyer B, Plachta-Danielzik S, Gilman E, di Giuseppe R, Deppe H, Mohl W, Teich N, Hoffstadt M, Schweitzer A, von der Ohe M, Gauss A, Atreya R, Krause T, Blumenstein I, Hartmann P, Schreiber S

Vergleich der Wirksamkeit von Ustekinumab versus Anti-TNF bei Morbus Crohn im klinischen Alltag: Ergebnisse der 12-monatigen Erhaltungsphase der prospektiven RUN-CD-Beobachtungsstudie mit Propensity-Score-Anpassung

Hintergrund: Im Rahmen des prospektiven RUN-CD-Registers wird die Wirksamkeit von Ustekinumab (UST) und anderen Biologika bei M. Crohn in Deutschland untersucht. Basierend auf den Daten dieses Registers werden in dieser Studie die Ergebnisse der Erhaltungsphase einer 12-monatigen Untersuchung im klinischen Alltag vorgestellt. Diese Untersuchung vergleicht M.-Crohn-Patient*innen mit neu initiierter Biologika-Therapie mit UST im Gegensatz zur Therapie mit Anti-TNF.
Methoden: Nach Ausschluss von Patient*innen, die andere Biologika als UST und Anti-TNF einnahmen, und von Patient*innen mit fehlenden Ergebnissen bestand die endgültige Stichprobe aus 618 M.-Crohn-Patient*innen. Der vordefinierte Endpunkt nach 12 Monaten war eine klinische Remission (CR) mit einem Harvey-Bradshaw-Index (HBI) ≤ 4. Die Umstellung auf eine andere Biologika-Therapie wurde als Therapieversagen gewertet. Um die Auswirkungen von Störfaktoren zu reduzieren, wurde eine Propensity-Score-Anpassung vorgenommen.
Ergebnisse: Die Studie umfasste 343 M.-Crohn-Patient*innen unter UST-Behandlung und 264 unter Anti-TNF-Behandlung. Im Verlauf von 12 Monaten war die Häufigkeit eines Therapiewechsels bei Infliximab signifikant höher (28%) als bei UST (17%) und Adalimumab (17%) (p = 0,045). Es gab keinen signifikanten Unterschied in den CR-Raten nach 12 Monaten zwischen der UST- und der Anti-TNF-Gruppe (65,8% vs. 60,0%; p = 0,262). Bei Patient*innen, die in Woche 16 auf die Behandlung ansprachen, waren die CR-Raten nach 12 Monaten unter UST jedoch signifikant höher (77,6%) als unter Anti-TNF (65,4%) (p = 0,041). Beim Vergleich des EQ-VAS(QoL)-Scores von UST und Anti-TNF wurde ein Unterschied von 5,1 Punkten zugunsten von UST (p = 0,002) ermittelt.

Schlussfolgerungen: In diesem Real-World-12-Monats-Vergleich waren die Raten der klinischen Remission (CR) unter Ustekinumab (UST) und unter Anti-TNF insgesamt ähnlich. Bei Therapieansprechen in Woche 16 waren die CR-Raten unter UST jedoch signifikant höher. Außerdem wurde UST mit einer signifikant größeren Verbesserung der Lebensqualität im Vergleich zu Anti-TNF assoziiert.

B. Bokemeyer, Interdisciplinary Crohn Colitis Centre Minden, Minden, Germany, and Department of Medicine I, UKSH, Kiel University, Kiel, E-Mail: bernd.bokemeyer@t-online.de

DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjaf051

Clin Gastroenterol Hepatol. 2025;23(4):612-620.e10

After surgically induced remission, ileal and colonic mucosa-associated microbiota predicts Crohn's disease recurrence

Hernández-Rocha C, Turpin W, Borowski K, Stempak JM, Sabic K, Gettler K, Tastad C, Chasteau C, Korie U, Hanna M, Khan A, Mengesha E, Bitton A, Schwartz MB, Barrie A, Datta LW, Lazarev M, Brant SR, Rioux JD, McGovern DPB, Duerr RH, Schumm LP, Cho JH, Silverberg MS

Nach chirurgisch induzierter Remission eignen sich Ileum- und Kolonmukosa-assoziierte Mikrobiota zur Prognose von Morbus-Crohn-Rezidiven

Hintergrund und Ziele: Die Untersuchung der gewebeassoziierten Mikrobiota nach chirurgisch induzierter Remission kann zu einem besseren Verständnis der Mechanismen beitragen, welche bei Morbus Crohn eine Darmentzündung auslösen.
Methoden: In 6 akademischen Zentren wurden prospektiv Patient*innen mit M. Crohn rekrutiert, die sich einer Ileozökalresektion unterzogen hatten. Bei postoperativ durchgeführten Koloskopien wurden Biopsieproben aus dem neoterminalen Ileum, dem Kolon und dem Rektosigmoid entnommen. Für die 16S-rRNA-Gensequenzierung wurde mikrobielle DNA extrahiert. Die mikrobielle Vielfalt und die unterschiedliche relative Abundanz von

Taxa wurden analysiert. Ein Random-Forest-Modell wurde angewendet, um die Aussagekraft klinischer und mikrobieller Merkmale für die Prognose eines Rezidivs zu analysieren. Ein Rutgeerts-Score ≥ i2 galt als endoskopisch nachweisbares Rezidiv.
Ergebnisse: Insgesamt wurden 349 postoperative Koloskopien und 944 Biopsieproben von 262 Patient*innen mit M. Crohn analysiert. Überwiegend ließ sich die erklärte Varianz der Ileum- und Kolonmuskosa-assoziierten Mikrobiota auf Entzündungen des Ileums zurückführen. Proben von 97 Patient*innen, die sich bei der ersten postoperativen Koloskopie in chirurgisch induzierter Remission befanden und bei der zweiten Koloskopie ein endoskopisch nachweisbares Rezidiv entwickelt hatten, wiesen im Vergleich zu jenen von Patient*innen, die in endoskopisch nachweisbarer Remission blieben, eine geringere Diversität sowie mikrobielle Abweichungen auf. Die Depletion der Gattung Anaerostipes und die Zunahme mehrerer Gattungen aus der Klasse der Gammaproteobacteria an den 3 Biopsiestellen erhöhen das Risiko eines erneuten Rezidivs. Anhand des intestinalen Mikrobioms ließ sich ein zukünftiges Rezidiv besser prognostizieren als mittels klinischer Merkmale.

Schlussfolgerungen: Abweichungen im Mikrobiom der Ileum- und Kolonmukosa gehen der Entwicklung einer neu auftretenden Entzündung des Ileums nach chirurgisch induzierter Remission voraus und zeigen eine gute Vorhersagekraft für ein zukünftiges Rezidiv. Diese Ergebnisse legen nahe, dass die gezielte mikrobielle Modulation eine plausible Methode zur Verhinderung eines postoperativen Rezidivs von Morbus Crohn darstellt.

M.S. Silverberg, Division of Gastroenterology, Mount Sinai Hospital Inflammatory Bowel Disease Centre, University of Toronto, Toronto, ON, Kanada, E-Mail: mark.silverberg@sinaihealth.ca

DOI: 10.1016/j.cgh.2024.06.022

Gut. 2025;74(4):539-546

Early tumour necrosis factor antagonist treatment prevents perianal fistula development in children with Crohn's disease: Post-hoc analysis of the RISK study

Adler J, Gadepalli S, Rahman M, Kim S

Frühzeitige Tumor-Nekrose-Faktor-Antikörpertherapie verhindert die Entwicklung von perianalen Fisteln bei Kindern mit Morbus Crohn: Post-hoc-Analyse der RISK-Studie

Hintergrund: Bei 1 von 3 Kindern mit M. Crohn entwickeln sich perianale Fisteln (perianal fistula complications, PFCs), eine der störendsten und am schwierigsten zu behandelnden Komplikationen der Krankheit. Retrospektive Erkenntnisse deuten darauf hin, dass PFCs verhindert werden könnten.
Zielsetzung: Ziel dieser Studie war es, festzustellen, ob eine frühzeitige Anti-Tumor-Nekrose-Faktor-alpha (Anti-TNF-α)-Therapie die Entwicklung von PFCs in einer gut charakterisierten prospektiven Kohorte pädiatrischer Patient*innen mit M. Crohn, bei denen bei Studieneinschluss keine PFCs vorlagen, verhindert.
Studiendesign: RISK war eine multizentrische Inzeptionskohorte von Kindern mit neu diagnostiziertem M. Crohn. Eingeschlossen wurden alle Patient*innen, die bis 30 Tage nach Studieneinschluss noch keine PFCs hatten. Es wurden Propensity-Score-gematchte Triadenanalysen nach dem Nearest-Neighbour-Verfahren durchgeführt. Das Matching wurde durchgeführt, um die Patientencharakteristika aus 3 sich gegenseitig ausschließenden Behandlungsgruppen auszugleichen; die Grundlage bildete entweder die Behandlung vor der PFC-Entwicklung oder das Ende des Beobachtungszeitraums.
Ergebnisse: Von den 873 Patient*innen ohne perianale Fisteln wurden 447 gematchte Patient*innen in die Studie eingeschlossen (149 pro Behandlungsgruppe). Das Vorliegen von nicht-penetrierenden perianalen Läsionen (große Hautanhängsel, Geschwüre und/oder Fissuren) war signifikant mit der Entwicklung von PFCs assoziiert; die Wahrscheinlichkeit für PFCs war viermal höher (Odds-Ratio [OR] = 4,08; 95% Konfidenzintervall [CI]: 1,70–9,78; p = 0,0016). Eine frühzeitige Anti-TNF-α-Therapie war mit einer 82% geringeren Wahrscheinlichkeit für PFCs assoziiert (OR = 0,18; 95% CI: 0,05–0,66; p = 0,01). Bei Patient*innen mit perianalen Läsionen war die Anti-TNF-α-Therapie mit einer 94% geringeren Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer PFC assoziiert (OR = 0,055; 95% CI: 0,006–0,50; p = 0,010). Keine andere Behandlungsgruppe war mit einem geringeren PFC-Risiko assoziiert.

Schlussfolgerung: Eine frühzeitige Anti-TNF-Therapie verhindert die Entstehung von perianalen Fisteln, insbesondere bei Patient*innen mit erhöhtem Risiko.

J. Adler, Pediatric Gastroenterology, University of Michigan, Michigan Medicine, Ann Arbor, MI, USA, E-Mail: jeradler@umich.edu

DOI: 10.1136/gutjnl-2024-333280

Clin Gastroenterol Hepatol. 2025;23(6):1019-1029

Efficacy and safety of upadacitinib for perianal fistulizing Crohn's disease: A post-hoc analysis of 3 phase 3 trials

Colombel JF, Lacerda AP, Irving PM, Panaccione R, Reinisch W, Rieder F, Steinlauf A, Schwartz D, Feng T, Dubcenco E, Anyanwu SI, Laroux FS, Cunneen C, Powell N

Wirksamkeit und Sicherheit von Upadacitinib bei perianal fistulierendem Morbus Crohn: eine Post-hoc-Analyse von 3 Phase-III-Studien

Hintergrund und Ziele: Die Wirksamkeit von Upadacitinib, einem oralen Januskinase-Inhibitor, bei mittelschweren bis schweren Fällen von M. Crohn wurde in Phase-III-Induktionsstudien (U-EXCEL, U-EXCEED) und einer Erhaltungsstudie (U-ENDURE) nachgewiesen. In dieser Post-hoc-Analyse wurden die Ergebnisse von Upadacitinib bei Patient*innen mit fistulierendem Krankheitsbild aus diesen Studien ausgewertet.
Methoden: Die Patient*innen wurden randomisiert und im Verhältnis 2:1 der Einnahme von einmal täglich Upa-

dacitinib 45 mg oder Placebo über einen Zeitraum von 12 Wochen zugeteilt. Patient*innen mit klinischem Ansprechen auf Upadacitinib 45 mg wurden erneut randomisiert und im Verhältnis 1:1:1 den Gruppen Upadacitinib 15 mg, Upadacitinib 30 mg oder Placebo über einen Zeitraum von 52 Wochen zugeteilt. Bei Patient*innen mit Fisteln (beliebige Stelle und perianal) wurden das Sistieren der Sekretion, der Verschluss der äußeren Öffnungen, die klinische Remission, das endoskopisch nachweisbare Ansprechen und die Sicherheit bewertet.
Ergebnisse: Von den 1021 Patient*innen in der U-EXCEL- und der U-EXCEED-Studie hatten 143 (14,0%) zu Beginn der Studie Fisteln (66 mit Sekretabgang); bei den meisten (n = 128) handelte es sich um perianale Fisteln (56 mit Sekretabgang). Bei einem größeren Teil der Patient*innen unter Upadacitinib im Vergleich zu Placebo kam es zum Sistieren der perianalen Fistelsekretion am Ende der Induktion (Placebo: 5,6%, n/n = 1/18; Upadacitinib 45 mg: 44,7%, n/n = 17/38; p = 0,003) und der Erhaltung (Placebo: 0%, n/n = 0/11; Upadacitinib 15 mg: 28,6%, n/n = 4/14; p = 0,105; Upadacitinib 30 mg: 23,1%, n/n = 3/13; p = 0,223) und zum Verschluss der äußeren Öffnungen der perianalen Fisteln (Induktion, Placebo: 4,8%, n/n = 2/42; Upadacitinib 45 mg: 22,1%, n/n = 19/86; p = 0,013; Erhaltung, Placebo: 0%, n/n = 0/30; Upadacitinib 15 mg: 18,8%, n/n = 6/32; p = 0,024; Upadacitinib 30 mg: 16,0%, n/n = 4/25; p = 0,037).

Schlussfolgerung: Bei Patient*innen mit fistulierender Erkrankung (vor allem perianal) unter Upadacitinib wurden im Vergleich zu Placebo höhere Werte beim Sistieren der Sekretion, beim Verschluss der äußeren Öffnungen, bei der klinischen Remission und beim endoskopisch nachweisbaren Ansprechen erzielt.

J.-F. Colombel, The Dr. Henry D. Janowitz Division of Gastroenterology, Department of Medicine, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA, E-Mail: jean-frederic.colombel@mssm.edu

DOI: 10.1016/j.cgh.2024.08.032 ■

Ernährung und Adipositas

JAMA Intern Med. 2025;185(5):549-560

Butter and plant-based oils intake and mortality

Zhang Y, Chadaideh KS, Li Y, Li Y, Gu X, Liu Y, Guasch-Ferré M, Rimm EB, Hu FB, Willett WC, Stampfer MJ, Wang DD

Mortalität in Zusammenhang mit dem Verzehr von Butter und pflanzlichen Ölen

Hintergrund: Die Korrelation zwischen dem Verzehr von Butter und pflanzlichen Ölen und der Mortalität ist bislang unklar, wobei die Ergebnisse früherer Studien widersprüchlich sind. Um diese Zusammenhänge zu klären, sind langfristige Beurteilungen der Ernährung erforderlich.
Zielsetzung: Untersuchung des Zusammenhangs zwischen dem Verzehr von Butter und pflanzlichen Ölen und dem Risiko der Gesamtmortalität sowie der ursachenspezifischen Mortalität bei Erwachsenen in den USA.
Design, Setting und Teilnehmende: Für diese prospektive populationsbasierte Kohortenstudie wurden Daten aus 3 großen Kohorten herangezogen: der Nurses' Health Study (1990–2023), der Nurses' Health Study II (1991–2023) sowie der Health Professionals Follow-up Study (1990–2023). Eingeschlossen wurden Frauen und Männer, die bei Studienbeginn frei von Krebs, Herz-Kreislauf-Erkrankungen (cardiovascular disease, CVD), Diabetes und neurodegenerativen Erkrankungen waren.
Expositionen: Die primäre Exposition umfasste den Verzehr von Butter (Butter, die bei Tisch oder als Kochzutat verwendet wird) und pflanzlichem Öl (Distel-, Soja-, Mais-, Raps- und Olivenöl). Die Ernährung wurde alle 4 Jahre anhand von validierten semiquantitativen Fragebögen zur Verzehrhäufigkeit beurteilt.
Primäre Endpunkte und Ergebnisparameter: Die Gesamtmortalität war der primäre Endpunkt, die Mortalität aufgrund von Krebs und CVD der sekundäre Endpunkt. Todesfälle wurden über den National Death Index und andere Quellen ermittelt. Die Todesursache wurde anhand von Totenscheinen und Patientenakten durch eine ärztliche Beurteilung klassifiziert.
Ergebnisse: Während der bis zu 33 Jahre dauernden Nachbeobachtung von 221.054 Erwachsenen (mittleres [Standardabweichung {SD}] Alter zu Studienbeginn: 56,1 [7,1] Jahre bei der Nurses' Health Study, 36,1 [4,7] Jahre bei der Nurses' Health Study II und 56,3 [9,3] Jahre bei der Health Professionals Follow-up Study) wurden 50.932 Todesfälle dokumentiert, davon 12.241 aufgrund von Krebs und 11.240 aufgrund von CVD. Die Teilnehmer*innen wurden anhand ihres Verzehrs von Butter oder pflanzlichen Ölen in Quartile eingeteilt. Nach Korrektur hinsichtlich möglicher Störfaktoren war der höchste Butterverzehr mit einem 15% höheren Risiko für die Gesamtmortalität assoziiert als der niedrigste Verzehr (Hazard-Ratio [HR] = 1,15; 95% Konfidenzintervall [CI]: 1,08–1,22; $p_{Trend} < 0,001$). Im Gegensatz dazu war der höchste Verzehr von pflanzlichen Ölen im Vergleich zum niedrigsten Verzehr mit einer um 16% niedrigeren Gesamtmortalität assoziiert (HR = 0,84; 95% CI: 0,79–0,90; $p_{Trend} < 0,001$). Es bestand ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einem höheren Verzehr von Raps-, Soja- und Olivenöl und einer niedrigeren Gesamtmortalität, mit HRs pro 5-g-pro-Tag-Inkrement von 0,85 (95% CI: 0,78–0,92), 0,94 (95% CI: 0,91–0,96) bzw. 0,92 (95% CI: 0,91–0,94) (alle $p_{Trend} < 0,001$). Jede Erhöhung des Verzehrs von pflanzlichen Ölen um 10 g/Tag war mit einem um 11% niedrigeren Risiko der tumorbedingten Mortalität (HR = 0,89; 95% CI: 0,85–0,94; $p_{Trend} < 0,001$) und einem um 6% niedrigeren Risiko der Mortalität aufgrund von CVD (HR = 0,94; 95% CI: 0,89–0,99; $p_{Trend} = 0,03$) verbunden, während ein vermehrter Verzehr von Butter mit einer höheren tumorbedingten Mortalität assoziiert war (HR = 1,12; 95% CI: 1,04–1,20; $p_{Trend} < 0,001$). Der Ersatz von 10 g Butter pro Tag durch eine entsprechende Menge pflanzlicher Öle war mit einer geschätzten 17%igen Verringerung der Gesamtmortalität (HR = 0,83; 95% CI: 0,79–0,86; p < 0,001) und einer 17%igen Verringerung der tumorbedingten Mortalität (HR = 0,83; 95% CI: 0,76–0,90; p < 0,001) verbunden.

Schlussfolgerungen und Relevanz: In dieser Kohortenstudie war ein höherer Verzehr von Butter mit einer höheren Mortalität assoziiert, während ein vermehrter Verzehr von pflanzlichen Ölen mit einer niedrigeren Mortalität assoziiert war. Der Ersatz von Butter durch pflanzliche Öle könnte erhebliche Vorteile zur Verhinderung vorzeitiger Todesfälle mit sich bringen.

D.D. Wang, Channing Division of Network Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA, USA,
E-Mail: dow471@mail.harvard.edu

DOI: 10.1001/jamainternmed.2025.0205

N Engl J Med. 2025;392(10):958-971

Tirzepatide for obesity treatment and diabetes prevention

Jastreboff AM, le Roux CW, Stefanski A, Aronne LJ, Halpern B, Wharton S, Wilding JPH, Perreault L, Zhang S, Battula R, Bunck MC, Ahmad NN, Jouravskaya I; SURMOUNT-1 Investigators

Tirzepatid zur Behandlung von Adipositas und zur Diabetesprävention

Hintergrund: Adipositas ist eine chronische Erkrankung und eine kausale Vorstufe unzähliger anderer Krankheiten, unter anderem von Typ-2-Diabetes. In einer früheren Analyse der SURMOUNT-1-Studie wurde gezeigt, dass Tirzepatid bei Personen mit Adipositas über einen Zeitraum von 72 Wochen zu einer erheblichen und anhaltenden Verringerung des Körpergewichts führt. In dieser Studie werden die 3-Jahres-Sicherheitsergebnisse unter Tirzepatid berichtet sowie dessen Wirksamkeit bei der Gewichtsreduktion und der Verzögerung der Progression zum Typ-2-Diabetes bei Personen mit Adipositas und Prädiabetes.
Methoden: Es wurde eine doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie durchgeführt, in der 2539 Teilnehmende mit Adipositas, von denen 1032 auch prädiabetisch waren, im Verhältnis 1:1:1:1 der einmal wöchentlichen Behandlung mit entweder Tirzepatid 5 mg, 10 mg oder 15 mg oder Placebo zugewiesen wurden. Die aktuelle Analyse bezog sich auf Teilnehmende, die sowohl an Adipositas als auch an Prädiabetes litten. Sie erhielten die ihnen zugewiesene Dosis von Tirzepatid oder Placebo über einen Zeitraum von insgesamt 176 Wochen, gefolgt von einer 17-wöchigen behandlungsfreien Zeit. Die 3 wichtigsten sekundären Endpunkte, die hinsichtlich Fehler vom Typ I korrigiert wurden, waren die prozentuale Veränderung des Körpergewichts vom Ausgangswert bis zur Woche 176 und das Auftreten von Typ-2-Diabetes während der Zeiträume von 176 und 193 Wochen.
Ergebnisse: Nach 176 Wochen betrug die mittlere prozentuale Veränderung des Körpergewichts bei den Teilnehmenden, die Tirzepatid erhielten, -12,3% unter der 5-mg-Dosis, -18,7% unter der 10-mg-Dosis und -19,7% unter der 15-mg-Dosis, gegenüber -1,3% bei denen, die Placebo erhielten ($p < 0,001$ für alle Vergleiche mit Placebo). In den Tirzepatid-Gruppen erhielten weniger Teilnehmende die Diagnose eines Typ-2-Diabetes als in der Placebo-Gruppe (1,3% vs. 13,3%; Hazard-Ratio [HR] = 0,07; 95% Konfidenzintervall [CI]: 0,0–0,1; $p < 0,001$). Nach 17 Wochen ohne Behandlung oder Placebo hatten 2,4% der Teilnehmenden, die Tirzepatid erhielten, und 13,7% jener, die Placebo erhielten, Typ-2-Diabetes (HR = 0,12; 95% CI: 0,1–0,2; $p < 0,001$). Abgesehen von Erkrankungen aufgrund von COVID-19 betrafen die häufigsten unerwünschten Ereignisse den Gastrointestinaltrakt. Die meisten davon waren leicht bis mittelschwer ausgeprägt und traten hauptsächlich während der Dosiseskalationsphase in den ersten 20 Wochen der Studie auf. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale identifiziert.

Schlussfolgerungen: Eine 3-jährige Behandlung mit Tirzepatid bei Personen mit Adipositas und Prädiabetes führte zu einer erheblichen und anhaltenden Gewichtsreduktion und einem deutlich geringeren Risiko, an Typ-2-Diabetes zu erkranken, als die Behandlung mit Placebo.

A.M. Jastreboff, Section of Endocrinology and Metabolism, Department of Medicine, Yale School of Medicine, New Haven, CT, USA,
E-Mail: ania.jastreboff@yale.edu

DOI: 10.1056/nejmoa2410819

Nat Med. 2025;31(5):1644-1652

Optimal dietary patterns for healthy aging

Tessier AJ, Wang F, Korat AA, Eliassen AH, Chavarro J, Grodstein F, Li J, Liang L, Willett WC, Sun Q, Stampfer MJ, Hu FB, Guasch-Ferré M

Optimale Ernährungsmuster für gesundes Altern

Da die Weltbevölkerung altert, müssen Ernährungsweisen ermittelt werden, die nicht nur nicht-übertragbare Krankheiten verhindern, sondern auch das gesunde Altern optimal fördern. Mittels Langzeit-Fragebogendaten aus der Nurses' Health Study (1986–2016) und der Health Professionals Follow-Up Study (1986–2016) wurde der Zusammenhang zwischen der langfristigen Einhaltung von 8 Ernährungsmustern und dem Verzehr von hochverarbeiteten Lebensmitteln einerseits und gesundem Altern sowie einem Leben ohne chronische Krankheiten bis zum Alter von 70 Jahren andererseits untersucht. Das gesunde Altern wurde anhand von Parametern der kognitiven, körperlichen und geistigen Gesundheit beurteilt. Nach einer Nachbeobachtungszeit von bis zu 30 Jahren hatten 9771 (9,3%) von 105.015 Teilnehmenden (66% Frauen, Durchschnittsalter 53 Jahre [Standardabweichung 8]) ein gesundes Altern erreicht. Bei allen Ernährungsmustern war eine stärkere Adhärenz mit einer größeren Wahrscheinlichkeit für gesundes Altern und dessen Domänen verbunden. Die Odds-Ratios für das höchste gegenüber dem niedrigsten Quintil reichten von 1,45 (95% Konfidenzintervall [CI]: 1,35–1,57; gesunde pflanzenbasierte Ernährung) bis 1,86 (95% CI: 1,71–2,01; Alternative Healthy Eating Index). Wurde die Altersgrenze für gesundes Altern auf 75 Jahre verschoben, zeigte die Ernährung gemäß Alternative Healthy Eating Index die stärkste Assoziation mit gesundem Altern, mit einer Odds-Ratio von 2,24 (95% CI: 2,01–2,50). Ein vermehrter Verzehr von Obst, Gemüse, Vollkornprodukten, ungesättigten Fettsäuren, Nüssen, Hülsenfrüchten und fettarmen Molkereiprodukten war mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für ein gesundes Altern assoziiert, während sich bei stärkerem Konsum von Trans-Fettsäuren, Kochsalz, zuckerhaltigen Getränken und rotem und/oder verarbeitetem Fleisch eine umgekehrte Assoziation ergab.

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Ernährungsmuster mit hohem Anteil an pflanzlichen Lebensmitteln

und moderatem Anteil an gesunden tierischen Lebensmitteln ein gesundes Altern insgesamt fördern können und somit eine Orientierung für künftige Ernährungsleitlinien bieten.

A.J. Tessier, Department of Nutrition, Faculty of Medicine, Université de Montréal, Montreal, QC, Kanada, E-Mail: anne-julie.tessier@umontreal.ca

oder

F.B. Hu, Department of Epidemiology, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, MA, USA, E-Mail: fhu@hsph.harvard.edu

oder

M. Guasch-Ferré, Department of Public Health, Faculty of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen, Kopenhagen, Dänemark, E-Mail: marta.guasch@sund.ku.dk

DOI: 10.1038/s41591-025-03570-5

Lancet. 2025;405(10481):813-838

Global, regional, and national prevalence of adult overweight and obesity, 1990–2021, with forecasts to 2050: A forecasting study for the Global Burden of Disease Study 2021

GBD 2021 Adult BMI Collaborators

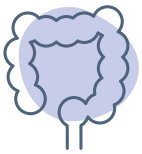
Globale, regionale und nationale Prävalenz von Übergewicht und Adipositas bei Erwachsenen von 1990 bis 2021, mit Prognosen bis 2050: eine Prognosestudie zur Global Burden of Disease Study 2021

Hintergrund: Übergewicht und Adipositas sind eine globale Epidemie. Die Vorhersage zukünftiger Entwicklungen dieser Epidemie ist entscheidend, um eine Evidenzbasis für gesundheitspolitische Veränderungen zu schaffen. In dieser Studie wurden die historischen Trends der globalen, regionalen und nationalen Prävalenz von Übergewicht und Adipositas bei Erwachsenen von 1990 bis 2021 untersucht und die zukünftige Entwicklung bis 2050 prognostiziert.
Methoden: Es wurde die bewährte Methodik der Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study angewandt und damit die Prävalenz von Übergewicht und Adipositas bei Personen im Alter ab 25 Jahren nach Alter und Geschlecht für 204 Länder und Gebiete im Zeitraum 1990–2050 geschätzt. Retrospektive und aktuelle Prävalenztrends wurden auf der Grundlage von selbstberichteten und erhobenen anthropometrischen Daten abgeleitet, die aus 1350 unterschiedlichen Quellen stammen, darunter Mikrodaten und Berichte aus Umfragen sowie veröffentlichte Literatur. Es wurde eine spezifische Anpassung zum Ausgleich des Selbstberichtfehlers vorgenommen. Für die Datensynthese wurden spatiotemporale Gauß-Prozess-Regressionsmodelle verwendet, um sowohl die räumliche als auch die zeitliche Korrelation der epidemiologischen Trends zu nutzen und so die Vergleichbarkeit der Ergebnisse über Ort und Zeit hinweg zu optimieren. Zur Erstellung von Prognoseschätzungen wurden Prognosen des sozio-demografischen Index und Muster zeitlicher Korrelation herangezogen, die als annualisierte Veränderungsrate dargestellt wurden, um zukünftige Entwicklungen zu prognostizieren. Dabei wurde ein Referenzszenario betrachtet, bei dem die Fortsetzung der historischen Trends angenommen wurde.
Erkenntnisse: Die Raten von Übergewicht und Adipositas sind zwischen 1990 und 2021 auf globaler und regionaler Ebene und in allen Nationen gestiegen. Im Jahr 2021 hatten schätzungsweise 1,00 Milliarden (95% Unsicherheitsintervall [UI]: 0,989–1,01) erwachsene Männer und 1,11 Milliarden (95% UI: 1,10–1,12) erwachsene Frauen Übergewicht und Adipositas. China wies die größte Anzahl von Erwachsenen mit Übergewicht und Adipositas auf (402 Millionen [397–407] Personen), gefolgt von Indien (180 Millionen [167–194]) und den USA (172 Millionen [169–174]). Die höchste altersstandardisierte Prävalenz von Übergewicht und Adipositas wurde in den Ländern Ozeaniens, Nordafrikas und des Nahen Ostens beobachtet, wobei viele dieser Länder eine Prävalenz von mehr als 80% bei Erwachsenen angaben. Im Vergleich zu 1990 war die globale Prävalenz von Adipositas bei Männern um 155,1% (95% UI: 149,8–160,3) und bei Frauen um 104,9% (95% UI: 100,9–108,8) gestiegen. Der rascheste Anstieg der Adipositas-Prävalenz wurde in Nordafrika und der Großregion Nahost beobachtet, wo sich die Raten der altersstandardisierten Prävalenz bei Männern mehr als verdreifachten und bei Frauen mehr als verdoppelten. Unter der Annahme, dass sich die historischen Trends fortsetzen, wurde in der Studie prognostiziert, dass bis zum Jahr 2050 eine Gesamtzahl von 3,80 Milliarden (95% UI: 3,39–4,04) Erwachsenen mit Übergewicht und Adipositas erreicht wird, also mehr als die Hälfte der zu diesem Zeitpunkt voraussichtlich erwachsenen Weltbevölkerung. Während China, Indien und die USA weiterhin einen großen Anteil der Weltbevölkerung mit Übergewicht und Adipositas ausmachen werden, wird die Zahl in der Großregion Subsahara-Afrika voraussichtlich um 254,8% (234,4–269,5) steigen. Insbesondere für Nigeria wird prognostiziert, dass die Zahl der Erwachsenen mit Übergewicht und Adipositas bis 2050 auf 141 Millionen (121–162) ansteigen wird. Damit wäre Nigeria das Land mit der viertgrößten Bevölkerung mit Übergewicht und Adipositas.

Interpretation: Bislang ist es keinem Land gelungen, den Anstieg der Raten von Übergewicht und Adipositas bei Erwachsenen einzudämmen. Ohne sofortige und wirksame Maßnahmen werden Übergewicht und Adipositas weltweit weiter zunehmen. Besonders für Asien und Afrika wird prognostiziert, dass die Zahl der Menschen mit Übergewicht und Adipositas aufgrund des Bevölkerungswachstums erheblich zunehmen wird. Diese Regionen werden mit einem beträchtlichen Anstieg an Adipositas-assoziierter Krankheitslast konfrontiert sein. Adipositas lediglich als globales Gesundheitsproblem anzuerkennen, wäre seitens der für globale Gesundheit und öffentliche Gesundheit Verantwortlichen fahrlässig; es sind aggressivere und gezielte Maßnahmen erforderlich, um diese Krise anzugehen, da Adipositas eines der vorrangigen vermeidbaren Gesundheitsrisiken ist – sowohl jetzt als auch in Zukunft – und eine beispiellose Bedrohung durch vorzeitige Erkrankungen und Todesfälle auf lokaler, nationaler und globaler Ebene darstellt.

S.I. Hay, Institute for Health Metrics and Evaluation, University of Washington, Seattle, WA, USA, E-Mail: sihay@uw.edu

DOI: 10.1016/s0140-6736(25)00355-1



DICKDARM BIS REKTUM

Colitis ulcerosa, Crohn-Colitis

Clin Gastroenterol Hepatol. 2025;23(5):835-845

Live rotavirus vaccination appears low-risk in infants born to mothers with inflammatory bowel disease on biologics

Ernest-Suarez K, Murguía-Favela LE, Constantinescu C, Fitzpatrick T, Top KA, Hu J, Jadavji T, Leung Y, Chan M, Panaccione R, Seow CH

Die Lebendimpfung gegen Rotaviren scheint bei Säuglingen, deren Mütter an chronisch entzündlichen Darmerkrankungen leiden und mit Biologika behandelt werden, mit geringen Risiken verbunden zu sein

Hintergrund und Ziele: Biologika-Therapien erzielen im Zusammenhang mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und Schwangerschaft verbesserte Behandlungsergebnisse bei Mutter und Fötus. Durch die Übertragung über die Plazenta entstehen nachweisbare Arzneimittelkonzentrationen bei Säuglingen. Eine Rotavirus-Infektion führt zu durchfallbedingten Krankenhausaufenthalten; der orale Lebendimpfstoff wird jedoch derzeit bei Biologika-exponierten Säuglingen nicht empfohlen. In dieser Studie wurden die Auswirkungen von Biologika-Therapien der Mutter auf das Immunsystem des Säuglings sowie die Sicherheit der Lebendimpfung gegen Rotaviren bei Säuglingen unter Biologika-Exposition untersucht.
Methoden: Bei Biologika-exponierten Säuglingen wurden standardisierte klinische Beurteilungen und Untersuchungen zur Wirkstoffkonzentration und zur Immunfunktion durchgeführt (großes Blutbild, Differenzialblutbild, Immunglobulinspiegel, differenzierte Quantifizierung der B-Zell- und T-Zell-Subpopulationen, rezente Thymusemigranten, Anzahl regulatorischer T-Zellen, Mitogen-Stimulationstests und Überprüfung der T-Zell-Rezeptor-Exzisionskreise im Neugeborenen-Screening). Rotavirus-Impfstoff-spezifische Nebenwirkungen nach den Impfungen wurden bis zu 42 Tage nach der letzten Dosis der jeweiligen Impfserie erfasst.
Ergebnisse: Insgesamt 57 Säuglinge wurden von 52 Müttern mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen geboren, die zum Zeitpunkt der Entbindung über einen medianen Zeitraum von 39 Wochen (Interquartilenabstand: 38–39 Wochen) mit Infliximab (n = 21), Adalimumab (n = 19), Vedolizumab (n = 10) oder Ustekinumab (n = 7) behandelt worden waren. Die für das Alter validierten immunologischen Untersuchungen waren bei allen Säuglingen normal, trotz medianen Infliximab-Konzentrationen von 6,1 µg/ml (Bereich: 0,4–28,8 µg/ml), Adalimumab-Konzentrationen von 1,7 µg/ml (Bereich: 0,7–7,9 µg/ml), Ustekinumab-Konzentrationen von 0,6 µg/ml (Bereich: 0–1,1) und nicht nachweisbaren Konzentrationen von Vedolizumab im Alter von 10,7 Wochen (Interquartilenabstand: 9,4–12,4). Die Impfserie mit oralem Rotavirus-Lebendimpfstoff erhielten 50 Säuglinge, wobei die erste Dosis in einem medianen Alter von 13 Wochen verabreicht wurde. Es wurden nach der Immunisierung keine Nebenwirkungen berichtet.

Schlussfolgerung: Die Untersuchungen der Immunfunktion zeigten normale Werte, und die Rotavirus-Lebendimpfung schien bei Biologika-exponierten Säuglingen unabhängig von der Wirkstoffkonzentration im Blut mit einem geringen Risiko verbunden zu sein.

C.H. Seow, Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine, University of Calgary, Calgary, AB, Kanada, E-Mail: cseow@ucalgary.ca

DOI: 10.1016/j.cgh.2024.07.007 ■

Clin Gastroenterol Hepatol. 2025;23(5):855-865.e5

Safety of Immunosuppression in a Prospective Cohort of Inflammatory Bowel Disease Patients With a HIstoRy of CancEr: SAPPHIRE Registry

Itzkowitz SH, Jiang Y, Villagra C, Colombel JF, Sultan K, Lukin DJ, Faleck DM, Scherl E, Chang S, Chen L, Katz S, Kwah J, Swaminath A, Petralia F, Sharpless V, Sachar D, Jandorf L, Axelrad JE; New York Crohn's and Colitis Organization

Registerstudie SAPPHIRE: Sicherheit der Immunsuppression in einer prospektiven Kohorte von Patient*innen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und einer anamnestisch bekannten Krebserkrankung

Hintergrund und Ziele: Retrospektive Studien lassen darauf schließen, dass die Anwendung von Immunsuppressiva bei Patient*innen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) und einer anamnestisch bekannten Krebserkrankung das Risiko für das Auftreten von (rezidivierenden oder neuen) Krebserkrankungen im Vergleich zu nicht exponierten Patient*innen nicht erhöht. Bei SAPPHIRE (Safety of Immunosuppression in a Prospective Cohort of Inflammatory Bowel Disease Patients With a HIstoRy of CancEr [Sicherheit der Immunsuppression in einer prospektiven Kohorte von Patient*innen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und einer anamnestisch bekannten Krebserkrankung]) handelt es sich um eine prospektive Registerstudie, die dies näher untersuchen sollte.
Methoden: Patient*innen mit CED und bestätigter Index-Krebserkrankung vor Studieneinschluss wurden seit 2016 jährlich nachbeobachtet. Ausgeschlossen wurden Patient*innen, die zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses eine Chemotherapie oder Bestrahlung erhielten, oder bei denen der Krebs innerhalb von 5 Jahren erneut auftrat. Primärer Endpunkt war die Entwicklung von Krebserkrankungen im Zusammenhang mit der Exposition gegenüber Immunsuppressiva.
Ergebnisse: Bei 305 Patient*innen (davon 47% männlich, 88% weiß) lag das mediane Alter bei der Diagnose der CED bei 32 Jahren bzw. bei Diagnose der Krebserkrankung bei 52 Jahren. Von den Index-Krebserkrankungen

waren solide Organe (46%), die Haut (32%), der Gastrointestinaltrakt (13%) und das Blut (9%) betroffen. Während einer medianen Nachbeobachtungszeit von 4,8 Jahren erhielten 210 Patient*innen (69%) eine immunsuppressive Therapie, und bei 46 Patient*innen (15%) traten Krebserkrankungen auf (25 neue, 21 Rezidive). In einer nicht-angepassten Analyse betrug die Bruttorate für aufgetretene Krebserkrankungen bei nicht-exponierten Patient*innen 2,58 pro 100 Personenjahre versus 4,78 pro 100 Personenjahre (relatives Risiko = 1,85; 95% CI: 0,92–3,73) bei mit Immunsuppressiva behandelten Patient*innen. In einem zeitabhängigen proportionalen Hazard-Modell (Cox-Regression), das hinsichtlich Geschlecht, Rauchen in der Vorgeschichte, Alter und Stadium der Index-Malignität sowie nichtmelanozytärem Hautkrebs angepasst wurde, konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Behandlung mit Immunsuppressiva und dem Auftreten von Krebserkrankungen (angepasste Hazard-Ratio = 1,41; 95% CI: 0,69–2,90) oder mit irgendeiner bedeutenden Wirkstoffklasse festgestellt werden.

Schlussfolgerungen: In dieser Interimsanalyse von Patient*innen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und anamnestisch bekannter Krebserkrankung wurde trotz numerisch erhöhter angepasster Hazard-Ratios kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der späteren Exposition gegenüber immunsuppressiven Therapien und der Entwicklung von Krebserkrankungen festgestellt.

S. Itzkowitz, Division of Gastroenterology, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA,
E-Mail: steven.itzkowitz@mountsinai.org

DOI: 10.1016/j.cgh.2024.05.006 ■

Aliment Pharmacol Ther. 2025;61(9):1519-1531

Association of healthy lifestyle behaviours with incident inflammatory bowel disease: A population-based prospective cohort study

Ho FF, Gao YY, Chen Y, Wang BH, Wu JCY, Zheng H, Cheung YT, Lam CS, Wang MH, Wu IXY, Mao C, Chung VCH

Zusammenhang zwischen einem gesunden Lebensstil und dem Auftreten einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung: eine populationsbasierte prospektive Kohortenstudie

Hintergrund: Die kombinierten Auswirkungen einiger veränderbarer Lebensstilfaktoren auf das Auftreten chronisch entzündlicher Darmerkrankungen (CED) sind noch ungeklärt.
Ziele: Bewertung des kombinierten Zusammenhangs zwischen gesunden Verhaltensweisen und dem Auftreten von CED.
Methoden: Für diese populationsbasierte prospektive Kohortenstudie wurden Daten aus der UK Biobank verwendet. Eingeschlossen wurden 105.715 Teilnehmer*innen im Alter zwischen 40 und 70 Jahren, bei denen in den Analysen zu Studienbeginn keine CED diagnostiziert worden war. Die 5 untersuchten gesunden Verhaltensweisen waren Nichtrauchen, optimale Schlafgewohnheiten, ein hohes Maß an intensiver körperlicher Aktivität, hochwertige Ernährung und moderater Alkoholkonsum. Endpunkt war die Gesamtinzidenz von CED und die individuelle Inzidenz von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa (CU). Hazard-Ratios (HRs) und 95% Konfidenzintervalle (CIs) für Zusammenhänge wurden abgeleitet.
Ergebnisse: Die multivariablen angepassten HRs (95% CI), die mit 1, 2 bzw. 3–5 gesunden Verhaltensweisen und dem Auftreten von CED assoziiert waren, betrugen im Vergleich zu einem Lebensstil ohne diese Verhaltensweisen 0,75 (0,59–0,97), 0,72 (0,56–0,92) bzw. 0,50 (0,37–0,68) (p_{Trend} < 0,001). Für M. Crohn und CU wurden ähnliche Ergebnisse beobachtet. Lediglich beim Nichtrauchen konnte ein signifikanter unabhängiger inverser Zusammenhang mit der Gesamtinzidenz von CED (HR = 0,70; 95% CI: 0,58–0,83, p < 0,001) und der Inzidenz von CU (HR = 0,58; 95% CI: 0,48–0,72, p < 0,001) festgestellt werden.

Schlussfolgerungen: Ein gesunder Lebensstil steht in signifikantem Zusammenhang mit einem geringeren Auftreten von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) bei Menschen mittleren und höheren Alters. Dies lässt auf das Potenzial von Änderungen des Lebensstils als Haupt-Präventionsstrategie für CED schließen.

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

DOI: 10.1111/apt.70031 ■

Gut. 2025;74(4):547-556

Surveillance in inflammatory bowel disease: White light endoscopy with segmental re-inspection versus dye-based chromoendoscopy – A multi-arm randomised controlled trial (HELIOS)

te Groen M, Wijnands AM, den Broeder N, de Jong DJ, van Dop WA, Duijvestein M, Fidder HH, van Schaik F, Hirdes MMC, van der Meulen-de Jong AE, Maljaars PWJ, Voorneveld PW, de Boer NKH, Peters CP, Oldenburg B, Hoentjen F; Dutch Initiative on Crohn and Colitis

Überwachung bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen: Weißlichtendoskopie mit segmentaler Re-Inspektion versus farbstoffunterstützte Chromoendoskopie – eine mehrarmige randomisierte kontrollierte Studie (HELIOS)

Hintergrund: Nach wie vor ist unklar, ob die höhere Detektionsrate für kolorektale Neoplasien bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) durch die hochauflösende (high-definition, HD) farbstoffunterstützte Chromoendoskopie im Vergleich zur HD-Weißlichtendoskopie (HD-WLE) auf den höheren Kontrast oder die längere Untersuchungsdauer zurückzuführen ist. Längere Rückzugszeiten könnten zu ähnlichen Neoplasie-Detektionsraten wie bei der HD-Chromoendoskopie führen.
Zielsetzung: Vergleich der Detektionsraten für kolorektale Neoplasien durch HD-WLE mit segmentaler Re-Inspektion und durch HD-Chromoendoskopie, mit einer einfachen HD-WLE als zusätzliche Kontrollgruppe.
Studiendesign: In eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte Studie wurden Patient*innen mit CED im

Alter von ≥ 18 Jahren ohne aktive Erkrankung eingeschlossen, bei denen eine endoskopische Überwachung vorgesehen war. Die Patient*innen wurden im Verhältnis 2:2:1 randomisiert entweder der HD-WLE mit segmentaler Re-Inspektion jedes Dickdarmabschnitts („double pass“), der HD-Chromoendoskopie oder einer einfachen HD-WLE zugewiesen. Primärer Endpunkt war die Detektionsrate für kolorektale Neoplasien. Unter Annahme gleicher Raten für kolorektale Neoplasien (Nichtunterlegenheitsgrenze von 10%) bei segmentaler Re-Inspektion und Chromoendoskopie und einer Überlegenheit der segmentalen Re-Inspektion gegenüber der einfachen HD-WLE war ein Stichprobenumfang von 566 Patient*innen erforderlich.
Ergebnisse: Insgesamt wurden 563 Patient*innen per Protokoll analysiert. Die Detektionsrate für kolorektale Neoplasien betrug 10,3% (n = 24/234) bei der HD-WLE mit segmentaler Re-Inspektion und 13,1% (n = 28/214) bei der HD-Chromoendoskopie. Damit wurde die Nichtunterlegenheit gegenüber der HD-Chromoendoskopie (Δ -2,8%; Untergrenze des 95% Konfidenzintervalls [CI]: -7,8; p < 0,01) bestätigt. Darüber hinaus wurden bei der HD-WLE mit segmentaler Re-Inspektion und bei der HD-Chromoendoskopie pro 10 Minuten Rückzugszeit vergleichbar viele kolorektale Neoplasien nachgewiesen (0,062 vs. 0,058; p = 0,83). Die unter der einfachen HD-WLE nachgewiesene Rate kolorektaler Neoplasien war niedriger (6,1%; n = 7/115) als unter segmentaler Re-Inspektion, doch war dies nicht statistisch signifikant (Δ 4,1%; 95% CI: -2,2–9,6%; p = 0,19).

Schlussfolgerungen: Die hochauflösende (high-definition, HD) Weißlichtendoskopie mit segmentaler Re-Inspektion war der HD-Chromoendoskopie bezüglich der Detektion kolorektaler Neoplasien bei Patient*innen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen nicht unterlegen. Dies lässt den Schluss zu, dass sich der Vorteil der HD-Chromoendoskopie durch die längere Rückzugszeit und nicht unbedingt durch den höheren Kontrast erklären lässt. Die Re-Inspektion an sich führte jedoch nicht zu einer signifikant höheren Detektionsrate für kolorektale Neoplasien als die einfache HD-Weißlichtendoskopie allein.

F. Hoentjen, Inflammatory Bowel Disease Centre, Department of Gastroenterology and Hepatology, Radboud University Medical Centre, Nijmegen, Niederlande, E-Mail: hoentjen@ualberta.ca

DOI: 10.1136/gutjnl-2024-333446 ■

EXPERTENMEINUNG

Prof. Dr. Peter Hasselblatt

Lieber doppelt hinschauen bei der Vorsorgekoloskopie von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

Aktuelle Leitlinien empfehlen bei Patient*innen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) nach einer Krankheitsdauer von 8 Jahren (oder bei gleichzeitigem Vorliegen einer primär sklerosierenden Cholangitis bereits ab dem Zeitpunkt der Erstdiagnose) eine Koloskopie zur Darmkrebsvorsorge und risikoadaptierte Verlaufskontrollen. Basierend auf den Ergebnissen zahlreicher Studien und Metaanalysen ist die bevorzugte Screening-Methode die farbstoffunterstützte Chromoendoskopie mit gezielten Biopsien auffälliger Schleimhautbereiche. Wenn keine Chromoendoskopie verfügbar ist, kann alternativ eine Untersuchung mit hochauflösender Weißlichtendoskopie (HD-WLE) und gezielten Biopsien durchgeführt werden. Es gibt zwei mögliche Erklärungen für die Überlegenheit der Chromoendoskopie: Einerseits könnte der Farbstoff gegenüber Weißlicht bei der Erkennung dysplastischer Schleimhautveränderungen überlegen sein, andererseits ist die Chromoendoskopie technisch anspruchsvoller und führt zu längeren Untersuchungszeiten und damit zu einer sorgfältigeren Untersuchung der Schleimhaut. Die aktuelle HELIOS-Studie hat sich mit dieser Frage befasst. 563 CED-Patient*innen wurden randomisiert und entweder einer Chromoendoskopie, einer HD-WLE oder einer HD-WLE mit wiederholter Untersuchung jedes Darmabschnitts („Double Pass“) und dadurch längeren Untersuchungszeiten unterzogen. Die „Double-Pass“ HD-WLE war der Chromoendoskopie hinsichtlich der Erkennungsrate dysplastischer Veränderungen und der Anzahl der pro Zeit erkannten Läsionen nicht unterlegen. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass längere Untersuchungszeiten möglicherweise wichtiger sind als die Verwendung von Farbstoffen, um Colitis-assoziierte Dysplasien zu erkennen. Die mediane Rückzugszeit betrug 19 Minuten für die HD-WLE und 26 Minuten für die Chromoendoskopie. Diese Ergebnisse unterstreichen, dass wir uns für Überwachungskoloskopien von CED-Patient*innen ausreichend Zeit nehmen und die beste technisch-endoskopische Ausrüstung verwenden sollten. Diese Aussage wird auch durch unsere Leitlinien bestätigt – bei der Verwendung von HD-WLE soll diese „mit besonderer Sorgfalt und einer angemessenen Rückzugszeit“ durchgeführt werden. ■

Gastroenterology. 2025;168(5):939-951.e5

Physiological data collected from wearable devices identify and predict inflammatory bowel disease flares

Hirten RP, Danieletto M, Sanchez-Mayor M, Whang JK, Lee KW, Landell K, Zweig M, Helmus D, Fuchs TJ, Fayad ZA, Nadkarni GN, Keefer L, Suarez-Farinas M, Sands BE

Identifikation und Prognose von Schüben chronisch entzündlicher Darmerkrankungen mittels physiologischer Daten, die mit Wearables erhoben wurden

Hintergrund und Ziele: Tragbare Geräte („Wearables“) erfassen physiologische Signale nicht-invasiv und passiv. Viele dieser Parameter werden mit der Aktivität chronisch entzündlicher Darmerkrankungen (CED) in Verbindung gebracht. Es wurde untersucht, inwiefern sich verschiedene physiologische Messwerte mit CED-Schüben assoziieren lassen und wie sich diese vor der Entstehung eines Schubs verändern.
Methoden: Teilnehmende in den Vereinigten Staaten füllten täglich Fragebögen zur Krankheitsaktivität aus und trugen eine Apple Watch (Apple), ein Fitbit (Google) oder einen Oura Ring (Oura Health). Diese Geräte erfassten über einen längeren Zeitraum die Herzfrequenz (HF), die Ruheherzfrequenz (RHF), die

Herzfrequenzvariabilität (HFV), die Schrittzahl sowie die Sauerstoffsättigung. Die Werte für C-reaktives Protein, die Blutsenkungsgeschwindigkeit und das fäkale Calprotectin wurden standardmäßig erhoben. Es wurden Mixed-Effekt-Modelle für die Analyse von HF, RHF, Schrittzahl und Sauerstoffsättigung angewendet, und für die zirkadianen Merkmale der HFV wurden Cosinor-Mixed-Effekt-Modelle herangezogen. Mithilfe gemischter logistischer Regression wurde die Vorhersagekraft der physiologischen Metriken bestimmt.
Ergebnisse: Es wurden 309 Teilnehmende aus 36 US-Bundesstaaten eingeschlossen. Die zirkadianen Muster der HFV unterschieden sich zwischen den Perioden eines Entzündungsschubs und Remission und denen eines symptomatischen Schubs und Remission signifikant. Die marginalen Mittelwerte für die HF und RHF waren während der Perioden des Entzündungsschubs und des symptomatischen Schubs höher. Während der Entzündungsschübe wurden weniger tägliche Schritte aufgezeichnet. Anhand von HFV, HF und RHF ließ sich unterscheiden, ob bei den Teilnehmenden mit Symptomen eine Entzündung vorlag. HFV, HF, RHF, Schrittzahl und Sauerstoffsättigung waren bis zu 7 Wochen vor Entzündungsschüben und symptomatischen Schüben signifikant verändert.

Schlussfolgerungen: Längerfristig erhobene physiologische Messwerte von Wearables ermöglichen die Identifikation von Krankheitsschüben bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und können sich bereits vor deren Auftreten verändern, was ihre Eignung zur Überwachung und Vorhersage der Krankheitsaktivität nahelegt.

R.P. Hirten, The Dr. Henry D. Janowitz Division of Gastroenterology, Department of Medicine, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA,
E-Mail: robert.hirten@mountsinai.org

DOI: 10.1053/j.gastro.2024.12.024 ■

Inflamm Bowel Dis. 2025;31(3):647-654

Continuous monitoring of CRP, IL-6, and calprotectin in inflammatory bowel disease using a perspiration-based wearable device

Shahub S, Kumar RM, Lin KC, Banga I, Choi NK, Garcia NM, Muthukumar S, Rubin DT, Prasad S

Kontinuierliche Überwachung von CRP, IL-6 und Calprotectin bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen mit einem Wearable zur Schweißanalyse

Hintergrund: Wearables mit Sensoren stellen eine nichtinvasive Technologie zur kontinuierlichen Überwachung von Biomarkern dar, die mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) assoziiert sind. Untersucht wurden die Entzündungsmarker im menschlichen Schweiß, die mit CED in Verbindung gebracht werden.
Methoden: Teilnehmer*innen mit CED wurden 40–130 Minuten lang mit einem proprietären, mit Sensor ausgestatteten Wearable überwacht, mit dem C-reaktives Protein (CRP), Interleukin-6 (IL-6) und Calprotectin gemessen wurden. Die Reaktion des Sensors mittels elektrochemischer Impedanzspektroskopie und die Serumproben wurden am selben Tag untersucht. Mit dem Mann-Whitney-Test wurde die Beziehung zwischen aktiver und remittierender CED in Serum und Schweiß analysiert, klassifiziert nach endoskopischen Berichten und Biomarkerwerten im Serum. Asynchron gewonnenes fäkales Calprotectin einer Untergruppe der Population wurde in ähnlicher Weise analysiert.
Ergebnisse: Insgesamt wurden 33 Teilnehmer*innen eingeschlossen. Die Expression von Calprotectin war in der aktiven Kohorte (AK) im Vergleich zur Remissionskohorte (RK) signifikant erhöht im Schweiß ($p < 0,05$; Median = 906,69 ng/ml; AK 95% Konfidenzintervall [CI]: 466,0–1833 ng/ml; RK 95% CI: 328,4–950,8 ng/ml), im Serum (Median = 1860,82 ng/ml; AK 95% CI: 1705–2985 ng/ml; RK 95% CI: 870,2–1786 ng/ml) und im Stuhl ($p < 0,05$; Median = 126,74 µg/g; AK 95% CI: 77,08–347,1 µg/g; RK 95% CI: 5,038–190,4 µg/g). Die Expression von CRP in Schweiß und Serum war in der AK und der RK vergleichbar (Schweiß: $p > 0,05$; Median = 970,83 pg/ml; AK 95% CI: 908,7–992 pg/ml; RK 95% CI: 903,3–991,9 pg/ml; Serum: Median = 2,34 µg/ml; AK 95% CI: 1,267–4,492 µg/ml; RK 95% CI: 1,648–4,287 µg/ml). Die Expression von IL-6 im Schweiß war nicht signifikant in der AK im Vergleich zur RK; im Serum war sie signifikant erhöht (Schweiß: $p < 0,05$; Median = 2,13 pg/ml; AK 95% CI: 2,124–2,44 pg/ml; RK 95% CI: 1,661–2,451 pg/ml; Serum: Median = 1,15 pg/ml; AK 95% CI: 1,549–3,964 pg/ml; RK 95% CI: 0,4301–1,257 pg/ml). Die Analyse der linearen Beziehung zwischen Calprotectin ($R^2 = 0,7195$), CRP ($R^2 = 0,615$) und IL-6 ($R^2 = 0,5411$) in Schweiß und Serum zeigte einen starken bis moderaten Zusammenhang bei beiden Medien.

Schlussfolgerungen: Der klinische Nutzen von Schweiß als nicht-invasives Medium für die kontinuierliche Messung von Entzündungsmarkern bei CED konnte gezeigt werden, und es stellte sich heraus, dass die Messwerte mit Serum- und Stuhlmarkern in unterschiedlichen Bereichen der Krankheitsaktivität korrelieren.

S. Prasad, Department of Bioengineering, University of Texas at Dallas, Richardson, TX, USA,
E-Mail: shalini.prasad@utdallas.edu

DOI: 10.1093/ibd/izae054 ■

J Crohns Colitis. 2025;19(4):jjae160

GLP-1 analog use is associated with improved disease course in inflammatory bowel disease: A report from the Epi-IIRN

Gorelik Y, Ghersin I, Lujan R, Shlon D, Loewenberg Weisband Y, Ben-Tov A, Matz E, Zacay G, Dotan I, Turner D, Bar-Yoseph H

Die Anwendung von GLP-1-Analoga ist mit einem verbesserten Krankheitsverlauf bei chronisch entzündlicher Darmerkrankung assoziiert: ein Bericht aus der Epi-IIRN

Hintergrund und Ziele: Der zunehmende Einsatz von Glucagon-like-Peptide-1(GLP-1)-Analoga bei Typ-2-Diabetes (T2D) und Adipositas macht Studien zu deren Anwendung bei Patient*innen mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung (CED) erforderlich.

Methoden: Daten von Patient*innen mit T2D wurden aus einer landesweiten Kohorte von Patient*innen mit CED (epi-IIRN) in Israel herangezogen, bei der die Exposition gegenüber einem GLP-1-Analogon mindestens 6 Monate lang erfasst wurde. Der primäre Endpunkt war ein schlechter Krankheitsverlauf (d. h. kombinierter Endpunkt aus Steroidabhängigkeit, Einleiten einer fortgeschrittenen CED-Therapie, Hospitalisierung, operativer Eingriff oder Tod). Mithilfe proportionaler Hazard-Modelle (Cox-Regression) mit zeitabhängigen Kovariaten wurde die Auswirkung der Anwendung von GLP-1 auf die Ergebnisse in der Nachbeobachtungszeit untersucht.
Ergebnisse: Eingeschlossen wurden 3737 Patient*innen (24.338 Patientenjahre) mit CED und T2D (50,4% Colitis ulcerosa [CU]), von denen 633 mit GLP-1-Analoga behandelt wurden. Unter Berücksichtigung von demografischen Variablen in Zusammenhang mit CED/T2D, der Anwendung von Arzneimitteln sowie von Laborwerten war der Einsatz von GLP-1-Analoga mit einem reduzierten kombinierten Endpunkt in der gesamten Kohorte (angepasste Hazard-Ratio [aHR] = 0,74; 95% Konfidenzintervall [CI]: 0,62–0,89) sowie bei jedem Subtypen (CU [aHR = 0,71; 95% CI: 0,52–0,96] und Morbus Crohn [aHR = 0,78; 95% CI: 0,62–0,99]) assoziiert. Ähnliche Trends wurden bei multivariaten Analysen jedes einzelnen Endpunkts gesehen, jedoch waren diese nur in Bezug auf Hospitalisierung signifikant (aHR = 0,74; 95% CI: 0,61–0,91). Die protektive Wirkung von GLP-1-Analoga wurde bei Patient*innen mit Adipositas gesehen (aHR = 0,61; 95% CI: 0,50–0,77), nicht jedoch bei nicht-adipösen Patient*innen (aHR = 0,94; 95% CI: 0,67–1,31).

Schlussfolgerungen: Glucagon-like-Peptide-1(GLP-1)-Analoga sind mit verbesserten Ergebnissen bei chronisch entzündlicher Darmerkrankung assoziiert, insbesondere bei Patient*innen mit Adipositas. Die Mechanismen dieser Wirkungen sowie deren Rolle bei Patient*innen ohne Typ-2-Diabetes müssen näher untersucht werden.

H. Bar-Yoseph, Department of Gastroenterology, Rambam Health Care Campus, Haifa, Israel,
E-Mail: haggaiby@gmail.com

DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjae160

Lancet Gastroenterol Hepatol. 2025;10(6):550-561

Appendicectomy plus standard medical therapy versus standard medical therapy alone for maintenance of remission in ulcerative colitis (ACCURE): A pragmatic, open-label, international, randomised trial

ACCURE Study Group

Appendektomie plus medikamentöse Standardtherapie versus medikamentöse Standardtherapie allein zur Erhaltung der Remission bei Colitis ulcerosa (ACCURE): eine pragmatische, offene, internationale, randomisierte Studie

Hintergrund: Die Appendix könnte eine immunmodulatorische Rolle bei Colitis ulcerosa (CU) spielen. Zur Erhaltung der Remission bei CU wurde die Appendektomie als potenzieller therapeutischer Eingriff empfohlen. Das Ziel dieser Studie war es, die klinische Wirksamkeit der laparoskopischen Appendektomie hinsichtlich der Aufrechterhaltung der Remission bei Patient*innen mit CU zu untersuchen.
Methoden: Eine pragmatische, offene, internationale, randomisierte, kontrollierte Überlegenheitsstudie wurde in 22 Zentren in den Niederlanden, Irland und im Vereinigten Königreich durchgeführt. Patient*innen mit gesicherter CU, die sich in Remission befanden, aber innerhalb der vorangegangenen 12 Monate wegen eines Rezidivs behandelt worden waren, wurden randomisiert (1:1) entweder einer Appendektomie plus fortgesetzter medikamentöser Erhaltungstherapie (Interventionsgruppe) oder einer alleinigen medikamentösen Erhaltungstherapie (Kontrollgruppe) zugewiesen. Die Randomisierung erfolgte mittels einer zentralen, computergenerierten, verdeckten Zuteilung, stratifiziert nach Ausmaß der Erkrankung. Die Patient*innen und die behandelnden Ärzte/Ärztinnen waren hinsichtlich der Gruppenzuteilung nicht verblindet. Der vordefinierte primäre Endpunkt war der Anteil der Patient*innen mit einem Rezidiv innerhalb von 1 Jahr. Dieses war vordefiniert als ein Mayo-Gesamtscore von ≥ 5, mit einem endoskopischen Teilscore von 2 oder 3 oder – falls keine Endoskopie durchgeführt wurde – basierend auf einer zentralen, unabhängigen, verblindeten Überprüfung durch ein Komitee für kritische Ereignisse, als Verschlimmerung der abdominalen Symptome (z. B. Erhöhung der Stuhlfrequenz um ≥ 1 Punkt gegenüber dem Ausgangswert), mit einem Wert rektaler Blutungen von ≥ 1 oder einem Wert des fäkalen Calprotectins > 150 µg/g oder aber der Notwendigkeit, die Behandlung in anderer Form als mit Mesalazin zu intensivieren. Die Analysen wurden nach dem Intention-to-Treat-Prinzip durchgeführt.
Erkenntnisse: Zwischen dem 20. September 2012 und dem 21. September 2022 wurden 1386 Patient*innen gescreent. 201 Patient*innen wurden randomisiert der Appendektomie-Gruppe (n = 101) oder der Kontrollgruppe (n = 100) zugewiesen. Nach Ausschluss von 4 Patient*innen aufgrund mangelnder Eignung (3 hatten eine aktive Erkrankung und 1 erhielt zum Zeitpunkt der Randomisierung Biologika) wurden 99 Patient*innen der Appendektomie-Gruppe und 98 der Kontrollgruppe in die Intention-to-Treat-Analysen aufgenommen.
Die 1-Jahres-Rezidivrate war in der Appendektomie-Gruppe signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe (36/99 Patient*innen [36%] vs. 55/98 Patient*innen [56%]; relatives Risiko = 0,65 [95% Konfidenzintervall: 0,47–0,89]; p = 0,005; angepasster p-Wert: 0,002). Unerwünschte Ereignisse traten bei 11 von 96 Patient*innen (11%) in der Appendektomie-Gruppe und bei 10 von 101 Patient*innen (10%) in der Kontrollgruppe auf. Bei den am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignissen handelte es sich in der Appendektomie-Gruppe um postoperative, vorübergehende, selbstlimitierende Bauchschmerzen (3 Patient*innen [3%]) und in der Kontrollgruppe um Hautausschlag (3 Patient*innen [3%]). In den resezierten Appendix-Proben der Appendektomie-Gruppe gab es als Zufallsbefunde 2 Fälle (2%) von niedriggradigen muzinösen Neoplasien der Appendix. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei 2 von 96 Patient*innen (2%) auf, die sich einer Appendektomie unterzogen hatten, in der Kontrollgruppe keine. Es gab keine Todesfälle.

Interpretation: Zur Aufrechterhaltung der Remission bei Patient*innen mit Colitis ulcerosa ist die Appendektomie der alleinigen medizinischen Standardtherapie überlegen.

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

DOI: 10.1016/s2468-1253(25)00026-3

J Crohns Colitis. 2025;19(5):jjaf052

Real-world effectiveness of ustekinumab versus anti-TNF or vedolizumab in ulcerative colitis: Induction and 12-month maintenance results from the prospective, observational RUN-UC study

Bokemeyer B, Plachta-Danielzik S, Gilman E, Howaldt S, Mohl W, Efken P, Ehehalt R, Kahl M, Krause T, Trentmann L, Lügering A, Schnoy E, Jochum C, Hartmann P, Schreiber S

Real-Word-Evidenz zur Wirksamkeit von Ustekinumab versus Anti-TNF oder Vedolizumab bei Colitis ulcerosa: Ergebnisse der Induktion und 12-monatigen Erhaltungstherapie in der prospektiven Beobachtungsstudie RUN-UC

Hintergrund: Real-World-Studien zu Ustekinumab (UST) bei Colitis ulcerosa (CU) werden benötigt, weil randomisierte kontrollierte Studien unselektierte Patientenpopulationen im klinischen Alltag nicht repräsentieren. Patient*innen mit CU wurden beim erstmaligen Beginn einer Biologika-Therapie oder bei der Umstellung auf eine neue Biologika-Therapie rekrutiert. In dieser Studie wurde die Wirksamkeit der Erhaltungstherapie mit UST im Vergleich zu Anti-Tumor-Nekrose-Faktor (Anti-TNF) oder Vedolizumab (VDZ) nach 12 Monaten untersucht.
Methoden: Zwischen 2020 und 2022 wurden 507 CU-Patient*innen, die erstmals eine Biologika-Therapie begannen oder auf eine neue Biologika-Therapie umstellten, in 34 auf chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) spezialisierten Zentren in Deutschland eingeschlossen. Nachdem Patient*innen, die andere Biologika oder Small Molecules erhielten, sowie jene mit Stomata oder fehlenden Ergebnissen ausgeschlossen wurden, bestand die endgültige Stichprobe aus 476 Patient*innen. Die Endpunkte umfassten das klinische Ansprechen, die klinische Remission (CR) und die steroidfreie Remission. Eine Anpassung des Propensity-Scores (PS) mit inverser Wahrscheinlichkeitsgewichtung der Behandlung wurde vorgenommen, um den Effekt von Störfaktoren aufgrund der ärztlichen Wahl der Therapie zu verringern.
Ergebnisse: Insgesamt wurden 476 Patient*innen mit CU in die Analyse eingeschlossen (UST: 147; Anti-TNF: 168; VDZ: 161). Das Fortdauern der Behandlung über 12 Monate unterschied sich signifikant ($p < 0,001$) zwischen UST (93,9%), VDZ (87,0%) und Anti-TNF (75,0%). Die PS-gewichtete Wirksamkeit von UST in der modifizierten Intention-to-Treat-Analyse nach Monat 12 unterschied sich nicht signifikant von der unter Anti-TNF oder VDZ (CR: UST 26,9%; Anti-TNF 34,7%; VDZ 40,9%; $p = 0,063$).

Schlussfolgerungen: In der prospektiven RUN-UC-Studie mit Propensity-Score-gewichteten Gruppen zeigte sich unter Ustekinumab ein längeres Fortdauern der Behandlung, aber kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Wirksamkeit der Erhaltungstherapie im Vergleich zu Anti-Tumor-Nekrose-Faktor oder Vedolizumab bei Colitis ulcerosa.

B. Bokemeyer, Interdisciplinary Crohn Colitis Centre Minden, Minden, and Department of Medicine I, UKSH, Kiel University, Kiel, E-Mail: bernd.bokemeyer@t-online.de

DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjaf052

Reizdarmsyndrom, funktionelle und motorische Störungen

Am J Gastroenterol. 2025;120(4):856-863

Internet-delivered exposure-based cognitive behavior therapy for irritable bowel syndrome: A clinical effectiveness study

Wallén H, Ljótsson B, Lindfors P, Forsell E, Hesser H, Svanborg C

Expositionsbasierte kognitive Verhaltenstherapie über das Internet bei Reizdarmsyndrom: eine klinische Wirksamkeitsstudie

Einführung: Das Reizdarmsyndrom (RDS) ist eine häufige und belastende Erkrankung. Reichen ernährungsbezogene und pharmakologische Maßnahmen nicht aus, kann eine psychologische Behandlung gute Ergebnisse erzielen. Allerdings mangelt es an Zugang zu einer solchen Behandlung, weshalb die Nutzung technischer Lösungen wichtig ist. Diese Studie sollte die Wirksamkeit einer expositionsbasierten kognitiven Verhaltenstherapie (EKVT) bei RDS im klinischen Alltag untersuchen und frühere Erkenntnisse zum Wirkmechanismus der Behandlung replizieren.
Methoden: Insgesamt erhielten 309 nacheinander rekrutierte Patient*innen aus der Internet Psychiatry Clinic in Stockholm 12 Wochen lang eine EKVT. RDS-Symptome, Lebensqualität, Vermeidungsverhalten und Ängste der Patient*innen in Bezug auf gastrointestinale Symptome wurden überwacht, und die zeitbezogene Veränderung der Symptome und des Vermeidungsverhaltens wurde unter Anwendung eines bivariaten Cross-Lagged-Panel-Modells untersucht.
Ergebnisse: RDS-Symptome, gemessen anhand der Gastrointestinal Symptom Rating Scale für RDS, wurden von 48,06 (Standardabweichung [SD] 11,26) vor der Behandlung auf 33,06 (SD 10,81) 6 Monate nach der Behandlung reduziert ($p < 0,001$). Die Effektstärke (berechnet als Cohens d) betrug 1,30 (1,08–1,51). Es gab einen signifikanten ($p < 0,001$) kreuzverzögerten Effekt von einer Verringerung des Vermeidungsverhaltens zu einer Verringerung der Symptome, der sich jedoch in der umgekehrten Richtung nicht zeigte. Dies deutet darauf hin, dass der Behandlungseffekt durch eine Verhaltensänderung vermittelt wird.

Diskussion: Die Autor*innen schließen, dass eine expositionsbasierte kognitive Verhaltenstherapie im klinischen Alltag wirksam ist, auch wenn diese über das Internet angeboten wird, und dass die Verringerung

von Vermeidungsverhalten einen wichtigen Behandlungsmechanismus darstellt.

H. Wallén, Centre for Psychiatry Research, Department of Clinical Neuroscience, Karolinska Institutet, Stockholm, Schweden, E-Mail: hugo.wallen@vgregion.se

DOI: 10.14309/ajg.0000000000003059

Gut. 2025;74(5):728-739

Predictors of response to low-dose amitriptyline for irritable bowel syndrome and efficacy and tolerability according to subtype: Post hoc analyses from the ATLANTIS trial

Wright-Hughes A, Ow PL, Alderson SL, Ridd MJ, Foy R, Bishop FL, Chaddock M, Fernandez C, Guthrie EA, Muir DP, Taylor CA, Farrin AJ, Everitt HA, Ford AC

Prädiktoren für das Ansprechen auf niedrig dosiertes Amitriptylin zur Behandlung des Reizdarmsyndroms sowie Wirksamkeit und Verträglichkeit nach Subtyp: Post-hoc-Analysen aus der ATLANTIS-Studie

Hintergrund: In der ATLANTIS-Studie (AmitripTyline at Low-dose ANd Titrated for Irritable bowel syndrome as Second-line treatment) war niedrig dosiertes Amitriptylin, ein trizyklisches Antidepressivum (TZA), Placebo bei der Behandlung des Reizdarmsyndroms (RDS) überlegen.
Zielsetzung: Durchführung von Post-hoc-Analysen der ATLANTIS-Studie in Bezug auf Prädiktoren für das Ansprechen auf ein TZA und dessen Verträglichkeit.
Studiendesign: In der ATLANTIS-Studie wurden 463 Erwachsene mit RDS randomisiert der Behandlung mit Amitriptylin (232) oder Placebo (231) zugeteilt. Untersucht wurde die Auswirkung demografischer Daten und krankheitsbezogener Patientenmerkmale zu Studienbeginn auf das Ansprechen auf Amitriptylin sowie die Auswirkung von Amitriptylin auf einzelne Symptome und Nebenwirkungen nach Subtyp.
Ergebnisse: Es gab einen quantitativen Unterschied bezüglich der Wirksamkeit von Amitriptylin bei Teilnehmer*innen ≥ 50 Jahren versus < 50 Jahren im IBS Severity Scoring System (IBS-SSS) (p-Wert für Interaktionen = 0,048; mittlerer Unterschied in der Untergruppe ≥ 50 Jahre = -46,5; 95% CI: -74,2 bis -18,8; p = 0,0010) und bezüglich der subjektiven globalen Bewertung der Symptomlinderung (p-Wert für Interaktionen = 0,068; OR in der Untergruppe ≥ 50 Jahre: 2,59; 95% CI: 1,47–4,55; p = 0,0010) sowie bei jenen in den 70% am stärksten benachteiligten Gebieten in England im Vergleich zu den 30% am wenigsten benachteiligten Gebieten in Hinblick auf eine Verbesserung der Bauchschmerzen ≥ 30% (p-Wert für Interaktionen = 0,021; OR in der Untergruppe mit Teilnehmer*innen aus den 70% am stärksten benachteiligten Gebieten: 2,70; 95% CI: 1,52–4,77; p = 0,0007). Stärkere Behandlungseffekte wurden bei Männern, bei höheren Patient-Health-Questionnaire-12-Scores und bei RDS mit Diarrhö gesehen. Der mittlere Unterschied bezüglich einzelner IBS-SSS-Komponenten fiel bei fast allen RDS-Subtypen für Amitriptylin günstiger aus, bei ähnlichen Nebenwirkungen.
Schlussfolgerung: Diese explorativen Analysen zeigen, dass Amitriptylin wahrscheinlich keine schädlichen Wirkungen bei bestimmten Reizdarmsyndrom-Subtypen hat. Zudem könnten diese Erkenntnisse zur Identifizierung von Patient*innen beitragen, bei denen Amitriptylin wirksamer sein könnte.

A.C. Ford, Leeds Institute of Medical Research at St. James's, University of Leeds, Leeds, Großbritannien, E-Mail: alexford@nhs.net

DOI: 10.1136/gutjnl-2024-334490

Lancet Gastroenterol Hepatol. 2025;10(6):520-536

Efficacy of dietary interventions in irritable bowel syndrome: A systematic review and network meta-analysis

Cuffe MS, Staudacher HM, Aziz I, Adame EC, Krieger-Grubel C, Madrid AM, Ohlsson B, Black CJ, Ford AC

Wirksamkeit diätetischer Interventionen bei Reizdarmsyndrom: eine systematische Übersichtsarbeit und Netzwerk-Metaanalyse

Hintergrund: Patient*innen mit Reizdarmsyndrom (RDS) sind häufig an diätetischen Interventionen zur Behandlung ihrer Beschwerden interessiert. Allerdings ist die relative Wirksamkeit verfügbarer Diäten zur Behandlung des RDS unklar. Das Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung der relativen Wirksamkeit verschiedener diätetischer Interventionen bei RDS.
Methoden: Für diese systematische Übersichtsarbeit und Netzwerk-Metaanalyse wurden MEDLINE, EMBASE, EMBASE Classic und das Cochrane Central Register of Controlled Trials ab Einführung der Datenbank bis zum 7. Februar 2025 durchsucht. Es sollten randomisierte kontrollierte Studien identifiziert werden, in denen eine aktive diätetische Intervention, die Änderungen beim Verzehr von mehr als einem Nahrungsmittel bei RDS erforderte, mit entweder einer Kontrollintervention (z. B. der gewohnten Ernährung, einer Scheindiät, einer FODMAP-reichen Ernährung (FODMAP = fermentierbare Oligosaccharide, Disaccharide, Monosaccharide und Polyole) oder aber einer alternativen sonstigen Ernährungsberatung oder einer anderen aktiven diätetischen Intervention, die Änderungen beim Verzehr von mehr als einem Nahrungsmittel bei RDS erforderte, verglichen wurde. Die Wirksamkeit wurde anhand dichotomer Bewertungen der Verbesserung globaler RDS-Symptome oder der Verbesserung einzelner RDS-Symptome, darunter Bauchschmerzen, abdominales Völle- oder Spannungsgefühl und Stuhlgewohnheiten, bewertet. Unter Verwendung eines Random-Effects-Modells wurden Daten gepoolt, wobei die Wirksamkeit jeder Intervention als gepoolte relative Risiken (RR) mit 95% Konfidenzintervallen (CIs) berichtet wurde. Interventionen wurden nach ihrem p-Score eingestuft, der das mittlere Ausmaß der Sicherheit beziffert, dass eine Intervention besser ist als eine andere – gemittelt über alle konkurrierenden Interventionen.
Erkenntnisse: Identifiziert wurden 28 geeignete randomisierte kontrollierte Studien (mit insgesamt 2338 Patient*innen) zu 11 verschiedenen diätetischen Interventionen im Vergleich zu 4 Kontrollinterventionen, von denen

6 (FODMAP-arme Ernährung, Ernährung gemäß der British Dietetic Association / dem National Institute for Health and Care Excellence [BDA/NICE], Lactose-reduzierte Ernährung, Stärke- und Saccharose-reduzierte Ernährung, eine personalisierte Ernährung und eine mediterrane Ernährung) in mehr als 1 Studie untersucht wurden. In Hinblick auf globale RDS-Symptome, die in 28 randomisierten kontrollierten Studien bewertet wurden, und unter alleiniger Berücksichtigung der diätetischen Interventionen, die in mehr als 1 Studie untersucht wurden, stand eine Stärke- und Saccharose-reduzierte Ernährung an 1. Stelle (RR der globalen RDS-Symptome, die sich nicht besserten: 0,41 [95% CI: 0,26–0,67]; p-Score: 0,84; 2 Studien), eine FODMAP-arme Ernährung an 4. Stelle (0,51 [0,37–0,70]; p-Score: 0,71; 24 Studien) und eine BDA/NICE-Ernährung an 10. Stelle (0,62 [0,43–0,90]; p-Score: 0,44; 8 Studien) im Vergleich zur gewohnten Ernährung. In Hinblick auf Bauchschmerzen, die in 26 Studien bewertet wurden, und unter alleiniger Berücksichtigung der diätetischen Interventionen, die in mehr als 1 randomisierten kontrollierten Studie untersucht wurden, stand eine Stärke- und Saccharose-reduzierte Ernährung an 2. Stelle (RR von Bauchschmerzen, die sich nicht besserten: 0,54 [95% CI: 0,33–0,90]; p-Score: 0,73; 2 Studien) und eine FODMAP-arme Ernährung an 5. Stelle (0,61 [0,42–0,89]; p-Score: 0,64; 23 Studien) im Vergleich zur gewohnten Ernährung. In Hinblick auf abdominales Völle- oder Spannungsgefühl, das in 26 Studien bewertet wurde, und unter alleiniger Berücksichtigung der diätetischen Interventionen, die in mehr als 1 randomisierten Studie untersucht wurden, war nur eine FODMAP-arme Ernährung (RR von abdominalem Völle- oder Spannungsgefühl, das sich nicht besserte: 0,55 [95% CI: 0,37–0,80]; p-Score: 0,64; 23 Studien) der gewohnten Ernährung überlegen und stand an 4. Stelle. In Hinblick auf Stuhlgewohnheiten, die in 23 randomisierten Studien bewertet wurden, war keine der diätetischen Interventionen einer Kontrollintervention überlegen, wobei eine FODMAP-arme Ernährung einer BDA/NICE-Ernährung überlegen war (RR von Stuhlgewohnheiten, die sich nicht besserten: 0,79 [95% CI: 0,63–0,99]). Für alle Vergleiche, die im Rahmen der Netzwerk-Metaanalyse durchgeführt wurden, wurde das Konfidenzniveau als gering bis sehr gering eingestuft, mit Ausnahme direkter Vergleiche zwischen einer FODMAP-armen bzw. einer Stärke- und Saccharose-reduzierten Ernährung und der gewohnten Ernährung, für die das Konfidenzniveau als moderat eingestuft wurde.

Interpretation: Was diätetische Interventionen beim Reizdarmsyndrom betrifft, so liegt die meiste Evidenz zu einer FODMAP-armen Ernährung vor. Jedoch zeichnen sich andere vielversprechende Therapien ab, die näher untersucht werden sollten.

A.C. Ford, Leeds Gastroenterology Institute, St. James's University Hospital, Leeds, Großbritannien, E-Mail: alexf12399@yahoo.com

DOI: 10.1016/s2468-1253(25)00054-8

Kolonkarzinom

Gastroenterology. 2025;168(4):714-724.e4

ERBB2 comprehensive profiling and prognostication in stage III colon cancer: Findings from PETACC8 and IDEA-France cohorts

Pilati C, Soulabaille A, Gallois C, Blons H, Cayre A, Sroussi M, Le Corre D, Mouillet-Richard S, Mulot C, Le Malicot K, De Reynies A, Bachet JB, Borg C, Di Fiore F, Guimbaud R, Bennouna J, André T, Taieb J, Penault-Llorca F, Laurent-Puig P

Umfassende ERBB2-Expressionsanalyse und dessen prognostische Signifikanz bei Kolonkarzinom im Stadium III: Ergebnisse aus den Kohorten PETACC8 und IDEA-France

Hintergrund und Ziele: Die Aktivierung des ERBB2-Signalwegs durch Amplifikation oder aktivierende Mutationen stellt ein neues Ziel für die Behandlung des Kolonkarzinoms dar. Molekulare Methoden wurden mit dem Goldstandard für die Beurteilung des ERBB2-Status verglichen, und der prognostische Wert von ERBB2-Amplifikation, -Mutationen und -Expression wurde anhand von Daten aus 2 Phase-III-Studien mit fast 3000 Patient*innen mit Kolonkarzinom im Stadium III bestimmt.
Methoden: In der PETACC8-Studie wurden an 1813 Proben immunhistochemische Analysen und Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung durchgeführt und an 1719 bzw. 1733 Proben DNA- bzw. RNA-Analysen. In der IDEA-France-Studie wurden die DNA- und RNA-Sequenzierungen an 1129 bzw. 1263 Proben durchgeführt. Die SCAN-B-Brustkrebs-Kohorte (n = 3409) diente als externe Referenz. Ein neuer molekularer Status der ERBB2-Amplifikation wurde anhand des ERBB2 Next Generation Sequencing Scores, der Expressionsanalyse mittels RNA-Sequenzierung und der Clusterbildung auf der Grundlage der Expression des ERBB2-Nachbargens definiert. Die Konkordanz der Diagnoseverfahren sowie die Assoziation zwischen der Zeit bis zum Wiederauftreten (time to recurrence, TTR) und dem ERBB2-Status wurden bewertet.
Ergebnisse: Die Prävalenz der Gruppe mit molekularer ERBB2-Amplifikation betrug 1,85% bei PETACC8 und 1,5% bei IDEA-France, mit einer Konkordanz von 0,81 (95% Konfidenzintervall [CI]: 0,70–0,92) mit dem Goldstandard der Immunhistochemie und der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierungsmethode bei PETACC8. Zwischen der TTR und der ERBB2-Expression wurde eine nichtlineare Korrelation beobachtet, wobei extreme Gruppen sowohl bei Dickdarm- als auch bei Brustkrebs eine ungünstigere Prognose (p < 0,0001) aufwiesen. Patient*innen mit molekularem ERBB2-Amplifikationsstatus oder ERBB2-Mutationen wiesen die schlechteste Prognose auf, gefolgt von Gruppen mit niedriger und mittlerer Expression (3-Jahres-TTR bei 67,0%, 71,2% bzw. 77,9%). In der multivariaten Analyse wies die Gruppe mit niedriger Expression eine signifikant kürzere TTR auf (Hazard-Ratio = 1,28; 95% CI: 1,07–1,52).

Schlussfolgerungen: Die Bestimmung des molekularen ERBB2-Status könnte eine kosteneffiziente Alternative bei Kolonkarzinom im Stadium III darstellen. ERBB2-Veränderungen und eine niedrige RNA-Expression re-

duzierten die Zeit bis zum Wiederauftreten signifikant, was die Komplexität der Rolle von ERBB2 verdeutlicht.

C. Pilati, Centre de Recherche des Cordeliers, Paris, Frankreich, E-Mail: camilla.pilati@inserm.fr

DOI: 10.1053/j.gastro.2024.10.046

Darmkrebsvorsorge/Endoskopie

Gut. 2025;74(5):740-751

Low-coverage whole genome sequencing of low-grade dysplasia strongly predicts advanced neoplasia risk in ulcerative colitis

Al Bakir I, Curtius K, Cresswell GD, Grant HE, Nasreddin N, Smith K, Nowinski S, Guo Q, Belnoue-Davis HL, Fisher J, Clarke T, Kimberley C, Mossner M, Dunne PD, Loughrey MB, Speight A, East JE, Wright NA, Rodriguez-Justo M, Jansen M, Moorghen M, Baker AM, Leedham SJ, Hart AL, Graham TA

Low-coverage-Gesamtgenomsequenzierung bei niedriggradiger Dysplasie ermöglicht gute Vorhersage des Risikos für fortgeschrittene Neoplasien bei Colitis ulcerosa

Hintergrund: Bei Patient*innen mit Colitis ulcerosa (CU), die eine niedriggradige Dysplasie (low-grade dysplasia, LGD) aufweisen, ist das Risiko der Entwicklung einer fortgeschrittenen Neoplasie (advanced neoplasia, AN; kolorektales Karzinom und/oder hochgradige Dysplasie) variabel und schwer vorherzusagen. Dies ist eine große Herausforderung für ein wirksames klinisches Management.
Zielsetzung: Ziel dieser Arbeit war die genaue AN-Risikostratifizierung bei CU-Patient*innen mit LGD. Die Hypothese lautete, dass das Risiko einer künftigen AN anhand des Musters und der Last der somatischen genomischen Kopienzahlveränderungen (copy number alterations, CNAs) in LGD-Läsionen prognostiziert werden kann.
Studiendesign: Eine retrospektive, multizentrische, validierte Fallkontrollstudie wurde mit n = 270 LGD-Proben von n = 122 Patient*innen mit CU durchgeführt. Die Patient*innen wurden als „Progressoren“ (n = 40) bezeichnet, wenn bei ihnen in den 5 Jahren nach der LGD-Diagnose eine AN diagnostiziert wurde, oder als „Nicht-Progressoren“ (n = 82), wenn sie während des Follow-ups frei von AN blieben. Bei Studienbeginn wurde DNA aus der LGD-Läsion extrahiert, eine Low-coverage-Gesamtgenomsequenzierung durchgeführt, und die Daten wurden zum Nachweis von CNAs verarbeitet. Anhand einer Überlebensanalyse wurden die CNAs als Prädiktoren für das künftige Risiko für AN bewertet.
Ergebnisse: Die CNA-Last war bei den Progressoren signifikant höher als bei den Nicht-Progressoren ($p = 2 \times 10^{-6}$ in der explorativen Kohorte) und war in der univariaten Analyse ein sehr signifikanter Prädiktor für das AN-Risiko (OR = 36; $p = 9 \times 10^{-7}$); damit war sie aussagekräftiger als bestehende klinische Risikofaktoren wie Läsionsgröße, -form und -fokalität. Eine optimale Risikovorhersage wurde mit einem multivariaten Modell erreicht, in dem die CNA-Last mit dem bekannten klinischen Risikofaktor der unvollständigen LGD-Resektion kombiniert war. Die genetische Heterogenität innerhalb einer LGD-Läsion beeinträchtigte die Risikovorhersage nicht.

Schlussfolgerung: Die Ermittlung der genomischen Kopienzahlveränderungen bei niedriggradigen Dysplasien ist ein genauer Prädiktor für das Risiko fortgeschrittener Neoplasien bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und kann das klinische Management unterstützen.

K. Curtius, Division of Biomedical Informatics, Department of Medicine, University of California San Diego, La Jolla, CA, USA, E-Mail: kcurtius@health.ucsd.edu

oder

S.J. Leedham, Wellcome Centre for Human Genetics, University of Oxford, Oxford, Großbritannien, E-Mail: simon.leedham@well.ox.ac.uk

oder

A.L. Hart, Inflammatory Bowel Disease Unit, St. Mark’s Hospital, Harrow, Großbritannien, E-Mail: ailsa.hart@nhs.net

oder

T.A. Graham, Centre for Evolution and Cancer, The Institute of Cancer Research, London, Großbritannien, E-Mail: trevor.graham@icr.ac.uk

DOI: 10.1136/gutjnl-2024-333353

Gut. 2025;74(5):752-760

Margin thermal ablation eliminates size as a risk factor for recurrence after piecemeal endoscopic mucosal resection of large non-pedunculated colorectal polyps

Gauci JL, Mandarino FV, Kerrison C, Whitfield AM, O’Sullivan T, Gupta S, Lam B, Perananthan V, Cronin O, Lee EY, Williams SJ, Burgess N, Bourke MJ

Thermische Randablation eliminiert den Risikofaktor Größe für ein Rezidiv nach endoskopischer stückweiser Mukosaresektion großer, nicht-gestielter kolorektaler Polypen

Hintergrund: Die Größe der Läsion ist ein unabhängiger Risikofaktor für ein Rezidiv nach endoskopischer Mukosaresektion großer (≥ 20 mm), nicht-gestielter kolorektaler Polypen. Eine thermische Randablation (margin thermal ablation, MTA) nach der Resektion verringert das Risiko eines Rezidivs. Ihre Auswirkung auf die selteneren größeren (≥ 40 mm) Läsionen ist nicht bekannt.
Zielsetzung: Analyse der Auswirkung der MTA auf ≥ 40 mm große Läsionen in einer großen, prospektiven Kohorte.
Studiendesign: Eine prospektive Kohorte von Patient*innen mit kolorektalen Polypen ≥ 20 mm, bei denen eine stückweise Mukosaresektion in einem Fachzentrum für Geweberesektion durchgeführt wurde, wurde in 3 Phasen unterteilt, nämlich Juli 2009 bis Juni 2012: „vor MTA“, Juli 2012 bis Juni 2017: „Einführung der MTA“ und Juli 2017 bis Juli 2023: „standardisierte MTA“. Ein Rezidiv war definiert als adenomatöses Gewebe, das

bei der ersten Überwachungskoloskopie endoskopisch und/oder histologisch nachgewiesen wurde. Der primäre Endpunkt war die Rezidivrate über die 3 Zeiträume in den 3 Größengruppen 20–39 mm, 40–59 mm und ≥ 60 mm.
Ergebnisse: Im Laufe der 14 Jahre bis Juli 2023 wurden bei 1872 Patient*innen mit sporadischen kolorektalen Polypen ≥ 20 mm endoskopische Mukosaresektionen durchgeführt (mediane Läsionsgröße 35 mm [IQR: 25–45 mm]). Davon unterzogen sich 1349 Patient*innen im Median nach 6 Monaten (IQR: 4–8 Monate) einer Überwachungskoloskopie. Die Gesamtrezidivraten in den Phasen „vor MTA", „Einführung der MTA" und „standardisierte MTA" betrugen 13,5% (42/310), 12,6% (72/560) bzw. 2,1% (10/479) (p ≤ 0,001). Bei Anwendung der MTA in der Phase „standardisierte MTA" war die Rezidivrate bei 20–39 mm (1,5% [3/205]), 40–59 mm (1,6% [3/190]) und ≥ 60 mm großen Polypen (1,4% [1/73]) gleich (p = 1,00).

Schlussfolgerung: Eine Nachbehandlung mit thermischer Randablation hebt den Einfluss der Größe auf die Inzidenz von Rezidiven nach stückweiser endoskopischer Mukosaresektion von kolorektalen Polypen ≥ 40 mm auf.

M.J. Bourke, Gastroenterology and Hepatology, Westmead Hospital, Westmead, NSW, Australien, E-Mail: michael@citywestgastro.com.au

DOI: 10.1136/gutjnl-2024-333563

Lancet. 2025;405(10484):1081-1092

Behavioural interventions to increase uptake of FIT colorectal screening in Scotland (TEMPO): A nationwide, 8-arm, factorial, randomised controlled trial

Robb KA, Young B, Murphy MK, Duklas P, McConnachie A, Hollands GJ, McCowan C, Macdonald S, O'Carroll RE, O'Connor RC, Steele RJC

Verhaltensinterventionen zur Steigerung der Inanspruchnahme der Darmkrebsvorsorge mit dem fäkalen immunchemischen Test in Schottland (TEMPO): eine landesweite, 8-armige, faktorielle, randomisierte, kontrollierte Studie

Hintergrund: Die Inanspruchnahme der Darmkrebsvorsorge ist unzureichend. In der TEMPO-Studie wurden die Auswirkungen zweier evidenzbasierter, theoriegestützter und gemeinsam konzipierter Verhaltensinterventionen auf die Inanspruchnahme des fäkalen immunchemischen Tests (FIT) bei der Darmkrebsvorsorge untersucht.
Methoden: TEMPO war eine 2 × 4-faktorielle, 8-armige, randomisierte, kontrollierte Studie, die in das landesweite Darmkrebsvorsorgeprogramm in Schottland (Scottish Bowel Screening Programme) eingebettet war. Alle 40.000 konsekutiven Erwachsenen (im Alter von 50–74 Jahren), die für die Darmkrebsvorsorge infrage kamen, wurden mittels Blockrandomisierung 1 von 8 Gruppen zugeteilt: (1) Standardeinladung; (2) empfohlene 1-wöchige FIT-Rücksendefrist; (3) 2-wöchige Frist; (4) 4-wöchige Frist; (5) problemlösendes Planungsinstrument (keine Frist); (6) Planungsinstrument plus 1-wöchige Frist; (7) Planungsinstrument plus 2-wöchige Frist; (8) Planungsinstrument plus 4-wöchige Frist. Der primäre Endpunkt war der Anteil der FITs, die ordnungsgemäß zurückgeschickt wurden, damit sie vom Screeninglabor auf Darmkrebs getestet und das positive oder negative Testergebnis innerhalb von 3 Monaten nach Versand des FITs den Absender*innen per Post mitgeteilt werden konnte.
Erkenntnisse: Vom 19. Juni bis zum 3. Juli 2022 wurden jeweils 5000 Teilnehmer*innen nach dem Zufallsprinzip einer Gruppe zugeteilt, wobei alle auch im Nachbeobachtungszeitraum zur Verfügung standen. 266 davon erfüllten die Ausschlusskriterien; 39.734 (19.909 [50,1%] Frauen und 19.825 [49,9%] Männer im Durchschnittsalter von 61,2 Jahren [Standardabweichung 7,3]) wurden in die Analyse einbezogen. Bei der Kontrollgruppe (ohne Frist und ohne Planungsinstrument) lag die Rücklaufquote des FIT innerhalb von 3 Monaten bei 66,0% (3275/4965). Die höchste Rücklaufquote wurde bei einer 2-wöchigen Frist ohne das Planungsinstrument festgestellt (3376/4964 [68,0%]; Differenz vs. Kontrollgruppe: 2,0% [95% Konfidenzintervall: 0,2–3,9]). Die niedrigste Rücklaufquote wurde mit Planungsinstrument ohne Fristsetzung festgestellt (3134/4958 [63,2%]; Differenz vs. Kontrollgruppe: -2,8% [-4,7 bis -0,8]). Die primäre Analyse, bei der von unabhängigen Effekten der beiden Interventionen ausgegangen wurde, deutete auf einen eindeutig positiven Effekt einer Frist hin (angepasste Odds-Ratio [aOR] = 1,13 [1,08–1,19]; p < 0,0001) und auf keinen Effekt bei Verwendung eines Planungsinstruments (aOR = 0,98 [0,94–1,02]; p = 0,34), obwohl dies durch eine Wechselwirkung zwischen den beiden Interventionen erschwert wurde ($p_{interaction}$ = 0,0041). Bei denjenigen, denen eine Frist gesetzt wurde, gab es keinen Nachweis dafür, dass ein Planungsinstrument irgendeine Auswirkung hatte (aOR = 1,02 [0,97–1,07]; p = 0,53), aber wenn keine Frist gesetzt wurde, schien das Planungsinstrument eine nachteilige Wirkung zu haben (aOR = 0,88 [0,81–0,96]; p = 0,0030). Ohne das Planungsinstrument gab es kaum Nachweise dafür, dass sich das Setzen einer Frist auf die Rücklaufquote nach 3 Monaten auswirkte. Sekundäranalysen ergaben jedoch, dass das Setzen von Fristen die Rücklaufquoten erhöhte (innerhalb von 1, 2 und 4 Wochen, insbesondere um den Zeitpunkt der Frist herum) und die Notwendigkeit eines Erinnerungsschreibens nach 6 Wochen verringerte. Allerdings ließ sich nicht nachweisen, dass das Planungsinstrument überhaupt positive Auswirkungen hatte, und auch nicht, dass Wechselwirkungen zwischen den Interventionen auftraten.

Interpretation: Im Einladungsschreiben zur Darmkrebsvorsorge mit dem fäkalen immunchemischen Test (FIT) erhöhte das Hinzufügen eines einzigen Satzes mit empfohlener Rücksendefrist die Wahrscheinlichkeit, dass der FIT rechtzeitig zurückgesendet wurde, und reduzierte die Notwendigkeit, Erinnerungsschreiben zu versenden. Es handelt sich dabei um eine äußerst kostengünstige Maßnahme, die in der Alltagspraxis leicht umgesetzt werden könnte. Ein Planungsinstrument hatte keinen positiven Einfluss auf die Rücklaufquote des FIT.

K.A. Robb, School of Health and Wellbeing, University of Glasgow, Glasgow, Großbritannien, E-Mail: katie.robb@glasgow.ac.uk

DOI: 10.1016/s0140-6736(24)02813-7

Lancet. 2025;405(10486):1231-1239

Effect of invitation to colonoscopy versus faecal immunochemical test screening on colorectal cancer mortality (COLONPREV): A pragmatic, randomised, controlled, non-inferiority trial

Castells A, Quintero E, Bujanda L, Castán-Cameo S, Cubiella J, Díaz-Tasende J, Lanas Á, Ono A, Serra-Burriel M, Frías-Arrocha E, Hernández C, Jover R, Andreu M, Carballo F, Morillas JD, Salas D, Almazán R, Alonso-Abreu I, Banales JM, Hernández V, Portillo I, Vanaclocha-Espí M, de la Vega M; COLONPREV study investigators

Einladung zur Darmkrebsvorsorge: Vergleich Koloskopie versus fäkaler immunchemischer Test und Auswirkung auf die Mortalität bei Darmkrebs (COLONPREV): eine pragmatische, randomisierte, kontrollierte Nichtunterlegenheitsstudie

Hintergrund: Die Koloskopie und der fäkale immunchemische Test sind anerkannte Strategien für die Darmkrebsvorsorge in der durchschnittlichen Risikopopulation (d. h. Menschen im Alter von ≥ 50 Jahren ohne persönliche oder familiäre Vorbelastung mit Darmkrebs). Ziel dieser Vergleichsstudie war es, zu ermitteln, ob die Einladung zur Darmkrebsvorsorge mit dem fäkalen immunchemischen Test einem Vorsorgeprogramm mit Koloskopie nicht unterlegen ist.
Methoden: COLONPREV war eine pragmatische, randomisierte, kontrollierte Nichtunterlegenheitsstudie, die in 15 Krankenhäusern der Tertiärversorgung in 8 Regionen Spaniens durchgeführt wurde. Infrage kommende Teilnehmer*innen waren vermutlich gesund und zwischen 50 und 69 Jahre alt. Sie hatten keine persönliche Vorgeschichte bezüglich Darmkrebs, Adenomen oder chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, keine familiäre Vorgeschichte mit erblichem oder familiärem Darmkrebs (d. h. 2 oder mehr Angehörige 1. Grades mit Darmkrebs oder 1 mit Krebsdiagnose im Alter < 60 Jahren), keine schweren Begleiterkrankungen oder eine frühere Kolektomie. Die Teilnehmer*innen wurden vor der Einladung zum Screening nach dem Zufallsprinzip (1:1) einer einmaligen Koloskopie oder einem zweijährlichen fäkalen immunchemischen Test zugewiesen. Der primäre Endpunkt war Tod durch Darmkrebs nach 10 Jahren, bewertet in der Intention-to-Screen-Population. Für den Nachweis der Nichtunterlegenheit war eine absolute Differenz von weniger als 0,16 Prozentpunkten erforderlich.
Erkenntnisse: Zwischen dem 1. Juni 2009 und dem 31. Dezember 2021 wurden 57.404 Personen nach dem Zufallsprinzip entweder einer Einladung zur Koloskopie (n = 28.708) oder zum fäkalen immunchemischen Test (n = 28.696) zugewiesen. Die Intention-to-Screen-Population bestand aus 26.332 Personen in der Koloskopie-Gruppe und 26.719 in der Gruppe mit dem fäkalen immunchemischen Test. In der Intention-to-Screen-Population nahmen 31,8% in der Koloskopiegruppe und 39,9% in der Gruppe mit dem fäkalen immunchemischen Test an irgendeiner Form der Vorsorge teil (Risikoverhältnis [RR] = 0,79 [95% Konfidenzintervall {CI}: 0,77–0,82]). Der fäkale immunchemische Test war der Koloskopie in Bezug auf das Darmkrebs-Mortalitätsrisiko nach 10 Jahren nicht unterlegen: Das Risiko betrug 0,22% (55 Todesfälle) in der Koloskopiegruppe und 0,24% (60 Todesfälle) in der Gruppe mit dem fäkalen immunchemischen Test (Risikodifferenz -0,02 [95% CI: -0,10–0,06]; RR = 0,92 [95% CI: 0,64–1,32]; $p_{Nichtunterlegenheit}$ = 0,0005).

Interpretation: Die Screeningteilnahme war bei Personen, die zum fäkalen immunchemischen Test eingeladen wurden, höher als bei Einladung zur Vorsorgekoloskopie. Auf der Grundlage der in dieser Studie beobachteten Teilnahme war ein Programm auf Basis eines fäkalen immunchemischen Tests einem auf Koloskopie basierenden Programm in Bezug auf die Darmkrebs-assoziierte Mortalität nicht unterlegen.

A. Castells, Department of Gastroenterology, Hospital Clínic of Barcelona, IDIBAPS, Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Hepáticas y Digestivas, University of Barcelona, Barcelona, Spanien, E-Mail: castells@clinic.cat

DOI: 10.1016/s0140-6736(25)00145-x

EXPERTENMEINUNG

PD Dr. Armin Küllmer

COLONPREV – FIT oder Koloskopie zur Karzinomprävention?

Staatlich organisierte Vorsorgeprogramme zum Kolonkarzinom sind einer anlassbezogenen Untersuchung überlegen. Nicht zuletzt hatte die NordICC-Studie (DOI: 10.1056/NEJMoa2208375) die Reduktion von Inzidenz und Mortalität des Kolonkarzinoms gezeigt, wenn die Vorsorge mittels Koloskopie erfolgt. Weltweit existieren neben der Vorsorgekoloskopie jedoch auch Konzepte, die auf das wiederholte Screening mittels eines fäkalen immunchemischen Tests (FIT) setzen.
Mit der COLONPREV-Studie liegt erstmals ein direkter Vergleich dieser 2 zentralen Strategien zur Früherkennung des kolorektalen Karzinoms vor: dem einmaligen Angebot einer Koloskopie gegenüber einem wiederholten Screening mittels FIT in der typischen Risikopopulation. Die Patientenanzahl von knapp 50.000 und die Nachbeobachtungszeit von 10 Jahren verdeutlichen die Dimension der Studie. Die Ergebnisse sind wegweisend für die Praxis und die gesundheitspolitische Diskussion: In dieser Studie erreicht das FIT-basierte Screeningprogramm nicht nur eine deutlich höhere Teilnahmequote, sondern ist auch in Bezug auf die Reduktion der kolorektalen Karzinommortalität nach 10 Jahren der Koloskopie nicht unterlegen. Sie legt nahe, dass ein niedrigschwelliges, wiederholtes FIT-Screening in der Bevölkerung vermutlich nicht nur praktikabler, sondern auch mindestens ebenso wirksam ist wie die Koloskopie. Eine Kosteneffektivitätsbetrachtung der Studienergebnisse, die kaum einen Kostennachteil der FIT-Strategie wird finden können, steht momentan noch aus. Andererseits war die Koloskopie effektiver, wenn auch (noch) nicht statistisch signifikant.
Es bleibt daher abzuwarten, wie die Ergebnisse der Studie in den unterschiedlichen Ländern interpretiert und umgesetzt werden. Vermutlich werden die Länder, die bislang auf die Koloskopie setzen, diese beibehalten,

und umgekehrt die FIT-Länder sich weiterhin auf den FIT verlassen. Für beide Strategien gibt es Argumente. In Ländern jedoch, die über die Einführung von Screening-programmen nachdenken, liefert COLONPREV damit eine wissenschaftlich fundierte Grundlage und spricht sich klar für den FIT als effektive, bevölkerungsorientierte Strategie aus.
NordICC und COLONPREV haben jedoch eine wichtige Aufgabe gemeinsam: Es bedarf weiterhin einer konstanten Motivation und Aufklärungsarbeit, um die immer noch unzureichende Wahrnehmung des Screenings zu verbessern. ■

Aliment Pharmacol Ther. 2025;61(9):1447-1457

Clinical trial: Effect of abdominal vibration combined with walking exercise programme on bowel preparation in older patients with constipation

Zhang YY, Vimala R, Chui PL, Hilmi IN

Klinische Studie: Wirkung eines Programms mit Kombination aus abdominaler Vibration und Gehen zur Darmvorbereitung bei älteren Patient*innen mit Obstipation

Hintergrund: Bei älteren Patient*innen mit Obstipation besteht ein erhöhtes Risiko für eine unzureichende Darmvorbereitung.
Ziel: Bewertung der Wirksamkeit eines Programms mit Kombination aus abdominaler Vibration und Gehen (abdominal vibration combined with walking exercise, AVCWE) im Vergleich zu Gehen (WE) und Standard-Darmvorbereitungsprogrammen bei älteren Patient*innen mit Obstipation.
Methoden: An dieser 3-armigen randomisierten kontrollierten Studie nahmen 271 ältere Patient*innen mit Obstipation teil, bei denen eine Koloskopie geplant war. Die Patient*innen, die der AVCWE-Gruppe zugewiesen worden waren, wurden aufgefordert, selbstständig mindestens 5500 Schritte zu gehen, und erhielten 2 Zyklen von abdominaler Vibration moderater Intensität. Die Patient*innen in der WE-Gruppe sollten mindestens 5500 Schritte selbständig gehen, während jene in der Kontrollgruppe nur die Standardbehandlung erhielten. Der primäre Endpunkt war die Rate der adäquaten Darmvorbereitung, definiert als ein Gesamtscore von ≥ 6 auf der Boston Bowel Preparation Scale.
Ergebnisse: Die Rate der adäquaten Darmvorbereitung war in der AVCWE-Gruppe signifikant höher (92,2%) als in der WE-Gruppe (78,9%) und der Kontrollgruppe (60,4%) (p < 0,001). Außerdem wies die AVCWE-Gruppe eine statistisch signifikant höhere Adenom-Detektionsrate (p = 0,003) und Patientenzufriedenheit (p < 0,001) auf und es kam dort seltener zu Blähungen (p = 0,016). Als Risikofaktoren für eine unzureichende Vorbereitung wurden mittels logistischer Regressionsanalyse die erstmalige Koloskopie (Odds-Ratio [OR] = 2,329), die Einnahme von Laxativen ≥ 3 x pro Woche (OR = 2,675) und die schlechte Einhaltung der Diätvorgaben (OR = 2,249) ermittelt.

Schlussfolgerung: Dies liefert empirische Belege dafür, dass ein Programm mit Kombination aus abdominaler Vibration und Gehen die Qualität der Darmvorbereitung bei älteren Patient*innen mit Obstipation verbessern kann.

R. Vimala, Department of Nursing Science, Faculty of Medicine, Universiti Malaya, Kuala Lumpur, Malaysia, E-Mail: vimala@um.edu.my

DOI: 10.1111/apt.70103 ■

Kurzdarmsyndrom

Gastroenterology. 2025;168(4):701-713.e6

Glepaglutide, a long-acting glucagon-like peptide-2 analogue, reduces parenteral support in patients with short bowel syndrome: A phase 3 randomized controlled trial

Jeppesen PB, Vanuytsel T, Subramanian S, Joly F, Wanten G, Lamprecht G, Kunecki M, Rahman F, Nielsen TSS, Berner-Hansen M, Pape UF, Mercer DF

Glepaglutid, ein lang wirksames Glucagon-like-Peptid-2-Analogon, senkt den Bedarf an (unterstützender) parenteraler Ernährung bei Patient*innen mit Kurzdarmsyndrom: eine randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie

Hintergrund und Ziele: Glepaglutid ist ein lang wirksames Glucagon-like-Peptid(GLP)-2-Analogon, das zur Verbesserung der Darmresorption bei Patient*innen mit Kurzdarmsyndrom (KDS) entwickelt wurde. Ziel dieser Studie war es, die Wirksamkeit und Sicherheit von Glepaglutid bei der Reduzierung des Bedarfs an unterstützender parenteraler Ernährung (PE) bei Patient*innen mit KDS und Darmversagen zu ermitteln.
Methoden: In einer internationalen, placebokontrollierten, randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign wurden Patient*innen mit KDS und Darmversagen, die an ≥ 3 Tagen/Woche eine PE benötigten, im Verhältnis 1:1:1 randomisiert einer Behandlung mit 24 Wochen Glepaglutid 10 mg zweimal wöchentlich oder einmal wöchentlich oder Placebo zugewiesen. Das Volumen der PE wurde entsprechend reduziert, wenn das mittlere Urinvolumen einer 48-stündigen Bilanzphase den Ausgangswert um > 10% überstieg.
Ergebnisse: Es wurden 106 Patient*innen randomisiert und behandelt. Bei zweimal wöchentlicher Verabreichung reduzierte Glepaglutid das wöchentliche PE-Volumen vom Ausgangswert bis Woche 24 im Vergleich zu Placebo signifikant (mittlere Veränderung: -5,13 vs. -2,85 l/Woche; p = 0,0039; primärer Endpunkt). Die Ergebnisse waren in den wichtigsten anatomischen Untergruppen ähnlich. Zweimal wöchentlich verabreichtes Glepaglutid war Placebo auch bei den wichtigsten sekundären Endpunkten überlegen, nämlich beim Anteil der Patient*innen, die ein klinisches Ansprechen erreichten – definiert als eine Verringerung des PE-Volumens um ≥ 20% vom Ausgangswert bis zu den Wochen 20 und 24 (65,7% vs. 38,9%; p = 0,0243) – und bei den Patient*innen, die eine Verringerung der Tage mit PE um ≥ 1 Tag/Woche vom Ausgangswert bis zur Woche 24 erreichten (51,4% vs. 19,4%; p = 0,0043). Eine vollständige Entwöhnung von der PE („enterale Autonomie“) wurde bei 5 Patient*innen (14%) erreicht, die zweimal wöchentlich Glepaglutid erhielten, gegenüber 0 Patient*innen unter Placebo. Statistisch signi-

fikante Unterschiede zwischen Glepaglutid einmal wöchentlich und Placebo für den primären Endpunkt oder die wichtigsten sekundären Endpunkte waren nicht festzustellen. Es wurde ein signifikanter Nutzen von Glepaglutid bei den patientenberichteten Ergebnissen (Patient Global Impression of Change) festgestellt. Glepaglutid erwies sich als sicher und gut verträglich.

Schlussfolgerungen: Die Behandlung mit Glepaglutid bei Patient*innen mit Kurzdarmsyndrom und Darminsuffizienz führte zu einer klinisch relevanten Verringerung des Bedarfs an parenteraler Ernährung und war gut verträglich.

P.B. Jeppesen, Department of Intestinal Failure and Liver Diseases, Rigshospitalet, Kopenhagen, Dänemark, E-Mail: palle.bekker.jeppesen@regionh.dk

DOI: 10.1053/j.gastro.2024.11.023

Gastrointestinale Infektionen, Divertikelkrankheit, sonstige Entzündung

Am J Gastroenterol. 2025;120(5):1036-1044

Visual endoscopic retrograde appendicitis therapy versus antibiotic therapy for treatment of uncomplicated acute appendicitis

Zhan K, Bai Y, Liu T, Su X, Yang Q, Liu Y, Zhou X, Zhang Y, Tang J, Jiang Z, Yang X, Liu W

Visuelle endoskopische retrograde Appendizitistherapie versus Antibiotikatherapie zur Behandlung einer unkomplizierten akuten Appendizitis

Einführung: Bei der visuellen endoskopischen retrograden Appendizitistherapie (V-ERAT) wird ein Einweg-Videoskop verwendet, das während des Eingriffs zur Behandlung einer unkomplizierten akuten Appendizitis (AA) eine Echtzeit-Darstellung des Blinddarmlumens ermöglicht. Ziel dieser Studie ist es, V-ERAT bei der Behandlung von unkomplizierter AA mit einer Antibiotikatherapie zu vergleichen.
Methoden: Diese multizentrische, retrospektive Kohortenstudie wurde von August 2021 bis Juli 2023 in 9 Krankenhäusern in China durchgeführt. Es wurde ein Propensity-Score-Matching durchgeführt, um Selektionsverzerrungen zu minimieren. Insgesamt wurden 692 Patient*innen mit unkomplizierter AA eingeschlossen, von denen sich 188 einer V-ERAT unterzogen und 504 eine Antibiotikatherapie erhielten. Der primäre Endpunkt war die Behandlungserfolgsquote. Sekundäre Endpunkte waren unter anderem die Rate der rezidivierenden Appendizitis, die Appendektomierate während des ersten Krankenhausaufenthalts, die Dauer des ersten Krankenhausaufenthalts, die Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs und die unerwünschten Ereignisse insgesamt.
Ergebnisse: Die Behandlungserfolgsquoten der V-ERAT- und der Antibiotikagruppe unterschieden sich nicht (93,6%; 95% Konfidenzintervall [CI]: 89,1–96,7% vs. 90,5%; 95% CI: 87,6–92,9%; p = 0,225). Allerdings zeigte sich unter V-ERAT während der Nachbeobachtung ein signifikant geringeres Risiko eines Appendizitis-Rezidivs im Vergleich zur Antibiotikatherapie (Log-Rang p < 0,001), mit einer Hazard-Ratio von 0,14 (95% CI: 0,07–0,29; p < 0,001). V-ERAT war mit einer geringeren Appendektomierate während des ersten Krankenhausaufenthalts (4,3%; 95% CI: 1,9–8,2% vs. 9,5%; 95% CI: 7,1–12,4%; p = 0,027), einer kürzeren Dauer des ersten Krankenhausaufenthalts (3 [Interquartilenabstand {IQR}: 3–4] vs. 4 [IQR: 4–6] Tage; p < 0,001) und einer längeren Zeit bis zum Rezidiv (269 [IQR: 210–318] vs. 70 [IQR: 21–103] Tage; p < 0,001) verbunden. Die Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse unterschieden sich nicht zwischen den 2 Gruppen (Log-Rang p = 0,064).

Diskussion: Die visuelle endoskopische retrograde Appendizitistherapie scheint eine sichere und wirksame Behandlungsalternative zur Antibiotikatherapie bei unkomplizierter akuter Appendizitis zu sein und das Risiko eines Appendizitis-Rezidivs signifikant zu verringern.

W. Liu, Department of Gastroenterology and Hepatology, Sichuan Provincial People's Hospital, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu, Sichuan, China, E-Mail: audiliu12@163.com

oder

X. Yang oder Z. Jiang, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, China,
E-Mail: yxin100@hospital.cqmu.edu.cn oder
E-mail: jiangz1753@163.com

DOI: 10.14309/ajg.0000000000003118

Untere gastrointestinale Blutung

Am J Gastroenterol. 2025;120(3):623-631

Timing of direct oral anticoagulants resumption following colorectal endoscopic submucosal dissection: A nationwide study in Japan

Ichita C, Goto T, Fushimi K, Shimizu S

Zeitpunkt der Wiederaufnahme direkter oraler Antikoagulanzien nach kolorektaler endoskopischer Submukosa-Dissektion: eine landesweite Studie in Japan

Einführung: Mit der zunehmenden Anwendung direkter oraler Antikoagulanzien (DOAK) ist das Management dieser Substanzen bei der endoskopischen Submukosa-Dissektion (ESD) von entscheidender Bedeutung. Da eine große Fallzahl erforderlich ist, fehlen Studien, die den Zeitpunkt der Wiederaufnahme der Behandlung untersuchen, wodurch sich unterschiedliche Empfehlungen in den internationalen Leitlinien ergeben. Das Ziel dieser Arbeit war, anhand einer landesweiten Datenbank in Japan eine vergleichende Studie über den Zeitpunkt der Wiederaufnahme von DOAK nach kolorektaler ESD durchzuführen.
Methoden: Es wurde eine retrospektive Kohortenstudie über kolorektale ESD unter Verwendung von Daten der Diagnosis Procedure Combination Database von 2012 bis 2023 durchgeführt. Patient*innen, die andere Anti-

koagulanzien als DOAK anwendeten, wurden ausgeschlossen, und nur diejenigen, die innerhalb von 3 Tagen wieder DOAK einnahmen, wurden eingeschlossen. Die geeigneten Patient*innen wurden in eine Gruppe mit früher Wiederaufnahme (am Tag nach ESD) oder verzögerter Wiederaufnahme (2–3 Tage nach ESD) aufgeteilt. Anhand einer inversen Wahrscheinlichkeitsgewichtung der Behandlung wurden die Nachblutungen und thromboembolischen Ereignisse innerhalb von 30 Tagen beurteilt. Nachblutungen waren definiert als Blutungen, die eine endoskopische Blutstillung oder Bluttransfusion nach der ESD erforderten.
Ergebnisse: Von 176.139 kolorektalen ESD wurden 3550 bei DOAK-Anwender*innen durchgeführt, wovon 2698 (76%) der Gruppe mit früher und 852 (24%) der Gruppe mit verzögerter Wiederaufnahme zugeordnet wurden. Nach Ausgleich mittels inverser Wahrscheinlichkeitsgewichtung der Behandlung war in der Gruppe mit früher Wiederaufnahme der Behandlung die Zahl der Nachblutungen im Vergleich zur Gruppe mit verzögerter Wiederaufnahme der Behandlung nicht signifikant erhöht (Odds-Ratio [OR] = 1,05; 95% Konfidenzintervall [CI]: 0,78–1,42; p = 0,73). Allerdings war das Risiko thromboembolischer Ereignisse in dieser Gruppe signifikant geringer (OR = 0,45; 95% CI: 0,25–0,82; p < 0,01).

Diskussion: Die Wiederaufnahme von direkten oralen Antikoagulanzien am Tag nach der kolorektalen endoskopischen Submukosa-Dissektion war mit einer Verringerung der thromboembolischen Ereignisse verbunden, ohne dass das Nachblutungsrisiko signifikant anstieg.

C. Ichita, Gastroenterology Medicine Center, Shonan Kamakura General Hospital, Kamakura, Kanagawa, Japan, E-Mail: ichikamasa@yahoo.co.jp

DOI: 10.14309/ajg.0000000000003050

Mucosal Immunology Days

Interview mit Prof. Britta Siegmund, Berlin

Montreal-Klassifikation für chronisch entzündliche Darmerkrankungen auf dem Prüfstand

von Dr. Corinna Kolac

Gemeinsam mit ihren britischen Kolleg*innen Prof. Ailsa Hart (London), Dr. James Lee (London) und Dr. Oliver Brain (Oxford) hatte die Berliner Gastroenterologin Prof. Britta Siegmund vom 10.–12. Juli 2025 in Oxford ein Grundlagen-Symposium zur Immunologie der Mucosa bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) zusammengestellt. Dabei wurden zahlreiche neue Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung zu CED vorgestellt, die sich über kurz oder lang auch für die Klinik als relevant erweisen können. So diskutierten die Fachleute unter anderem, welche Konsequenzen aktuelle Forschungsergebnisse für das bestehende Klassifikationssystem der CED haben werden. Am Rande des Symposiums konnten wir dazu ein Interview mit Frau Prof. Siegmund führen.

Redaktion: Die Montreal-Klassifikation für CED stammt aus dem Jahr 2006.[1] Sie berücksichtigt für Morbus Crohn beispielsweise das Alter bei der Diagnosestellung, die Lokalisation und das Verhalten der entzündlichen Erkrankung. Die Klassifizierung soll nun überarbeitet werden. Welche Faktoren könnten zukünftig in der Klassifizierung eine Rolle spielen?

Prof. Britta Siegmund: Leider kann ich dazu noch nicht ins Detail gehen. Aber es zeichnet sich ab, dass die Lokalisation eine wichtige Rolle spielt und wir diese besser definieren müssen. Dies wissen wir aus der Onkologie und aus immunologischen Daten. Erst wenn wir die Lokalisation besser definiert haben, können wir verstehen, welche Relevanz sie hat, und darauf aufbauen. Außerdem werden wir die neue TOpClass-Klassifikation für die perianale Erkrankung mit einfließen lassen. Die neue Klassifikation für die klinische Praxis wird voraussichtlich nicht sehr detailliert sein. Sie muss Relevanz haben und darf nicht zu kompliziert sein. Die Montreal-Klassifikation wird also im Grundsatz nicht falsch werden. Sie wird etwas granularer. Wir achten darauf, dass die Veränderungen praktikabel sind. Sonst wird die Klassifikation kein Erfolg, sondern schlichtweg nicht angewendet werden. Gleichzeitig überlegen wir, eine weitere Klassifikation für die Forschung zu etablieren, die ein wenig über die klinische Klassifikation hinausgeht. Ziel ist es, detailliertere Daten sammeln zu können.

Redaktion: Es wurde viel über Grundlagen- und molekulargenetische Forschung gesprochen. In welchen Bereichen erhoffen Sie sich in der nächsten Zeit die größten Durchbrüche?

Prof. Britta Siegmund: Das ist wirklich schwer zu sagen. Der Hauptfehler, den wir im Moment machen, ist zu sagen, dass Morbus Crohn und Colitis ulcerosa unterschiedliche Erkrankungen sind. Die meisten von uns Forschenden glauben vielmehr, dass es sich dabei um viele verschiedene Subtypen einer Erkrankung handelt. Die Frage ist: Wo ist der Ursprung? Aus der Genetik wissen wir, dass es ein Immunzell-Kompartiment-Fehler sein kann. Aber gleichermaßen kann die Erkrankung aus einem Epitheldefekt heraus entstehen. Genauso könnte auch ein Fehler oder eine Dysfunktion im Nervensystem des Darms als Auslöser gelten – oder eben eine Dysfunktion des Lymphabflusses dafür verantwortlich sein. Wir müssen diese vielen Informationen, die wir haben, zusammenbringen. Dann werden wir sehen, ob einzelne Defekte die Subtypen besser erklären oder nicht.

Redaktion: Wie kompliziert ist es, die vielen Daten und Informationen zusammenzubringen? Welche Lösungen existieren bereits?

Prof. Britta Siegmund: Verglichen mit der Zeit vor etwa zehn Jahren ist die Datenlage deutlich besser geworden. Es kommt hinzu, dass die großen Datensätze nun alle öffentlich zugänglich sind. Es wird also zunehmend weniger kompliziert, an die Daten heranzukommen. Allerdings ist ein Problem großer Datensätze, dass die detaillierten klinischen Daten häufig nicht sehr gut sind. Daran müssen wir noch arbeiten. Ich meine, wir sind aktuell am Anfang einer neuen Idee: Wir versuchen momentan, möglichst tief und gut charakterisierte Kohorten zu bekommen, um dann ganz verschiedene Aspekte zusammenzubringen und daraus neue Mechanismen abzuleiten.

Redaktion: Es wird viel über Modelle diskutiert. Wie praxisrelevant sind Organoide derzeit schon? Können Patient*innen mit schweren Verläufen bald damit rechnen, über solche Modelle eine individuelle Therapie zu erhalten?

Prof. Britta Siegmund: Organoide sind ein fantastisches Werkzeug, um bestimmte Aspekte der Erkrankung zu untersuchen. Allerdings sind in einer Darmwand ganz viele verschiedene Zelltypen enthalten. Organoide sind aber reine Epithelzellen. Das ganze „Drumherum“ fehlt. Wenn der Defekt im Epithel liegt, können Organoide eine Lösung sein. Dann kann mit den Modellen viel herausgefunden werden. Sobald aber die übrigen Zellen eine Rolle spielen, wird es schon sehr viel schwieriger. Also ist es ein gutes Modellsystem mit Limitationen.

Redaktion: Wären komplexere Organoide in Zukunft denkbar?

Prof. Britta Siegmund: Ja, schon. Daran wird auch gearbeitet. Es werden Assembloide erforscht, die mehr als nur reine Epithelzellen dreidimensional darstellen. Es ist allerdings gar nicht so einfach, eine Darmwand zu imitieren.

Redaktion: Es wird diskutiert, ob es Biomarker geben könnte, die eine CED ankündigen, lange bevor sie klinisch manifest wird. Deutet sich hier eine Screening-Option an?

Prof. Britta Siegmund: Das ist richtig. Die Idee geht auf Analysen des Blutes von US-amerikanischen Veteranen zurück. Der Vorteil dieser Gruppe ist, dass alle Veteranen regelmäßig Blut abgeben und eine Gesundheitsvorsorge erhalten. Es existieren also sehr große Datenbanken. Deshalb ist es relativ einfach, diejenigen Personen herauszufiltern, die später einmal eine CED entwickelt haben, und in die Blutwerte von den Jahren davor zu schauen. Es wurde festgestellt, dass es ein bestimmtes Marker-Set im Blut gibt, das eine höhere Wahrscheinlichkeit für CED darstellt. Es ist noch eine spannende Frage, wie relevant die Marker wirklich sind. Im Moment ist noch nicht entschieden, wie wir damit umgehen werden. Es gibt erste Bestrebungen, Menschen mit erhöhten CED-Risiken zu identifizieren. Ziel ist es, diejenigen mit einem sehr hohen Risiko zu therapieren, ohne dass die Erkrankung klinisch sichtbar ist. Die Hoffnung besteht, dass die Darmentzündungen verhindert werden können. Das sind spannende Ansätze, aber es ist absolut experimentell.

Redaktion: Im Rahmen des Symposiums wurde der monogenen CED ein großer Platz eingeräumt. Wie ist hier der Stand der Forschung?

Prof. Britta Siegmund: Ich denke, es gibt zwei verschiedene Formen monogener CED. Sehr häufig kommt sie bei Kindern und Jugendlichen vor. Wenn sie vor dem Ende des ersten Lebensjahres auftritt, handelt es sich mit einer ganz hohen Wahrscheinlichkeit um eine monogenetische Erkrankung. Bei einer CED vor dem zehnten Lebensjahr ist eine monogene CED immer noch relativ wahrscheinlich. Je älter die Betroffenen dann sind, desto unwahrscheinlicher wird es. Die Pädiater*innen sind deshalb bei diesem Thema sehr viel besser als wir Erwachsenenmediziner*innen. Daneben gibt es aber eine zweite Form. Es geht um Erwachsene, die einen besonderen Phänotyp haben, eine besonders schwere Erkrankung. Bei diesen Personen muss überlegt werden, ob sich dahinter nicht auch eine genetische Komponente verbirgt. In solchen Fällen macht das Sequenzieren Sinn.

Redaktion: Welche Bedeutung messen Sie der Ernährung bei der Entstehung von CED bei?

Prof. Britta Siegmund: Die Ernährung ist schon ein wichtiges Thema, nicht nur bei der Entstehung, sondern auch zur Therapie der CED. Es konnte gezeigt werden, dass eine Emulgatoren-freie Diät den milden bis moderaten Morbus Crohn ganz gut kontrollieren kann. Bezüglich der Entstehung wissen wir, dass – mit Blick auf Länder wie Indien – es eine starke Zunahme der CED aufgrund der zunehmend „westlichen Ernährung“ gibt. Die Ernährung ist aber wahrscheinlich nicht nur für chronisch entzündliche Darmerkrankungen relevant, sondern vermutlich auch für andere Erkrankungen. Deswegen sollte es aus meiner Sicht gesellschaftlich mehr Bestrebungen geben, möglichst wenig prozessierte Nahrung aufzunehmen, sondern mehr auf frisch zubereitete, unprozessierte Nahrung mit möglichst wenigen Emulgatoren zu achten. Wahrscheinlich ist das eher eine politische Aufgabe.

Redaktion: Das 241. Symposium zum Thema „Mucosal Immunology Days“ beschäftigte sich mehr mit Grundlagenforschung und weniger mit der klinischen Praxis. Was war der Anlass?

Prof. Britta Siegmund: Ein Symposium über Grundlagenforschung gab es vor einigen Jahren für die Lebererkrankungen. Das war sehr spannend und informativ und es wurde überlegt, ein solches Symposium auch einmal für CED bzw. die mukosale Immunologie aufzulegen. Der Auftakt war vor zwei Jahren in Potsdam. Es war ein wertvoller Austausch. Deshalb haben wir beschlossen, der Grundlagenforschung immer wieder Platz einzuräumen. Ich gehe davon aus, dass Oxford nicht das letzte Symposium dieser Art gewesen ist.

Redaktion: Was ist Ihr persönliches Highlight dieses Symposiums?

Prof. Britta Siegmund: Mein persönliches Highlight waren die vielen angeregten Diskussionen. Ich empfinde dies als eine wahnsinnige Bereicherung. Alle hier hatten verschiedene Konzepte. Nur wenn wir uns austauschen und gemeinsam abwägen, kommen wir voran. Zu wissen, wo die wirklichen Lücken sind und was wir eilig angehen müssen, ist unsagbar wertvoll. Wir können es nur gemeinsam vorantreiben. Ich schätze die Offenheit im Kreis der Forschenden und den Austausch mit den klinisch Tätigen. Umso mehr freue ich mich schon auf das nächste Symposium, welches 2027 in Göteborg stattfinden wird.

Literatur

[1] Satsangi J, et al. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. Gut. 2006;55(6):749–753. doi: 10.1136/gut.2005.082909

PANKREAS

Akute und chronische Pankreatitis

N Engl J Med. 2025;392(12):1168-1177

Inebilizumab for treatment of IgG4-related disease

Stone JH, Khosroshahi A, Zhang W, Della Torre E, Okazaki K, Tanaka Y, Löhr JM, Schleinitz N, Dong L, Umehara H, Lanzillotta M, Wallace ZS, Ebbo M, Webster GJ, Martinez Valle F, Nayar MK, Perugino CA, Rebours V, Dong X, Wu Y, Li Q, Rampal N, Cimbora D, Culver EL; MITIGATE Trial Investigators

Inebilizumab zur Behandlung von IgG4-assoziierten Erkrankungen

Hintergrund: IgG4-assoziierte Erkrankungen sind schubförmige, fibroinflammatorische, immunvermittelte Multiorganerkrankungen, für die es keine zugelassene Therapie gibt. Inebilizumab ist gegen $CD19^+$-B-Zellen gerichtet und depletiert diese, und es könnte bei der Behandlung von Patient*innen mit IgG4-assoziierten Erkrankungen wirksam sein.
Methoden: In dieser multizentrischen, doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studie wurden Erwachsene mit aktiven IgG4-assoziierten Erkrankungen randomisiert im Verhältnis 1:1 der Behandlung mit Inebilizumab (300 mg als intravenöse Infusionen an Tag 1 und 15 und in Woche 26) oder Placebo für einen 52-wöchigen Behandlungszeitraum zugewiesen. Bei den Teilnehmenden in beiden Gruppen wurden Glukokortikoide identisch ausgeschlichen. Glukokortikoide waren zur Behandlung eines Aufflammens der Erkrankung erlaubt, eine Basistherapie mit Immunsuppressiva hingegen war nicht zulässig. Primärer Endpunkt war das erste behandelte, bestätigte Aufflammen der Erkrankung im Behandlungszeitraum, das in einer Ereigniszeitanalyse bewertet wurde. Die wichtigsten sekundären Endpunkte waren die annualisierte Rate des Aufflammens der Erkrankung sowie die behandlungs- und Glukokortikoid-freie Vollremission.
Ergebnisse: Insgesamt 135 Teilnehmende mit IgG4-assoziierten Erkrankungen wurden randomisiert: 68 Teilnehmende wurden der Inebilizumab-Gruppe und 67 der Placebo-Gruppe zugewiesen. Die Behandlung mit Inebilizumab reduzierte das Risiko für ein Aufflammen; bei 7 Teilnehmenden (10%) in der Inebilizumab-Gruppe kam es zu mindestens 1 Aufflammen im Vergleich zu 40 Teilnehmenden (60%) in der Placebo-Gruppe (Hazard-Ratio [HR] = 0,13; 95% Konfidenzintervall [CI]: 0,06–0,28; p < 0,001). Die annualisierte Rate des Aufflammens war unter Inebilizumab niedriger als unter Placebo (Ratenverhältnis = 0,14; 95% CI: 0,06–0,31; p < 0,001). In der Inebilizumab-Gruppe hatten mehr Teilnehmende als in der Placebo-Gruppe eine behandlungsfreie Vollremission ohne ein Aufflammen (Odds-Ratio [OR] = 4,68; 95% CI: 2,21–9,91; p < 0,001) und eine Glukokortikoid-freie Vollremission ohne ein Aufflammen (OR = 4,96; 95% CI: 2,34–10,52; p < 0,001). Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten im Behandlungszeitraum bei 12 Teilnehmenden (18%) unter Inebilizumab und 6 Teilnehmenden (9%) unter Placebo auf.

Schlussfolgerungen: Inebilizumab reduzierte das Risiko für ein Aufflammen von IgG4-assoziierten Erkrankungen und erhöhte die Wahrscheinlichkeit einer Vollremission ohne ein Aufflammen nach 1 Jahr. Dies bestätigt die Bedeutung der gegen CD19 gerichteten B-Zell-Depletion als potenzielle Behandlung bei IgG4-assoziierten Erkrankungen.

J.H. Stone, Division of Rheumatology, Allergy, and Immunology, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA, E-Mail: jhstone@mgh.harvard.edu

DOI: 10.1056/nejmoa2409712

Gastrointest Endosc. 2025;101(6):1174-1184.e9

Necrosectomy and its timing in relation to clinical outcomes of EUS-guided treatment of walled-off pancreatic necrosis: A multicenter study

Tsujimae M, Saito T, Sakai A, Takenaka M, Omoto S, Hamada T, Ota S, Shiomi H, Takahashi S, Fujisawa T, Suda K, Matsubara S, Uemura S, Iwashita T, Yoshida K, Maruta A, Okuno M, Iwata K, Hayashi N, Mukai T, Yasuda I, Isayama H, Nakai Y, Masuda A; WONDERFUL study group in Japan

Nekrosektomie und deren Zeitpunkt in Bezug auf klinische Outcomes der EUS-gestützten Behandlung von Walled-off-Nekrosen: eine multizentrische Studie

Hintergrund und Ziele: Die EUS-gestützte transmurale Drainage mit endoskopischer Nekrosektomie (EN) im Bedarfsfall wird zunehmend zur Behandlung von Walled-off-Nekrosen (WON) angewendet. Bisher ist noch nicht vollständig geklärt, wie die EN und deren Zeitpunkt im Vergleich zu einem Drainage-basierten Ansatz mit den Behandlungsergebnissen korrelieren.
Methoden: In einer multizentrischen Kohorte aus 423 Patient*innen mit pankreatischer Flüssigkeitsansammlung, darunter 227 Patient*innen mit WON, wurden 153 Patient*innen identifiziert, die die Step-up-Behandlung nach initialer EUS-gestützter Drainage der symptomatischen WON erhielten; dies umfasste 102 Patient*innen mit EN und 51 Patient*innen ohne EN (Drainage). Mithilfe des multivariaten proportionalen Hazards-Regressionsmodells für konkurrierende Risiken, adjustiert für potenzielle Confounder, wurden die Subdistributions-Hazard-Ratios (SHRs) für den klinischen Behandlungserfolg (WON-Rückbildung) unter Berücksichtigung der Anwendung der EN und ihres Zeitpunkts berechnet.
Ergebnisse: Im Vergleich zur alleinigen Drainage war die EN-basierte Behandlung mit einer kürzeren Zeit bis zum klinischen Erfolg assoziiert, bei einer multivariaten SHR von 1,66 (95% Konfidenzintervall: 1,12–2,46). Trotz eines höheren Risikos für verfahrensassoziierte Blutungen in der EN-Gruppe gab es keine Unterschiede in Bezug auf die Häufigkeit schwerer unerwünschter Ereignisse (7,8% vs. 5,9% in der EN- bzw. in der Nicht-

EN-Gruppe) oder in Bezug auf die Mortalität (6,9% vs. 9,8%). Bei den mit EN behandelten Patient*innen war der Zeitpunkt der EN nicht statistisch signifikant mit der Zeit bis zum klinischen Erfolg assoziiert (p_{Trend} = 0,34).

Schlussfolgerungen: Bei Patient*innen, die eine EUS-gestützte Behandlung von symptomatischen Walled-off-Nekrosen erhielten, war die Anwendung der endoskopischen Nekrosektomie (EN) zusätzlich zu Drainageverfahren mit einer früheren Rückbildung der Erkrankung assoziiert. Weitere Studien sind wünschenswert, um den optimalen Zeitpunkt für den Beginn einer EN unter Berücksichtigung eines ausgewogenen Nutzen-Risiko-Verhältnisses und der Kosteneffektivität zu bestimmen.

Y. Nakai, Department of Internal Medicine, Institute of Gastroenterology, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan, E-Mail: ynakai-tky@umin.ac.jp

oder

A. Masuda, Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Kobe University Graduate School of Medicine, Kobe, Japan, E-Mail: atmasuda@med.kobe-u.ac.jp

DOI: 10.1016/j.gie.2024.11.039 ■

Pankreastumoren

Gut. 2025;74(6):971-982

Risk factors for pancreatic cancer in individuals with intraductal papillary mucinous neoplasms and no high-risk stigmata during up to 5 years of surveillance: A prospective longitudinal cohort study

Hamada T, Oyama H, Nevo D, Tange S, Takaoka S, Kawaguchi Y, Ishigaki K, Noguchi K, Saito T, Sato T, Suzuki T, Takahara N, Tanaka M, Hasegawa K, Ushiku T, Nakai Y, Petrov MS, Fujishiro M; TOP-CREATE Study Group

Risikofaktoren für Pankreaskarzinome bei Patient*innen mit intraduktalen papillär-muzinösen Neoplasien ohne Hochrisiko-Stigmata während einer bis zu 5-jährigen Überwachung: eine prospektive longitudinale Kohortenstudie

Hintergrund: Die Größe einer Zyste, ihre Wachstumsrate und der Durchmesser des Pankreashauptgangs (main pancreatic duct, MPD) sind allesamt mit der Prävalenz von Pankreaskarzinomen bei intraduktalen papillär-muzinösen Neoplasien (IPMN) verbunden.
Zielsetzung: Untersuchung der obigen Faktoren in Zusammenhang mit dem künftigen Risiko für inzidente Pankreaskarzinome bei IPMN, die mit keinen Hochrisiko-Stigmata behaftet sind.
Studiendesign: In einer prospektiven longitudinalen Kohorte wurden 2549 Patient*innen mit IPMN ausgewertet. Eine multivariate ursachenspezifische Cox-Regressionsanalyse (proportionales Hazard-Modell) wurde erstellt, um Hazard-Ratios (HRs) für inzidente Pankreaskarzinome zu schätzen.

Ergebnisse: Die Größe der IPMN zu Studienbeginn und ihre jährliche Wachstumsrate über einen Nachbeobachtungszeitraum von 2 Jahren waren mit inzidenten Pankreaskarzinomen assoziiert (p_{Trend} < 0,001). Die multivariate ursachenspezifische HR für die Zunahme der IPMN-Größe um jeweils 10 mm betrug 1,28 (95% Konfidenzintervall [CI]: 1,10–1,50). Die jährlichen Wachstumsraten von 1,5–2,4 mm/Jahr bzw. ≥ 2,5 mm/Jahr über einen Zeitraum von 2 Jahren waren mit multivariaten ursachenspezifischen HRs von 1,91 (95% CI: 0,78–4,67) bzw. 4,52 (95% CI: 2,28–8,98) im Vergleich zu < 1,5 mm/Jahr verbunden. Weder die Größe der IPMN nach 5 Jahren noch ihre höchste Wachstumsrate im Verlauf von 5 Jahren stand mit inzidenten Pankreaskarzinomen in Zusammenhang (p_{Trend} > 0,07). Der Durchmesser des MPD nach 5 Jahren war mit inzidenten Pankreaskarzinomen assoziiert (multivariate ursachenspezifische HR für die Zunahme um jeweils 2 mm: 2,12; 95% CI: 1,72–2,63). Zur Berechnung des Risikos für inzidente Pankreaskarzinome wurde ein prädiktives Nomogramm erstellt.

Schlussfolgerung: Auf Basis der Größe intraduktaler papillär-muzinöser Neoplasien und ihrer Wachstumsrate lässt sich das künftige Pankreaskarzinomrisiko nur während der ersten 5 Jahre der Nachbeobachtung voraussagen. Der Durchmesser des Pankreashauptgangs nach 5 Jahren kann jedoch zur Identifizierung von Patient*innen beitragen, die weiterhin ein hohes Pankreaskarzinomrisiko aufweisen.

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-2024-333259 ■

Gut. 2025;74(4):603-612

Aspirin is associated with lower risk of pancreatic cancer and cancer-related mortality in patients with diabetes mellitus

Tan JT, Mao X, Cheng HM, Seto WK, Leung WK, Cheung KS

Bei Patient*innen mit Diabetes mellitus ist Aspirin mit einem geringeren Risiko für Pankreaskarzinome und einer geringeren Pankreaskarzinom-assoziierten Mortalität verbunden

Hintergrund: Patient*innen mit Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) haben ein höheres Risiko für Pankreaskarzinome (PC). Während Aspirin chemopräventiv auf Krebserkrankungen des Verdauungstrakts wirkt, ist seine Wirkung auf PC bei Patient*innen mit T2DM unklar.
Methoden: In dieser retrospektiven Kohortenstudie wurden anhand eines flächendeckenden Registers zur Gesundheitsversorgung Erwachsene in Hongkong identifiziert, bei denen zwischen 2001 und 2015 T2DM neu diagnostiziert wurde. Zu den Ausschlusskriterien zählten PC, Pankreaszysten, IgG4-assoziierte Erkrankungen oder Pankreatektomie in der Anamnese. Wegen des umgekehrten Kausalzusammenhangs zwischen PC und T2DM wurden Patient*innen ausgeschlossen, bei denen ein PC innerhalb von 1 Jahr nach der T2DM-

Diagnose diagnostiziert wurde. Außerdem wurden Patient*innen ausgeschlossen, die weniger als 1 Jahr lang beobachtet wurden. Primärer Endpunkt war ein PC, und sekundäre Endpunkte waren die PC-assoziierte Mortalität und die Gesamtmortalität. Die Anwendung von Aspirin wurde als zeitabhängige Variable (Anwendung ≥ 180 Tage/Jahr) verwendet, um Immortal-Time-Bias zu berücksichtigen, und ein multivariates Cox-Regressionsmodell wurde genutzt, um die angepasste Hazard-Ratio (aHR) abzuleiten. Als Sekundäranalyse wurde ein Propensity-Score(PS)-Matching angewendet.
Ergebnisse: Von 343.966 neu diagnostizierten Patient*innen mit T2DM (medianer Nachbeobachtungszeitraum: 10,5 Jahre; Interquartilenabstand: 7,7–14,5 Jahre) entwickelten 1224 (0,36%) PC. Es gab 51.151 (14,9%) Todesfälle insgesamt, und 787 (0,2%) Patient*innen verstarben infolge von PC. Die Anwendung von Aspirin war in der zeitabhängigen Analyse (aHR = 0,58; 95% Konfidenzintervall [CI]: 0,49–0,69) und in der PS-Matching-Analyse (aHR = 0,61; 95% CI: 0,48–0,77) mit einem geringeren Risiko für PC assoziiert. Mit zunehmender Dosis und Dauer der Aspirin-Anwendung wurde ein inverser Zusammenhang beobachtet (p_{Trend} < 0,001). Darüber hinaus war Aspirin mit einem geringeren Risiko für PC-assoziierte Mortalität (aHR = 0,43; 95% CI: 0,34–0,53) und Gesamtmortalität (aHR = 0,78; 95% CI: 0,76–0,80) verbunden.

Schlussfolgerung: Die Anwendung von Aspirin könnte eine Strategie zur Krebsprävention sein, um das Risiko für Pankreaskarzinome bei Patient*innen mit Diabetes mellitus Typ 2 zu reduzieren. Zur Validierung dieser Resultate sind weitere Studien erforderlich.

K.-S. Cheung oder W.-K. Leung, Department of Medicine, School of Clinical Medicine, The University of Hong Kong, Hong Kong, E-Mail: cks634@hku.hk oder E-Mail: waikleung@hku.hk

DOI: 10.1136/gutjnl-2024-333329

Clin Gastroenterol Hepatol. 2025;23(5):766-775

Multimodal pancreatic cancer detection using methylated DNA biomarkers in pancreatic juice and plasma CA 19-9: A prospective multicenter study

Engels MML, Berger CK, Mahoney DW, Hoogenboom SA, Sarwal D, Klatte DCF, De La Fuente J, Gandhi S, Taylor WR, Foote PH, Doering KA, Delgado AM, Burger KN, Abu Dayyeh BK, Bofill-Garcia A, Brahmbhatt B, Chandrasekhara V, Gleeson FC, Gomez V, Kumbhari V, Law RJ, Lukens FJ, Raimondo M, Rajan E, Storm AC, Vargas Valls EJ, van Hooft JE, Wallace MB, Kisiel JB, Majumder S

Multimodale Pankreaskarzinom-Detektion mittels methylierter DNA-Biomarker im Pankreassekret und CA 19-9 im Plasma: eine prospektive multizentrische Studie

Hintergrund und Ziele: In früheren Studien wurden methylierte DNA-Marker (MDM) im Pankreassekret (PS) zur Detektion duktaler Adenokarzinome des Pankreas (pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC) identifiziert. In dieser prospektiven multizentrischen Studie wurden die Sensitivitäts- und Spezifitätsmerkmale dieses PS-MDM-Panels als eigenständiges Set und in Kombination mit Carbohydrate-Antigen 19-9 (CA 19-9) im Plasma beurteilt.
Methoden: Untersucht wurden gepaartes PS und Plasma von 88 durch Biopsie gesicherten behandlungsnaiven PDAC-Fällen und 134 Kontrollen (53 mit unauffälligem Pankreas, 23 mit chronischer Pankreatitis [CP], 58 mit intraduktaler papillär-muzinöser Neoplasie). Mithilfe eines Long-probe Quantitative Amplified Signal Assays, der auf 14 MDM (NDRG4, BMP3, TBX15, C13orf18, PRKCB, CLEC11A, CD1D, ELMO1, IGF2BP1, RYR2, ADCY1, FER1L4, EMX1 und LRRC4) sowie ein Referenzgen (methyliertes B3GALT6) ausgerichtet war, wurde DNA, die einer Bisulfit-Konvertierung unterzogen worden war, aus gepuffertem PS analysiert. Anhand von logistischer Regression wurde das zuvor identifizierte 3-MDM-PS-Panel angepasst (FER1L4, C13orf18 und BMP3). Die Genauigkeit der Unterscheidung wurde unter Verwendung der Fläche unter der Receiver-Operating-Characteristic-Kurve (AUROC) mit einem entsprechenden 95% Konfidenzintervall (CI) zusammengefasst.
Ergebnisse: Methyliertes FER1L4 wies die höchste individuelle AUROC von 0,83 (95% CI: 0,78–0,89) auf. Die AUROC für das Modell mit 3-MDM-PS + CA 19-9 im Plasma (0,95; 95% CI: 0,92–0,98) war höher als die des 3-MDM-PS-Panels (0,87; 95% CI: 0,82–0,92) und als die von CA 19-9 im Plasma allein (0,91; 95% CI: 0,87–0,96) (p = 0,0002 bzw. 0,0135). Bei einer Spezifität von 88% (95% CI: 81–93%) betrug die Sensitivität dieses Modells 89% (95% CI: 80–94%) für alle PDAC-Stadien und 83% (95% CI: 64–94%) für PDAC im Stadium I/II.

Schlussfolgerungen: Mit einem Panel, bei dem methylierte DNA-Marker im Pankreassekret (PS) mit CA 19-9 im Plasma kombiniert sind, können duktale Adenokarzinome des Pankreas (pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC) bei Kontrollgruppen aus Gesunden und auch aus Erkrankten mit einer hohen Genauigkeit unterschieden werden. Dies spricht dafür, Biomarker im PS und im Blut zu kombinieren, um die diagnostische Sensitivität und erfolgreiche Früherkennung von PDAC zu verbessern.

S. Majumder, Division of Gastroenterology and Hepatology, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA, E-Mail: majumder.shounak@mayo.edu

DOI: 10.1016/j.cgh.2024.07.048

J Clin Oncol. 2025;43(10):1240-1253

Pancreatic adenocarcinoma: Long-term outcomes of adjuvant therapy in the ESPAC4 phase 3 trial

Palmer DH, Jackson R, Springfeld C, Ghaneh P, Rawcliffe C, Halloran CM, Faluyi O, Cunningham D, Wadsley J, Darby S, Meyer T, Gillmore R, Lind P, Glimelius B, Falk S, Ma YT, Middleton GW, Cummins S, Ross PJ, Wasan H, McDonald A, Crosby T, Hammel P, Borg D, Sothi S, Valle JW, Mehrabi A, Bailey P, Tjaden C, Michalski C, Hackert T, Büchler MW, Neoptolemos JP

Adenokarzinome der Bauchspeicheldrüse: Langzeitergebnisse der adjuvanten Therapie in der Phase-III-Studie ESPAC4

Zweck: Die ESPAC4-Studie zeigte, dass eine adjuvante Chemotherapie mit Gemcitabin plus Capecitabin

(GemCap) zu einem längeren Gesamtüberleben (overall survival, OS) führte als eine Gemcitabin-Monotherapie. Später zeigte sich in der Studie PRODIGE24-CCTG PA.6 ein noch längeres Überleben bei einem modifizierten Schema aus Fluorouracil, Folinsäure, Irinotecan und Oxaliplatin (mFOLFIRINOX) als unter Gemcitabin. Allerdings waren die Einschlusskriterien hier restriktiver. Ziel dieser Studie war es, das Überleben in der ESPAC4-Studie unter Langzeitnachbeobachtung auszuwerten.
Methoden: Das OS von 732 ESPAC4-Patient*innen (367 randomisiert Gemcitabin vs. 365 GemCap zugewiesen) wurde bereits nach einem medianen Nachbeobachtungszeitraum von 43,2 Monaten (95% Konfidenzintervall [CI]: 39,7–45,5) und nach 458 Todesfällen berichtet. Nun wurde eine Analyse nach einem medianen Nachbeobachtungszeitraum von 104 Monaten (101–108) und nach 566 Todesfällen durchgeführt.
Ergebnisse: Das mediane OS betrug 29,5 Monate (27,5–32,1) bei allen Patient*innen, 28,4 Monate (25,2–32,0) in der Gemcitabin-Gruppe und 31,6 Monate (26,5–38,0) in der GemCap-Gruppe (Hazard-Ratio [HR] = 0,83 [0,71–0,98]; p = 0,031). R0-Patient*innen, die Gemcitabin erhielten, hatten ein medianes Überleben von 32,2 Monaten (27,9–41,6) im Vergleich zu 49,9 Monaten (39,0–82,3) bei denjenigen, die GemCap erhielten (HR = 0,63 [0,47–0,84]; p = 0,002). Patient*innen mit negativem Lymphknotenstatus wiesen signifikant höhere 5-Jahres-OS-Raten unter GemCap auf (59% [49–71%]) als unter Gemcitabin (53% [42–66%]; HR = 0,63 [0,41–0,98]; p = 0,04), was aber nicht für jene mit positivem Lymphknotenstatus zutraf (p = 0,225). Der OS-Vorteil für GemCap blieb in der PRODIGE24-Untergruppe der 193 (26,4%) ESPAC4-Patient*innen, die nicht für PRODIGE24 geeignet waren, erhalten. Hier betrug das mediane Überleben 20,7 (16,2–27,3) Monate bei Patient*innen in der Gemcitabin-Gruppe im Vergleich zu 25,9 (22,3–30,2) Monaten für nicht geeignete Patient*innen in der GemCap-Gruppe (HR = 0,71 [95% CI: 0,52–0,98]; $\chi^2_{\text{log-rank-1df}}$ = 4,31; p = 0,038).

Schlussfolgerung: Gemcitabin plus Capecitabin (GemCap) ist eine Standardoption für Patient*innen, die nicht für ein modifiziertes Schema aus Fluorouracil, Folinsäure, Irinotecan und Oxaliplatin (mFOLFIRINOX) geeignet sind. Explorative Evidenz deutet darauf hin, dass GemCap bei R0-Patient*innen sowie bei Patient*innen mit negativem Lymphknotenstatus besonders wirksam sein könnte.

J.P. Neoptolemos, Department of General, Visceral and Transplantation Surgery, Heidelberg University Hospital, Heidelberg,
E-Mail: john.neoptolemos@med.uniheidelberg.de

DOI: 10.1200/jco.24.01118

Falk Literatur aktuell

aus dem Medienangebot der Falk Foundation Services

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

Diagnostik und Therapie
Kolondivertikulose – Divertikulitis
M4 (73 Seiten)
24. aktualisierte Auflage 2025

LEBER UND GALLENWEGE

Virushepatitis

J Hepatol. 2025;82(5):826-835

Genetic study of intrahepatic cholestasis of pregnancy in Chinese women unveils East Asian etiology linked to historic HBV epidemic

Liu Y, Wei Y, Chen X, Huang S, Gu Y, Yang Z, Guo X, Zheng H, Feng H, Huang M, Chen S, Xiao T, Hu L, Zhang Q, Zhang Y, Chen GB, Qiu X, Wei F, Zhen J, Liu S

Genetische Studie zur intrahepatischen Schwangerschaftscholestase bei Chinesinnen zeigt ostasiatische Ätiologie auf, die mit historischer HBV-Epidemie in Verbindung steht

Hintergrund und Ziele: Die intrahepatische Schwangerschaftscholestase (intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP) ist die häufigste und risikoreichste Lebererkrankung bei Schwangeren, wobei sich die Prävalenz je nach Bevölkerungsgruppe unterscheidet. Die Mechanismen, die der ICP zugrunde liegen, sowie die populationsbedingten Unterschiede werden nach wie vor nicht vollständig verstanden. Diese Studie befasst sich mit der genetischen Ätiologie der ICP bei Ostasiatinnen und zieht Vergleiche zu Europäerinnen, um die Ätiologie im Kontext des genetischen Hintergrunds und der Evolution zu verstehen.
Methoden: Die Autor*innen führten die bisher größte genomweite Assoziationsstudie zur Gesamtgallensäure (total serum bile acid, TBA) im Nüchternserum und ICP bei 98.269 chinesischen Schwangeren durch. Die Ergebnisse wurden in 3 Kohorten repliziert und mit europäischen Populationen verglichen. Zusätzlich wurden phänomweite Assoziationsanalysen (phenome-wide association analyses, PheWAS) und spatiotemporale Evolutionsanalysen durchgeführt, um die Funktion und die Evolutionsmuster der mit ICP assoziierten Loci zu untersuchen.
Ergebnisse: Es wurden 8 Loci für Nüchtern-TBA und 4 für ICP identifiziert, darunter 10 neue Loci. Insbesondere wurde ein für Ostasien spezifischer Locus innerhalb einer 0,4 Mbp großen Region auf 14q24.1 entdeckt, der das Nüchtern-TBA um 6,12 µmol/l und das ICP-Risiko um das 16,56-Fache pro Risiko-Allel erhöht (95% Konfidenzintervall: 16,43–16,69; $p = 7{,}06 \times 10^{-381}$). PheWAS und spatiotemporale Evolutionsanalysen ergaben, dass dieser ICP-Risikolocus 14q24.1 eine Resistenz gegen Hepatitis B verleiht und sich innerhalb der letzten 3000 Jahre in Ost- und Südostasien verbreitet hat.

Schlussfolgerungen: Das Autorenteam entdeckte eine eigenständige genetische Ätiologie der intrahepatischen Schwangerschaftscholestase (intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP) bei Ostasiatinnen, die wahrscheinlich mit einer historischen HBV-Epidemie in Ost- und Südostasien innerhalb der letzten 3000 Jahre zusammenhängt. Diese Ergebnisse liefern wichtige Erkenntnisse über die Pathophysiologie der ICP und zeigen ein Potenzial für die präzisere Erkennung, Bewertung und Behandlung der Erkrankung auf.

S. Liu, School of Public Health (Shenzhen), Shenzhen Campus of Sun Yat-sen University, Shenzhen, Guangdong, China, E-Mail: liusy99@mail.sysu.edu.cn

oder

J. Zhen, Central Laboratory, Shenzhen Baoan Women's and Children's Hospital, Shenzhen, Guangdong, China, E-Mail: jxzhen@qq.com

oder

F. Wei, The Genetics Laboratory, Longgang District Maternity & Child Healthcare Hospital of Shenzhen City (Longgang Maternity and Child Institute of Shantou University Medical College), Shenzhen, Guangdong, China, E-Mail: haowei727499@163.com

oder

X. Qiu, The Born in Guangzhou Cohort Study Group, Guangzhou Women and Children's Medical Center, Guangzhou Medical University, Guangzhou, China, E-Mail: xiu.qiu@bigcs.org

DOI: 10.1016/j.jhep.2024.11.008

Gut. 2025;74(4):628-638

Effects of tenofovir disoproxil fumarate on intrahepatic viral burden and liver immune microenvironment in patients with chronic hepatitis B

Pan DZ, Soulette CM, Aggarwal A, Han D, van Buuren N, Wu P, Feierbach B, Lin JT, Tseng CH, Chen CY, Downie B, Mo H, Diehl L, Li L, Fletcher SP, Balsitis S, Ramirez R, Suri V, Hsu YC

Auswirkungen von Tenofovirdisoproxilfumarat auf die intrahepatische Viruslast und die immunologische Mikroumgebung der Leber bei Patient*innen mit chronischer Hepatitis B

Hintergrund: Die Auswirkungen von Nukleos(t)idanaloga auf die intrahepatische Viruslast und die immunologische Mikroumgebung bei Patient*innen mit chronischer Hepatitis B (CHB) sind bisher nicht geklärt.
Zielsetzung: Ziel dieser Studie war, die Auswirkungen von Tenofovirdisoproxilfumarat (TDF) auf die intrahepatische Viruslast und die immunologische Mikroumgebung der Leber bei Patient*innen mit CHB zu untersuchen.
Studiendesign: Im Rahmen einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie wurden zu Studienbeginn und im 3. Jahr Kernbiopsien der Leber bei CHB-Patient*innen mit minimal erhöhter Alanin-Aminotransferase im Serum entnommen. Die gepaarten Biopsien wurden mittels RNA-Sequenzierung (n = 119 Paare), einem individuell zugeschnittenen Multiplex-Immunfluoreszenztest (n = 30 Paare) und einer gezielten Long-Read-Sequenzierung für HBV-DNA (n = 49 Paare) analysiert.

Ergebnisse: Zu Studienbeginn war bei allen Patient*innen sowohl nicht-integrierte als auch integrierte HBV-DNA vorhanden, wobei > 65% interchromosomale Translokationen aufwiesen. Die Behandlung reduzierte die Häufigkeit von $HBcAg^+$-Hepatozyten und intrahepatischer (integrierter und nicht-integrierter) HBV-DNA signifikant, hatte aber keine Auswirkungen auf $HBsAg^+$-Hepatozyten. Klonal expandierte Integrationen waren durch HBsAg-kodierende Regionen angereichert und zeigten eine Dysregulation benachbarter Gene. Zu Beginn der Studie zeigte sich eine signifikante Anreicherung intrahepatischer $CD8^+$-T-Zellen in der Nähe von $HBcAg^+$-Hepatozyten, aber nicht von $HBsAg^+$-Zellen. Die Dichte der T-Zellen und B-Zellen wurde durch TDF signifikant reduziert. Transkriptomanalysen ergaben, dass TDF eine umfassende Herabregulierung von Genen auslöste, die das Immunsystem betreffen, einschließlich Inhibitor- und Regulatorgenen.

Schlussfolgerung: Tenofovirdisoproxilfumarat verringerte intrahepatisch integrierte und nicht-integrierte HBV-DNA signifikant und übte ungleiche Effekte auf $HBcAg^+$- und $HBsAg^+$-Zellen sowie auf unterschiedliche Immunzell-Subpopulationen aus. Diese Daten deuten darauf hin, dass es möglicherweise eine unterschiedliche zytotoxische, durch T-Zellen vermittelte Abtötung von $HBcAg^+$- versus $HBsAg^+$-Hepatozyten gibt, und liefern Erkenntnisse für Strategien zur Heilung der Hepatitis B.

Y.-C. Hsu, Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, E-Da Hospital, I-Shou University, Kaohsiung, Taiwan, E-Mail: holdenhsu@ntu.edu.tw

DOI: 10.1136/gutjnl-2024-332526

Lancet Gastroenterol Hepatol. 2025;10(4):295-305

Early antiviral treatment with tenofovir alafenamide to prevent serious clinical adverse events in adults with chronic hepatitis B and moderate or high viraemia (ATTENTION): Interim results from a randomised controlled trial

Lim YS, Yu ML, Choi J, Chen CY, Choi WM, Kang W, Kim GA, Kim HJ, Lee YB, Lee JH, Park NH, Kwon SY, Park SY, Kim JH, Choi GH, Jang ES, Chen CH, Hsu YC, Bair MJ, Cheng PN, Tung HD, Chang TS, Lo CC, Tseng KC, Yang SS, Peng CY, Han S

Frühzeitige antivirale Behandlung mit Tenofoviralafenamid zur Vorbeugung schwerwiegender klinischer unerwünschter Ereignisse bei Erwachsenen mit chronischer Hepatitis B und moderater oder hoher Virämie (ATTENTION): Zwischenergebnisse aus einer randomisierten kontrollierten Studie

Hintergrund: In den aktuellen Leitlinien für chronische Hepatitis B wird eine antivirale Therapie für Personen mit nicht-zirrhotischer chronischer Hepatitis B nur dann empfohlen, wenn diese eine ausgeprägte Leberfibrose oder erhöhte Alanin-Aminotransferase(ALT)-Werte aufweisen. Das Ziel dieser Arbeit war, die Wirksamkeit einer frühzeitigen antiviralen Therapie zur Vorbeugung schwerwiegender leberbezogener unerwünschter Ereignisse bei Personen mit nicht-zirrhotischer chronischer Hepatitis B und moderater oder hoher Virämie, aber normalen oder leicht erhöhten ALT-Werten zu bewerten.
Methoden: ATTENTION ist eine laufende randomisierte kontrollierte Studie, die in 22 Zentren in Südkorea und Taiwan durchgeführt wird. Erwachsene im Alter von 40–80 Jahren mit nicht-zirrhotischer chronischer Hepatitis B und Hepatitis-B-DNA-Virus-Konzentrationen im Serum zwischen 4 $\log_{10}$ IE/ml und 8 $\log_{10}$ IE/ml sowie ALT-Werten unter 70 E/l bei Männern und 50 E/l bei Frauen wurden rekrutiert und erhielten nach dem Zufallsprinzip (1:1) entweder Tenofoviralafenamid (TAF) oral (25 mg täglich) oder keine antivirale Behandlung (Beobachtung). Der primäre Endpunkt war eine Kombination folgender Parameter, analysiert in der Intention-to-Treat-Population: hepatozelluläres Karzinom, hepatische Dekompensation (z. B. Komplikationen mit portaler Hypertonie, darunter auch Aszites, gastro-ösophageale Varizen oder Child-Pugh-Score ≥ 7), Lebertransplantation oder Tod jeglicher Ursache. Die Sicherheitspopulation umfasste alle nach dem Zufallsprinzip zugewiesenen Teilnehmer*innen, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhielten. Der Zeitpunkt für diese Zwischenanalyse war vorab auf 4 Jahre nach Einschluss des/der ersten Teilnehmenden festgelegt.
Erkenntnisse: Zwischen dem 8. Februar 2019 und dem 17. Oktober 2023 (dem Stichtag für die erste Zwischenanalyse) wurden 798 Personen gescreent und 734 nach dem Zufallsprinzip zugeteilt (369 zur TAF-Gruppe und 365 zur Beobachtungsgruppe). In einem medianen Nachbeobachtungszeitraum von 17,7 Monaten (Interquartilenabstand [IQR]: 8,3–24,4) trat der primäre Endpunkt bei 11 Teilnehmer*innen ein: bei 2 in der TAF-Gruppe (2 hepatozelluläre Karzinome) und bei 9 in der Beobachtungsgruppe (7 hepatozelluläre Karzinome, 1 hepatische Dekompensation und 1 Todesfall); dies entspricht einer Inzidenzrate von 0,33 pro 100 Personenjahre in der TAF-Gruppe und 1,57 pro 100 Personenjahre in der Beobachtungsgruppe (Hazard-Ratio = 0,21 [97,5% Konfidenzintervall: 0,04–1,20]; p = 0,027). Der Unterschied zwischen den 2 Gruppen überschritt nicht die vorgegebenen, für einen vorzeitigen Studienabbruch erforderlichen Grenzen. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, mit Ausnahme der primären Endpunkte, wurden bei 23 Teilnehmer*innen (6%) in der TAF-Gruppe und bei 24 (7%) in der Beobachtungsgruppe berichtet.

Interpretation: Die Ergebnisse dieser Zwischenanalyse deuten darauf hin, dass eine frühzeitige Behandlung mit Tenofoviralafenamid das Risiko leberbezogener schwerwiegender unerwünschter Ereignisse bei Erwachsenen mit nicht-zirrhotischer chronischer Hepatitis B und moderater oder hoher Virämie, aber normaler oder leicht erhöhter Alanin-Aminotransferase (ALT) im Vergleich zur Beobachtungsgruppe senkt. Diese Erkenntnisse müssen zwar noch in geplanten zukünftigen Analysen bestätigt werden, jedoch deuten sie darauf hin, dass die bestehenden Leitlinien dahingehend erweitert werden könnten, dass eine frühzeitige antivirale Therapie bei Patient*innen mit einer moderaten oder hohen Hepatitis-B-Viruslast unabhängig vom ALT-Wert ermöglicht wird.

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

DOI: 10.1016/s2468-1253(24)00431-x

Lancet Gastroenterol Hepatol. 2025;10(5):452-461

Hepatitis B core-related antigen rapid diagnostic test for point-of-care identification of women at high risk of hepatitis B vertical transmission: A multicountry diagnostic accuracy study

Vincent JP, Ségéral O, Kania D, Borand L, Adoukara JP, Pivert A, Koné A, Tiendrebeogo ASE, Tall H, Schaeffer L, Vray M, Sanou AM, Njouom R, Cloherty G, Hashimoto N, Miura T, Sugiura W, Sovann S, Yang JS, Delvallez G, Lunel-Fabiani F, Tanaka Y, Shimakawa Y; HBcrAg-RDT Study Group

Hepatitis B: Point-of-Care-Schnelltest auf HBcrAg zur Identifizierung von Frauen mit hohem Risiko einer vertikalen Virusübertragung: eine länderübergreifende Studie zur diagnostischen Genauigkeit

Hintergrund: Die frühzeitige Verabreichung des Impfstoffs gegen das Hepatitis-B-Virus (HBV) gleich nach der Geburt sowie die Identifizierung von Hochrisiko-Schwangeren zur antiviralen Prophylaxe sind für die weltweite Eliminierung der vertikalen HBV-Übertragung entscheidend. In einem Umfeld mit begrenzten Ressourcen ist der Zugang zu HBV-DNA-Tests jedoch kaum möglich, zudem fehlt es an genauen Schnelltests für HBeAg. Mit dieser Studie sollte die diagnostische Leistungsfähigkeit eines neu entwickelten diagnostischen Schnelltests (rapid diagnostic test, RDT) für das Hepatitis-B-Kernantigen (HBcrAg) bewertet werden, um Frauen zu identifizieren, die HBsAg-positiv sind und für eine antivirale Prophylaxe infrage kommen.
Methoden: In dieser länderübergreifenden Studie zur diagnostischen Genauigkeit validierte das Autorenteam diesen HBcrAg-Schnelltest (HBcrAG-RDT) retrospektiv anhand von gelagertem Plasma von Schwangeren, die in Kohortenstudien aus Kambodscha und Kamerun HBsAg-positiv waren, und prospektiv anhand von Kapillarblut aus der Fingerbeere von Müttern nach der Geburt in ländlichen Gesundheitszentren in Burkina Faso. Es wurden die Sensitivität und Spezifität des HBcrAg-RDT geschätzt, um hohe HBV-DNA-Konzentrationen (≥ 200.000 IE/ml) unter Verwendung der Echtzeit-PCR (rtPCR) als Referenz zu diagnostizieren. Die diagnostische Leistung des HBcrAg-RDT wurde anhand der Fläche unter der Receiver Operating Characteristic Curve (AUROC) mit derjenigen herkömmlicher HBeAg-Assays verglichen.
Erkenntnisse: Insgesamt standen Plasmaproben von 1964 Teilnehmerinnen zur Verfügung: 1194 gelagerte und für die Analyse verfügbare Plasmaproben aus der kambodschanischen Kohorte, 501 gelagerte Proben aus der kamerunischen Kohorte und 269 prospektiv gesammelte Proben von Frauen aus der Kohorte aus Burkina Faso. In der gepoolten Population lag das Durchschnittsalter bei 28,1 Jahren (Standardabweichung 6,0). 382 Frauen (20,0%) waren HBeAg-positiv. Der HBcrAg-RDT zeigte eine Gesamtsensitivität von 93,1% (95% Konfidenzintervall [CI]: 90,5–95,2) und eine Spezifität von 94,3% (95% CI: 93,0–95,4). In den retrospektiven laborgestützten Analysen der Proben aus Kambodscha und Kamerun lagen die Sensitivität und Spezifität bei 93,4% (95% CI: 90,7–95,5) bzw. 94,4% (95% CI: 92,9–95,6). In der prospektiven unter Realbedingungen durchgeführten Analyse von Proben HBsAg-positiver Frauen aus Burkina Faso lagen sie bei 89,7% (95% CI: 75,8–97,1) bzw. 93,9% (95% CI: 90,0–96,6). Die AUROC des HBcrAg-RDT (0,937 [95% CI: 0,924–0,950]) zur Differenzierung zwischen hohen und niedrigen HBV-DNA-Konzentrationen war am Schwellenwert von 200.000 IE/ml im gepoolten Datensatz signifikant höher als die der HBeAg-Schnelltests (0,822 [95% CI: 0,798–0,845]; p < 0,0001), und vergleichbar mit Labor-basierten HBeAg-Immunoassays (ELISA und Chemilumineszenz-Assay; 0,926 [95% CI: 0,897–0,955]; p = 0,72). In Burkina Faso betrug die mediane Durchlaufzeit der HBV-DNA-Tests 46 Tage (Interquartilenabstand: 31–72), während der HBcrAg-RDT bei allen Teilnehmerinnen schon am selben Tag Ergebnisse lieferte.

Interpretation: Der Hepatitis-B-Kernantigen-Schnelltest könnte eine praktische Lösung für die Integration der Prävention einer vertikalen HBV-Übertragung in die dezentrale Schwangerschaftsvorsorge in ressourcenbeschränkten Gebieten darstellen, da er die frühzeitige Identifizierung und Behandlung von Schwangeren mit hohem Übertragungsrisiko ermöglicht.

Y. Shimakawa, Institut Pasteur, Université Paris Cité, Unité d'Épidémiologie des Maladies Émergentes, Paris, Frankreich, E-Mail: yusuke.shimakawa@gmail.com

DOI: 10.1016/s2468-1253(25)00015-9 ■

Gastroenterology. 2025;168(4):769-783.e12

A pangenotypic hepatitis E virus replication inhibitor with high potency in a rat infection model

Zhang X, Klöhn M, Ouwerkerk-Mahadevan S, Jagst M, Vereyken L, Verboven P, Goovaerts Q, Todt D, Jonckers THM, Coelmont L, Fletcher H, Das K, Samby K, Neyts J, Steinmann E, Koul A, Kaptein SJF

Ein pangenotypischer Hepatitis-E-Virus-Replikationshemmer mit hoher Wirksamkeit in einem Ratten-Infektionsmodell

Hintergrund und Ziele: Beim Menschen stellt das Hepatitis-E-Virus (HEV) mit jährlich ~20 Millionen Infektionen, darunter 3,3 Millionen symptomatische Fälle, eine erhebliche Belastung für die öffentliche Gesundheit dar. Insbesondere für immungeschwächte HEV-infizierte Patient*innen und Schwangere gibt es keine geeigneten Therapieoptionen, was den Bedarf an stark wirksamen und sicheren antiviralen Medikamenten unterstreicht.
Methoden: HEV-subgenomische Replikonsysteme wurden verwendet, um eine kleine Bibliothek von vorab ausgewählten Nukleosidanaloga zu screenen, die ursprünglich in einem Programm zur Entwicklung von antiviralen Substanzen gegen das Hepatitis-C-Virus (HCV) entwickelt wurden. Die antivirale Aktivität der ausgewählten Substanz gegen HEV-Infektionen wurde in verschiedenen Zellkultursystemen untersucht, und deren Wirksamkeit wurde im HEV-Infektionsmodell der athymischen Nacktratte bewertet.
Ergebnisse: Die Substanz JNJ-9117 wirkt in verschiedenen Zelltypen sowie in primären menschlichen Hepatozyten pangenotypisch antiviral gegen HEV. Zwischen 3 entscheidenden Motiven in der katalytischen Domäne der HCV- und HEV-Polymerasen ist ein hoher Konservierungsgrad festzustellen. Dies deutet auf einen Wirk-

mechanismus hin, der mit dem des Moleküls gegen HCV identisch ist, wobei das 5'-Triphosphat von JNJ-9117 einen Kettenabbruch bei der viralen RNA-Synthese induziert. Das pharmakokinetische Profil und Sicherheitsprofil von JNJ-9117 ist bei Ratten vielversprechend und zeigt in einem Modell für chronische HEV-Infektionen eine ausgeprägte antivirale Wirkung, sowohl im prophylaktischen als auch im therapeutischen Setting. Die Kombination von JNJ-9117 mit Ribavirin (jeweils in einer absichtlich gewählten suboptimalen/inaktiven Dosis) war bei infizierten Ratten hoch wirksam und senkte die Virus-RNA-Last in Leber und Kot auf (nahezu) nicht nachweisbare Werte.

Schlussfolgerungen: Das Profil von JNJ-9117 ist vielversprechend für die Therapie von lebensbedrohlichen Hepatitis-E-Infektionen beim Menschen. Inzwischen wurden Phase-I-Studien mit gesunden Freiwilligen zu JNJ-9117 eingeleitet.

J. Neyts oder S.J.F. Kaptein, Department of Microbiology, Immunology and Transplantation, Rega Institute for Medical Research, Virology, Antiviral Drug & Vaccine Research Group, KU Leuven, Leuven, Belgien,
E-Mail: johan.neyts@kuleuven.be oder
E-Mail: suzanne.kaptein@kuleuven.be

oder

E. Steinmann, Department of Molecular and Medical Virology, Ruhr University Bochum, Bochum,
E-Mail: eike.steinmann@ruhr-uni-bochum.de

oder

A. Koul, Johnson and Johnson Innovative Medicine, Beerse, Belgien, E-Mail: akoul@its.jnj.com

DOI: 10.1053/j.gastro.2024.10.043

EXPERTENMEINUNG

Prof. Dr. Tobias Böttler

Ein pangenotypisches Nukleosidanalogon als neuer Therapieansatz für die HEV-Infektion

Während Hepatitis-E-Virus(HEV)-Infektionen bei gesunden Menschen meist asymptomatisch verlaufen und spontan ausheilen, besteht bei immunsupprimierten Personen (Organtransplantatempfänger*innen oder Patient*innen mit hämatologischen Erkrankungen) die Gefahr einer chronischen Infektion. Grundlage der Viruspersistenz ist in diesen Fällen eine unzureichende Ausbildung der HEV-spezifischen Immunantwort. Klinisch ist die chronische HEV-Infektion durch ein schnelles Fortschreiten einer chronischen Lebererkrankung mit Entwicklung einer Leberfibrose und letztlich Leberzirrhose sowie entsprechenden Komplikationen gekennzeichnet. Bisher stützt sich die Therapie chronischer HEV-Infektionen auf zwei Säulen. 1. Die Reduktion der Immunsuppression mit dem Ziel, eine HEV-spezifische Immunität zu ermöglichen, die eine immunologisch-vermittelte Viruselimination vermittelt. Aus Sorge vor Abstoßungsreaktionen bei Reduktion der Immunsuppression wird diese Therapieoption jedoch oft nicht ausreichend ausgeschöpft. 2. Die Therapie mit Ribavirin, welches in mehreren Fallstudien erfolgreich eingesetzt wurde, aber nicht bei allen Personen auch zu einer Viruselimination führt. Neben einer hämolytischen Anämie besteht beim Einsatz von Ribavirin auch das Risiko der Entwicklung von Resistenzmutationen, die die Wirksamkeit weiter einschränken können. Die Entwicklung neuer und effektiver Behandlungsmöglichkeiten ist daher dringend erforderlich, um die chronische HEV-Infektion effektiver therapieren zu können.
Die vorliegende Arbeit von Zhang et al. schafft in diesem Bereich neue Hoffnung. JNJ-9117 ist ein Nukleosidanalogon, welches ursprünglich in einem Programm für antivirale Therapieansätze gegen Hepatitis C entwickelt wurde und nun in Zellkulturmodellen und primären humanen Hepatozyten eine pangenotypische antivirale Aktivität gegen HEV aufweist, die auf seiner Funktion als Kettenterminator während der viralen RNA-Synthese beruht. In präklinischen Modellen, insbesondere in einem Rattenmodell, reduzierten sich die HEV-Viruslasten signifikant bei der Anwendung von JNJ-9117. Bemerkenswerterweise zeigten Kombinationen von JNJ-9117 und Ribavirin synergistische Effekte, die selbst bei suboptimalen Dosierungen die Viruslast maximal supprimierten. Diese Synergie könnte nicht nur die Effizienz der Behandlung erhöhen, sondern auch die Entwicklung von Resistenzmutationen verhindern. Aktuell laufen bereits Phase-I-Studien, um die Sicherheit dieser Substanz bei Menschen zu überprüfen. Jenseits dieser konkreten, vielversprechenden Ergebnisse ist es in jedem Fall begrüßenswert, dass aktiv neue Substanzen für die Therapie der chronischen HEV-Infektion entwickelt und getestet werden, um die immer noch bestehenden Lücken in der Behandlung von HEV-Infektionen zu schließen. ■

Alkohol und Toxizität

Hepatology. 2025;81(5):1512-1521

Drug interaction with UDP-Glucuronosyltransferase (UGT) enzymes is a predictor of drug-induced liver injury (DILI)

Olubamiwa AO, Liao TJ, Zhao J, Dehanne P, Noban C, Angın Y, Barberan O, Chen M

Die Wechselwirkung von Arzneimitteln mit UDP-Glucuronosyltransferase (UGT-Enzyme) ist ein Prädiktor für arzneimittelinduzierte Leberschäden (DILI)

Hintergrund und Ziele: Arzneimittelinduzierte Leberschäden (drug-induced liver injury, DILI) tragen häufig dazu bei, dass neue Arzneimittelkandidaten nicht weiterverfolgt und zugelassene Arzneimittel vom Markt genommen werden. Obwohl einige Nicht-Cytochrom-P450-Stoffwechselenzyme (Nicht-CYP-Enzyme) mit der Entwicklung von DILI in Verbindung gebracht werden, wurde ihr Zusammenhang mit dem Auftreten von DILI noch nicht systematisch untersucht.
Ansatz und Ergebnisse: In dieser Studie wurde mittels multivariater logistischer Regression ein großer, aus historischen Zulassungsunterlagen entnommener Datensatz mit 317 Arzneimitteln und deren Wechselwirkungen mit 42 Nicht-CYP-Enzymen als Substrate, Induktoren und/oder Inhibitoren in vitro analysiert. Es wurde

untersucht, wie diese In-vitro-Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln und Enzymen mit dem in der Datenbank Liver Toxicity Knowledge Base klassifizierten Potenzial der Arzneimittel als Verursacher von DILI korreliert sind. Diese Studie ergab, dass Arzneimittel, die Nicht-CYP-Enzyme hemmen, signifikant mit einem hohen DILI-Risiko verbunden sind. Insbesondere die Wechselwirkung mit UDP-Glucuronosyltransferasen (UGT-Enzyme) ist ein wichtiger Prädiktor für das Auftreten von DILI. Weitere Analysen lassen darauf schließen, dass nur reine UGT-Inhibitoren und Substrat-Inhibitor-Komplexe, nicht aber reine UGT-Substrate, signifikant mit einem hohen DILI-Risiko verbunden sind.

Schlussfolgerungen: Die Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln und UDP-Glucuronosyltransferasen können für sich allein prädiktiv für arzneimittelinduzierte Leberschäden (DILI) sein, und wenn sie zusammen mit dem Rule-of-Two-Modell verwendet werden, verbessert dies die Gesamtvorhersageleistung weiter. Diese Erkenntnisse könnten das derzeit verfügbare Instrumentarium zur Bewertung des DILI-Potenzials beim Menschen erweitern.

M. Chen, Division of Bioinformatics and Biostatistics, National Center for Toxicological Research, U.S. Food and Drug Administration, Jefferson, AR, USA, E-Mail: minjun.chen@fda.hhs.gov

DOI: 10.1097/hep.0000000000001007

Clin Gastroenterol Hepatol. 2025;23(5):808-815.e5

Alcohol rehabilitation within 3 months after alcohol hepatitis and survival: A national analysis

Parlati L, Mouliade C, Nguyen Khac E, Collier M, Tzedakis S, Bouam S, Courtois A, Corouge M, Louvet A, Pol S, Sogni P, Benyamina A, Rehm J, Mathurin P, Mallet V; Demosthenes research group

Alkohol-Rehabilitation innerhalb von 3 Monaten nach Diagnose einer Alkohol-assoziierten Hepatitis und Überleben: eine landesweite Analyse

Hintergrund und Ziele: Über den Nutzen einer Alkohol-Rehabilitation nach Diagnose einer Alkohol-assoziierten Hepatitis (AH) ist nur wenig bekannt.
Methoden: Von 2012 bis 2021 wurde in Frankreich eine landesweite Längsschnittstudie mit erwachsenen stationären Patient*innen mit AH-Diagnose durchgeführt. Als primärer Endpunkt galt eine Lebertransplantation oder der Eintritt des Todes innerhalb eines Jahres nach der AH-Diagnose, einschließlich der schweren Form mit Komplikationen (complicated alcohol hepatitis, CAH), definiert als ≥ 2 hepatische oder extrahepatische Komplikationen innerhalb von 4 Wochen nach der AH-Diagnose. Die primäre Exposition war eine stationäre Alkohol-Rehabilitation innerhalb von 3 Monaten nach der AH-Diagnose. Patient*innen, die ≤ 4 Wochen nach der AH-Diagnose verstarben (6,5%; n = 5282) oder zensiert wurden (12,5%; n = 10.180), wurden ausgeschlossen. Gemessen wurden die angepassten Hazard-Ratios (aHRs) und die angepassten Odds-Ratios (aORs) innerhalb der Gesamtkohorte und in nach Propensity-Score gematchten Stichproben.

Ergebnisse: 12% der insgesamt 65.737 Patient*innen (Altersmedian: 52 Jahre; Interquartilenabstand [IQR]: 44–60 Jahre; 76% männlich) starben oder unterzogen sich einer Lebertransplantation. Eine stationäre Alkohol-Rehabilitation fand bei 25% der Patient*innen statt (15,2% der Patient*innen mit CAH) und war bei 13,3% die Hauptdiagnose bei Entlassung. Die 1-Jahres-Überlebensrate ohne Transplantation lag bei 94% (95% Konfidenzintervall [CI]: 94–95%) bei den rehabilitierten Patient*innen, verglichen mit 85% (95% CI: 85–86%) bei den Patient*innen ohne Rehabilitation (aHR = 0,62; 95% CI: 0,57–0,69; p < 0,001). Bei Patient*innen mit CAH betrug das transplantationsfreie Überleben 78% (95% CI: 76–81%) mit Rehabilitation vs. 70% (95% CI: 69–71%) ohne (aHR = 0,82; 95% CI: 0,68–0,98; p = 0,025). In nach Propensity-Score gematchten Stichproben war die Rehabilitation mit einer aOR von 0,54 (95% CI: 0,49–0,55; p < 0,001) insgesamt und 0,73 (95% CI: 0,60–0,89; p = 0,002) bei den gematchten Patient*innen mit CAH verbunden.

Schlussfolgerungen: Eine stationäre Alkohol-Rehabilitation innerhalb von 3 Monaten nach Diagnose einer Alkohol-assoziierten Hepatitis (AH) und einer schweren Form der AH mit Komplikationen verbessert die Rate des transplantationsfreien Überlebens, wird aber bislang nicht ausreichend genutzt.

V. Mallet, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Cochin, Hepatology Service, Paris, Frankreich, E-Mail: vincent.mallet@aphp.fr

DOI: 10.1016/j.cgh.2024.07.037

J Hepatol. 2025;82(4):560-570

Association of metabolic signatures of air pollution with MASLD: Observational and Mendelian randomization study

Ran S, Zhang J, Tian F, Qian ZM, Wei S, Wang Y, Chen G, Zhang J, Arnold LD, McMillin SE, Lin H

Zusammenhang zwischen metabolischen Signaturen der Luftverschmutzung und MASLD: Beobachtungsstudie mit Mendelscher Randomisierung

Hintergrund und Ziele: Luftverschmutzung ist ein beträchtliches Problem für die öffentliche Gesundheit und ein bedeutender Risikofaktor für die metabolische Dysfunktion-assoziierte steatotische Lebererkrankung (MASLD), wobei noch nicht bekannt ist, welche Mechanismen diesem Phänomen zugrunde liegen. Diese Studie zielte darauf ab, die mit der Exposition gegenüber der Luftverschmutzung assoziierten metabolischen Signaturen zu identifizieren und deren Zusammenhänge mit dem MASLD-Risiko zu untersuchen.
Methoden: Verwendet wurden Daten der UK-Biobank-Kohorte. Die Jahresmittelwerte der Konzentrationen von $PM_{2,5}$, PM_{10}, NO_2 und NO_x wurden für alle Teilnehmenden jeweils durch bilineare Interpolation ermittelt. Das Modell der elastischen Netzregression diente dazu, Metaboliten zu identifizieren, die mit 4 Luftschadstoffen in Verbindung stehen, und um metabolische Signaturen zu erstellen. Die Zusammenhänge zwischen Luftschadstoffen, metabolischen Signaturen und MASLD wurden

mit Cox-Modellen analysiert. Zur Untersuchung eines potenziellen ursächlichen Zusammenhangs wurde eine Mendelsche Randomisierung (MR) durchgeführt. Über eine Mediationsanalyse wurde die Rolle von metabolischen Signaturen beim Zusammenhang zwischen Luftschadstoffen und MASLD untersucht.
Ergebnisse: Insgesamt wurden 244.842 Teilnehmende aus der UK Biobank in diese Analyse eingeschlossen. 87, 65, 76 bzw. 71 Metaboliten als metabolische Signaturen von $PM_{2,5}$, PM_{10}, NO_2 bzw. NO_x wurden identifiziert. Metabolische Signaturen waren mit einem Risiko für MASLD assoziiert; die Hazard-Ratios (HRs) und die 95% Konfidenzintervalle (CIs) lagen bei 1,10 (1,06–1,14), 1,06 (1,02–1,10), 1,24 (1,20–1,29) bzw. 1,14 (1,10–1,19). Die 4 Schadstoffe waren mit einem erhöhten Risiko für MASLD assoziiert, mit HRs (95% CIs) von 1,03 (1,01–1,05), 1,02 (1,01–1,04), 1,01 (1,01–1,02) bzw. 1,01 (1,00–1,01). Die MR-Analyse zeigte einen Zusammenhang zwischen $PM_{2,5}$-, NO_2- und NO_x-bezogenen metabolischen Signaturen und MASLD. Metabolische Signaturen vermittelten den Zusammenhang zwischen $PM_{2,5}$, PM_{10}, NO_2 sowie NO_x und MASLD.

Schlussfolgerung: Es scheint ein Zusammenhang zwischen $PM_{2,5}$-, PM_{10}-, NO_2- und NO_x-bezogenen metabolischen Signaturen und der metabolische Dysfunktion-assoziierten steatotischen Lebererkrankung (MASLD) zu bestehen. Diese Signaturen vermittelten das mit $PM_{2,5}$, PM_{10}, NO_2 und NO_x verbundene erhöhte Risiko für MASLD.

H. Lin, Department of Epidemiology, School of Public Health, Sun Yat-sen University, Guangzhou, China,
E-Mail: linhualiang@mail.sysu.edu.cn

DOI: 10.1016/j.jhep.2024.09.033 ■

MASLD

J Hepatol. 2025;82(5):871-881

PNPLA3(148M) is a gain-of-function mutation that promotes hepatic steatosis by inhibiting ATGL-mediated triglyceride hydrolysis

Wang Y, Hong S, Hudson H, Kory N, Kinch LN, Kozlitina J, Cohen JC, Hobbs HH

PNPLA3(148M) ist eine Gain-of-Function-Mutation, die durch Hemmung der ATGL-vermittelten Triglycerid-Hydrolyse eine Lebersteatose fördert

Hintergrund und Ziele: PNPLA3(148M) (patatin-like phospholipase domain-containing protein 3) ist der stärkste genetische Risikofaktor für steatotische Lebererkrankungen. Eine wichtige ungelöste Frage ist, ob PNPLA3(148M) einen Funktionsverlust oder -gewinn bedingt. In dieser Studie wird die Hypothese getestet, dass PNPLA3 eine Steatose verursacht, indem es ABHD5 (α/β hydrolase domain-containing protein 5), den Cofaktor von ATGL (Adipozyten-Triglycerid-Lipase), sequestriert und damit die Mobilisierung von hepatischem Triglycerid (TG) begrenzt.
Methoden: Die physikalischen Interaktionen zwischen ABHD5 und PNPLA3/ATGL in kultivierten Hepatozyten wurden mittels NanoBiT-Komplementationsassays und Immunhistochemie quantifiziert und miteinander verglichen. Aus menschlichen Zellen aufgereinigte rekombinante Proteine wurden verwendet, um die TG-hydrolytischen Aktivitäten von PNPLA3 und ATGL in Gegenwart oder Abwesenheit von ABHD5 zu vergleichen. Adenoviren und Adeno-assoziierte Viren wurden zur Expression von PNPLA3 in leberspezifischen $Atgl^{-/-}$-Mäusen bzw. zur Expression von ABHD5 in der Leber von $Pnpla3^{M/M}$-Mäusen verwendet.
Ergebnisse: ABHD5 interagierte in kultivierten Hepatozyten im Vergleich zu ATGL bevorzugt mit PNPLA3. Es waren keine Unterschiede in der Stärke der Wechselwirkungen zwischen ABHD5 und PNPLA3(WT) bzw. PNPLA3(148M) zu erkennen. Im Gegensatz zu früheren Erkenntnissen wurde festgestellt, dass PNPLA3, wie auch ATGL, bei In-vitro-Assays mit aufgereinigten Proteinen durch ABHD5 aktiviert wird. Die mit PNPLA3(148M) assoziierte Hemmung der TG-Hydrolyse setzte voraus, dass ATGL exprimiert wird und sich PNPLA3 auf Lipidtröpfchen befindet. Schließlich bildete sich die Lebersteatose in $Pnpla3^{M/M}$-Mäusen durch die Überexpression von ABHD5 wieder zurück.

Schlussfolgerungen: Diese Erkenntnisse stützen die Annahme, dass PNPLA3(148M) (patatin-like phospholipase domain-containing protein 3) eine Gain-of-Function-Mutation ist, die eine Lebersteatose fördert, indem sie sich auf Lipidtröpfchen anlagert und die durch adipöse Triglyceridlipase vermittelte Lipolyse in einer von ABHD5 (α/β hydrolase domain-containing protein 5) abhängigen Weise hemmt. Auf Basis dieser Ergebnisse besteht die beste Strategie zur Behandlung der PNPLA3(148M)-assoziierten steatotischen Lebererkrankung darin, die PNPLA3-Expression zu reduzieren, anstatt sie zu erhöhen.

Y. Wang oder H.H. Hobbs, Department of Molecular Genetics, University of Texas Southwestern Medical Center (UTSW), Dallas, TX, USA,
E-Mail: yang2.wang@utsouthwestern.edu oder
E-Mail: helen.hobbs@utsouthwestern.edu

DOI: 10.1016/j.jhep.2024.10.048 ■

JHEP Rep. 2025;7(5):101363

Randomised trial comparing weight loss through lifestyle and GLP-1 receptor agonist therapy in people with MASLD

Moolla A, Poolman T, Othonos N, Dong J, Smith K, Cornfield T, White S, Ray DW, Mouchti S, Mózes FE, Thomaides-Brears H, Neubauer S, Cobbold JF, Hodson L, Tomlinson JW

Randomisierte Studie zum Vergleich einer durch Änderung des Lebensstils erzielten Gewichtsabnahme und GLP-1-Rezeptoragonisten-Therapie bei Menschen mit MASLD

Hintergrund und Ziele: Therapien mit Glucagon-like-Peptid-1-Rezeptoragonisten (GLP-1-RA) bringen einen histologisch nachweisbaren Nutzen bei Menschen mit metabolische Dysfunktion-assoziierter Steatohepatitis

(MASLD). Möglicherweise spielen mehrere Mechanismen eine wichtige Rolle, darunter Gewichtsabnahme, eine verbesserte glykämische Kontrolle und mutmaßlich auch direkte gewebespezifische Effekte. Nach Absetzen der GLP-1-RA-Therapie kommt es häufig zu einer erneuten Gewichtszunahme. Um die Mechanismen zu entschlüsseln, die dem jeweiligen Nutzen zugrunde liegen, wurde eine prospektive, randomisierte Studie zur experimentellen Medizin bei Menschen mit MASLD durchgeführt, in der eine GLP-1-RA-Therapie (Liraglutid) mit einer übereinstimmenden, durch Veränderung des Lebensstils erzielten Gewichtsabnahme verglichen und die Auswirkungen eines Behandlungsabbruchs bewertet wurden.
Methoden: 29 Teilnehmer*innen mit MASLD ohne Typ-2-Diabetes unterzogen sich einer metabolischen Phänotypisierung – unter anderem mittels Messung der De-novo-Lipogenese (DNL), Kernspintomografie der Leber, Analyse der Körperzusammensetzung, RNA-Sequenzierung des Fettgewebes, Analyse des zirkulierenden Proteoms sowie des Mikrobioms im Stuhl. Die Teilnehmer*innen wurden nach dem Zufallsprinzip für einen Zeitraum von 12 Wochen einer Gruppe mit Veränderung des Lebensstils (Diät ~500 kcal Energiedefizit) oder einer Gruppe mit GLP-1-RA-Therapie zugeteilt. Im Anschluss wurden die Untersuchungen wiederholt und die Behandlung wurde beendet. Die Untersuchungen wurden 12 Wochen nach dem Absetzen der Behandlung erneut wiederholt.
Ergebnisse: In beiden Gruppen wurde eine vergleichbare Gewichtsabnahme erreicht. Veränderungen der Körperzusammensetzung sowie eine Verringerung der Alanin-Aminotransferase, der Lebersteatose und der Krankheitsaktivität verhielten sich in beiden Gruppen ähnlich. Die GLP-1-RA-Therapie, nicht aber die Veränderung des Lebensstils, verbesserte den Abbau von Glukose sowie die Nüchtern-Fettwerte und reduzierte die DNL signifikant. Das Transkriptom des subkutanen Fettgewebes, das Profil des zirkulierenden Proteoms und das Mikrobiom des Stuhls unterschieden sich nach der Behandlung nicht zwischen den Gruppen. 12 Wochen nach dem Absetzen der GLP-1-RA-Therapie (nicht aber der Änderung des Lebensstils) waren jedoch die MMP-10-, IL10RB-, FGF-23- und Flt3L-Werte im Blutkreislauf erhöht, und auch die Genexpression im Fettgewebe war dereguliert.

Schlussfolgerungen: Eine vergleichbare Gewichtsabnahme über Änderung des Lebensstils oder mit Glucagon-like-Peptid-1-Rezeptoragonisten (GLP-1-RA) hat ähnliche Auswirkungen auf die hepatische Steatose. Dennoch hatte die GLP-1-RA-Therapie einen zusätzlichen metabolischen Nutzen für die Glukose-Homöostase, die Lipidprofile und die De-novo-Lipogenese. Das Absetzen von GLP-1-RA kann sich jedoch nachteilig auf das zirkulierende Proteom, die Genexpression im Fettgewebe und das Stuhlmikrobiom auswirken, was eine erneute Gewichtszunahme begünstigt.

J.W. Tomlinson, Oxford Centre for Diabetes, Endocrinology & Metabolism, University of Oxford, Churchill Hospital, Headington, Oxford, Großbritannien, E-Mail: jeremy.tomlinson@ocdem.ox.ac.uk

DOI: 10.1016/j.jhepr.2025.101363 ■

Gut. 2025;74(5):815-824

Glucagon-like peptide-1 receptor agonist use is associated with a lower risk of major adverse liver-related outcomes: A meta-analysis of observational cohort studies

Celsa C, Pennisi G, Tulone A, Ciancimino G, Vaccaro M, Infantino G, Di Maria G, Pinato DJ, Cabibbo G, Enea M, Mantovani A, Tilg H, Targher G, Cammà C, Petta S

Die Anwendung von Glucagon-like-Peptid-1-Rezeptoragonisten ist mit einem geringeren Risiko für schwerwiegende leberbezogene Outcomes verbunden: eine Metaanalyse beobachtender Kohortenstudien

Hintergrund: Glucagon-like-Peptid-1-Rezeptoragonisten (GLP-1-RA) haben in Phase-II-Studien mit Patient*innen mit metabolische Dysfunktion-assoziierter Steatohepatitis vielversprechende Auswirkungen auf die Leberhistologie gezeigt. Die Auswirkungen von GLP-1-RA auf das langfristige Risiko schwerer hepatischer Ereignisse (major adverse liver-related outcomes, MALOs) sind jedoch immer noch unklar.
Zielsetzung: Die Autor*innen führten eine Metaanalyse von beobachtenden Kohortenstudien durch, um das Ausmaß und die Richtung des Zusammenhangs zwischen der Einnahme von GLP-1-RA und MALOs bei Personen mit Typ-2-Diabetes (T2D) zu bestimmen.
Studiendesign: Dabei wurden systematisch geeignete Kohortenstudien recherchiert, in denen Patient*innen, die seit Kurzem GLP-1-RA erhielten, mit Anwender*innen anderer blutzuckersenkender Medikamente verglichen wurden. Primärer Endpunkt war die kumulierte Inzidenz von MALOs. Zu den sekundären Endpunkten zählten Ereignisse einer hepatischen Dekompensation, hepatozelluläre Karzinome (HCC) und leberbezogene Mortalität. Die Inzidenzratenverhältnisse (incidence rate ratios, IRRs) wurden anhand von Random-Effects-Modellen berechnet.
Ergebnisse: 11 retrospektive Kohortenstudien mit Aggregatdaten zu 1.467.220 Patient*innen mit T2D (647.903 neue GLP-1-RA-Anwender*innen, 819.317 Nicht-Anwender*innen) wurden einbezogen. Die Anwendung von GLP-1-RA war signifikant mit einem geringeren Risiko für MALOs (IRR = 0,71; 95% Konfidenzintervall [CI]: 0,57–0,88) und hepatische Dekompensation (IRR = 0,70; 95% CI: 0,52–0,94) verbunden. Es wurde zudem ein Zusammenhang mit einem geringeren Risiko für HCC beobachtet (IRR = 0,82; 95% CI: 0,61–1,11). Im Vergleich zu anderen Antidiabetika zeigten GLP-1-RA eine höhere Wirksamkeit versus SGLT2-Inhibitoren bei der Prävention von MALOs (IRR = 0,93; 95% CI: 0,87–0,99), versus DPP-4-Inhibitoren bei der Prävention von hepatischer Dekompensation (IRR = 0,74; 95% CI: 0,66–0,83) und versus einer Insulintherapie bei der Prävention von HCC (IRR = 0,32; 95% CI: 0,13–0,80).

Schlussfolgerungen: Die Verwendung von Glucagon-like-Peptid-1-Rezeptoragonisten (GLP-1-RA) ist bei Personen mit Typ-2-Diabetes mit einem verringerten Risiko für Leberkomplikationen und hepatische Dekompensation verbunden. Diese Erkenntnisse lassen darauf schließen, dass GLP-1-RA über ihre positive kardiometabolische Wirkung hinaus eine Rolle bei der Prävention von Leberkomplikationen spielen.

S. Petta, Gastroenterology and Hepatology Unit, Department of Health Promotion, Mother & Child Care, Internal Medicine & Medical Specialties, University of Palermo, Palermo, Italien,
E-Mail: salvatore.petta@unipa.it

DOI: 10.1136/gutjnl-2024-334591

Hereditäre und seltene Lebererkrankungen

JHEP Rep. 2025;7(4):101309

Real-world experience with odevixibat in children with progressive familial intrahepatic cholestasis

Di Giorgio A, Sciveres M, Fuoti M, Calvo PL, Cananzi M, Lleo A, Gatti S, Indolfi G, Madeo A, Mandato C, Nuti F, Zanchi C, Carioli G, Ghirardi A, Nicastro E, D'Antiga L

Praxiserfahrung mit Odevixibat bei Kindern mit progressiver familiärer intrahepatischer Cholestase

Hintergrund und Ziele: Eine zuvor veröffentlichte Studie hat die Wirksamkeit von Odevixibat bei der Behandlung von cholestatischem Pruritus bei Kindern mit progressiver familiärer intrahepatischer Cholestase (PFIC) gezeigt. Um die Ergebnisse von Zulassungsstudien mit selektiven Einschlusskriterien zu bestätigen, sind Erfahrungen unter Realbedingungen erforderlich. In dieser Arbeit werden Praxiserfahrungen mit der Wirksamkeit und Sicherheit von Odevixibat bei Kindern mit verschiedenen PFIC-Subtypen vorgestellt.
Methoden: Eine multizentrische prospektive Studie wurde bei PFIC-Patient*innen durchgeführt, die mit Odevixibat (40 µg/kg/Tag oder eskaliert auf 120 µg/kg/Tag) behandelt wurden. Der Pruritus-Schweregrad wurde zu Beginn der Studie und einmal monatlich über einen Zeitraum von bis zu 6 Monaten anhand des Fragebogens Physician Global Impression of Symptom beurteilt. Gallensäurewerte im Serum (serum bile acids, sBAs): Responder waren Kinder, die nach 6 Monaten eine Senkung der sBA-Werte um ≥ 70% gegenüber dem Ausgangswert (oder einen Wert < 70 µmol/l) erreichten; Pruritus: Responder waren diejenigen, die über eine Verbesserung ihres Pruritus-Scores berichteten.
Ergebnisse: Insgesamt wurden 24 Kinder (medianes Alter: 6,6 Jahre [3,7–12,1], männlich:weiblich = 11:13) eingeschlossen; bei 16 (67%) lag ein klassischer PFIC-Typ vor (PFIC-1: 2; PFIC-2: 11; PFIC-3: 3), während 8 (33%) seltenere Formen (PFIC-4: 5; PFIC-5: 1; PFIC-6: 1; PFIC-9: 1) aufwiesen. Alle hatten hohe sBA-Werte, 22 von 24 (92%) hatten Pruritus und 4 (17%) hatten Begleiterkrankungen. Nach 6-monatiger Behandlung sank der sBA-Wert von einem Median von 317,1 µmol/l (Bereich: 82,3–369,0 µmol/l) auf 45,6 µmol/l (Bereich: 7,2–120 µmol/l; p < 0,001); die Veränderung des Pruritus-Scores betrug im Mittel -1,7. Insgesamt waren 75% der Kinder sBA-Responder, 73% waren Pruritus-Responder, und 30% benötigten eine Dosiseskalation. Die Linderung des Pruritus korrelierte signifikant mit der Senkung des sBA-Werts (p < 0,05). Ein Cut-off-Wert bei der sBA > 333,5 µmol/l erhöhte das Risiko des Nichtansprechens auf Odevixibat um das 17-Fache (p < 0,001). Es wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse beobachtet.
Schlussfolgerungen: Unter Praxisbedingungen senkt Odevixibat den Gallensäurespiegel im Serum und lindert den Pruritus wirksam und sicher sowohl bei Kindern mit klassischer progressiver familiärer intrahepatischer Cholestase (PFIC) als auch bei Kindern mit anderen, selteneren Subtypen. Eine Dosiseskalation kann bei einigen Patient*innen erforderlich sein, um das Ansprechen auf die Behandlung zu verbessern.

A. Di Giorgio, Pediatric Hepatology, Gastroenterology and Transplantation, Hospital Papa Giovanni XXIII, Bergamo, Italien, E-Mail: angelo.digiorgio@uniud.it

DOI: 10.1016/j.jhepr.2024.101309

Lebertumoren

Lancet Gastroenterol Hepatol. 2025;10(4):306-314

[^{18}F]fluorodeoxyglucose and [^{18}F]fluorocholine PET-CT for staging optimisation and treatment modification in hepatocellular carcinoma (PET-HCC01): A prospective multicentre study

Nault JC, Boubaya M, Wartski M, Dohan A, Pol S, Pop G, Soussan M, Sutter O, Costentin C, Roux J, Sengel C, Lequoy M, Montravers F, Menu Y, Pageaux GP, Goulart DM, Guiu B, Luciani A, Nahon P, Dioguardi Burgio M, Wagner M, Maksud P, Mulé S, Allaire M, Sidali S, Coilly A, Besson FL, Lewin M, Regnault H, Hollande C, Amaddeo G, Ronot M, Ganne-Carrié N, Itti E, Bloch-Queyrat C, Levy V, Lebtahi R, Chalaye J, Bouattour M

PET-CT mit [^{18}F]Fluordesoxyglukose und [^{18}F]Fluorocholin zur Optimierung des Stagings und zur Anpassung der Therapie beim hepatozellulären Karzinom (PET-HCC01): eine prospektive multizentrische Studie

Hintergrund: Die Rolle der Positronenemissionstomografie mit Computertomografie (PET-CT) unter Verwendung von [^{18}F]Fluordesoxyglukose ([^{18}F]FDG) und [^{18}F]Fluorocholin ([^{18}F]FCH) beim Staging des hepatozellulären Karzinoms und bei Therapieentscheidungen ist nach Kenntnis des Autorenteams noch nie prospektiv bewertet worden.
Methoden: Eine multizentrische prospektive Studie (PET-HCC01) wurde in 9 Krankenhäusern in Frankreich bei Erwachsenen ab 18 Jahren mit Erstdiagnose eines hepatozellulären Karzinoms gemäß Barcelona-Clinic-Liver-Cancer(BCLC)-Klassifikation A–C (ohne Metastasen) durchgeführt. Bei Studieneinschluss unterzogen sich die Patient*innen einer kontrastverstärkten Kernspintomografie der Leber sowie CT-Scans der Leber, des Thorax und des Beckens. Anschließend wurden die Patient*innen mit einer [^{18}F]FCH und [^{18}F]FDG PET-CT untersucht. Ein erstes Tumor-Staging und eine erste Therapieentscheidung wurden vom multidisziplinären Tumorboard jedes Zentrums, das hinsichtlich der Ergebnisse der PET-CT verblindet war, anhand der morphologischen Bildgebung dokumentiert. Nachdem die Ergebnisse der PET-CT offenlagen, wurden ein zweites Tumor-Staging und eine zweite Therapieentscheidung dokumentiert. Der primäre Endpunkt war der Anteil der

Patient*innen, deren Therapie durch PET-CT modifiziert wurde. Die Analysen wurden in der Intention-to-Image-Population durchgeführt, die aus allen Patient*innen bestand, die sich mindestens 1 PET-CT unterzogen hatten und deren Fälle im multidisziplinären Tumorboard besprochen wurden.
Erkenntnisse: Zwischen dem 20. Juli 2020 und dem 27. April 2023 wurden 230 Patient*innen in die Studie eingeschlossen. Bei den 215 Patient*innen, die in die Intention-to-Image-Population aufgenommen wurden, lag das mediane Alter bei 66,0 Jahren (Interquartilenabstand 60,0–71,5), 193 (90%) waren männlich und 155 (73%) hatten eine Zirrhose. Das hepatozelluläre Karzinom wurde anhand der morphologischen Bildgebung bei 140 (65%) Patient*innen als BCLC-Stadium A, bei 48 (22%) als Stadium B und bei 27 (13%) als Stadium C ohne Metastasen eingestuft. Potenzielle neue Läsionen wurden bei 19 (9%) Patient*innen durch PET-CT identifiziert (8 durch beide Tracer, 6 nur durch [^{18}F]FCH und 5 nur durch [^{18}F]FDG), und bei 6 von diesen bestätigte sich bei der Nachuntersuchung die Diagnose des hepatozellulären Karzinoms (1 Läsion in der Nebenniere, 2 in den Knochen, 2 in den Lymphknoten und 1 intrahepatisch). Im PET-CT zeigte sich bei 10 Patient*innen ein anderes Krankheitsstadium: Bei 2 verschob es sich von BCLC A zu B, bei 2 von BCLC A zu C, bei 2 von BCLC B zu C und bei 4 von BCLC C ohne Metastasen zu BCLC C mit Metastasen. Bei 4 Patient*innen (2% [95% Konfidenzintervall: 1–5]) wurde die geplante Therapie modifiziert, was unterhalb des vorgegebenen Schwellenwerts der klinischen Signifikanz (10%) liegt.

Interpretation: [^{18}F]FDG- und [^{18}F]FCH-PET-CT sollten nicht systematisch zum Staging bei der Erstdiagnose eines hepatozellulären Karzinoms durchgeführt werden, da sie nur bei einer Minderheit der Patient*innen zu einer Anpassung der Therapieentscheidung führten.

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

DOI: 10.1016/s2468-1253(25)00011-1 ■

Lancet Gastroenterol Hepatol. 2025;10(5):442-451

Software-based versus visual assessment of the minimal ablative margin in patients with liver tumours undergoing percutaneous thermal ablation (COVER-ALL): A randomised phase 2 trial

Odisio BC, Albuquerque J, Lin YM, Anderson BM, O'Connor CS, Rigaud B, Briones-Dimayuga M, Jones AK, Fellman BM, Huang SY, Kuban J, Metwalli ZA, Sheth R, Habibollahi P, Patel M, Shah KY, Cox VL, Kang HCS, Morris VK, Kopetz S, Javle MM, Kaseb A, Tzeng CW, Cao HT, Newhook T, Chun YS, Vauthey JN, Gupta S, Paolucci I, Brock KK

Software-gestützte versus visuelle Beurteilung des minimalen Ablationsrands bei der perkutanen thermischen Ablation von Lebertumoren (COVER-ALL): eine randomisierte Phase-II-Studie

Hintergrund: Eine Tumorabdeckung mit optimalem minimalem Ablationsrand ist für eine Verbesserung der lokalen Kontrolle bei Lebertumoren nach thermischer Ablation entscheidend. Der minimale Ablationsrand wird traditionell durch visuelle Prüfung von koregistrierten CT-Bildern bestimmt. Bei visueller Beurteilung variieren die Raten der lokalen Tumorkontrolle nach der thermischen Ablation jedoch sehr stark. Ziel der Studie war es, den Einsatz einer neuartigen Software-gestützten Methode zur Beurteilung minimaler Ablationsränder zu untersuchen, die eine biomechanische deformierbare Bildregistrierung und eine auf künstlicher Intelligenz (KI) basierende automatische Segmentierung umfasst.
Methoden: Die randomisierte Phase-II-Überlegenheitsstudie COVER-ALL wurde am MD Anderson Cancer Center der Universität Texas (Houston, USA) durchgeführt. Eingeschlossen wurden Patient*innen ab 18 Jahren mit bis zu 3 Histologie-agnostischen Lebertumoren von 1–5 cm Größe, bei denen eine CT-geführte thermische Ablation durchgeführt wurde. Bei der thermischen Ablation sollte ein minimaler Ablationsrand von 5 mm oder mehr erreicht werden. Die Patient*innen wurden nach dem Zufallsprinzip (1:1) der Versuchsgruppe (Software-gestützte Beurteilung) oder der Kontrollgruppe (visuelle Beurteilung) zugewiesen, wobei die dynamische Minimierung zum Ausgleich der Kovariaten verwendet wurde. Die Randomisierung erfolgte intraprozedural nach Platzierung der Ablationssonde. Die Beurteilung der onkologischen Ergebnisse und der unerwünschten Ereignisse wurde hinsichtlich der Behandlungszuweisung verblindet. Alle Analysen wurden anhand der Intention-to-Treat-Population durchgeführt. Der primäre Endpunkt war der minimale Ablationsrand in der intraprozedural nach der Ablation durchgeführten CT. Eine im Voraus geplante Zwischenanalyse zur Überlegenheit wurde nach Einschluss von 50% der Patient*innen vorgenommen. Unerwünschte Ereignisse wurden nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events erfasst.
Erkenntnisse: Die Patient*innen wurden zwischen dem 15. Juni 2020 und dem 5. Oktober 2023 eingeschlossen und mit thermischer Ablation behandelt. Davon wurden 26 nach dem Zufallsprinzip der Kontrollgruppe zugeteilt (Durchschnittsalter 58,1 [Standardabweichung {SD} 14,8] Jahre): 18 [69%] männlich und 8 [31%] weiblich; 11 [42%] Darmkrebs mit Lebermetastasen; medianer Tumordurchmesser 1,7 cm [Interquartilenabstand {IQR}: 1,3–2,3]). 24 Patient*innen wurden der Versuchsgruppe (Durchschnittsalter 60,5 [14,4] Jahre; 16 [67%] männlich und 8 [33%] weiblich; 10 [42%] Darmkrebs mit Lebermetastasen; medianer Tumordurchmesser 1,8 cm [IQR: 1,5–2,5]) zugeteilt. Die Zwischenanalyse ergab einen mittleren minimalen Ablationsrand von 2,2 mm (SD 2,8) in der Kontrollgruppe und 5,9 mm (SD 2,7) in der Versuchsgruppe ($p < 0,0001$), woraufhin der Einschluss in die Kontrollgruppe gestoppt wurde. Weitere 50 Patient*innen wurden einer nicht-randomisierten Versuchsgruppe (Durchschnittsalter 56,5 [11,7] Jahre; 27 [54%] männlich und 23 [46%] weiblich; 30 [60%] Darmkrebs mit Lebermetastasen; medianer Tumordurchmesser 1,5 cm [IQR: 1,3-2,2]) zugeteilt. Bei diesen Patient*innen betrug der mittlere minimale Ablationsrand 7,2 mm (SD 2,8). Unerwünschte Ereignisse der Grade 1–3 wurden bei 5 von 100 Patient*innen (5%) gemeldet: 3 von 26 (12%) in der Kontrollgruppe und 2 von 74 (3%) in den Versuchsgruppen. Es wurden keine unerwünschten Ereignisse der Grade 4–5 oder Therapie-assoziierte Todesfälle gemeldet.

Interpretation: Die Software-gestützte Beurteilung während der CT-geführten thermischen Ablation von Lebertumoren ist sicher und verbessert den minimalen Ablationsrand im Vergleich zur visuellen Beurteilung

signifikant. Um den angestrebten minimalen Ablationsrand zu erreichen, sollte die Einführung eines Software-gestützten Beurteilungsverfahrens als Standardkomponente der thermischen Ablation erwogen werden.

B.C. Odisio, Department of Interventional Radiology, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA, E-Mail: bcodisio@mdanderson.org

DOI: 10.1016/s2468-1253(25)00024-x

Gut. 2025;74(4):613-627

Pharmacological activation of STAT1-GSDME pyroptotic circuitry reinforces epigenetic immunotherapy for hepatocellular carcinoma

Tu Y, Wu H, Zhong C, Liu Y, Xiong Z, Chen S, Wang J, Wong PPC, Yang W, Liang Z, Lu J, Chen S, Zhang L, Feng Y, Si-Tou WWY, Yin B, Lin Y, Liang J, Liang L, Vong JSL, Ren W, Kwong TT, Leung H, To KF, Ma S, Tong M, Sun H, Xia Q, Zhou J, Kerr D, La Thangue N, Sung JJY, Chan SL, Cheng ASL

Pharmakologische Aktivierung der STAT1-GSDME-vermittelten Pyroptose verstärkt epigenetische Immuntherapie bei hepatozellulären Karzinomen

Hintergrund: Genomisches Screening deckte Defekte des Interferon-gamma(IFNγ)-Signalwegs in Tumoren auf, die gegenüber einer Immuncheckpoint-Blockade (ICB) refraktär sind. Ihre nicht-mutationsbezogene Regulation und Reversibilität sind in Bezug auf die Entwicklung von Therapien jedoch noch wenig verstanden.
Zielsetzung: Diese Studie zielte darauf ab, mit ICB-Resistenz assoziierte, medikamentös zugängliche („druggable") Histon-Deacetylasen (HDAC) zu identifizieren und einen leicht übertragbaren Kombinationsansatz für Patient*innen mit hepatozellulärem Karzinom (HCC) zu entwickeln.
Studiendesign: Unter Anwendung der Einzelzell-RNA-Sequenzierung wurde die Korrelation zwischen den prognostischen Outcomes von Patient*innen mit HCC aus einer Pembrolizumab-Studie und der Expression aller HDAC-Isoformen in Tumorzellen geprüft. Die therapeutische Wirksamkeit und der Wirkmechanismus der selektiven HDAC-Hemmung wurden in 4 ICB-resistenten orthotopen und spontanen Modellen mittels Immunprofilierung, Einzelzell-Multiomik und Chromatin-Immunpräzipitationssequenzierung untersucht und durch genetische Modulationen und Co-Kultur-Systeme verifiziert.
Ergebnisse: Bei Patient*innen mit HCC und höherer HDAC1/2/3-Expression zeigte sich unter ICB-Therapie eine fehlerhafte IFNγ-Signalübertragung und ein schlechteres Überleben. Eine vorübergehende Behandlung mit CXD101, einem selektiven Klasse-I-HDAC-Inhibitor, führte zur Resensibilisierung von HDAC1/2/3^{high}-Tumoren für ICB-Therapien, was eine CD8$^+$-T-Zell-abhängige Antitumor- und Gedächtnis-T-Zell-Antwort nach sich zog. CXD101 wirkte synergistisch mit ICB und stimulierte so die von Signal Transducer and Activator of Transcription 1 (STAT1) vermittelte Anti-Tumor-Immunität durch eine verbesserte Zugänglichkeit von Chromatin und H3K27-Hyperacetylierung von IFNγ-responsiven Genen. Die intratumorale Rekrutierung IFNγ$^+$GZMB$^+$ zytotoxischer Lymphozyten verstärkte die Spaltung von CXD101-induziertem Gasdermin E (GSDME) zusätzlich und triggerte so die Pyroptose in Abhängigkeit von STAT1. Eine Deletion von GSDME ahmte den STAT1-Knockout nach, indem sie sowohl die pyroptotische als auch die IFNγ-Reaktion unterband und so die Anti-Tumor-Wirksamkeit und den Überlebensvorteil der CXD101-ICB-Kombinationstherapie aufhob.

Schlussfolgerung: Diese immunepigenetische Strategie nutzt ein IFNγ-vermitteltes Netzwerk zur Verbesserung des Krebs-Immunzell-Zyklus. Sie zeigt einen sich selbst verstärkenden STAT1-Gasdermin E-Pyroptose-Kreislauf als mechanistische Grundlage für eine laufende Phase-II-Studie, um die Resistenz gegenüber der Immuncheckpoint-Blockade zu überwinden.

A. S.-L. Cheng, School of Biomedical Sciences, The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong, E-Mail: alfredcheng@cuhk.edu.hk

und

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

DOI: 10.1136/gutjnl-2024-332281

Allgemeine Hepatologie

J Hepatol. 2025;82(4):615-621

Plasma exchange does not improve overall survival in patients with acute liver failure in a real-world cohort

Burke L, Bernal W, Pirani T, Agarwal B, Jalan R, Ryan J, Bangash MN, El-Dalil P, Murphy N, Donnelly M, Davidson J, Simpson K, Giles H, Mone PS, Masson S, Davenport A, Rowe I, Moore J

Plasmaaustausch führt in einer Real-Life-Kohorte bei Patient*innen mit akutem Leberversagen zu keiner Verbesserung des Gesamtüberlebens

Hintergrund und Ziele: Der therapeutische Plasmaaustausch (TPA) hat sich als potenzielle Behandlungsoption für Patient*innen mit akutem Leberversagen (ALV) herauskristallisiert. Der Effekt des TPA auf Überlebensergebnisse außerhalb klinischer Studien ist noch nicht umfassend belegt. Diese Studie zielte darauf ab, die Anwendung des TPA im klinischen Alltag und die damit erzielten Ergebnisse bei der Behandlung von ALV zu bewerten.
Methoden: In diese multizentrische retrospektive Kohortenstudie wurden konsekutive Patient*innen mit ALV eingeschlossen, die zwischen Juni 2013 und Dezember 2021 in eines der 7 tertiären Lebertransplantationszentren im Vereinigten Königreich aufgenommen wurden. Es wurden Veränderungen klinischer Variablen nach einem TPA untersucht, während das Gesamtüberleben und das transplantationsfreie Überleben bis zur Krankenhausentlassung bei Patient*innen mit TPA mit dem von Patient*innen unter einer medikamentösen Standardtherapie verglichen wurden. Zum Ausgleich von

Kovariablen zwischen den Gruppen und einer Selektionsverzerrung wurde ein Propensity-Score-Matching durchgeführt.
Ergebnisse: Eingeschlossen wurden 378 Patient*innen mit ALV (medianes Alter: 36 [Interquartilenabstand {IQR}: 28–48], 64% weiblich [n = 242]), von denen bei 120 ein TPA erfolgte. Bei den meisten klinischen Variablen kam es nach einem TPA zu einer signifikanten Verbesserung, darunter auch bei der medianen Noradrenalin-Dosis (Verringerung von 0,35 µg/kg/min [IQR: 0,19–0,70 µg/kg/min] auf 0,16 µg/kg/min [IQR: 0,08–0,49]; p = 0,001). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe mit TPA und der Gruppe unter medikamentöser Standardtherapie in Bezug auf das Gesamtüberleben (51,4% bzw. 62,6%; p = 0,12) oder das transplantationsfreie Überleben (42,6% vs. 53,1%; p = 0,24).

Schlussfolgerung: Im Vereinigten Königreich wird beim Management von Patient*innen mit akutem Leberversagen mittlerweile häufig ein Plasmaaustausch durchgeführt. Dieser ist mit einer signifikanten Verbesserung der hämodynamischen Parameter, aber nicht mit einem Überlebensvorteil assoziiert.

J. Moore, Leeds Liver Unit, St. James's Hospital, Leeds, Großbritannien, E-Mail: joanna.moore@nhs.net

DOI: 10.1016/j.jhep.2024.09.034

Lebertransplantation

Gastroenterology. 2025;168(4):784-794.e4

Model of urgency for liver transplantation in hepatocellular carcinoma: A practical model to prioritize patients with hepatocellular carcinoma on the liver transplant waitlist

Norman JS, Mehta N, Kim WR, Liang JW, Biggins SW, Asrani SK, Heimbach J, Charu V, Kwong AJ

Modell für die Dringlichkeit einer Lebertransplantation bei hepatozellulärem Karzinom: ein praktisches Modell zur Priorisierung von Patient*innen mit hepatozellulärem Karzinom auf der Warteliste für eine Lebertransplantation

Hintergrund und Ziele: Derzeit erhalten Patient*innen mit hepatozellulärem Karzinom (HCC) in den Vereinigten Staaten nach einer Wartezeit von mindestens 6 Monaten einen einheitlichen Score, der sich am „Median Model for End-Stage Liver Disease (MELD) at Transplant" (MMaT) orientiert. Unter Anwendung der vorhandenen und objektiven Variablen zum Zeitpunkt der Listung wurde ein Modell zur Risikostratifizierung für Patient*innen mit HCC entwickelt.
Methoden: In der Datenbank Organ Procurement and Transplantation Network wurden erwachsene Kandidat*innen für eine Lebertransplantation mit anerkannten HCC-Ausnahmen aus dem Zeitraum 2015–2022 identifiziert. Cox-Regressionsanalyse sowie maschinelle Lernmodelle (Random Survival Forest und neuronales Netzwerk) wurden angewendet, um Modelle zur Vorhersage eines Dropouts von der Warteliste zu entwickeln. Mittels MELD 3.0 wurde der vorhergesagte Dropout von der Warteliste für Patient*innen mit HCC auf Patient*innen ohne Ausnahme angepasst.
Ergebnisse: Insgesamt waren 18.273 Patient*innen mit HCC, die einen medianen MELD 3.0 von 11 (Interquartilenabstand [IQR]: 8–15) und einen Alpha-Fetoprotein-Wert von 6 ng/ml (IQR: 4–17 ng/ml) aufwiesen, für eine Lebertransplantation gelistet. Da sich alle Modelle ähnlich eigneten, wurde ein sparsames Cox-basiertes Modell gewählt, das sich aus MELD 3.0, Alpha-Fetoprotein, Tumorlast und einem Model of Urgency for Liver Transplantation in HCC (Modell der Dringlichkeit für eine Lebertransplantation bei HCC) zusammensetzte und mit einer C-Statistik von 0,71 (95% Konfidenzintervall: 0,69–0,74) für einen Dropout innerhalb von 6 Monaten im Validierungssatz besser abschnitt als die vorherigen Modelle, einschließlich HALT-HCC (Hazard Associated with Liver Transplantation for HCC), deMELD (Dropout Equivalent MELD) und MELD-Eq (MELD Equivalent).

Schlussfolgerungen: Ein auf Dringlichkeit beruhendes Prioritätssystem für Patient*innen mit hepatozellulärem Karzinom (HCC), das dem Model for End-stage Liver Disease (MELD) für Patient*innen mit chronischer Lebererkrankung ähnelt, kann mit einem sparsamen Modell unter Einbeziehung von Alpha-Fetoprotein, MELD 3.0 und Tumorgröße realisiert werden. Dieser Ansatz lässt sich auf das Leber-Allokationssystem anwenden, um Patient*innen mit HCC zu priorisieren, und es kann zu fundierten Entscheidungen bezüglich der Dringlichkeitsgewichtung für Ausnahmefälle im künftigen kontinuierlichen Distributionssystem beitragen.

A.J. Kwong, Division of Gastroenterology and Hepatology, Stanford University, Redwood City, CA, USA, E-Mail: ajk@stanford.edu

oder

V. Charu, Quantitative Sciences Unit, Stanford University, Palo Alto, CA, USA, E-Mail: vcharu@stanford.edu

DOI: 10.1053/j.gastro.2024.11.015

Hepatology. 2025;81(4):1269-1275

Liver transplantation provides survival benefit at all levels of frailty: From the Multicenter Functional Assessment in Liver Transplantation Study

Wang M, Chiou SH, Ganger D, Ruck J, Huang CY, Kappus MR, King EA, Ladner DP, Rahimi RS, Duarte-Rojo A, Volk ML, Tevar AD, Verna EC, Lai JC

Lebertransplantation bietet einen Überlebensvorteil bei allen Graden von Gebrechlichkeit: Ergebnisse der Studie „Multicenter Functional Assessment in Liver Transplantation"

Hintergrund und Ziele: Das Angebot einer Lebertransplantation (LTX) an gebrechliche Patient*innen kann die Wartelistenmortalität verringern, aber die Mortalität nach LTX erhöhen. Der Überlebensvorteil bei LTX ist das Konzept zur Abwägung dieser Risiken. In dieser Studie sollte der Netto-Überlebensvorteil bei einer LTX mit dem Leber-Gebrechlichkeitsindex (Liver Frailty Index, LFI) quantifiziert werden.

Ansatz und Ergebnisse: Analysiert wurden Daten der multizentrischen Studie Functional Assessment in LT (FrAILT) von 2012 bis 2021. Die Vor-LTX-Kohorte umfasste ambulante Patient*innen mit Zirrhose ohne hepatozelluläres Karzinom (HCC), die auf eine LTX warteten; in die Nach-LTX-Kohorte waren jene eingeschlossen, bei denen eine LTX durchgeführt wurde. Primäre Endpunkte waren die Mortalität vor LTX und nach LTX. Die eingeschränkte mittlere Überlebenszeit (restricted mean survival time, RMST) nach 1, 3 und 5 Jahren wurde anhand von angepassten Cox-Modellen berechnet. Der Überlebensvorteil wurde als Nettogewinn an Lebensjahren bei einer LTX kalkuliert. In die Vor-LTX-Kohorte waren 2628 Patient*innen eingeschlossen: Der mediane MELD-Na (Model for End-stage Liver Disease-Sodium) betrug 18 (Interquartilenabstand [IQR]: 14–22); 731 (28%) waren gebrechlich; 440 (17%) starben vor LTX. Die Nach-LTX-Kohorte umfasste 1335 Patient*innen: MELD-Na betrug im Median 20 (IQR: 14–24); 325 (24%) waren gebrechlich; 103 (8%) starben nach LTX. Die RMST vor LTX stieg mit zunehmendem LFI erheblich an. Die RMST nach LTX stieg ebenfalls mit zunehmendem LFI an, allerdings nur moderat. Es gab keinen LFI-Schwellenwert, bei dem die RMST vor LTX und nach LTX überlappte – Patient*innen hatten bei allen LFI-Werten einen Netto-Überlebensvorteil.

Schlussfolgerungen: Die Mortalität vor einer Lebertransplantation (LTX) und in geringerem Maße auch die nach LTX stieg mit zunehmendem Leber-Gebrechlichkeitsindex (Liver Frailty Index, LFI) an. Eine Transplantation bot bei allen LFI-Werten einen Überlebensvorteil, der auf eine Verringerung der Mortalität vor LTX zurückzuführen war. Es wurde kein Schwellenwert des LFI identifiziert, bei dem das Risiko der Mortalität nach LTX höher war vor LTX. Bei Patient*innen, die für eine LTX ausgewählt wurden, bietet LTX selbst bei fortgeschrittener Gebrechlichkeit einen Netto-Überlebensvorteil.

J.C. Lai, Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine, University of California San Francisco, San Francisco, CA, USA,
E-Mail: jennifer.lai@ucsf.edu

DOI: 10.1097/hep.0000000000001030 ■

EXPERTENMEINUNG

PD Dr. Michael Schultheiß

Frailty bei Leberzirrhose: zu lange unterschätzt?

Die Wichtigkeit und klinische Relevanz dieser Studie von Wang et al. ist aus meiner Sicht nicht hoch genug einzuschätzen. Das aus der Geriatrie bekannte Syndrom Frailty (dt. Gebrechlichkeit) ist ein bislang nicht ausreichend berücksichtigter und somit deutlich unterschätzter Parameter bei der Evaluation von Patient*innen mit einer Leberzirrhose. Besonders relevant könnte Frailty im Kontext der Lebertransplantation (LTX) erscheinen, wie es diese Studie untersucht hat.
Die Autor*innen analysierten in dieser Beobachtungsstudie Überlebensdaten von 2628 ambulanten Patient*innen, die auf der Warteliste für eine LTX standen (Prä-LTX-Kohorte). Gemäß dem Liver Frailty Index (LFI) erfüllten davon 28% die Kriterien einer Frailty. In der untersuchten Kohorte aus 1335 Patient*innen nach einer LTX (Post-LTX-Kohorte) waren 24% betroffen.
Die Studienergebnisse zeigten, dass insbesondere ein hoher LFI in der Prä-LTX-Kohorte mit einer hohen Mortalität vergesellschaftet war. Eine Frailty nach LTX hat in deutlich geringerem Ausmaß zur Sterblichkeit beigetragen. Beispielsweise erhöhte ein LFI von 5,0 vor LTX das Mortalitätsrisiko um 205%, ein LFI von 5,0 nach LTX aber nur um 42%. Daraus kann man schlussfolgern, dass gerade Patient*innen mit einem hohen LFI von einer LTX profitieren. Deshalb sollte die Frailty als Parameter in der Evaluation von LTX-Patient*innen neben den bekannten hepatologischen Scores eine stärkere Berücksichtigung finden.
Die Studie ordnet sich in die zunehmende Awareness in der Hepatologie ein, dass die Frailty bei Zirrhose-Patient*innen einen nicht zu unterschätzenden prognostischen Parameter darstellt. In diesem Zusammenhang erscheint es mir aber auch wichtig, auf die derzeit noch sehr heterogene Erhebung hinzuweisen. Aktuell besteht noch kein Konsensus über die Definition der Frailty bei zirrhotischen Patient*innen. Der LFI, der aus Tests zu Handkraft, Stuhlstand und Gleichgewicht besteht, ist sicherlich einer der relevantesten Scores, aber mit dem Clinical Frailty Scale (CFS), dem Fried's Frailty Score (FFS), dem Short Physical Performance Battery (SPPB) oder dem Hospital Frailty Risk Score (HFRS) stehen eine Vielzahl weiterer Tests zur Verfügung.
Die Studie beinhaltet aber Limitationen:
a) Es wurden nur ambulante Patient*innen auf der Warteliste für eine LTX berücksichtigt – die Prävalenz der Frailty ist somit sicher unterschätzt.
b) Es handelt sich lediglich um eine Beobachtungsstudie.
c) Die Übertragbarkeit der amerikanischen Kohorte auf Europa ist bei deutlichen Unterschieden in den Transplantationssystemen fraglich.
Trotzdem ist der Anstoß gegeben, die Frailty in dieser spezifischen Kohorte stärker zu berücksichtigen. ■

Zirrhose und portale Hypertonie

Hepatology. 2025;81(4):1244-1255

Predictors of long-term clinical outcomes after TIPS: An ALTA group study

Nobel YR, Boike JR, Mazumder NR, Thornburg B, Hoffman R, Kolli KP, Fallon M, Lai JC, Morelli G, Spengler EK, Said A, Desai AP, Paul S, Goel A, Hu K, Frenette C, Gregory D, Padilla C, Zhang Y, VanWagner LB, Verna EC; Advancing Liver Therapeutic Approaches (ALTA) Study Group

Prädiktoren für das klinische Langzeitergebnis nach TIPS: eine Studie der ALTA-Gruppe

Hintergrund und Ziele: Zwar wird der transjuguläre intrahepatische portosystemische Shunt (TIPS) traditionell als Brücke zur Lebertransplantation (LTX) betrachtet, doch erreichen einige Patient*innen allein mit einem TIPS ein langfristiges transplantationsfreies Überleben (transplant-free survival, TFS). Die Prognose und die

Notwendigkeit einer LTX sollten nicht nur zum Zeitpunkt des Eingriffs, sondern bei Patient*innen mit günstigen Frühergebnissen ein weiteres Mal bewertet werden. **Ansatz und Ergebnisse:** In die multizentrische retrospektive Kohortenstudie „Advancing Liver Therapeutic Approaches“ wurden Erwachsene eingeschlossen, die einen TIPS erhalten hatten (n = 1127 Patient*innen; 2040 Personenjahre Follow-up). Anhand angepasster Regressionen nach dem Modell konkurrierender Risiken wurden zum Zeitpunkt der TIPS-Anlage und 6 Monate danach Faktoren bewertet, die mit den klinischen Langzeitergebnissen in Zusammenhang stehen. Der Natrium-Wert im MELD-Score (Model for End-Stage Liver Disease, MELD-Na) zum Zeitpunkt der TIPS-Anlage war signifikant mit der Mortalität nach TIPS assoziiert (Subdistributions-Hazard-Ratio [SHR] für Tod 1,1 [p = 0,42], 1,3 [p = 0,04] und 1,7 [p < 0,01] für MELD-Na 15–19, 20–24 und ≥ 25, jeweils bezogen auf MELD-Na < 15 als Referenz). Auch der MELD-3.0-Score war mit den Ergebnissen nach TIPS assoziiert. Bei den 694 Patient*innen (62%), die ein frühes (6 Monate) TFS nach TIPS erreichten, lag die Rate des langfristigen TFS 1 Jahr nach TIPS bei 88% und nach 3 Jahren bei 57%. Darüber hinaus war ein intraindividueller Anstieg des MELD-Na-Scores um > 3 Punkte von der TIPS-Anlage bis 6 Monate danach signifikant mit der Langzeitmortalität verbunden, unabhängig vom ursprünglichen MELD-Na-Score (SHR für Tod 1,8; p < 0,01). Bei Patient*innen mit langfristigem Post-TIPS-TFS waren die Komplikationsraten im Zusammenhang mit TIPS oder portaler Hypertonie niedrig.

Schlussfolgerungen: Bei Patient*innen mit frühem transplantationsfreiem Überleben nach TIPS sollten die Prognose und die Notwendigkeit einer Lebertransplantation (LTX) anhand postoperativer Veränderungen des MELD-Na-Werts und des klinischen Status nochmals bewertet werden. Bei ausgewählten Patient*innen kann ein „Endziel TIPS“ ohne LTX ein Langzeitüberleben ohne Komplikationen durch portale Hypertonie ermöglichen.

E.C. Verna, Department of Medicine, Center for Liver Disease and Transplantation, Columbia University Irving Medical Center, New York, NY, USA, E-Mail: ev77@cumc.columbia.edu

DOI: 10.1097/hep.0000000000001091

Clin Gastroenterol Hepatol. 2025;23(6):965-977.e20

Small transjugular intrahepatic portosystemic shunt plus variceal embolization for gastric varices: A multicenter cohort study

Xia Y, Tie J, Wang G, Zhuge Y, Wu H, Zhu X, Xue H, Xu J, Zhang F, Zhao L, Huang G, Zhang M, Wei B, Li P, Wang Z, Wu W, Chen C, Yang S, Han Y, Tang C, Zhang C

Kleiner transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt plus Varizen-Embolisation bei Magenvarizen: eine multizentrische Kohortenstudie

Hintergrund und Ziele: Die Wirkung des transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS) plus Varizen-Embolisation zur Behandlung von Magenvarizen bleibt umstritten. In dieser landesweiten, multizentrischen Kohortenstudie sollte untersucht werden, ob eine zusätzlich zur Anlage eines TIPS mit geringem Durchmesser (8 mm) durchgeführte Varizen-Embolisation die Häufigkeit von Nachblutungen bei Patient*innen mit verschiedenen Arten von Magenvarizen verringern kann. **Methoden:** Diese retrospektive Kohortenstudie umfasste 629 Patient*innen, bei denen in 7 medizinischen Zentren ein 8-mm-TIPS zur Behandlung von Magenvarizen angelegt wurde. Der primäre Endpunkt waren Nachblutungen jeglicher Ursache, und zu den sekundären Endpunkten zählten eine offene hepatische Enzephalopathie (OHE) und die Gesamtmortalität. **Ergebnisse:** Insgesamt wurden 629 Patient*innen in die Studie eingeschlossen. Von diesen wiesen 429 (68,2%) gastroösophageale Varizen Typ 1 (GOV1) auf, 145 (23,1%) gastroösophageale Varizen Typ 2 (GOV2) und 55 (8,7%) isolierte Magenvarizen Typ 1 (IGV1). In der gesamten Kohorte reduzierte die zusätzliche Embolisation im Vergleich zum alleinigen TIPS Nachblutungen (6,2% vs. 13,6%; p = 0,005) und OHE (31,0% vs. 39,4%; p = 0,02). Es wurden jedoch keine signifikanten Unterschiede bei der Mortalität festgestellt (12,0% vs. 9,7%; p = 0,42). Bei Patient*innen mit GOV2 und IGV1 reduzierte ein TIPS plus Varizen-Embolisation sowohl Nachblutungen (GOV2: 7,8% vs. 25,1%; p = 0,01; IGV1: 5,6% vs. 30,8%; p = 0,03) als auch OHE (GOV2: 31,8% vs. 51,5%; p = 0,008; IGV1: 11,6% vs. 38,5%; p = 0,04). Bei Patient*innen mit GOV1 reduzierte die zusätzliche Embolisation jedoch nicht Nachblutungen (5,9% vs. 8,7%; p = 0,37) oder OHE (33,1% vs. 35,3%; p = 0,60).

Schlussfolgerungen: Im Vergleich zum TIPS allein reduzierte der 8-mm-TIPS plus Varizen-Embolisation Nachblutungen und offene hepatische Enzephalopathien bei Patient*innen mit gastroösophagealen Varizen Typ 2 (GOV2) und isolierten Magenvarizen Typ 1 (IGV1). Diese Erkenntnisse lassen darauf schließen, dass Patient*innen mit GOV2 und IGV1, jedoch nicht solche mit gastroösophagealen Varizen Typ 1 von einer Embolisation in Kombination mit TIPS profitieren könnten.

C. Zhang, Department of Gastroenterology, Shandong Provincial Hospital, Shandong University, Jinan, Shandong Province, China, E-Mail: zhangchunqing_sdu@163.com

und

C. Tang, Department of Gastroenterology and Hepatology, West China Hospital, Chengdu, Sichuan Province, China, E-Mail: shcqcdmed@163.com

DOI: 10.1016/j.cgh.2024.04.037

TRANSLATIONAL SCIENCE CORNER

CED

Gastroenterology. 2025;168(4):741-753

Preclinical protein signatures of Crohn's disease and ulcerative colitis: A nested case-control study within large population-based cohorts

Grännö O, Bergemalm D, Salomon B, Lindqvist CM, Hedin CRH, Carlson M, Dannenberg K, Andersson E, Keita ÅV, Magnusson MK, Eriksson C, Lanka V, Magnusson PKE, D'Amato M, Öhman L, Söderholm JD, Hultdin J, Kruse R, Cao Y, Repsilber D, Grip O, Karling P, Halfvarson J; BIOIBD consortium

Präklinische Proteinsignaturen für Morbus Crohn und Colitis ulcerosa: eine eingebettete Fallkontrollstudie innerhalb großer bevölkerungsbasierter Kohorten

Hintergrund und Ziele: Um Personen mit erhöhtem Risiko für eine chronisch entzündliche Darmerkrankung (CED) zu erkennen, sind Biomarker notwendig. Ziel dieser Studie war die Identifizierung von Proteinsignaturen, mithilfe derer eine CED vorhergesagt werden kann.
Methoden: Innerhalb großer bevölkerungsbasierter Kohorten (n ≥ 180.000) wurden Blutproben von Personen entnommen, bei denen zu einem späteren Zeitpunkt eine CED diagnostiziert wurde. Diese Proben wurden mit nach Alter und Geschlecht gematchten Kontrollen verglichen, die während des Nachbeobachtungszeitraums keine CED aufwiesen. Insgesamt wurden 178 Proteine auf Olink-Plattformen analysiert. Mithilfe Methoden des maschinellen Lernens wurden Proteinsignaturen präklinischer Erkrankungen in der explorativen Kohorte (n = 312) identifiziert. Ihre Vorhersageleistung wurde in einer externen präklinischen Kohorte (n = 222) validiert und in einer Anfangskohorte (n = 144) und einer präklinischen Zwillingskohorte (n = 102) bewertet.
Ergebnisse: In der explorativen Kohorte konnte eine Signatur aus 29 Proteinen verwendet werden, um präklinische M.-Crohn-Fälle von Kontrollen zu unterscheiden; die Fläche unter der Kurve (AUC) betrug 0,85. Ihre Vorhersageleistung wurde in der präklinischen Validierungskohorte (AUC: 0,87) und in der Anfangskohorte (AUC: 1,0) bestätigt. In präklinischen Proben korrelierten herunterregulierte (nicht aber hochregulierte) Proteine, die in Verbindung mit der Integrität der Darmbarriere und der Makrophagenfunktion stehen, mit dem Zeitraum bis zur Diagnose von M. Crohn. Die präklinische Colitis-ulcerosa-Signatur hatte eine signifikante, jedoch geringere Vorhersagekraft in der explorativen (AUC: 0,77), Validierungs- (AUC: 0,67) und Anfangskohorte (AUC: 0,95). Die präklinische M.-Crohn-Signatur wies eine AUC von 0,89 auf beim Vergleich von Zwillingen mit präklinischem M. Crohn mit gematchten gesunden, als Kontrolle dienenden Zwillingen. Die Vorhersagekraft war jedoch niedriger (AUC: 0,58; p = 0,04) als beim Vergleich mit den jeweils gesunden Zwillingsgeschwistern, d.h. bei Berücksichtigung genetischer und gemeinsamer Umweltfaktoren.

Schlussfolgerung: Das Autorenteam identifizierte Proteinsignaturen zur Vorhersage einer zukünftigen Diagnose von M. Crohn bzw. Colitis ulcerosa, die in unabhängigen Kohorten validiert wurden. Bei M. Crohn hat die Signatur das Potenzial für eine frühzeitige Vorhersage.

O. Grännö, Department of Laboratory Medicine, Clinical Microbiology, Faculty of Medicine and Health, Örebro University, Örebro, Schweden,
E-Mail: olle.granno@regionorebrolan.se

DOI: 10.1053/j.gastro.2024.11.006

EXPERTENMEINUNG

Dr. Lena Sophie Mayer

Prädiktion chronisch entzündlicher Darmerkrankungen anhand präklinischer Proteinsignaturen im peripheren Blut?

Die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) Morbus Crohn und Colitis ulcerosa manifestieren sich aufgrund verschiedener genetischer und Umweltfaktoren, welche zu einer Dysregulation der mukosalen Immunantwort führen. Leider bestehen bei einem erheblichen Anteil der Patient*innen mit M. Crohn bei Diagnosestellung bereits Komplikationen wie Fisteln, Strikturen und Stenosen. Bei Patient*innen mit Colitis ulcerosa kann es bereits beim initialen Schub zu Therapierefraktarität mit der Notwendigkeit einer Kolektomie kommen. Bisher fehlen prädiktive, validierte Biomarker zur frühzeitigen Diagnosestellung. Der klinischen Manifestation chronisch entzündlicher Darmerkrankungen geht eine Phase der subklinischen Inflammation voraus, welche es zu erfassen gilt, um präventive Maßnahmen ergreifen zu können.
In dieser schwedischen Fall-Kontroll-Studie ermittelten die Autor*innen präklinische Proteinsignaturen im peripheren Blut zur Vorhersage der Manifestation einer späteren Crohn- oder Colitis-ulcerosa-Erkrankung in einer präklinischen Kohorte (n = 28.000), wobei jedes Individuum mit späterem Auftreten eines M. Crohn oder einer Colitis ulcerosa einer gesunden Kontrolle zugewiesen wurde. Die Signaturen wurden anschließend in einer weiteren präklinischen Kohorte (n = 143.000) validiert. Zur Ermittlung der prädiktiven Genauigkeit der Signaturen wurde eine externe bevölkerungsbezogene Kohorte (n = 519) herangezogen. Weiterhin wurden die Einflüsse genetischer und umweltbedingter Risikofaktoren auf die prädiktiven Proteinsignaturen anhand einer präklinischen bevölkerungsbezogenen Zwillingskohorte (n = 12.591) untersucht.
In den präklinischen Kohorten lag die mediane Zeit von der Probenentnahme bis zur CED-Diagnose bei 8,7 Jahren (IQR: 14,3–3,2 Jahre) für M. Crohn und 7,2 Jahren (IQR: 14,2–3,4 Jahre) für Colitis ulcerosa. Von 34 Proteinen, die in der präklinischen Screeningkohorte mit dem späteren Auftreten von M. Crohn assoziiert waren,

konnten 9 Proteine in der größeren Validierungskohorte bestätigt werden. Sechs dieser Proteine waren erhöht und 3 waren erniedrigt. Korrelationsanalysen zwischen den Proteinspiegeln und der Zeit bis zur Diagnose zeigten eine signifikante negative Korrelation nur für die 3 erniedrigten Proteine, welche mit der Integrität der mukosalen Barriere und Funktionalität von Makrophagen assoziiert sind. Von primär 45 Proteinen, die als prädiktiv für die Diagnose einer Colitis ulcerosa identifiziert wurden, konnten 12 erhöhte Proteine, aber keine erniedrigten Proteine validiert werden. Allein MMP-10-Spiegel korrelierten mit der Zeit bis zur Diagnose.
Durch regularisierte logistische Regression wurde eine Signatur von 29 Proteinen ermittelt, die mit hoher prädiktiver Kapazität zwischen Individuen, welche später einen M. Crohn entwickelten, und gesunden Kontrollen unterscheiden konnte (AUC 0,85; 95% CI: 0,78–0,93 in der Screeningkohorte bzw. AUC 0,87; 95% CI: 0,77–0,97 in der Validierungskohorte). Die Sensitivität betrug 77% und die Spezifität 87%. Die Vorhersagekraft erhöhte sich, je näher der Zeitpunkt der Diagnose lag, war höher für männliche als für weibliche Teilnehmer*innen und verhielt sich unabhängig vom Alter bei Studieneinschluss.
Die prädiktive Kapazität der ermittelten Signatur zur Vorhersage einer Colitis ulcerosa war höher in der Screeningkohorte als in der Validierungskohorte (AUC 0,77; 95% CI: 0,71–0,83 bzw. AUC 0,67; 95% CI: 0,59–0,76), einhergehend mit einer moderaten Sensitivität und Spezifität von jeweils 61%. Die Vorhersagekraft erhöhte sich nicht mit der Nähe zum Diagnosezeitpunkt, sie war genauer für ältere als für jüngere Teilnehmer*innen.
Die prädiktiven Signaturen für M. Crohn und Colitis ulcerosa eigneten sich jeweils gut zur Unterscheidung zwischen Personen, die zukünftig erkrankten, und gesunden Kontrollen in der externen Validierungskohorte, allerdings unterschieden sie bei Überlappung einiger Proteine in beiden Signaturen schlecht zwischen M. Crohn und Colitis ulcerosa.
Anhand einer Kohorte von 111 gesunden Zwillingspaaren (eineiig n = 35, zweieiig n = 76) wurde eine Schätzung der Heritabilität für die Proteinmarker vorgenommen. Eine hohe Heritabilität ergab sich hier für keines der bei präklinischem M. Crohn herabregulierten Proteine. Vergleichende Analysen von Zwillingen mit präklinischem M. Crohn gegenüber externen Zwillingskontrollen einerseits und gegenüber ihren gesunden Zwillingsgeschwistern andererseits ergaben, dass die genetischen und gemeinsamen Umweltfaktoren die prädiktive Proteinsignatur beeinflussen. Dies zeigte sich nur eingeschränkt für die für eine Colitis ulcerosa prädiktive Signatur.
Limitationen dieser Studie waren das Fall-Kontroll-Design, das Fehlen longitudinaler Samples zur Untersuchung individueller Veränderungen der Signatur über die Zeit, unterschiedliche Kohortengrößen, eine geringe Fallzahl der von präklinischem M. Crohn bzw. Colitis ulcerosa Betroffenen in der Zwillingskohorte, ein relativ hohes Patientenalter bei Diagnose und somit schwierige Übertragbarkeit der Signatur auf jüngere Populationen, die Verwendung von Plasma in der einen und Serum in den anderen Kohorten, was ursächlich für die fehlende Replikation einiger dysregulierter Proteine sein könnte, sowie die Vorauswahl der untersuchten Proteinmarker, was bei unterschiedlichen zugrunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen von M. Crohn und Colitis ulcerosa auch die unterschiedliche Belastbarkeit der jeweiligen Signaturen erklären könnte.
Zusammenfassend ermittelten die Autor*innen eine Proteinsignatur, die die Manifestation eines M. Crohn viele Jahre vor der Diagnose vorhersagen kann, und validierten diese anhand einer unabhängigen bevölkerungsbezogenen Kohorte. Vorteilhaft waren große Fallzahlen der Kohorten sowie eine hohe demografische Heterogenität innerhalb der Kohorten. Ergebnisse aus der Zwillingskohorte suggerieren, dass genetische und Umweltfaktoren die Dysregulation der Signaturproteine teils beeinflussen. Die für eine Colitis ulcerosa ermittelte Signatur zeigte eine geringere, wenngleich auch signifikante Vorhersagegenauigkeit. Erniedrigte (protektive) Proteine, welche mit der Integrität der Darmbarriere und Makrophagenfunktionen assoziiert waren, korrelierten mit der Zeit bis zur Diagnose eines M. Crohn. Die lange präklinische Phase von > 16 Jahren vor Manifestation eines M. Crohn ermöglicht die Anwendung von Präventionsmaßnahmen wie z. B. eine Anpassung der Ernährung und die Möglichkeit zur medikamentösen Therapie, um den Verlauf und die Prognose der Erkrankung positiv zu beeinflussen. Offen bleiben hier Fragen nach der Population, auf die unter Berücksichtigung gesundheitsökonomischer Aspekte ein präklinisches Screening anzuwenden wäre, nach dem besten Zeitpunkt zum Screening bei sehr individuellem Patientenalter bei CED-Manifestation sowie nach dem idealen Zeitpunkt zur Durchführung anderer Überwachungsdiagnostik bzw. eines möglichen Präventions-/Therapiebeginns. ■

Leber

Gut. 2025;74(6):983-995

Multiomics analysis of immune correlatives in hepatocellular carcinoma patients treated with tremelimumab plus durvalumab

Myojin Y, Babaei S, Trehan R, Hoffman C, Kedei N, Ruf B, Benmebarek MR, Bauer KC, Huang P, Ma C, Monge C, Xie C, Hrones D, Duffy AG, Armstrong P, Kocheise L, Desmond F, Buchalter J, Galligan M, Cantwell C, Ryan R, McCann J, Bourke M, MacNicholas R, McDermott R, Awosika J, Cam M, Krebs R, Budhu A, Revsine M, Figg WD, Kleiner DE, Redd B, Wood BJ, Wang XW, Korangy F, Claassen M, Greten TF

Multiomics-Analyse von Immunkorrelaten bei Patient*innen mit hepatozellulärem Karzinom, die mit Tremelimumab und Durvalumab behandelt wurden

Hintergrund: Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) zählt zu den Hauptursachen für krebsbedingte Mortalität. Mittlerweile ist die Kombination von Tremelimumab und Durvalumab eine Standardtherapieoption bei fortgeschrittenem HCC.
Zielsetzung: Untersucht werden sollten die Immunantworten von Patient*innen mit HCC, die mit Tremelimumab und Durvalumab behandelt wurden.
Studiendesign: 28 Patient*innen mit HCC erhielten Durvalumab, Tremelimumab und lokoregionäre Therapien. Es wurde eine hochdimensionale Multiomics-Analyse durchgeführt, die die Gesamtgenom-Sequenzierung, Einzelzell-RNA-Sequenzierung, CO-Detection by indEXing, Durchflusszytometrie und Multiplex-Analyse von Zytokinen/Chemokinen in Blut- und Tumorproben der Patient*innen umfasste. Diese Daten wurden integriert, um Immunkorrelate und Reaktionsmechanismen zu ermitteln. Mäuse mit syngenem HCC wurden

mit Anti-PD-L1 plus Anti-CTLA4 behandelt, um hepatische Lymphozyten, tumorinfiltrierende Lymphozyten und mononukleäre Zellen im Peripherblut zu analysieren. **Ergebnisse:** Das mediane Gesamtüberleben betrug 19,2 Monate. Die Analyse des Tumorgewebes zeigte verstärkte Interferonantworten, wobei bei Respondern stärkere Effekte beobachtet wurden. Der Gene Set Variation Analysis zufolge zeigten Responder eine verbesserte Antigenpräsentation. In der räumlichen Analyse fiel auf, dass Tumoren von Non-Respondern eine höhere Anzahl von Treg-Zellen in benachbarten Regionen aufwiesen, die mit Immunzellen angereichert waren, und höhere Werte von ICOS und PD-1 exprimierten. Umgekehrt wiesen PD1$^+$CD8$^+$ T-Zellen von Non-Respondern in diesen benachbarten Regionen mit hoher Treg-Dichte niedrigere ICOS-Werte auf. Die Analyse der Zellkommunikation ergab eine verstärkte Interaktion zwischen Tregs und CD8$^+$ T-Zellen in Geweben von Non-Respondern. Die Analyse des Peripherbluts zeigte eine Zunahme der klassischen Monozyten bei Respondern und der Tregs bei Non-Respondern. In präklinischen Modellen wurde die Treg CD8$^+$ T-Interaktion bestätigt. Schließlich wurde aus der All-Across-Analyse eine computergestützte Einzelpatientenanalyse für 860 Merkmale durchgeführt, wodurch Multiomics-Merkmalsgruppen einschließlich Treg-Merkmalen identifiziert werden konnten.

Schlussfolgerung: Diese Studie liefert eine Blaupause für die eingehende Analyse von Immunkorrelaten in Immuntherapiestudien und zeigt die Bedeutung der Treg-Verteilung beim hepatozellulären Karzinom.

T.F. Greten, Gastrointestinal Malignancies Section, Thoracic and GI Malignancies Branch, Center for Cancer Research, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA, E-Mail: tim.greten@nih.gov

DOI: 10.1136/gutjnl-2024-334026 ■

EXPERTENMEINUNG

Prof. Dr. Dr. Bertram Bengsch

Treg-CD8$^+$ T-Zell-Interaktionen als Immunkorrelate der Tremelimumab- und Durvalumab-Therapie beim HCC

Kombinationstherapien mit Immun-Checkpunkt-Inhibitoren (ICI) stellen mittlerweile den Standard in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen hepatozellulären Karzinoms (HCC) dar. Allerdings sind die Ansprechraten auf einen Teil der behandelten Patient*innen begrenzt – so wurde im Behandlungsarm „STRIDE“ (Single Tremelimumab [anti-CTLA4] Regular Interval Durvalumab [anti-PD-L1]) der HIMALAYA-Studie eine objektive Ansprechrate von 20,1% berichtet (DOI: 10.1056/EVIDoa2100070). Genauere Untersuchungen, um Biomarker des Therapieansprechens zu finden, sind wichtig, damit die Therapien individuell besser zugeschnitten und Resistenzmechanismen aufgeklärt werden können – hier sind insbesondere immunologische Parameter im Tumorimmunmikromilieu Erfolg versprechend. In vorhergehenden Arbeiten zu ICI-Therapien beim HCC wurde insbesondere auf eine potenziell prädiktive Rolle für CD8$^+$ T-Zellen und NK-Zellen im Rahmen räumlicher Tumoranalysen hingewiesen (DOI: 10.1038/s41591-022-01868-2; DOI: 10.1136/gutjnl-2024-332837; DOI: 10.1038/s41586-025-08668-x). In der aktuell in Gut publizierten Arbeit von Myojin et al. hat das Forschungsteam um Prof. T. Greten eine umfassende, multiomische Analyse von longitudinalem Patientenmaterial aus einer prospektiven Phase-II-Studie mit Tremelimumab und Durvalumab durchgeführt (Patient*innen erhielten ebenfalls lokoregionale Therapieverfahren). Patient*innen, die ein progressionsfreies Überleben (PFS) von mehr als 6 Monaten hatten, wurden als „Responder“ klassifiziert (13/28, 46%). In einer Transkriptomanalyse zeigte sich Evidenz für verstärktes Interferon-Signaling als Surrogat für eine erhöhte Immunaktivität in den Respondern. Eine Einzelzelltranskriptomanalyse von Tumorproben wies dann ein verstärktes Vorliegen von Signaturen der T-Zellerschöpfung bei Non-Respondern vor Therapiebeginn nach, ferner kam es zu einer erhöhten Zytokinproduktion nach Therapie. Die Autor*innen führten nun eine Hochmultiplex-Imaginganalyse mit dem CODEX-System durch, um die zellulären Interaktionen im Gewebe genauer zu charakterisieren. Dieser Ansatz zeigte interessanterweise eine Anreicherung der Immunzellen im Gewebe unabhängig vom Therapieansprechen. Allerdings bestand bei Non-Respondern eine stärkere Interaktion von regulatorischen T-Zellen (Treg) und CD8$^+$ T-Zellen, was nahelegt, dass die Treg-Aktivität die therapeutisch beabsichtigte Invigoration der CD8$^+$ Funktion hemmt. Hierzu passt, dass hemmende und immunsuppressive Signalwege bei Non-Respondern überrepräsentiert waren (z. B. IL-10, TGF-β). Eine Analyse der korrespondierenden Blutproben zeigte ebenfalls eine Erhöhung der Treg-Fraktion bei Non-Respondern, wohingegen aktivierte CD8$^+$ T-Zellen bei Respondern angereichert waren. In der untersuchten Studienkohorte war die Gabe des Anti-CTLA-4-Antikörpers auf 4 Einzelgaben aufgeteilt gewesen, wohingegen das zugelassene STRIDE-Regime diese Dosen kombiniert zu Beginn der Therapie verabreicht. Die Autor*innen nutzten ein Mausmodell, um diese Therapiestrategien miteinander zu vergleichen. Es zeigte sich, dass der STRIDE-analoge Ansatz im Vergleich zur aufgeteilten Gabe des Anti-CTLA-4-Antikörpers zu einer stärkeren CD8$^+$ T-Zellaktivierung und reduzierter Infiltration durch Tregs und suppressive myeloide Zellen führte. Die Arbeit unterstreicht, dass Immunparameter sowohl im Tumorimmunmikromilieu als auch im peripheren Blut Korrelate des Immuntherapieansprechens beim HCC darstellen können. Sie zeigen ferner, dass Unterschiede in der Dosierung und Verabreichungsstrategie der ICI-Antikörper einen entscheidenden Einfluss auf die Stärke der T-Zell-Invigoration haben können. Das pharmakodynamische Monitoring der T-Zellantwort bei Immuntherapien war zuerst beim malignen Melanom angewandt worden und hat zur Identifikation dynamischer Biomarker und zu Unterschieden der Mechanismen zwischen den Immuntherapieregimen geführt (DOI: 10.1038/nature22079; DOI: 10.1038/s41590-024-02027-0). Die Kombination von CTLA-4-Blockade mit PD-(L)1-Blockade führt insbesondere zur Veränderung der CD4$^+$ T-Zellaktivierung in lymphatischen Geweben und beeinflusst die Treg-Funktion, passend zu den Daten dieser Studie beim HCC. Die Interaktion von CD4$^+$ und CD8$^+$ T-Zellen ist somit als wichtiger Mechanismus hinter einer erfolgreichen Immuntherapie beim HCC herauszustellen. Die Nutzung von Immunmonitoringansätzen in prospektiven klinischen Studien wird zentral für eine Verbesserung der Immuntherapien beim HCC sein. ■

Internationale Kongresse 2025

4.–7. Oktober, 2025, Berlin (+ online)
33rd United European Gastroenterology Week (UEG Week)
https://ueg.eu/week

6.–11. Oktober 2025, Sissi, Kreta, Griechenland
2nd International Conference of Liver Pathobiology: From Bench to Bedside
https://www.aegeanconferences.org

12.–17. Oktober 2025, Chania, Kreta, Griechenland
4th International Conference on Oral Mucosal Immunity and Microbiome
https://www.aegeanconferences.org

16.–17. Oktober 2025, Valencia, Spanien
3rd International Workshop on Liver and Gut Fibrosis
https://easl.eu/event/3rd-international-workshop-on-liver-and-gut-fibrosis

---

17.–21. Oktober 2025, Berlin
ESMO Congress 2025
https://www.esmo.org/meeting-calendar/esmo-congress-2025

22.–25. Oktober 2025, Toronto, Kanada
6th Congress of International Advanced HBP Surgery (ISLS 2025)
https://www.islscongress.com/isls2025

---

23. Oktober 2025, Berlin
Workshop
All Aspects of Fibrosis
https://falkfoundation.org

24.–25. Oktober 2025, Berlin
Symposium 242
Advances in Hepatology – from Mechanistic Insights to Novel Therapeutic Concepts
https://falkfoundation.org

24.–29. Oktober 2025, Phoenix, AZ, USA
ACG 2025 Annual Scientific Meeting & Postgraduate Course
https://acgmeetings.gi.org

25.–26. Oktober 2025, Toronto, Kanada
2025 Advancing Diversity, Equity & Inclusion in Transplantation: A Global Perspective Conference
https://www.deiintransplant.com/dei2025

---

30. Oktober – 1. November 2025, Kobe, Japan (+ online)
Japan Digestive Disease Week (JDDW) 2025
https://www.jddw.jp/jddw2025/en

5.–8. November 2025, Chicago, IL, USA
2025 NASPGHAN/CPNP/APGNN Annual Meeting
https://members.naspghan.org/annualmeeting

7.–11. November 2025, Washington, DC, USA
The Liver Meeting 2025
https://www.aasld.org/the-liver-meeting

18.–22. November 2025, Singapur
Asian Pacific Digestive Disease Week (APDW) 2025
https://apdw2025singapore.com

19.–21. November 2025, Hong Kong
ILCA 2025 Annual Conference
https://ilcalive.org/annual-conference-2025

4.–6. Dezember 2025, Élincourt-Sainte-Marguerite, Frankreich
EASL-AASLD Masterclass 2025
https://easl.eu/event/easl-aasld-masterclass-2025

Nationale Kongresse 2025

23.–24. Oktober 2025, Mannheim
112. Jahrestagung der Vereinigung Mittelrheinischer Chirurgen e.V.
https://der-mittelrheiner.de/

---

24. Oktober 2025, Wuppertal
LiverLive Symposium
https://www.st-marien-hospital.de/services/veranstaltungen/veranstaltung-detail/fuer-aerzte-liverlive-symposium

---

30. Oktober – 1. November 2025, Papenburg
56. Jahreskongress der DGWMP e.V.
https://dgwmp.de/2025/04/14/56-jahreskongress-in-papenburg-2

5.–7. November 2025, Leipzig (+ online)
24. Heiner-Brunner-Seminar
https://www.heiner-brunner-seminar.eu/

7.–8. November 2025, Hamburg
ENDOCLUBNORD 2025
https://endoclubnord.de

---

12. November 2025, Düsseldorf
Endoskopie-Workshop EVK Düsseldorf
https://www.cocs-registrierung.de/de/events/EVK25

14.–15. November 2025, Bad Kreuznach
38. Jahrestagung der GARPS
https://garps.de/37-jahrestagung

14.–15. November 2025, Frankfurt a.M.
CED 2025 – Herbstsymposium
Aktuelles Management und Innovationen
https://crohn-colitis-centrum.de/fuer-aerzte

21.–22. November 2025, Gelsenkirchen
199. Tagung der Rheinisch-Westfälischen Gesellschaft für Innere Medizin e.V.
https://www.kongress.de/veranstaltung/199_tagung_der_rheinisch_westfaelischen_geselllschaft_fuer_innere_medizin_ev-99217957

22. November 2025, Stuttgart (+ online)
8. Interdisziplinäre Viszeralmedizinische Akademie (IVA) und 24. Workshop des Stuttgarter Arbeitskreises für Gastroenterologie und Endoskopie (SAGE)
https://www.iv-akademie.de/8-iva-jahrestagung

---

22. November 2025, Jena
68. Jahrestagung der Gesellschaft für Innere Medizin Thüringen e.V. (GIMEDT)
https://gimedt.aey-congresse.de

28.–29. November 2025, Frankfurt a.M.
57. Jahrestagung Aktuelle Gastroenterologie
https://gk-organisation.de/aktuelle-gastro-ffm/?ppws=1

4.–6. Dezember 2025, Augsburg
endo-update 2025
https://www.endoupdate.de/allgemein

---

6. Dezember 2025, Dresden
13. Symposium für Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie
https://www.nct-dresden.de/de/das-nctucc-dresden/veranstaltungen/13-vtg-symposium

Impressum

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

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

www.falkfoundation.org

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

Erscheinungsweise: vierteljährlich (kostenlos)

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

Universitätsklinikum Freiburg, Hugstetter Straße 55, 79106 Freiburg

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

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

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

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

ISSN 1863-3218

MIX
Papier | Fördert gute Waldnutzung
FSC® C084513

FALK GASTRO KOLLEG

DICKDARM BIS REKTUM

1 CME PUNKT

Leitliniengerechte Therapie gastrointestinaler Infektionen

Zusammenfassung

Gastrointestinale Infektionen sind weiterhin sehr häufig und können insbesondere Kleinkinder und ältere Menschen gefährden. Eine Diagnostik soll bei Auftreten einer gastrointestinalen Durchfallerkrankung nur in bestimmten Fällen durchgeführt werden; es ist wichtig, dass hierbei eine Überdiagnostik vermieden wird und gleichzeitig bedrohliche Fälle identifiziert werden, in denen eine rasche und zielgerichtete Diagnostik erfolgen soll. Eine konventionelle Stuhldiagnostik ist primär ausreichend, sodass eine PCR-Diagnostik in Form von sogenannten „Gastroenteritis-Panels" nur bei speziellen Fragestellungen genutzt werden sollte.
Die orale Flüssigkeitssubstitution stellt die wichtigste therapeutische Maßnahme zur Behandlung von gastrointestinalen Infektionen dar, auch im stationären Bereich. In Ausnahmefällen kann eine empirische Antibiose nach Probengewinnung für die mikrobiologische Diagnostik erfolgen, hierbei sollten in keinem Fall mehr Fluorchinolone eingesetzt werden. Eine kurzfristige Therapie mit Motilitätshemmern ist bei fehlenden Zeichen einer invasiven Erkrankung (blutige Diarrhö) möglich.
Die Empfehlungen zur *Clostridioides-difficile*-Infektion (CDI) wurden gemäß der aktuellen Datenlage und angelehnt an internationale Leitlinien angepasst. Primär soll jetzt Vancomycin oder, insbesondere bei erhöhtem Rezidivrisiko, Fidaxomicin bei einer CDI eingesetzt werden. In der Rezidivtherapie ist Fidaxomicin die Therapie der Wahl, alternativ kann das Vancomycin-Ausschleichschema verwendet werden. Die effektivste Therapie des Rezidivs stellt zwar der fäkale Mikrobiotatransfer (FMT) dar, dieser ist allerdings in Deutschland nicht standardisiert verfügbar und sollte nur in Zentren durchgeführt werden.

Schlüsselwörter

Infektiöse Gastroenteritis | Diarrhö | *Campylobacter* | Salmonellen | *Clostridioides difficile* | Noroviren | Flüssigkeitssubstitution | Azithromycin | Fidaxomicin | Reiserückkehrende

Titelbild: Mikroskopische Ansicht von Clostridium-Bakterien (Corona Borealis Studio/Shutterstock.com)

PD Dr. Carolin F. Manthey

Prof. Dr. Andreas Stallmach

PD Dr. Carolin F. Manthey*
Gemeinschaftspraxis
Innere Medizin (GIM) Witten
Pferdebachstr. 29
58455 Witten
E-Mail: manthey@gim-witten.de

Prof. Dr. Andreas Stallmach
Klinik für Innere Medizin IV
(Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie)
Universitätsklinikum Jena
Am Klinikum 1
07747 Jena
E-Mail:
andreas.stallmach@med.uni-jena.de

*Korrespondierende Autorin

Leitliniengerechte Therapie gastrointestinaler Infektionen

Epidemiologie

Gastrointestinale Infektionen gehören weltweit zu den häufigsten Erkrankungen [1, 2] und sind insbesondere bei Kleinkindern eine der führenden Todesursachen. In Deutschland machen sie etwa 60% der meldepflichtigen Infektionskrankheiten aus. Aufgrund ihrer leichten Übertragbarkeit treten sie häufig in Gemeinschaftseinrichtungen wie Krankenhäusern und Pflegeheimen auf und können dort größere Ausbrüche verursachen. Die Erreger sind überwiegend viraler Natur, während bakterielle und parasitäre Infektionen seltener vorkommen. Hochrechnungen aus einer epidemiologischen Studie zeigen, dass allein in Deutschland bei Erwachsenen jährlich 65 Millionen Episoden einer Durchfallerkrankung, in den meisten Fällen infektiöser Genese, auftreten [3]. Die allermeisten dieser Fälle werden ambulant behandelt und bedürfen keiner speziellen Diagnostik. Dennoch müssen wir uns immer noch mit einer hohen Anzahl an schwerwiegenden Infektionen im Krankenhaus, z. B. durch schwere Verläufe von *Clostridioides-difficile*-Infektionen (CDI), auseinandersetzen.
Während der COVID-19-Pandemie gingen die Fallzahlen für viele meldepflichtige Infektionen, insbesondere für gastrointestinale Infektionen, deutlich zurück. Besonders stark war der Rückgang bei Rotavirus-, Shigellen- und Norovirus-Infektionen. Seit 2023 zeigen die Zahlen jedoch wieder einen Anstieg. Hochrechnungen deuten darauf hin, dass die Inzidenzen in den kommenden Jahren das Niveau vor der Pandemie erneut erreichen könnten (siehe auch Tab. 1).

Tab. 1

Inzidenzen der gemeldeten gastrointestinalen Infektionen nach Meldejahr in Deutschland

Erreger	2019	2020	2021	2022	2023	2024
Campylobacter	61.545	46.296	47.734	43.639	39.039	45.496
Noroviren	79.710	28.490	32.322	45.496	53.210	76.223
Enteritis-Salmonellen	13.696	8703	8122	9153	10.564	12.248
Rotaviren	36.881	6441	5572	23.154	25.310	21.516
Yersinien	2171	1862	1891	1813	1896	2920
Lamblien	3298	1660	1286	1781	2304	2774
EHEC	1877	1364	1589	1828	3358	4469
Kryptosporidien	1977	1187	1492	1969	2635	3281
Shigellen	627	139	141	343	1087	2201
Listerien	576	572	543	571	689	660

RKI: Epidemiologisches Bulletin 1/2025, 2. Januar 2025 [4]

Diagnostik der ambulant erworbenen gastrointestinalen Infektion

Eine gründliche Anamnese ist die Grundlage für eine evidenzbasierte und kosteneffiziente Diagnostik. Da die meisten gastrointestinalen Infektionen selbstlimitierend verlaufen, bleibt die Therapie in der Regel supportiv. Eine gezielte Erregerdiagnostik ist meist nur dann erforderlich, wenn sie therapeutische oder epidemiologische Konsequenzen hat.

Die Anamnese sollte aktiv klinische, demografische und epidemiologische Faktoren erfassen, um
- mögliche Infektionsquellen und Übertragungswege zu identifizieren (z. B. Reisehistorie, Ernährung, Kontakt mit Erkrankten oder Tieren).
- Risikofaktoren für eine CDI oder einen schweren Verlauf der gastrointestinalen Infektion zu erkennen (z. B. Antibiotikaexposition, blutige Diarrhö, Fieber, Immunsuppression, Begleiterkrankungen).
- epidemiologische Häufungen aufzudecken.

– präventive Maßnahmen zur Eindämmung weiterer Infektionen abzuleiten (z. B. beruflicher Kontakt mit Lebensmitteln oder Tätigkeit in der Gemeinschaftsverpflegung).

Gemäß der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) [5] und den Prinzipien des „Klug Entscheidens" der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) sollte eine Erregerdiagnostik nur erfolgen, wenn sie das therapeutische Vorgehen beeinflusst, das Hygienemanagement anpasst oder für das öffentliche Gesundheitswesen relevant ist.

Eine Diagnostik ist insbesondere in folgenden Fällen indiziert:
– blutige Diarrhö,
– schwerer Krankheitsverlauf (z. B. Fieber, Dehydration, Sepsis, hämolytisch-urämisches Syndrom [HUS]),
– anhaltende Diarrhö (> 14 Tage),
– bestehende Komorbiditäten mit erhöhtem Komplikationsrisiko,
– Immunsuppression,
– Antibiotikaeinnahme in den letzten 3 Monaten oder andere *C.-difficile*-Risikofaktoren,
– nosokomiale Diarrhö,
– vor Beginn einer empirischen antibiotischen Therapie,
– berufliche Tätigkeit in der Lebensmittelverarbeitung oder in Gemeinschaftseinrichtungen,
– gehäuftes Auftreten (≥ 2 Fälle) mit vermutetem epidemiologischem Zusammenhang.

Als Basisdiagnostik sollte eine einmalige Stuhluntersuchung auf *Campylobacter*, Salmonellen, Rotaviren und Noroviren erfolgen. Damit sind die vier häufigsten gemeldeten Erreger adressiert (siehe Tab. 1). In bestimmten Risikosituationen, insbesondere bei schweren oder langanhaltenden Verläufen, kann die Diagnostik entsprechend erweitert werden.
Um die Diagnostik zielgerichtet zu halten, ist diese Basisdiagnostik zunächst ausreichend. Der Einsatz von sogenannten „Gastroenteritis-Panels" sollte nur bei bestimmten Fragestellungen (z. B. anhaltende Diarrhö bei immunsupprimierten Personen) erfolgen. Es hat sich gezeigt, dass mittels Gastroenteritis-Panels zwar mehr Erreger nachgewiesen werden im Vergleich zur konventionellen Diagnostik [6, 7], aber hierdurch nur genetische Elemente der jeweiligen Erreger nachgewiesen werden, ohne dass klar ist, ob diese auch für die Symptomatik des Patienten / der Patientin verantwortlich sind. So können durch die PCR-Diagnostik auch Erreger nachgewiesen werden, die in der konventionellen Diagnostik nur schwer anzuzüchten und/oder in der Routinediagnostik nicht enthalten sind. Daher ergeben sich auch Nachweise von exotischen Erregern, deren klinische Relevanz unklar ist. Falsch-positive Befunde für potenziell pathogene *Escherichia coli* (z. B. enteropathogene *E. coli*, EPEC) sind ein besonderes Problem der Paneldiagnostik. Es besteht also bei Einsatz dieser Technik das Problem einer signifikanten Überdiagnostik, deren Bedeutung noch nicht eingeschätzt werden kann, da entsprechende klinische Studien fehlen. Zudem zeigen die Gastroenteritis-Panels häufiger die Konstellation einer vermeintlichen Mischinfektion [7, 8], wiederum mit unklarer Bedeutung für den Patienten / die Patientin.

Für bestimmte Risikosituationen kann die Diagnostik – insbesondere bei länger anhaltenden oder schweren Krankheitsbildern – entsprechend Tabelle 2 erweitert werden.

Bei Verdacht auf eine Infektion mit enterohämorrhagischen *E. coli* (EHEC-Infektion), insbesondere bei der Trias „blutige Diarrhö, hämolytische Anämie und Thrombozytenabfall", ist eine dringende Diagnostik erforderlich. Bereits der Krankheitsverdacht unterliegt der Meldepflicht (§6 Infektionsschutzgesetz, IfSG).
Da EHEC kein leicht nachweisbares phänotypisches Merkmal besitzt, sind molekulare Verfahren zur Detektion der Shigatoxin(*stx*)-Gene Mittel der Wahl. Empfehlungen zur Testkombination geben das Robert-Koch-Institut (RKI) und das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) [9].

▸ Bestimmte gastrointestinale Infektionen sind meldepflichtig: Eine namentliche Meldepflicht besteht für Infektionen mit *Campylobacter*, Salmonellen, *Yersinia enterocolitica*, EHEC und andere darmpathogene *E. coli*, Shigellen, *Giardia lamblia*, Kryptosporidien, Rotaviren und Noroviren sowie bei schwerem Verlauf oder Tod durch *Clostridioides difficile*. Für Cholera, Typhus und Paratyphus besteht Meldepflicht hingegen bereits bei klinisch begründetem Verdacht.

Tab. 2

Assoziation von bestimmten Symptomen und Risikofaktoren mit in Deutschland als autochthone Infektionen auftretenden Enteropathogenen	
Symptome/Risikofaktoren	**Erreger**
Blutige Diarrhö und/oder ein schweres inflammatorisches Krankheitsbild	Enterohämorrhagische *E. coli* (EHEC), Shigellen, *Entamoeba histolytica*
Hämolytische Anämie, Thrombozytopenie, mikroangiopathische Komplikationen (HUS, TTP)	Enterohämorrhagische *E. coli* (EHEC)
Antibiotikaexposition in den letzten 3 Monaten	*Clostridioides difficile*
Dauer der Diarrhö > 14 Tage	*Giardia lamblia*, Kryptosporidien
MSM	Shigellen, *Giardia lamblia, Campylobacter* spp.
Immundefizienz	Vielzahl möglicher Erreger, u. a. *Listeria monocytogenes*
Akute Diarrhö und neu aufgetretene respiratorische Symptome	SARS-Coronavirus-2

HUS, hämolytisch-urämisches Syndrom; TTP, thrombotisch-thrombozytopenische Purpura; MSM, Mann, der Sex mit Männern hat

Allgemeine Therapie der gastrointestinalen Infektion

Die zentrale therapeutische Maßnahme bei infektiöser Gastroenteritis ist die Sicherstellung einer ausreichenden Flüssigkeits- und Elektrolytzufuhr. Bei Dehydration sollte der Flüssigkeits- und Elektrolytersatz vorrangig durch eine orale Rehydration mit einer speziellen, auf Glukose oder komplexen Kohlenhydraten basierenden Elektrolytlösung erfolgen [10]. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) empfiehlt eine Salz- und Glukoselösung (orale Rehydrationslösung, ORL, auch „WHO-Trinklösung“ genannt) mit einer Osmolarität von 245 mOsm/L und folgender Zusammensetzung: 13,5 g/L Glukose, 2,6 g/L Natriumchlorid, 1,5 g/L Kaliumchlorid und 2,6 g/L Natriumcitrat. Die physiologische Grundlage dieses Therapieprinzips beruht auf dem in Enterozyten vorhandenen, gekoppelten Cotransport von Natrium und Glukose. Über den Natrium/Glukose-Cotransporter 1 (SGLT-1-Transporter) kann Natrium effizienter aus dem Darmlumen aufgenommen werden, wenn es gemeinsam mit Glukose oder Galaktose transportiert wird. Wasser folgt diesem gerichteten Natriumstrom passiv nach. In der WHO-Trinklösung ist das Verhältnis von Natrium zu Glukose so optimiert, dass eine maximale Natriumresorption und damit eine effektive Wasseraufnahme gewährleistet ist. Die Rehydrationslösung sollte ausschließlich in der vorgeschriebenen Verdünnung mit Wasser und nicht mit anderen Getränken wie Milch oder Limonade verabreicht werden. Diese standardisierte Lösung ist anderen Hausmitteln wie gesüßtem Tee mit Salzgebäck oder mit Zucker und Salz angereicherten Fruchtsaftverdünnungen vorzuziehen. Für die orale Rehydration ungeeignet sind ebenfalls reine Fruchtsäfte, Leitungswasser oder Limonaden (z. B. Cola), da sie entweder einen zu hohen Zuckergehalt aufweisen, was durch osmotische Effekte die Diarrhö verstärken kann, oder ein unzureichendes bzw. ungünstiges Elektrolytverhältnis haben.

Eine antibiotische Behandlung ist bei einer infektiösen Gastroenteritis in den meisten Fällen nicht erforderlich.

Bei der Erwägung einer Antibiotikatherapie gilt grundsätzlich, dass die meisten Fälle einer infektiösen Gastroenteritis selbstlimitierend sind und ausreichend mit Flüssigkeits- und Elektrolytersatz behandelt werden können. Ein großer Teil der Fälle ist zudem ohnehin viraler Genese (v. a. Noroviren und Rotaviren). Eine antibiotische Behandlung ist somit in den meisten Fällen nicht erforderlich.

Sollte dennoch eine antibiotische Therapie notwendig sein (siehe Tab. 3), sollte diese erst nach einer gezielten Erregerdiagnostik eingeleitet werden. Die empfohlene Erstlinientherapie besteht aus Azithromycin (500 mg einmal täglich für 3 Tage oder 1 g als Einmaldosis per os) [11]. Alternativ können Aminopenicilline in Kombination mit Betalaktamase-Inhibitoren intravenös verabreicht werden. Fluorchinolone sollten nicht mehr als empirische Ersttherapie eingesetzt werden und auch Metronidazol hat keinen therapeutischen Stellenwert in diesem Kontext. Cephalosporine der Gruppe 3a (z. B. Ceftriaxon) sollten aufgrund sehr häufiger Resistenzen bei *Campylobacter* ebenfalls nicht mehr eingesetzt werden. Probiotika werden weder zur Behandlung der akuten Gastroenteritis empfohlen noch zur Wiederherstellung der gastrointestinalen Mikrobiota nach einer Antibiotikatherapie.

Tab. 3

Indikationen für eine antibiotische Therapie bei gastrointestinalen Infektionen
Schweres Krankheitsbild (SIRS/Sepsis)
Nachweis einer akuten Shigellen-Infektion und anhaltende klinische Symptome
Bei *Campylobacter*-Infektion UND schwerem Krankheitsbild und fehlender klinischer Besserung
Bei Salmonellen-Infektion UND Bakteriämie sowie bei Gefäßprothesen/Fremdmaterial zur Verhinderung einer septischen Absiedlung
Bei Yersinien-Infektion UND schwerer/protrahierter Symptomatik, sowie bei Sepsis/Bakteriämie
Clostridioides-difficile-Infektion, wenn das Krankheitsbild nach Beendigung der Antibiose persistiert (siehe unten)
SIRS, systemisches inflammatorisches Response-Syndrom

Besondere Infektionen bzw. Situationen

Nosokomiale Diarrhö

Eine nosokomiale Diarrhö liegt vor, wenn es zum Auftreten von mehr als drei ungeformten Stühlen pro Tag mehr als 48 Stunden nach stationärer Aufnahme kommt (www.rki.de). Hierbei kann es sich auch um eine Nebenwirkung vieler Medikamente handeln, was bei der Abklärung beachtet werden sollte. Insbesondere Antibiotika können eine Diarrhö auslösen, die in den meisten Fällen nicht-infektiöser Ursache ist. In einer prospektiven Multicenter-Studie mit mehr als 2800 Patient*innen, die eine parenterale Antibiotikatherapie erhielten, lag die Inzidenz der Antibiotika-assoziierten Diarrhö (AAD) bei ca. 10% [12]. Aber die Mehrzahl der Fälle (> 75%) einer AAD ist bedingt durch Effekte der Antibiotika auf Mukosa und Motilität des Intestinums. Aufgrund der organisatorischen und klinischen Relevanz sollte bei Auftreten einer nosokomialen Diarrhö eine frühzeitige Erregerdiagnostik durchgeführt werden; das Keimspektrum ist in diesem Fall sehr begrenzt. Unter Berücksichtigung der „3-Tage-Regel“ sollte bei Diarrhöen, die später als 48 Stunden nach Aufnahme im Krankenhaus auftreten, die Primärdiagnostik hierbei auf das reduzierte Keimspektrum der nosokomialen Diarrhö angepasst werden [13]. Somit ist eine Diagnostik auf *Clostridioides difficile* und weiterhin bei typischen Symptomen (z. B. zusätzliches Erbrechen) auf eine Infektion mit Noroviren ausreichend [14, 15]. Neben dem Nachweis mittels RT-PCR (Goldstandard der Norovirus-Diagnostik) existieren auch Schnelltests, die innerhalb von Stunden ein Ergebnis liefern können, was für das klinische Management wichtig sein kann. Eine kausale Therapie existiert für die Norovirus-Infektion nicht, hier ist eine ausreichende und rasche Flüssigkeitssubstitution die wichtigste therapeutische Maßnahme. Eine Impfung existiert aktuell auch noch nicht. Eine Anpassung des Hygienemanagements (geeignetes Desinfektionsmittel, Kittel, Mundschutz) ist unbedingt erforderlich, da Noroviren eine sehr hohe Infektiosität besitzen und so rasch eine Ausbruchssituation entstehen kann. Bei Ausbrüchen mit einer Häufung von Fällen (> 5) sollten weitere Fälle in diesem Setting klinisch diagnostiziert und vor allem entsprechende Isolationsmaßnahmen rasch eingeleitet werden.

Clostridioides-difficile-Infektionen (CDI)

Bei Nachweis einer CDI sollte zunächst geprüft werden, ob das auslösende Antibiotikum abgesetzt werden kann. Außerdem sollte erwogen werden, ob eine begleitende Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren (PPI) pausiert/abgesetzt werden kann, ebenso wie eine Therapie mit Motilitätshemmern (u. a. Opiate). Dies sind Risikofaktoren für ein Rezidiv. Zusätzlich muss der Schweregrad der CDI klinisch abgeschätzt werden, um das weitere klinische und therapeutische Management zu planen. In Fällen einer schweren CDI soll umgehend eine Therapie eingeleitet werden.

Die CDI wird als schwer klassifiziert, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien vorliegt:
- Fieber, definiert als > 38,5 °C,
- Leukozytose, definiert als > 15 x 10^9/L,
- Anstieg des Serumkreatinins auf > 50% des Ausgangswerts.

Für die Entscheidung zur Therapieeinleitung bei CDI ist die Einschätzung der Schwere der Infektion und die Abschätzung des Rezidivrisikos maßgeblich. So liegt ein erhöhtes Rezidivrisiko bei den nachfolgenden Konstellationen vor:
– Alter > 65 Jahre,
– vorangegangene CDI,
– nosokomial erworbene CDI,
– vorhergehende Hospitalisierung,
– chronisch entzündliche Darmerkrankung,
– PPI-Verschreibung während oder im Anschluss an die CDI-Episode.

Bei erster Episode einer CDI soll die Therapie mit Fidaxomicin 2 x 200 mg/Tag p. o. oder Vancomycin 4 x 125 mg/Tag p. o. über 10 Tage erfolgen. Insbesondere bei erhöhtem Rezidivrisiko (siehe oben) soll primär Fidaxomicin eingesetzt werden. Diese Empfehlung begründet sich auf Daten aus randomisierten kontrollierten Studien, die eine signifikant reduzierte Rezidivrate nach einer Therapie mit Fidaxomicin im Vergleich zu Vancomycin dokumentieren, bei gleichzeitig ähnlichen Ansprechraten nach 10 Tagen Therapie [16, 17].
Prinzipiell sollte immer eine orale Therapie erfolgen, soweit der Zustand des Patienten / der Patientin dies ermöglicht (z. B. per Magensonde bei schwer kranken Patient*innen), denn die parenterale Therapie der CDI wurde bisher nicht systematisch untersucht und ist aus pharmakokinetischer Sicht problematisch. Ist eine orale Therapie nicht möglich oder liegt eine schwere Motilitätsstörung vor, kann Metronidazol (nicht aber Vancomycin) auch parenteral verabreicht werden, da dieses Antibiotikum aktiv in das Darmlumen sezerniert wird [18]. Alternativ kann bei diesen Patient*innen Tigecyclin intravenös eingesetzt werden. Dies stellt eine Reservetherapie dar, die bisher nur in verschiedenen Fallserien untersucht wurde.
Rezidive stellen weiterhin ein großes Problem in der CDI-Therapie dar, denn sie treten in ca. 20% nach initialer Behandlung mit Metronidazol oder Vancomycin auf [19]. Nach dem ersten Rezidiv erhöht sich das Risiko für ein zweites Rezidiv auf 30–50%. Vancomycin und Fidaxomicin sind zwar ähnlich wirksam in der Primärtherapie, jedoch ist das absolute Rezidivrisiko nach Fidaxomicin-Therapie in den Zulassungsstudien um 10–14% geringer gewesen [16, 20]. Deswegen ist Fidaxomicin in der Rezidivtherapie nun in jedem Fall die Therapie der Wahl, ggf. in Kombination mit dem monoklonalen Antikörper Bezlotoxumab. Dieser Antikörper wird als einmalige Infusion während der Standardtherapie mit Fidaxomicin oder Vancomycin zusätzlich intravenös verabreicht. Allerdings wird Bezlotoxumab, der gegen das *C.-difficile*-Toxin B gerichtet ist, aktuell nicht mehr in Deutschland vertrieben (Stand Januar 2024). In den Zulassungsstudien war eine absolute Risikoreduktion von 13% in der MODIFY-I Studie (n = 212) und von 19% in der MODIFY-II Studie (n = 223) gezeigt worden. Leider ist Bezlotoxumab in Deutschland nicht mehr verfügbar; für komplexe Patient*innen kann dieser Antikörper über eine internationale Apotheke bestellt werden. Außerdem kann beim Rezidiv auch eine Therapie mit Vancomycin im Ausschleichpulsschema erfolgen, wenn auch hier die Datenlage gering ist und es keine randomisierten Studien hierzu gibt.
Ein großes Problem stellen multiple Rezidive dar. In dieser Situation ist der fäkale Mikrobiotatransfer (FMT) eine effektive Methode, um die gestörte Darmflora der Betroffenen zu regenerieren. Hierbei wird Stuhl von gesunden Spender*innen aufbereitet und per Kapsel oder Koloskopie/Einlauf verabreicht. In einer randomisierten Studie wurde bei Patient*innen mit multiplen Rezidiven in drei Armen Fidaxomicin gegenüber Vancomycin und einer Therapie mit Vancomycin gefolgt von einem FMT (FMTv) getestet. Die entsprechenden klinischen rezidivfreien Ansprechraten nach 8 Wochen zeigten mit 33, 19 und 92% einen signifikanten Vorteil für den FMTv-Arm [21]. Jedoch wird diese Methode bisher nur als individueller Heilversuch oder im Rahmen von Studien angeboten und sollte in einem erfahrenen Zentrum erfolgen.

Eine CDI ist weiterhin eine klinische Herausforderung, da ein hohes Rezidivrisiko besteht. Es gilt, eine rasche und effektive Therapie einzuleiten. Nach Abschätzung des individuellen Rezidivrisikos sollte die Primärtherapie mit Fidaxomicin oder Vancomycin erfolgen. Bei Risikofaktoren für ein Rezidiv sollte die Therapie primär immer mit Fidaxomicin erfolgen. Bei multiplen Rezidiven sollte zu einem Zentrum Kontakt aufgenommen werden, das den FMT durchführt, da diese Methode am effektivsten in der Verhinderung weiterer Rezidive ist.

Diarrhö bei Immunsuppression
Immundefizienzen können primär (angeboren) oder sekundär (erworben) sein, beispielsweise durch Erkrankungen wie AIDS oder durch immunsuppressive Medikamente. Sowohl die angeborene als auch die adaptive Immunabwehr kann betroffen sein, was das Risiko für schwere Infektionen erhöht. Diarrhö ist ein häufiges Symptom bei immundefizienten Patient*innen und kann infektiöse oder nicht-infektiöse Ursachen haben, darunter Medikamentennebenwirkungen. Besonders problematisch sind opportunistische Erreger wie *Clostridioides difficile*, Noroviren und Cytomegaloviren (CMV), die zu prolongierten und schweren Krankheitsverläufen führen können. Die Diagnostik sollte individuell angepasst werden und sich an Symptomen, Anamnese (z. B. Medikamenteneinnahme, Reiseverhalten, Tierkontakte) sowie der Art der Immundefizienz orientieren.

Eine gezielte Erregerdiagnostik ist essenziell, insbesondere bei Verdacht auf CDI, da diese bei immunsupprimierten Patient*innen schwer verlaufen können. Multiplex-PCR-Tests ermöglichen eine schnelle Erregeridentifikation und werden für immunkompromittierte Patient*innen empfohlen, insbesondere im Rahmen schwerer oder protrahierter Verläufe. Sie haben jedoch Nachteile wie hohe Kosten, mögliche falsch-positive Befunde und die Detektion nicht-pathogener Erreger (siehe oben).
Eine empirische antibiotische Therapie sollte nicht routinemäßig erfolgen, sondern nur bei schwerem Verlauf oder gesichertem Erregernachweis. Falls erforderlich, sind Azithromycin und in Einzelfällen Ciprofloxacin mögliche Optionen. Bei einer CDI sind Fidaxomicin oder Vancomycin Mittel der Wahl. Die CMV-Enterokolitis erfordert eine antivirale Therapie mit Ganciclovir oder Valganciclovir, wobei ein regelmäßiges CMV-Monitoring notwendig ist. Eine schwere Adenovirus-Infektion kann antivirale Therapieansätze wie Cidofovir erfordern, wobei eine Reduktion der Immunsuppression nach Möglichkeit angestrebt werden sollte. Bei *Mycobacterium-avium*-Infektionen wird eine Kombinationstherapie mit Clarithromycin, Ethambutol und Rifabutin empfohlen. Für Infektionen mit Kryptosporidien oder Noroviren gibt es keine gesicherte kausale Therapie. Die Behandlung besteht hauptsächlich in einer symptomatischen Therapie, einem Flüssigkeits- und Elektrolytersatz sowie einer möglichen Reduktion der immunsuppressiven Therapie. In Einzelfällen wurden Erfolge mit Paromomycin oder Nitazoxanid beschrieben, doch belastbare Therapieempfehlungen fehlen. Insgesamt ist bei immundefizienten Patient*innen ein erweitertes diagnostisches und therapeutisches Vorgehen erforderlich, um schwere Krankheitsverläufe zu vermeiden und gezielte Therapien einzuleiten.

Auch bei Patient*innen mit Immunsuppression sollte eine empirische antibiotische Therapie nicht routinemäßig erfolgen, sondern nur bei schwerem Verlauf oder gesichertem Erregernachweis. Hier haben Multiplex-PCR-Tests durchaus einen Stellenwert, da sie eine schnelle Erregeridentifikation ermöglichen und für immunkompromittierte Patient*innen empfohlen werden.

Reisediarrhö
Eine Vielzahl von Reisenden in tropische und subtropische Gebiete sind dem Risiko einer Reisediarrhö ausgesetzt. Man geht davon aus, dass jährlich mehr als 100 Millionen Menschen aus Industrieländern in diese Regionen einreisen. In Hochrisikogebieten wie dem tropischen Afrika oder Südasien sind 15–50% der Reisenden betroffen, in anderen Regionen wie Mittelamerika, China oder der Karibik rechnet man mit einer Inzidenz von 8–15%. Insgesamt geht man somit von einer Gesamtzahl von etwa 40 Millionen Erkrankungen pro Jahr weltweit aus [22–24]. In den meisten Fällen ist die Erkrankung aber selbstlimitierend und auf eine kurze Dauer während der Reise beschränkt.

Eine mikrobiologische Diagnostik sollte bei Reiserückkehrenden aber in folgenden Konstellationen erfolgen:
- fieberhafte Diarrhö,
- blutige Diarrhö,
- Dauer der Diarrhö > 5 Tage,
- schwere klinische Verläufe (Exsikkose, Hypotonie, Tenesmen),
- bei Gruppenerkrankungen/Ausbruchssituationen (dann aus epidemiologischen Gründen).

Besondere Aufmerksamkeit sollte bei Tropenrückkehrenden geboten sein, die sich mit fieberhafter Diarrhö vorstellen. In dieser Situation soll eine sofortige Malaria-Diagnostik erfolgen. Fieberhafte Diarrhö kann das Leitsymptom, aber auch das einzige Symptom einer Malaria sein, die zu übersehen fatal sein kann. Ferner sollten bei jeder fieberhaften Diarrhö (> 38,5 °C) Blutkulturen gewonnen werden. Außerdem sollte bei Fieber und/oder blutiger Diarrhö eine Diagnostik auf Shigellen, *Campylobacter*, Salmonellen und Amöben (*Entamoeba histolytica*) erfolgen.

Bei Tropenrückkehrenden, die sich mit fieberhafter Diarrhö vorstellen, muss eine sofortige Malaria-Diagnostik erfolgen. Fieberhafte Diarrhöen können das Leitsymptom, aber auch das einzige Symptom einer Malaria sein.

Auch bei der Reisediarrhö gilt die gleiche Therapieempfehlung wie bei der ambulant erworbenen Gastroenteritis: Es sollte eine orale Flüssigkeitssubstitution erfolgen. Eine Antibiose ist in der Regel nicht erforderlich und ist nur bei Patient*innen mit schwerem Krankheitsbild wie fieberhafter Diarrhö und/oder blutigen Diarrhöen notwendig. Weiterhin kann bei Patient*innen, die ein erhöhtes Risiko für Komplikationen besitzen, z. B. bei Immunsuppression oder onkologischen Patient*innen, eine empirische Antibiose erfolgen. Hier sollen ebenfalls keine Fluorchinolone eingesetzt werden, da die Resistenzraten insbesondere bei *Campylobacter* sehr hoch sind. Daher empfiehlt sich dann eine Therapie mit Azithromycin 1 g einmalig, bei nicht-blutigen Diarrhöen kann auch Rifaximin/Rifamycin eingesetzt werden (nur bei nicht-invasiven Erregern).
Auch in der Indikation der Reisediarrhö gibt es keine zuverlässigen Daten für den Einsatz einer Probiotika-Behandlung, weder in der Prophylaxe noch in der Therapie.

Die meisten Fälle einer Reisediarrhö treten im Reiseland auf und die Symptome klingen rasch ab. In bestimmten Risikosituationen empfiehlt sich jedoch bei Reiserückkehrenden eine Diagnostik durchzuführen (insbes. Abklärung einer Malaria bei fieberhafter Diarrhö), sowie eine empirische Antibiose einzuleiten bei Risikopatient*innen für Komplikationen.

Fazit

Das häufige Vorkommen von gastrointestinalen Infektionen und der meist selbstlimitierende und gutartige Verlauf machen es erforderlich, die bedrohlichen Fälle zu identifizieren und dann eine rasche und zielgerichtete Diagnostik einzuleiten. In den meisten Fällen liegt eine virale Genese zugrunde. Eine antibiotische Therapie ist nur selten nötig. Falls bei schwerem Verlauf und/oder Risikofaktoren für eine schwere Erkrankung eine antibiotische Therapie erforderlich ist, sollte Azithromycin (1 g einmalig oder 500 mg täglich für 3 Tage) eingesetzt werden. Bei Nachweis einer *Clostridioides-difficile*-Infektion (CDI) sind Fidaxomicin oder Vancomycin die bevorzugten Therapieoptionen, während Metronidazol hier keinen Stellenwert mehr besitzt. Weiterhin besteht ein hohes Rezidivrisiko nach erstmaliger CDI, in diesem Fall ist der fäkale Mikrobiotatransfer (FMT) die wirksamste Therapie, leider ist bei derzeit begrenzter Verfügbarkeit in Deutschland der Einsatz einschränkt. Bei Diarrhö bei immundefizienten Patient*innen ist ein erweitertes diagnostisches und therapeutisches Vorgehen erforderlich, um schwere Krankheitsverläufe zu vermeiden und gezielte Therapien einzuleiten. Bei Diarrhö bei Reiserückkehrenden empfiehlt sich eine Diagnostik in bestimmten Risikosituationen (u. a. blutige Diarrhö), ein wichtiger Punkt ist die rasche Einleitung einer Malaria-Diagnostik bei Rückkehrenden aus Risikogebieten und fieberhafter Diarrhö.

Interessenkonflikte
CFM: Vortragstätigkeit: AbbVie, BMS, Falk Foundation, Ferring, Lilly, Tillotts Pharma; Beratertätigkeit: AbbVie, Alfasigma, BMS, Takeda, Johnson & Johnson
AS: Forschungsunterstützung: AbbVie, Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), Celltrion, Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), G-BA Innovationsfond, Takeda, Thüringer Aufbaubank; Vortragstätigkeit: AbbVie, Celltrion, CSL Behring, DeProm, Falk Foundation, Ferring, Forum für Medizinische Fortbildung (FOMF), Janssen, Kompetenznetz Darmerkrankungen, med update GmbH, MSD, Pfizer, streamed-up, Takeda, Tillotts Pharma; Beratertätigkeit: AbbVie, Alfasigma, AstraZeneca, Amgen, BMS, Consal, Ferring, Galapagos, Gilead, GSK, Hexal, Janssen, Lilly, MSD, Pfizer, Takeda

Literatur

Zu empfehlende Literatur

1 Robert Koch-Institut (RKI). Infektionsepidemiologisches Jahrbuch für 2020 / 2021. https://www.rki.de/DE/Aktuelles/Publikationen/Infektionsepidemiologisches-Jahrbuch/infektionsepidemiologisches-jahrbuch-node.html

2 Lammert F, Lynen Jansen P, Lerch MM, Hrsg. Weissbuch Gastroenterologie 2020/2021: Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes, der Leber und der Bauchspeicheldrüse – Gegenwart und Zukunft, Berlin, Boston: De Gruyter, 2019. doi:10.1515/9783110642513

3 Wilking H, Spitznagel H, Werber D, et al. Acute gastrointestinal illness in adults in Germany: a population-based telephone survey. Epidemiol Infect. 2013;141(11):2365-2375. doi:10.1017/s0950268813000046

4 Robert Koch-Institut (RKI). RKI-Ratgeber Kopflausbefall. Epid Bull. 2025;1:3-11. doi:10.25646/12910
https://www.rki.de/DE/Aktuelles/Publikationen/Epidemiologisches-Bulletin/2025/EB-2025-node.html

5 Manthey CF, Epple HJ, Keller KM, et al. S2k-Leitlinie Gastrointestinale Infektionen der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). Z Gastroenterol. 2024;62(7):1090-1149. doi:10.1055/a-2240-1428

6 Freeman K, Mistry H, Tsertsvadze A, et al. Multiplex tests to identify gastrointestinal bacteria, viruses and parasites in people with suspected infectious gastroenteritis: a systematic review and economic analysis. Health Technol Assess. 2017;21(23):1-188. doi:10.3310/hta21230

7 Spina A, Kerr KG, Cormican M, et al. Spectrum of enteropathogens detected by the FilmArray GI Panel in a multicentre study of community-acquired gastroenteritis. Clin Microbiol Infect. 2015;21(8):719-728. doi:10.1016/j.cmi.2015.04.007

8 Axelrad JE, Freedberg DE, Whittier S, et al. Impact of Gastrointestinal Panel Implementation on Health Care Utilization and Outcomes. J Clin Microbiol. 2019;57(3):e01775-18. doi:10.1128/jcm.01775-18

9 Robert Koch-Institut (RKI). EHEC-Erkrankung. RKI-Ratgeber. https://www.rki.de/DE/Aktuelles/Publikationen/RKI-Ratgeber/Ratgeber/Ratgeber_EHEC.html

10 Carpenter CC, Greenough WB, Pierce NF. Oral-rehydration therapy – the role of polymeric substrates. N Engl J Med. 1988;319(20):1346-1348. doi:10.1056/nejm198811173192009

11 Sanders JW, Frenck RW, Putnam SD, et al. Azithromycin and loperamide are comparable to levofloxacin and loperamide for the treatment of traveler's diarrhea in United States military personnel in Turkey. Clin Infect Dis. 2007;45(3):294-301. doi:10.1086/519264

12 Allen SJ, Wareham K, Wang D, et al. Lactobacilli and bifidobacteria in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and Clostridium difficile diarrhoea in older inpatients (PLACIDE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet. 2013;382(9900):1249-1257. doi:10.1016/s0140-6736(13)61218-0

13 Epple HJ, Zeitz M. Enteritis infectiosa. Internist (Berl). 2011;52(9):1038-1046. doi:10.1007/s00108-011-2862-z

14 Bernard H, Höhne M, Niendorf S, et al. Epidemiology of norovirus gastroenteritis in Germany 2001-2009: eight seasons of routine surveillance. Epidemiol Infect. 2014;142(1):63-74. doi:10.1017/s0950268813000435

15 Buchwald DS, Blaser MJ. A review of human salmonellosis: II. Duration of excretion following infection with nontyphi Salmonella. Rev Infect Dis. 1984;6(3):345-356. doi:10.1093/clinids/6.3.345

16 Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection. N Engl J Med. 2011;364(5):422-431. doi:10.1056/nejmoa0910812

17 Cornely OA, Crook DW, Esposito R, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for infection with Clostridium difficile in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. Lancet Infect Dis. 2012;12(4):281-289. doi:10.1016/s1473-3099(11)70374-7

18 Friedenberg F, Fernandez A, Kaul V, Niami P, Levine GM. Intravenous metronidazole for the treatment of Clostridium difficile colitis. Dis Colon Rectum. 2001;44(8):1176-1180. doi:10.1007/bf02234641

19 Johnson S. Recurrent Clostridium difficile infection: a review of risk factors, treatments, and outcomes. J Infect. 2009;58(6):403-410. doi:10.1016/j.jinf.2009.03.010

20 Cornely OA, Miller MA, Louie TJ, et al. Treatment of first recurrence of Clostridium difficile infection: fidaxomicin versus vancomycin. Clin Infect Dis. 2012;55(Suppl 2):S154-S161. doi:10.1093/cid/cis462

21 Hvas CL, Dahl Jørgensen SM, Jørgensen SP, et al. Fecal Microbiota Transplantation Is Superior to Fidaxomicin for Treatment of Recurrent Clostridium difficile Infection. Gastroenterology. 2019;156(5):1324-1332.e3. doi:10.1053/j.gastro.2018.12.019

22 Burchard GD, Hentschke M, Weinke T, et al. Reisediarrhoe. Dtsch Med Wochenschr. 2013;138(33):1673-1686. doi:10.1055/s-0033-1343306

23 Sasse M, Reinhardt F, Lübbert C. Reisediarrhö. Dtsch Med Wochenschr. 2021;146(19):1258-1264. doi:10.1055/a-1582-2544

24 Olson S, Hall A, Riddle MS, et al. Travelers' diarrhea: update on the incidence, etiology and risk in military and similar populations - 1990-2005 versus 2005-2015, does a decade make a difference?. Trop Dis Travel Med Vaccines. 2019;5:1. doi:10.1186/s40794-018-0077-1

FALK GASTRO KOLLEG

DICKDARM BIS REKTUM

▸ Pro Frage ist 1 Antwortmöglichkeit zutreffend.

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

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

Fragen zur leitliniengerechten Therapie gastrointestinaler Infektionen

Frage 1:

Welcher bakterielle Erreger der akuten Gastroenteritis wurde in Deutschland am häufigsten in den letzten 10 Jahre dem Robert-Koch-Institut (RKI) gemeldet?

- ☐ Shigellen
- ☐ *Campylobacter*
- ☐ Kryptosporidien
- ☐ Salmonellen
- ☐ Yersinien

Frage 2:

Welche Aussage trifft zu?

- ☐ Jährlich treten ca. 20 Millionen Durchfallerkrankungen in Deutschland auf
- ☐ Bei einer Durchfallerkrankung sollte in der Regel eine mikrobiologische Diagnostik erfolgen
- ☐ Die meisten Durchfallerkrankungen sind viraler Genese
- ☐ Besonders junge Erwachsene sind durch protrahierte Verläufe einer Durchfallerkrankung gefährdet
- ☐ Seit der Corona-Pandemie gehen die Fallzahlen für infektiöse Durchfallerkrankungen weiter zurück

Frage 3:

Welche Aussage trifft nicht zu?

- ☐ Bei blutigen Diarrhöen sollte eine Infektion mit enterohämorrhagischen *Escherichia coli* (EHEC) ausgeschlossen werden
- ☐ Bei infektiöser Gastroenteritis sollte umgehend eine Diagnostik mittels Stuhl-PCR erfolgen
- ☐ Eine Diagnostik auf die vier häufigsten Erreger laut RKI-Statistik ist primär ausreichend
- ☐ Bei Verdacht auf Cholera besteht eine Meldepflicht
- ☐ Bei Antibiotikaexposition in den letzten 3 Monaten muss an eine Infektion mit *Clostridioides difficile* gedacht und eine entsprechende Diagnostik eingeleitet werden

Frage 4:

Welche Aussage trifft zu?

- ☐ Eine antibiotische Therapie ist bei infektiöser Gastroenteritis indiziert
- ☐ Bei Nachweis von *Campylobacter* sollte immer eine antibiotische Therapie erfolgen
- ☐ Der Hauptpfeiler der Therapie bei infektiöser Gastroenteritis ist die Gabe von Aktivkohle
- ☐ Eine Flüssigkeitssubstitution sollte primär oral erfolgen
- ☐ Cola und andere zuckerhaltigen Getränke sind gut geeignet, um den Flüssigkeitshaushalt wieder auszugleichen

Frage 5:

Welche Aussage trifft zu?

- ☐ Falls eine empirische Antibiose erfolgt, sollte Azithromycin verwendet werden
- ☐ Probiotika haben einen hohen Stellenwert in der Therapie der infektiösen Gastroenteritis
- ☐ Fluorchinolone können weiterhin auch in der Therapie der infektiösen Gastroenteritis verwendet werden
- ☐ Bei protrahierter Symptomatik einer Yersinien-Infektion ist eine Antibiose kontraindiziert
- ☐ Bei septischen Patient*innen soll primär Tigecyclin verwendet werden

Frage 6:

Welche Aussage ist falsch?

- ☐ Gemäß der „3-Tage-Regel“ liegt bei Patient*innen, die sich länger als 48 Stunden im Krankenhaus befinden und Durchfälle entwickeln, eine nosokomiale Diarrhö vor
- ☐ Die Erreger der nosokomialen Diarrhöe ähneln denen der ambulant erworbenen Diarrhö
- ☐ Eine Diarrhö, die durch Antibiotika ausgelöst wird, ist meistens nicht bakteriell bedingt
- ☐ Eine Testung auf *Clostridioides difficile* sollte bei Patient*innen mit nosokomialer Diarrhö durchgeführt werden
- ☐ Die rasche Umsetzung von Isolationsmaßnahmen ist bei einer Norovirus-Infektion essenziell

Frage 7:

Kriterien für die Einteilung des Schweregrads einer *Clostridioides-difficile*-Infektion (CDI) sind?

- ☐ a) Fieber
- ☐ b) Leukozytose
- ☐ c) Kreatininanstieg
- ☐ d) Alle falsch
- ☐ e) Alle richtig

Frage 8:

Für die Therapie der CDI gilt?

- ☐ a) Metronidazol ist Mittel der 1. Wahl bei schwerer CDI
- ☐ b) Fidaxomicin ist zur Therapie eines CDI-Rezidivs nicht geeignet
- ☐ c) Azithromycin kann bei einem zweiten CDI-Rezidiv eingesetzt werden
- ☐ d) Alle falsch
- ☐ e) Alle richtig

Frage 9:

Welche Aussage zu Risikofaktoren für ein Rezidiv bei CDI trifft zu?

- ☐ Junges Alter ist ein Risikofaktor für Rezidive bei CDI
- ☐ Ein Alter > 65 Jahre ist ein wichtiger Risikofaktor für ein Rezidiv
- ☐ Protonenpumpeninhibitoren (PPI) können das Rezidivrisiko verringern
- ☐ Patient*innen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) und CDI haben ein ähnliches Rezidivrisiko wie Patient*innen ohne CED
- ☐ Nach der ersten CDI-Episode liegt das Rezidivrisiko bei 70%

Frage 10:

Welche Aussage zur Reisediarrhö trifft zu?

- ☐ Man geht von ca. 5 Millionen Erkrankungen an Reisediarrhö pro Jahr weltweit aus
- ☐ Blutkulturen sind bei Reiserückkehrenden in der Diagnostik meist überflüssig
- ☐ Eine Malaria-Diagnostik soll bei fieberhafter Diarrhö und Rückkehr aus den Tropen erfolgen
- ☐ Eine Serologie auf *Campylobacter* bei Diarrhö ist Bestandteil der Basis-diagnostik
- ☐ Bei Reiserückkehrenden mit blutiger Diarrhö sollten Fluorchinolone zur antibiotischen Behandlung eingesetzt werden

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

FGR425 1-9/2025 HOF