

# FALK GASTRO REVIEW JOURNAL



[www.falkfoundation.org](http://www.falkfoundation.org)



## **ÖSOPHAGUS BIS DÜNNDARM**

*Seite 3-15*

## **DICKDARM BIS REKTUM**

*Seite 16-30*

## **PANKREAS**

*Seite 31-34*

## **LEBER UND GALLENWEGE**

*Seite 40-53*

## **TRANSLATIONAL SCIENCE CORNER**

*Seite 54-56*






*Zertifizierte Fortbildung*  
**DAS REKTUMKARZINOM -  
AKTUELLER STAND  
DES MANAGEMENTS**

*Seite 59-77*

# 02

2026

# Inhalt

	<b>Editorial</b>	2
	<b>ÖSOPHAGUS BIS DÜNNDARM</b>	3-15
	<b>DICKDARM BIS REKTUM</b>	16-30
	<b>PANKREAS</b>	31-34
	Symposium 242 <b>Advances in Hepatology - From Mechanistic Insights to Novel Therapeutic Concepts</b> Berlin, 24.-25. Oktober 2025	36-39
	<b>LEBER UND GALLENWEGE</b>	40-53
	Falk Literatur aktuell	53
	<b>TRANSLATIONAL SCIENCE CORNER</b>	54-56
	Kongresse 2026	57-58
	Falk Gastro Education <b>Das Rektumkarzinom - aktueller Stand des Managements</b>	59-77

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

in der Medizin ist es ungeheuer spannend, wenn durch innovative neue Studien langjährige Dogmata und Behandlungsalgorithmen kritisch hinterfragt und modifiziert werden. Zwei in dieser Ausgabe enthaltene Studien veranschaulichen dies in eindrucksvoller Weise:

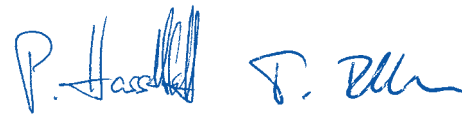
So werden die etablierten Vorsorgestrategien bei Barrett-Ösophagus durch die BOSS-Studie infrage gestellt (■ Old et al., S. 7). In dieser Studie wurden 3453 Patient\*innen mit Barrett-Ösophagus randomisiert und erhielten entweder Vorsorgeendoskopien alle 2 Jahre oder nur eine bedarfsweise Endoskopie im Falle von Beschwerden. In einem Nachbeobachtungszeitraum von mindestens 10 Jahren zeigten sich keine Unterschiede im Hinblick auf das Gesamtüberleben oder das Tumor-assoziierte Überleben. Auch in einer begleitenden gesundheitsökonomischen Auswertung dieser Studie zeigte sich, dass die bislang praktizierten regelmäßigen endoskopischen Verlaufskontrollen wohl nicht kosteneffizient sind.

In den letzten Jahren sind mehrere wichtige Arbeiten zur Wirksamkeit einer Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren zur Behandlung gastrointestinaler Tumoren erschienen. Beim Kolonkarzinom besteht vor allem bei mikrosatelliteninstabilen oder Mismatch-Reparatur-defizienten (dMMR-) Tumoren eine hervorragende Wirksamkeit einer Immuntherapie. In der STELLAR-303-Studie, einer Phase-III-Studie an Patient\*innen mit fortgeschrittenen mikrosatelliten**stabilen** bzw. **nicht**-Mismatch-Reparatur-defizienten Tumoren (■ Hecht et al., S. 24) wurde nun erstmals gezeigt, dass durch eine Immuntherapie-basierte Behandlung mit Zanzalintinib und Atezolizumab im Vergleich zu Regorafenib ein etwas besseres Gesamtüberleben erreicht werden kann. Anhand dieser Studie stellt sich die Frage, welchen Stellenwert Immuntherapie-basierte Behandlungsansätze künftig bei der Behandlung von Patient\*innen mit kolorektalen Karzinomen spielen werden.

Um Ihnen den Überblick über wichtige Arbeiten in dieser Ausgabe zu erleichtern, haben wir neben den kritischen Expertenkommentaren ab dieser Ausgabe 10 für uns wichtige bzw. diskussionswürdige Publikationen als „Editors' Choice ★“ markiert und herausgehoben. Weitere Anpassungen und neue Inhalte werden voraussichtlich in den kommenden Ausgaben folgen – bleiben Sie gespannt!

So wünschen wir Ihnen eine anregende Lektüre und verbleiben mit besten Grüßen!

Ihre



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

## EDITORS' CHOICE



Achten Sie auf die violetten Hervorhebungen im Heft – Ihr Wegweiser zur Top-Auswahl der Redaktion! ■



# ÖSOPHAGUS BIS DÜNNDARM

## Zöliakie, Glutenunverträglichkeit und Nahrungsmittelallergie

United European Gastroenterol J. 2025;13(7):1107-1115

Pancreatic exocrine insufficiency is not uncommon in celiac disease: A systematic review and meta-analysis

Vujasinovic M, Blazevic N, Maisonneuve P, Forss A, Panic N, Bloch N, Dominguez Munoz JE, Ludvigsson JF, Löhr JM

### Exokrine Pankreasinsuffizienz bei Zöliakie nicht selten: eine systematische Übersichts- arbeit und Metaanalyse

**Einführung:** Eine exokrine Pankreasinsuffizienz (EPI) wird bei primären Erkrankungen des Pankreas, aber auch bei extrapankreatischen Erkrankungen wie der Zöliakie beobachtet. Da die Symptome von EPI und Zöliakie häufig überlappen, ist die Diagnose schwierig. Durch diese systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse sollte die Prävalenz von EPI bei Zöliakie untersucht werden.

**Methoden:** Mit Unterstützung durch eine/n professionelle/n Bibliothekar\*in wurden 5 Datenbanken durchsucht: PubMed, Embase, Cochrane, Web of Science Core Collection sowie Google Scholar; Zeitraum bis 21. Oktober 2024. Es wurde die gepoolte Prävalenz von EPI bei bioptisch bestätigter Zöliakie geschätzt und die Qualität der Studien beurteilt.

**Ergebnisse:** Nach Identifikation von 1432 Publikationen und Screening der Titel und Abstracts erfolgte bei 60 Publikationen eine Volltext-Durchsicht, und 12 Publikationen wurden in die Analyse eingeschlossen. Die gepoolte gewichtete Gesamtprävalenz von EPI bei Zöliakie betrug 13,5% (95% Konfidenzintervall [CI]: 7,2–21,0). Die Prävalenz war bei Kindern (14,2%; 95% CI: 2,0–32,8) und Erwachsenen (12,8%; 95% CI: 7,8–18,7) mit Zöliakie ähnlich. In Studien, in denen die EPI über Messungen der Sekretion bestimmt wurde, betrug die Prävalenz 13,1% (95% CI: 6,4–2,3), und in Studien, die Tests der Verdauung erforderten, betrug sie 17,1% (95% CI: 5,8–32,1). Die gewichtete Prävalenz von EPI war bei unbehandelten Zöliakie-Patient\*innen signifikant höher (18,2%) als bei Patient\*innen, die sich glutenfrei ernährten (6,9%) ( $p = 0,03$ ). Dies war sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern zu beobachten.

**Schlussfolgerung:** Eine bzw. einer von 8 Zöliakie-Betroffenen hat unter Umständen eine exokrine Pankreasinsuffizienz. Die Prävalenz war bei unbehandelten Zöliakie besonders hoch. Bei Patient\*innen, die nicht auf eine glutenfreie Ernährung ansprechen, sollte an eine exokrine Pankreasinsuffizienz gedacht werden.

M. Vujasinovic, Department of Upper Abdominal Diseases, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden, e-mail: miroslav.vujasinovic@regionstockholm.se

DOI: 10.1002/ueg2.70076 ■

## Achalasie und Motilitätsstörungen

Clin Gastroenterol Hepatol. 2025;23(13):2468-2476.e7

All-cause and cause-specific mortality in achalasia: A nationwide matched cohort study

Forss A, Hansson MR, Holmberg D, Thuresson M, Ebrahimi F, Elbe P, Klevebro F, Håkanson B, Thorell A, Ludvigsson JF

### Gesamtmortalität und ursachenspezifische Mortalität bei Achalasie: eine landesweite gematchte Kohortenstudie

**Hintergrund und Ziele:** Die Achalasie wurde mit einer erhöhten Mortalität in Verbindung gebracht. Allerdings gibt es nur wenig Evidenz aus großen populationsbasierten Kohorten. Ziel dieser Arbeit war die Beurteilung der Mortalität bei Personen mit Achalasie.

**Methoden:** Die landesweite Kohortenstudie schloss alle Erwachsenen in Schweden mit neu diagnostizierter Achalasie ein ( $n = 704$ ; 1969–2017; Nachbeobachtungszeitraum bis 31. Dezember 2021), bei denen zuvor keine andere Erkrankung des Ösophagus bekannt war. Die Achalasie wurde anhand der Codes der Internationalen Klassifikation der Krankheiten (ICD) bei Personen im nationalen schwedischen Patientenregister definiert, bei denen gemäß Dokumentation in der ESPRESSO-Histopathologie-Kohorte eine Ösophagusendoskopie mit Biopsie durchgeführt worden war. Den Personen mit Achalasie wurden bis zu 5 nach Alter, Geschlecht, Geburtsjahr und Landkreis gematchte Referenzpersonen aus der Allgemeinbevölkerung ( $n = 3348$ ) zugeordnet. In einer sekundären Analyse wurden Vollgeschwister als sekundäre Referenzpersonen verwendet. Es wurden die Mortalitäts-Inzidenzraten (IRs) und mittels Cox-Proportional-Hazards-Modellierung die multivariat-angepassten Hazard-Ratios (aHRs) mit 95% Konfidenzintervallen (CIs) für die Gesamtmortalität und die ursachenspezifische Mortalität berechnet.

**Ergebnisse:** Über einen medianen Nachbeobachtungszeitraum von 9,1 Jahren gab es 270 Todesfälle bei Personen mit Achalasie und 1023 Todesfälle bei Referenzpersonen (IR = 69,4 vs. 51,9/1000 Personenjahre). Dies entspricht einem um den Faktor 1,42 erhöhten Mortalitätsrisiko (95% CI: 1,21–1,65) bzw. 1 zusätzlichen Todesfall je 6 Personen mit Achalasie, die 10 Jahre lang beobachtet wurden. Es wurde ein erhöhtes Risiko festgestellt für Tod durch irgendeine Krebserkrankung (IR = 17,4 vs. 11,8; aHR = 1,65; 95% CI: 1,21–2,23), durch Ösophaguskarzinom (IR = 2,7 vs. 0,2; aHR = 23,19; 95% CI: 3,27–164,55) und durch Atemwegserkrankungen (IR = 7,4 vs. 3,9; aHR = 2,22; 95% CI: 1,28–3,87), jedoch nicht für Tod durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen (IR = 22,7 vs. 19,6; aHR = 1,10; 95% CI: 0,84–1,45). Die Ergebnisse erwiesen sich über die Sensitivitätsanalysen hinweg als robust, einschließlich der Vergleiche mit Geschwistern.

**Schlussfolgerungen: Personen mit Achalasie hatten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung eine um 42% höhere Mortalitätsrate. Das erhöhte Mortalitätsrisiko weist darauf hin, dass eine Langzeitbeobachtung erforderlich ist.**

A. Forss, Department of Medical Epidemiology and Biostatistics, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden, e-mail: anders.forss@ki.se

DOI: 10.1016/j.cgh.2025.02.011 ■

## Reflux

Clin Gastroenterol Hepatol. 2025;23(13):2459-2467

pH impedance monitoring on proton pump inhibitor therapy impacts management decisions in proven GERD but not in unproven GERD

Prakash Gyawali C, Rogers BD, Yadlapati R, Roman S, Carlson DA, Pandolfino J

### **pH-Impedanz-Monitoring unter Protonenpumpeninhibitor-Therapie beeinflusst die Therapieentscheidungen bei gesicherter GERD, aber nicht bei nicht-gesicherter GERD**

**Hintergrund und Ziele:** Bei der nicht-gesicherten gastroösophagealen Refluxkrankheit (gastroesophageal reflux disease, GERD) ist ein ambulantes Monitoring auf Reflux in einer Phase ohne Behandlung mit Protonenpumpeninhibitoren (PPI) nützlich. In dieser prospektiven klinischen Studie wurde untersucht, ob das pH-Impedanz-Monitoring unter PPI-Therapie bei nicht-gesicherter GERD einen Wert hat.

**Methoden:** In 2 Tertiärversorgungszentren wurden Patient\*innen mit typischen Refluxsymptomen und unvollständigem Ansprechen auf PPI sowohl ohne PPI-Therapie (drahtloses pH-Wert-Monitoring) als auch unter PPI-Therapie (pH-Impedanz-Monitoring) untersucht. Die Patient\*innen und die Prüfer\*innen und -ärztinnen waren gegenüber den Ergebnissen der Refluxuntersuchung verblindet. Die Patient\*innen waren angehalten, bei Symptomen, die trotz Antazida-Bedarftherapie nicht unter Kontrolle waren, die PPI-Therapie selbstständig wieder aufzunehmen. Bei der Datenanalyse wurde untersucht, ob die Ergebnisse der pH-Impedanz-Messungen unter PPI-Therapie mit der Säureexpositionszeit (acid exposure time, AET) in Phasen ohne PPI-Therapie korrelierten und ob sie PPI-bezogene Entscheidungen beeinflussten.

**Ergebnisse:** Von 79 Patient\*innen hatten alle 26 Patient\*innen mit auf eine refraktäre GERD hinweisenden Werten unter PPI-Therapie (32,9%) in Phasen ohne PPI-Therapie eine gesicherte GERD. Von 60 Patient\*innen mit gesicherter GERD ohne PPI-Therapie zeigten 56,7% unter PPI-Therapie keine GERD. Keines der Ergebnisse der pH-Impedanz-Messungen unter PPI-Therapie sagte PPI-bezogene Entscheidungen bei eindeutigem Reflux, grenzwertigem Reflux oder keinem Reflux ( $p = 0,872$ ); AET ( $p = 0,107$ ); Anzahl der Refluxepisoden ( $p = 0,113$ ); durchschnittliche nächtliche Baseline-Impedanz ( $p = 0,621$ ) und Kategorien der Reflux-Symptom-Assoziation ( $p = 0,363$ ) voraus. In multivariaten linearen und logistischen Regressionsmodellen hatte die AET in Phasen

ohne PPI-Therapie einen mäßigen prädiktiven Wert für eine refraktäre GERD (Odds-Ratio [OR] = 1,34; 95% Konfidenzintervall [CI]: 1,11-1,63;  $p = 0,003$ ); die Anzahl der Refluxepisoden hatte einen grenzwertigen prädiktiven Wert für eine eindeutige GERD ohne PPI-Therapie (OR = 1,00; 95% CI: 1,00-1,10;  $p = 0,04$ ).

**Schlussfolgerungen: Das pH-Impedanz-Monitoring während einer Behandlung mit Protonenpumpeninhibitoren (PPI) wird nur bei wenigen symptomatischen Patient\*innen Evidenz für eine refraktäre gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD) liefern. Diese Strategie birgt das Risiko, mehr als die Hälfte der Kohorte mit gesicherter GERD nicht zu identifizieren, wenn Tests in Phasen ohne PPI-Therapie nicht möglich sind. Die vorliegenden Ergebnisse unterstützen das Vorgehen, zunächst bei PPI-Non-Respondern in einer Phase ohne laufende PPI-Therapie eine GERD zu dokumentieren und das pH-Impedanz-Monitoring unter PPI-Therapie nur zur Identifikation einer refraktären GERD ausschließlich bei Patient\*innen mit gesicherter GERD und persistierenden Symptomen zu nutzen.**

C. Prakash Gyawali, Division of Gastroenterology, Washington University School of Medicine, St. Louis, MO, USA, e-mail: cprakash@dom.wustl.edu

DOI: 10.1016/j.cgh.2025.02.032 ■

## Gastritis und *Helicobacter pylori*

### EDITORS' CHOICE



Nach Myokardinfarkt ist das Risiko für gastrointestinale Blutungen erhöht. Es wurde daher spekuliert, ob durch eine frühzeitige Helicobacterdiagnostik das Blutungsrisiko gesenkt werden könnte. Das war in dieser großen schwedischen Studie an 18.466 Patient\*innen mit Myokardinfarkt nicht der Fall, eine routinemäßige Helicobacterdiagnostik bei Myokardinfarkt ist daher weiterhin nicht nötig. ■

JAMA. 2025;334(13):1160-1169

*Helicobacter pylori* screening after acute myocardial infarction: The cluster randomized crossover HELP-MI SWEDEHEART trial

Hofmann R, James S, Sundqvist MO, Wärme J, Angerås O, Alfredsson J, Erlinge D, Arefalk G, Arstad G, Blomberg S, Fröbert O, Hambraeus K, Hellström PM, Lauermann J, Lidin M, Lindhagen L, Mourtzinis G, Schoede C, Thunström E, Voldberg B, Wagner H, Östlund O, Jernberg T, Bäck M

### **Helicobacter-pylori-Screening nach akutem Myokardinfarkt: Die Cluster-randomisierte Crossover-Studie HELP-MI SWEDEHEART**

**Hintergrund:** Nach akutem Myokardinfarkt kommt es häufig zu oberen gastrointestinalen Blutungen. **Zielsetzung:** Beurteilung, ob ein routinemäßiges Screening auf *Helicobacter-pylori*-Infektion während eines stationären Aufenthalts infolge Myokardinfarkts

Blutungsereignisse reduziert und klinische Endpunkte verbessert.

**Design, Setting und Teilnehmende:** Eine landesweite, unverblindete Cluster-randomisierte klinische Crossover-Studie mit 2 Phasen und 2 Abfolgen, bei der zur Definition der Studienpopulation ein klinisches Register verwendet wurde und die Datenerhebung in Verbindung mit nationalen schwedischen Gesundheitsregistern erfolgte. In der Zeit vom 17. November 2021 bis zum 17. Januar 2024 wurden 35 in 18 Cluster gruppierte schwedische Krankenhäuser randomisiert der Abfolge von 1 Jahr mit routinemäßigem *H.-pylori*-Screening aller Patient\*innen mit akutem Myokardinfarkt, gefolgt von einer 2-monatigen Auswaschphase und anschließendem Crossover auf 1 Jahr mit üblicher Versorgung – oder der umgekehrten Abfolge – zugeteilt. Die Patient\*innen wurden bis zum 17. Januar 2025 nachbeobachtet.

**Intervention:** In Phasen mit Screening erfolgte ein routinemäßiges *H.-pylori*-Screening mittels Harnstoff-atemtest, zusätzlich zur Standardversorgung, bei allen wegen Myokardinfarkt stationär aufgenommenen Patient\*innen.

**Primärer Endpunkt und Ergebnisparameter:** Obere gastrointestinale Blutung, analysiert mithilfe eines negativen Binomialmodells in der Intention-to-Treat-Population.

**Ergebnisse:** Es wurden 18.466 Patient\*innen (medianes Alter: 71 Jahre [Interquartilenabstand: 61–79]; 13.138 Männer [71%]) mit Myokardinfarkt nachbeobachtet: 9245 in den Phasen mit Screening und 9221 in den Phasen ohne Screening. Bei Aufnahme gaben 2284 in den Phasen mit Screening und 2275 in den Phasen ohne Screening (jeweils 24,7%) an, Protonenpumpen-inhibitoren anzuwenden. In den Phasen mit Screening waren bei 6480 Patient\*innen (70%) Tests durchgeführt worden, und bei 1532 von ihnen (23,6%) fiel der Test auf *H. pylori* positiv aus. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 1,9 Jahren war bei 299 Patient\*innen in der Screening-Gruppe (Inzidenzrate [IR] = 16,8 Ereignisse je 1000 Personennjahre; kumulativer Hazard nach 3 Jahren = 4,1%) und bei 336 Patient\*innen in der Gruppe mit üblicher Versorgung (IR = 19,2 Ereignisse je 1000 Personennjahre; kumulativer Hazard nach 3 Jahren = 4,6%) der primäre Endpunkt, also eine obere gastrointestinale Blutung, eingetreten (Ratenverhältnis [rate ratio, RR] = 0,90; 95% Konfidenzintervall [CI]: 0,77–1,05;  $p = 0,18$ ). Die vorab definierten, nicht bezüglich multiplen Testens angepassten Subgruppen-Analysen zeigten einen heterogenen Interventionseffekt; für keine Anämie (RR = 0,98; 95% CI: 0,80–1,21), leichte Anämie (RR = 0,64; 95% CI: 0,42–0,98) und mittel-schwere bis schwere Anämie (RR = 0,44; 95% CI: 0,23–0,87;  $p$ -Wert für Interaktion = 0,03).

**Schlussfolgerungen und Relevanz:** Bei nicht-selektierten Patient\*innen mit akutem Myokardinfarkt bewirkte ein routinemäßiges *H.-pylori*-Screening keine signifikante Reduktion des Risikos für obere gastrointestinale Blutungen.

R. Hofmann, Department of Clinical Science and Education, Division of Cardiology, Karolinska Institutet, Södersjukhuset, Stockholm, Sweden, e-mail: robin.hofmann@ki.se

DOI: 10.1001/jama.2025.15047 ■

Probiotics prescribed with *Helicobacter pylori* eradication therapy in Europe: Usage pattern, effectiveness, and safety. Results from the European Registry on *Helicobacter pylori* Management (Hp-EuReg)

Casas Deza D, Alcedo J, Lafuente M, López FJ, Perez-Aisa Á, Pavoni M, Tepes B, Jonaitis L, Castro-Fernandez M, Pabón-Carrasco M, Keco-Huerga A, Voynovan I, Bujanda L, Lucendo AJ, Brglez Jurecic N, Denkovski M, Vologzanina L, Rodrigo L, Martínez-Domínguez SJ, Fadien G, Huguet JM, Abdulkhakov R, Abdulkhakov SR, Alcaide N, Velayos B, Hernández L, Bordin DS, Gasbarrini A, Kupcinskas J, Babayeva G, Gridnyev O, Leja M, Rokkas T, Marcos-Pinto R, Lerang F, Boltin D, Mestrovic A, Smith SM, Venerito M, Boyanova L, Miliwojevic V, Douberis M, Kunovsky L, Parra P, Cano-Català A, Moreira L, Nyssen OP, Megraud F, Morain CO, Gisbert JP; Hp-EuReg investigators

### Bei *Helicobacter-pylori*-Eradikations-therapie verordnete Probiotika in Europa: Anwendungsmuster, Effektivität und Sicherheit. Ergebnisse aus dem Europäischen Register für die Behandlung von *H. pylori* (Hp-EuReg)

**Einführung:** Beurteilung der Verordnungsmuster, Effektivität und Sicherheit der Gabe von Probiotika zusätzlich zu einer *Helicobacter-pylori*-Eradikationstherapie in Europa.

**Methoden:** Internationales, prospektives, nicht-interventionelles Register der klinischen Praxis europäischer Gastroenterolog\*innen. Es erfolgte eine Erhebung und Qualitätskontrolle der Daten bis März 2021 mithilfe der AEG-REDCap-Software. Die Effektivität wurde durch eine modifizierte Intention-to-Treat-Analyse mit Differenzierung nach geografischen Regionen beurteilt. Unerwünschte Ereignisse (adverse events, AEs) wurden als leicht, mittelschwer oder schwer eingeteilt.

**Ergebnisse:** 36.699 Behandlungen wurden dokumentiert, und bei 8233 (22%) von diesen waren zusätzlich Probiotika verordnet worden. Die Anwendung von Probiotika war mit einer höheren Effektivität in der Gesamtanalyse assoziiert (Odds-Ratio [OR] = 1,631; 95% Konfidenzintervall [CI]: 1,456–1,828), sowie auch bei Dreifachtherapie (OR = 1,702; 95% CI: 1,403–2,065), Vierfachtherapie (OR = 1,383; 95% CI: 0,996–1,920), Bismut-haltiger Vierfachtherapie (OR = 1,248; 95% CI: 1,003–1,554) und sequenzieller Therapie (OR = 3,690; 95% CI: 2,686–5,069). *Lactobacillus* genus war in Osteuropa mit einer höheren Effektivität der Therapie assoziiert, wenn in der Erstlinie eine Dreifachtherapie (OR = 2,625; 95% CI: 1,911–3,606) oder eine Bismut-haltige Vierfachtherapie (OR = 1,587; 95% CI: 1,117–2,254) verordnet wurde. In Mitteleuropa war die Anwendung von Probiotika mit einer Abnahme sowohl der AE-Gesamtinzidenz (OR = 0,656; 95% CI: 0,516–0,888) als auch der Inzidenz von schweren AEs assoziiert (OR = 0,312; 95% CI: 0,217–0,449). *Bifidobacterium* genus war mit weniger AEs insgesamt (OR = 0,725; 95% CI: 0,592–0,888) und weniger schweren AEs assoziiert (OR = 0,254; 95% CI: 0,185–0,347), und *Saccharomyces* war mit weniger AEs insgesamt (OR = 0,54; 95% CI: 0,32–0,91) und weniger schweren AEs (OR = 0,257; 95% CI: 0,123–0,536) unter Bismut-haltiger Vierfachtherapie assoziiert.

**Diskussion:** In Europa war die Anwendung von Probiotika mit einer höheren Effektivität und Sicherheit von *Helicobacter-pylori*-Eradikationstherapien assoziiert. *Lactobacillus* verbesserte die Effektivität der Behandlung, während *Bifidobacterium* und *Saccharomyces* mit einem besseren Sicherheitsprofil assoziiert waren.

J. Alcedo, Department of Gastroenterology, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, Spain, e-mail: jalcedo@telefonica.net

DOI: 10.14309/ajg.0000000000003351 ■

## EoE

**Clin Gastroenterol Hepatol. 2025;23(12):2144-2154.e6**

Efficacy and safety of budesonide orodispersible tablets for eosinophilic esophagitis up to 3 years: An open-label extension study

Biedermann L, Schlag C, Straumann A, Lucendo AJ, Miehle S, Vieth M, Santander C, Ciriza de Los Rios C, Schmöcker C, Madisch A, Hruz P, Hayat J, von Arnim U, Bredenoord AJ, Schubert S, Halstead M, Pfurr S, Mueller R, Schoepfer AM, Attwood S; International EOS-2 Study Group

### Wirksamkeit und Sicherheit von Budesonid-Schmelztabletten bei eosinophiler Ösophagitis über bis zu 3 Jahre: eine unverblindete Verlängerungsstudie

**Hintergrund und Ziele:** In doppelblinden Phase-III-Studien zur Induktionstherapie und 48-wöchigen Erhaltungstherapie erwiesen sich Budesonid-Schmelztabletten (budesonide orodispersible tablets, BOT) bei der eosinophilen Ösophagitis (eosinophilic esophagitis, EoE) als sicher und wirksam. Hier wurden die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit von BOT in einer 96-wöchigen unverblindeten Verlängerungsstudie (open label extension, OLE) untersucht.

**Methoden:** Alle Patient\*innen mit EoE aus der 48-wöchigen doppelblinden Erhaltungstudie konnten bis zu 96 Wochen lang BOT erhalten. Die Dosierung betrug nach prüfärztlichem Ermessen 0,5 oder 1,0 mg BOT zweimal täglich. Untersucht wurden klinische, histologische, endoskopische sowie die Lebensqualität und Sicherheit abbildende Endpunkte.

**Ergebnisse:** Insgesamt 186 Patient\*innen nahmen an der OLE-Studie bis zu 96 Wochen teil. In Woche 96 waren 81,9% der Patient\*innen in klinischer Remission, definiert als Punktwert von  $\leq 20$  im EoE Symptom Activity Index (EESAI). Zu Beginn der OLE-Studie hatte dieser Wert 77,7% betragen. Des Weiteren befanden sich 80,1% der Patient\*innen in Woche 96 in histologischer Remission, definiert als maximale Eosinophilen-Zahl pro Hauptgesichtsfeld von  $< 5$ . Zu Beginn der OLE-Studie hatte dieser Wert 91,8% betragen. Der mittlere Punktwert im EoE Endoscopic Reference Score (EREFS) betrug zu allen Messzeitpunkten 1. Die mittlere EoE-bezogene Lebensqualität (EoE-QoL-A) verbesserte sich von 3,3 zu Beginn der OLE-Studie auf 3,5 in Woche 96. Während der 96-wöchigen Behandlung haben sich keine neuen Sicherheitsbedenken ergeben. Verdachtsfälle von symptomatischer Candidose traten mit ver-

gleichbaren Raten wie in früheren BOT-Studien auf, waren vorwiegend leicht ausgeprägt und klangen unter Behandlung ab.

**Schlussfolgerungen:** Die klinische und histologische Remission einer eosinophilen Ösophagitis konnte mit Budesonid-Schmelztabletten (budesonide orodispersible tablets, BOT) bei der überwiegenden Mehrheit der Patient\*innen bis zu 96 Wochen lang aufrecht erhalten werden, und bei Patient\*innen, die über alle Studien hinweg ohne Unterbrechung BOT erhielten, sogar bis zu 144 Wochen lang. Unter der BOT-Langzeittherapie wurden keine zusätzlichen Sicherheitsbedenken identifiziert.

L. Biedermann, Department of Gastroenterology and Hepatology, University Hospital Zurich, Zurich, Switzerland, e-mail: luc.biedermann@usz.ch

DOI: 10.1016/j.cgh.2024.10.034 ■

**Clin Gastroenterol Hepatol. 2025;23(12):2155-2166.e5**

Long-term safety and efficacy of budesonide oral suspension for eosinophilic esophagitis: A 4-year, phase 3, open-label study

Dellon ES, Katzka DA, Mukkada VA, Collins MH, Falk GW, Richmond CA, Terreri B, Thakur M, Boules M, Goodwin B, Hirano I

### Langfristige Sicherheit und Wirksamkeit von Budesonid-Suspension zum Einnehmen bei der eosinophilen Ösophagitis: eine unverblindete Phase-III-Studie über 4 Jahre

**Hintergrund und Ziele:** Untersucht wurden die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit von Budesonid-Suspension zum Einnehmen (budesonide oral suspension, BOS) bei der eosinophilen Ösophagitis (eosinophilic esophagitis, EoE).

**Methoden:** Bei der Studie (SHP621-303) handelte es sich um eine unverblindete Phase-III-Studie über eine Laufzeit von 4 Jahren zu Patient\*innen mit EoE, die in 2 vorherigen Phase-III-Studien eine bis zu 52-wöchige BOS-Therapie erhalten hatten. Die Patient\*innen wurden auf Grundlage ihrer Behandlungszuweisung in den vorherigen Studien entweder einer BOS-BOS-Gruppe oder einer Placebo-BOS-Gruppe zugeteilt. Alle Patient\*innen erhielten BOS 2,0 mg zweimal täglich. Eine Dosisreduktion auf einmal täglich sowie Unterbrechungen der Behandlung waren erlaubt. Primär wurden die Sicherheit und die Verträglichkeit von BOS beurteilt. Zusätzlich wurden exploratorische Wirksamkeitseindpunkte untersucht.

**Ergebnisse:** Insgesamt wurden 131 Patient\*innen eingeschlossen. BOS wurde gut vertragen, und es wurden keine unerwarteten Sicherheitssignale beobachtet. Therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse (TAUE) traten bei 76,3% der Patient\*innen auf. Die meisten waren leicht/mittelschwer ausgeprägt und hingen nicht mit der Studienmedikation zusammen. Die häufigsten mit der BOS-Therapie zusammenhängenden gemeldeten TAUE waren anomale Ergebnisse im ACTH-Stimulationstest (8,4%; 11/131; Anzahl der Ereignisse [m] = 12) und Nebenniereninsuffizienz (2,3%; 3/131; m = 3). Bei 3,1% der Patient\*innen (4/131) trat eine ösophageale Candi-

dose auf. Die oben genannten TAUE klangen bei den meisten Patient\*innen ab. In Monat 48 der Behandlung war bei 50,0% bzw. 58,3% der Patient\*innen ein histologisches Ansprechen erzielt/aufrechterhalten worden ( $\leq 6$  bzw.  $< 15$  Eosinophile pro Hauptgesichtsfeld). Die beim ersten Studientermin beobachtete anfängliche Reduktion (-3,6) des Gesamtpunktwerts im EoE Endoscopic Reference Score gegenüber dem Wert zu Beginn der Studie blieb bis Monat 48 erhalten.

**Schlussfolgerungen: Die Langzeittherapie mit Budesonid-Suspension wurde gut vertragen. Trotz Dosisänderungen/Therapieunterbrechungen wurde bei etwa der Hälfte der Patient\*innen ein histologisches Ansprechen erzielt/aufrechterhalten. Anfängliche Verbesserungen bei Endoskopie-Resultaten blieben über einen Zeitraum von 48 Monaten erhalten.**

E.S. Dellon, Center for Esophageal Diseases and Swallowing, Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, NC, USA, e-mail: evan\_dellon@med.unc.edu

DOI: 10.1016/j.cgh.2024.12.024 ■

## Barrett-Ösophagus, Ösophagus und Magenkarzinom

Gastroenterology. 2025;169(6):1244-1252.e7

Cost-effectiveness of regular surveillance versus endoscopy at need for patients with Barrett's esophagus: Economic evaluation alongside the Barrett's Oesophagus Surveillance Study (BOSS) randomized controlled trial

Deidda M, Old O, Jankowski J, Attwood S, Stokes C, Kendall C, Rasdell C, Zimmermann A, Massa S, Love S, Sanders S, Hapeshi J, Foy C, Briggs A, Barr H, Moayyedi P; BOSS Trial Team

**Kosten-Effektivität der regelmäßigen Überwachung versus der bedarfsmäßigen Endoskopie bei Patient\*innen mit Barrett-Ösophagus: begleitende ökonomische Auswertung zur randomisierten, kontrollierten BOSS-Studie (Barrett's Oesophagus Surveillance Study)**

**Hintergrund und Ziele:** Die BOSS-Studie (Barrett's Oesophagus Surveillance Study) war die erste randomisierte Studie zur Überwachung. In der vorliegenden Studie werden die Endpunkte hinsichtlich der Kosten und der Lebensqualität in der BOSS-Studie beschrieben und die Endpunkte und Kosten-Effektivität der Überwachung über den Nachbeobachtungszeitraum der BOSS-Studie hinaus modelliert. In dieser Studie wurden in den beiden Studienarmen Ösophaguskarzinome in ähnlichen Stadien und Raten beobachtet, allerdings wurden im Studienarm mit regelmäßiger Überwachung nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 12,8 Jahren mehr hochgradige Dysplasien identifiziert. **Methoden:** Mithilfe eines Entscheidungsbaum-Modells wurde auf Grundlage der Ergebnisse der BOSS-Studie

eine Kosten-Effektivitäts-Analyse hinsichtlich der Kosten und der qualitätsadjustierten Lebensjahre (quality-adjusted life-years, QALYs) durchgeführt. Zur Extrapolation der Kosten und Endpunkte für weitere 10 Jahre nach Studienende, was einem zeitlichen Horizont von 22,8 Jahren entspricht, wurde ein Markov-Modell verwendet. Der Anteil von Patient\*innen mit hochgradiger Dysplasie und die QALYs stammen aus der randomisierten Studie.

**Ergebnisse:** Die zweijährlichen Überwachungsendoskopien waren mit Gesamtkosten von 5309 USD und die bedarfsmäßigen Endoskopien mit Gesamtkosten von 3182 USD assoziiert. Die QALYs betragen im Studienarm mit zweijährlicher Endoskopie insgesamt 8,647 und im Arm mit bedarfsmäßiger Endoskopie 8,629. Die Überwachung mit zweijährlichen Endoskopien kostet gegenüber den bedarfsmäßigen Endoskopien 115.563 USD pro gewonnenem QALY. In den Sensitivitätsanalysen zu Annahmen im Hinblick auf den Anteil von im Arm mit bedarfsmäßiger Endoskopie nicht entdeckten hochgradigen Dysplasien ergab sich für die Überwachung ein inkrementelles Kosten-Nutzen-Verhältnis von 94.513 USD/QALY für das Best-Case-Szenario und von 146.272 USD/QALY für das Worst-Case-Szenario.

**Schlussfolgerung: Die Überwachung eines Barrett-Ösophagus mit Endoskopien alle 2 bis 3 Jahre ist wahrscheinlich keine kosteneffektive Strategie. Dies sollte bei der Entscheidung über die Überwachungsintervalle in Leitlinien berücksichtigt werden.**

P. Moayyedi, Division of Gastroenterology, McMaster University Medical Centre, Hamilton, ON, Canada, e-mail: moayyep@mcmaster.ca

DOI: 10.1053/j.gastro.2025.04.026 ■

### EDITORS' CHOICE



Endoskopische Überwachung des Barrett-Ösophagus auf dem Prüfstand: In der BOSS-Studie zeigte sich kein Nutzen regelmäßiger Vorsorgeendoskopien bei Patient\*innen mit Barrett-Ösophagus. ■

Gastroenterology. 2025;169(6):1233-1243.e8 ■

Barrett's oesophagus surveillance versus endoscopy at need study (BOSS): A randomized controlled trial

Old O, Jankowski J, Attwood S, Stokes C, Kendall C, Rasdell C, Zimmermann A, Massa MS, Love S, Sanders S, Deidda M, Briggs A, Hapeshi J, Foy C, Moayyedi P, Barr H; BOSS Trial Team

**Überwachungsendoskopie im Vergleich zu bedarfsweiser Endoskopie beim Barrett-Ösophagus (BOSS): eine randomisierte kontrollierte Studie**

**Hintergrund und Ziele:** Der Barrett-Ösophagus (Barrett's esophagus, BE) ist eine Vorstufe des Ösophagus-Adenokarzinoms (esophageal adenocarcinoma, EAC). Durch Überwachungsendoskopie soll eine frühe maligne Progression erkannt werden. Auch wenn die Überwachungsendoskopie breite Anwendung findet, wurde

sie bislang noch nicht im Rahmen einer randomisierten Studie untersucht.

**Methoden:** Die randomisierte und kontrollierte BOSS-Studie (Barrett's Oesophagus Surveillance Versus Endoscopy at Need Study) wurde an 109 Zentren im Vereinigten Königreich durchgeführt. Patient\*innen mit BE wurden randomisiert einer Überwachungsendoskopie alle 2 Jahre oder einer bedarfsweisen Endoskopie nur bei Auftreten von Symptomen zugeteilt. Der Nachbeobachtungszeitraum betrug mindestens 10 Jahre. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben in der Intention-to-Treat-Population. Sekundäre Endpunkte umfassten das tumorspezifische Überleben, die Zeit bis zur Diagnosestellung eines EAC, das Stadium eines EAC bei Diagnosestellung, die Endoskopie-Häufigkeit und mit den Interventionen zusammenhängende schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.

**Ergebnisse:** 3453 Patient\*innen wurden rekrutiert; 1733 wurden randomisiert der Überwachungsendoskopie und 1719 der bedarfsweisen Endoskopie zugeteilt. Der mediane Nachbeobachtungszeitraum für den primären Endpunkt betrug 12,8 Jahre. Es gab keine Hinweise auf Unterschiede im Gesamtüberleben zwischen dem Arm mit Überwachungsendoskopie (333 Todesfälle bei 1733 Patient\*innen) und dem Arm mit bedarfsweiser Endoskopie (356 Todesfälle bei 1719 Patient\*innen; Hazard-Ratio [HR] = 0,95; 95% Konfidenzintervall [CI]: 0,82-1,10; p-Wert im stratifizierten Log-Rank-Test = 0,503). Zudem zeigten sich keine Unterschiede zwischen der Überwachungsendoskopie versus der bedarfsweisen Endoskopie in Bezug auf das tumorspezifische Überleben (108 vs. 106 Todesfälle durch jegliche Krebserkrankung; HR = 1,01; 95% CI: 0,77-1,33; p = 0,926), die Zeit bis zur Diagnosestellung eines EAC (diagnostiziert bei 40 vs. 31 Patient\*innen; HR = 1,32; 95% CI: 0,82-2,11; p = 0,254) oder das Krebsstadium bei Diagnosestellung. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden bei 8 Patient\*innen unter Überwachungsendoskopie (0,46%) und 7 Patient\*innen unter bedarfsweiser Endoskopie (0,41%) beschrieben.

**Schlussfolgerungen:** Die Überwachung verbesserte das Gesamtüberleben und das tumorspezifische Überleben nicht. Die bedarfsweise Endoskopie kann bei Patient\*innen mit niedrigem Risiko eine sichere Alternative sein.

O. Old, Gloucestershire Hospitals, NHS Foundation Trust, Gloucester, UK, e-mail: oliver.old@nhs.net

DOI: 10.1053/j.gastro.2025.03.021 ■

## EXPERTENMEINUNG



Prof. Dr. Michael Quante

### Weniger ist mehr? Evaluation der endoskopischen Überwachung beim Barrett-Ösophagus in der BOSS-Studie

Die BOSS-Studie („Barrett's Oesophagus Surveillance Study“) stellt die bislang größte und methodisch stärkste randomisierte Untersuchung zur Frage dar, ob eine regelmäßige endoskopische Überwachung bei nicht-

dysplastischem Barrett-Ösophagus (NDBE) zu einem klinisch relevanten Nutzen führt. In der multizentrischen UK-Studie wurden 3452 Patient\*innen aus 109 Zentren über einen Zeitraum von im Median 12,8 Jahren beobachtet und randomisiert einer zweijährlichen Surveillance-Endoskopie oder einer symptom-basierten „endoscopy at need“-Strategie zugeteilt. Im Surveillance-Arm wurden insgesamt deutlich mehr ÖGD durchgeführt (6124 vs. 2424) und dysplastische Veränderungen wurden häufiger entdeckt. Dennoch zeigten sich in den primären und sekundären klinischen Endpunkten keine Vorteile: Weder das Gesamtüberleben noch das krebspezifische Überleben unterschieden sich zwischen beiden Strategien. Es fand sich kein signifikanter Unterschied in der Inzidenz des ösophagealen Adenokarzinoms (EAC) und das Tumorstadium bei Diagnose blieb ebenfalls ähnlich. Die jährliche Progressionsrate von NDBE zu EAC lag bei nur ~0,23% pro Jahr, bestätigt also ein sehr geringes absolutes Risiko. Insgesamt verstarben im Surveillance-Arm 19,2% der Patient\*innen und im Kontrollarm 20,7%, womit der primäre Endpunkt eines Überlebensvorteils klar verfehlt wurde.

Obwohl der Barrett-Ösophagus traditionell als wichtiger Risikofaktor für das ösophageale Adenokarzinom gilt, stellt sich erneut die Frage, ob der Barrett-Befund allein tatsächlich das zentrale Risiko darstellt, oder ob andere, oft übersehene Faktoren stärker in den Vordergrund rücken sollten. Zunehmend spricht vieles dafür, dass chronische Inflammation (GERD), Adipositas, metabolische Faktoren, biliäre Refluxexposition und genetisch-klonale Veränderungen in der Schleimhaut wesentlich zur Krebsentstehung beitragen und das Risiko individueller prägen als die Barrett-Diagnose an sich. In der klinischen Praxis bedeutet dies: Statt allein den Barrett-Status als Ausgangspunkt für Überwachungsentscheidungen zu werten, sollte eine umfassende, multifaktorielle Risikobewertung erfolgen, die inflammatorische Belastung, Lebensstilfaktoren und molekulare Marker stärker berücksichtigt.

Begleitend wurde in der BOSS-Studie eine gesundheitsökonomische Modellierung durchgeführt, die die BOSS-Daten über einen Zeitraum von fast 23 Jahren (12,8 Jahre Follow-up plus 10 Jahre Modellprojektion) analysierte. Die Surveillance-Strategie verursachte dabei signifikant höhere Kosten und generierte gleichzeitig nur einen minimalen Zuwachs an qualitätsadjustierten Lebensjahren (QALYs). Die Gesamtkosten pro Patient\*in betrugen 5309 USD gegenüber 3182 USD in der „at-need“-Gruppe, während der gesundheitliche Zusatznutzen äußerst gering ausfiel. Das Verhältnis von zusätzlichen Kosten zu zusätzlichem Nutzen liegt damit deutlich über dem, was in Gesundheitssystemen üblicherweise als effizient oder vertretbar gilt und zeigt, dass engmaschige Surveillance unter den gegebenen Annahmen nicht kosteneffektiv ist.

Zusammengenommen liefern die klinische und die ökonomische Analyse ein konsistentes Bild: Regelmäßige zweijährliche Surveillance-Endoskopien bei NDBE führen weder zu einer Verbesserung des Überlebens noch zu einer Verringerung der Tumorinzidenz oder einer Stadiumverschiebung, verursachen jedoch einen erheblich höheren endoskopischen Aufwand und deutlich höhere Kosten, bei gleichzeitig äußerst geringem absolutem Progressionsrisiko.

Vor diesem Hintergrund stellt sich die Frage, wie die Ergebnisse für die deutsche Versorgung und insbesondere die S3-Leitlinie zum Barrett-Ösophagus einzuordnen sind. Das Editorial zur BOSS-Studie betont vor allem das ethische Prinzip „primum non nocere“ und

weist darauf hin, dass die Belastungen der Surveillance in keinem angemessenen Verhältnis zu einem nicht vorhandenen Überlebensvorteil stehen. Gerade bei typischen NDBE-Patient\*innen mit niedriger jährlicher Progressionsrate und häufig relevanter konkurrierender Mortalität erscheint es fraglich, ob eine routinemäßige Endoskopie alle 2–3 Jahre gerechtfertigt ist. Für die deutsche Leitlinie bedeutet dies, dass die bisherige Empfehlung zur Surveillance differenziert überprüft werden sollte. Insbesondere für Patient\*innen mit kurzer Barrett-Strecke, fortgeschrittenem Lebensalter, mangelnder Therapiefähigkeit oder ohne zusätzliche Risikofaktoren könnte eine symptom-basierte oder deutlich verlängerte Surveillance-Strategie medizinisch sinnvoll und ethisch geboten sein.

Gleichzeitig unterstreichen die BOSS-Daten die Bedeutung einer präziseren Risikostratifikation. Während der Nutzen einer intensiven Überwachung bei niedrigem Risiko nicht belegt ist, bestehen weiterhin Unsicherheiten bei Patient\*innen mit längerer Barrett-Strecke, bestätigter LGD, familiärer Belastung oder Zusatzrisikofaktoren wie Adipositas. Für diese Gruppen sind Surveillance und endoskopische Therapien weiterhin gerechtfertigt, sollten aber strukturiert und qualitätsgesichert erfolgen. Die aktuelle Evidenzlage spricht daher nicht für eine generelle Abschaffung der Surveillance, wohl aber für eine stärker individualisierte, risikoadaptierte Strategie. Die BOSS-Studie sollte als Anlass dienen, die Surveillance bei NDBE in Deutschland kritisch neu zu bewerten: weniger pauschal, stärker risikobasiert und ressourcenbewusst und vor allem unter Berücksichtigung des fehlenden Überlebensvorteils, der geringen absoluten Risiken und der erheblichen endoskopischen und ökonomischen Belastungen. ■

**J Clin Oncol. 2025;43(29):3152-3159**

Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy as perioperative therapy in locally advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: Final analysis of the randomized, phase 3 KEYNOTE-585 study

Shitara K, Rha SY, Wyrwicz L, Oshima T, Karaseva N, Osipov M, Yasui H, Yabusaki H, Afanasyev S, Park YK, Al-Batran SE, Yoshikawa T, Yanez P, Pietrantonio F, Lonardi S, Fang X, Guan Y, Valderrama A, Leconte P, Bhagia P, Bang YJ; KEYNOTE-585 Investigators

### **Pembrolizumab plus Chemotherapie versus Chemotherapie als perioperative Behandlung bei lokal fortgeschrittenem Karzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs: abschließende Analyse der randomisierten Phase-III-Studie KEYNOTE-585**

Hier werden die Ergebnisse der abschließenden Analyse des Gesamtüberlebens (overall survival, OS) und der patientenberichteten Outcomes in der Phase-III-Studie KEYNOTE-585 vorgestellt. Teilnehmer\*innen mit zuvor unbehandeltem, lokal fortgeschrittenem, resezierbarem Karzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (gastric/gastroesophageal junction, G/GEJ) wurden in die Hauptkohorte (n = 804) und die Kohorte mit Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin und Docetaxel (FLOT; n = 203) eingeschlossen und im Verhältnis 1:1

randomisiert der Gruppe mit neoadjuvanten und adjuvanten Pembrolizumab plus Chemotherapie oder der Gruppe mit Placebo plus Chemotherapie zugewiesen. Primäre Endpunkte waren die pathologische Komplettremission (pathologic complete response, pathCR) gemäß zentraler Überprüfung, das ereignisfreie Überleben (event-free survival, EFS) nach prüfärztlicher Beurteilung, das OS und die Sicherheit. Die patientenberichteten Outcomes waren ein explorativer Endpunkt. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 59,9 Monaten (Bereich: 39–76 Monate) betrug das mediane OS in der Hauptkohorte 71,8 versus 55,7 Monate (Hazard-Ratio [HR] = 0,86; 95% Konfidenzintervall [CI]: 0,71–1,06) unter Pembrolizumab plus Chemotherapie versus Placebo plus Chemotherapie. Die HR für EFS lag bei 0,81 (95% CI: 0,67–0,98). Arzneimittel-assoziierte unerwünschte Ereignisse eines Grades  $\geq 3$  traten mit einer Rate von 65% versus 63% auf. Unter der perioperativen Behandlung mit Pembrolizumab plus Chemotherapie kam es im Vergleich zu Placebo zu keiner Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Pembrolizumab plus Chemotherapie zeigte weiterhin bessere Ergebnisse hinsichtlich der pathCR und eine Tendenz zu einem längeren EFS gegenüber Placebo in der Hauptkohorte und der Haupt-plus-FLOT-Kohorte. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit unter perioperativem Pembrolizumab plus Chemotherapie, gefolgt von adjuvanten Pembrolizumab, bei Teilnehmer\*innen mit unbehandeltem, lokal fortgeschrittenem resezierbarem G/GEJ-Karzinom stimmten mit früheren Analysen überein.

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

**DOI:** 10.1200/jco-25-00486 ■

**Am J Gastroenterol. 2025;120(11):2520-2528**

High risk of persistence and risk of dysplasia after diagnosis of ultrashort Barrett's esophagus

Skef W, Haydel J, Rao A, Allencherril R, George R, Ketwaroo GA, Thrift AP, El-Serag HB, Nguyen Wenker T

### **Hohes Persistenz- und Dysplasie-Risiko nach Diagnosestellung eines Ultra-Short Barrett-Ösophagus**

**Einführung:** Das Management eines Ultra-Short Barrett-Ösophagus (USBE,  $< 1$  cm) ist weiterhin nicht geklärt. Ziel dieser Arbeit war es, in einer Population von US-amerikanischen Veteran\*innen die USBE-Prävalenz bei Index-Diagnose zu bestimmen, Faktoren zu identifizieren, die mit einem persistierenden Barrett-Ösophagus (Barrett's esophagus, BE) nach USBE-Diagnose assoziiert sind, und das Dysplasie-Risiko nach initialem USBE zu ermitteln.

**Methoden:** Es handelte sich um eine retrospektive Kohortenstudie am Veterans Affairs Hospital in Houston, Texas (USA). Eingeschlossen wurden konsekutive Patient\*innen, bei denen zwischen November 1990 und Juni 2022 ein BE neu diagnostiziert worden war. Die Patient\*innen wurden bis April 2023 nachbeobachtet. Anhand einer Pathologie-Datenbank wurden Patient\*innen mit neuer USBE-Diagnose und nachfolgender Verlaufs-Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD)

identifiziert. Mithilfe von  $\chi^2$ -Tests und logistischen Regressionsmodellen wurde ein möglicher Zusammenhang mit soziodemografischen und klinischen Risikofaktoren in der Kohorte mit persistierendem USBE im Vergleich zu Patient\*innen mit Long-Segment-BE und solchen mit negativer Verlaufs-ÖGD nach Index-USBE-Diagnose untersucht. Schließlich wurden noch die Prävalenz und die Inzidenz jeglicher Form von Dysplasie bei persistierendem BE nach USBE bei Index-Diagnose im Vergleich zu BE  $\geq 1$  cm berechnet. Patient\*innen, für die nicht mindestens 1 Verlaufs-Endoskopie vorlag, wurden ausgeschlossen.

**Ergebnisse:** Von 739 Patient\*innen mit BE hatten 167 (22,6%) bei der Index-ÖGD einen USBE. Von denjenigen mit USBE bei der Index-Diagnose hatten 86 (51,5%) einen persistierenden BE, und 67 (40,1%) hatten bei der Verlaufs-ÖGD einen für intestinale Metaplasie negativen Befund. In der Kohorte mit persistierendem BE nach Index-USBE fand sich im Vergleich zur Kohorte mit negativem Befund in der Verlaufs-ÖGD ein höherer Anteil von nicht-hispanischen Weißen und hispanischen Patient\*innen als von nicht-hispanischen Schwarzen ( $p = 0,012$ ), jedoch gab es zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede bei Alter, Geschlecht, Raucherstatus, Alkoholstatus und Body-Mass-Index. Die Kategorisierung als Weiße (angepasste Odds-Ratio [aOR] = 3,80; 95% Konfidenzintervall [CI]: 1,35–10,7) und eine hispanische Ethnie (aOR = 4,85; 95% CI: 1,19–19,7; Referenz: nicht-hispanische Schwarze) waren mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für einen persistierenden BE assoziiert. Im Nachbeobachtungszeitraum von 3880,7 Personenzahlen bildeten 112 Patient\*innen (10 mit persistierendem BE nach Index-USBE) eine definitive Dysplasie/Neoplasie aus. Die Inzidenzrate einer definitiven Dysplasie/Neoplasie betrug bei denjenigen mit persistierendem BE nach USBE 19,5 pro 1000 Personenzahlen (95% CI: 10,5–36,3 pro 1000 Personenzahlen) und bei denjenigen mit Long-Segment-BE 33,8 pro 1000 Personenzahlen (95% CI: 27,9–41,1 pro 1000 Personenzahlen) ( $p$ -Wert gemäß Log-Rank-Test = 0,23; Hazard-Ratio = 0,67; 95% CI: 0,35–1,29). Signifikante Dysplasie-Prädiktoren konnten bei persistierendem BE nach USBE-Befund bei der Index-Endoskopie nicht identifiziert werden.

**Diskussion:** Die Prävalenz eines persistierenden Barrett-Ösophagus (BE) nach Ultra-Short Barrett-Ösophagus (USBE) bei der Index-Diagnose ist hoch, und es besteht ein Risiko für das Auftreten einer Dysplasie/Neoplasie bei persistierendem BE nach USBE. In einer Kohorte von US-Veteran\*innen konnte kein Unterschied im Risiko für Dysplasie/Neoplasie zwischen persistierendem BE nach Index-USBE und einem BE  $\geq 1$  cm festgestellt werden. Es zeigte sich eine Assoziation zwischen den Merkmalen „Weiß“ sowie „hispanische Ethnie“ und einem persistierenden BE nach Index-USBE. Dies können demografische Kriterien für eine gezielte Überwachung sein.

T. Nguyen Wenker, Section of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine, Baylor College of Medicine, Houston, TX, USA, e-mail: thn1@bcm.edu

DOI: 10.14309/ajg.0000000000003383 ■

## Ernährung und Adipositas

N Engl J Med. 2025;393(18):1796-1806

Orforglipron, an oral small-molecule GLP-1 receptor agonist for obesity treatment

Wharton S, Aronne LJ, Stefanski A, Alfaris NF, Ciudin A, Yokote K, Halpern B, Shukla AP, Zhou C, Macpherson L, Allen SE, Ahmad NN, Klise SR; ATAIN-1 Trial Investigators

### Orforglipron, ein oral einzunehmender, niedermolekularer GLP-1-Rezeptoragonist zur Behandlung von Adipositas

**Hintergrund:** Orforglipron, ein niedermolekularer, nicht-peptidischer, oraler Glucagon-like Peptide-1(GLP-1)-Rezeptoragonist, wird derzeit als Therapie für Adipositas untersucht.

**Methoden:** In dieser multinationalen, randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie wurden die Sicherheit und Wirksamkeit einer einmal täglich verabreichten Orforglipron-Dosis von 6 mg, 12 mg oder 36 mg im Vergleich zu Placebo (zugewiesen im Verhältnis 3:3:3:4) adjuvant zu einer gesunden Ernährung und körperlicher Aktivität über einen Zeitraum von 72 Wochen untersucht. Alle Patient\*innen waren adipös und hatten keinen Diabetes mellitus. Primärer Endpunkt war die prozentuale Veränderung des Körpergewichts vom Ausgangswert bis Woche 72, bewertet gemäß dem Estimand des Behandlungsregimes in der Intention-to-Treat-Population.

**Ergebnisse:** Insgesamt wurden 3127 Patient\*innen randomisiert. Die mittlere Veränderung des Körpergewichts vom Ausgangswert bis Woche 72 betrug -7,5% (95% Konfidenzintervall [CI]: -8,2 bis -6,8) unter 6 mg Orforglipron, -8,4% (95% CI: -9,1 bis -7,7) unter 12 mg Orforglipron und -11,2% (95% CI: -12,0 bis -10,4) unter 36 mg Orforglipron, gegenüber -2,1% (95% CI: -2,8 bis -1,4) unter Placebo ( $p < 0,001$  bei allen Vergleichen mit Placebo). Unter den Patient\*innen in der Gruppe mit Orforglipron 36 mg kam es bei 54,6% zu einer Gewichtsreduktion um 10% oder mehr, bei 36,0% um 15% oder mehr und bei 18,4% um 20% oder mehr, gegenüber 12,9%, 5,9% bzw. 2,8% der Patient\*innen in der Placebo-Gruppe. Der Taillenumfang, der systolische Blutdruck, die Triglyceridwerte und der Non-HDL-Cholesterinspiegel verbesserten sich unter der Behandlung mit Orforglipron im Vergleich zu Placebo signifikant. Unerwünschte Ereignisse führten bei 5,3–10,3% der Patient\*innen in den Orforglipron-Gruppen und bei 2,7% der Patient\*innen in der Placebo-Gruppe zum Abbruch der Behandlung. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse unter Orforglipron waren gastrointestinale Nebenwirkungen, die meist leicht bis mittelschwer ausgeprägt waren.

**Schlussfolgerungen:** Bei Erwachsenen mit Adipositas führte eine 72-wöchige Behandlung mit Orforglipron zu einer signifikant stärkeren Gewichtsreduktion als Placebo; das Nebenwirkungsprofil entsprach dem anderer GLP-1-Rezeptoragonisten.

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

DOI: 10.1056/nejmoa2511774 ■

## Obere und untere gastrointestinale Blutungen

### EDITORS' CHOICE



Hämostatisches Pulver für alle Patient\*innen mit nicht-variköser oberer gastrointestinaler Blutung? In dieser randomisierten Studie reduzierte die zusätzliche Anwendung von hämostatischem Pulver nach erfolgreicher endoskopischer Blutstillung sowohl die frühe (3 Tage) als auch die späte (30 Tage) Rezidivblutungsrate signifikant. ■

Gut. 2025;74(11):1821-1827

Prevention of rebleeding after primary haemostasis using haemostatic powder in nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: A multicentre randomised controlled trial

Shin J, Cha B, Hong J, Kwon KS, Lee E, Maeng JH, Chung JW, Park DK, Kim YJ, Kwon KA, Kim JH, Seo KS, Hong SJ, Kim KO

### Prävention von Nachblutungen nach primärer Hämostase unter Verwendung eines hämostatischen Pulvers bei nicht-varikösen oberen gastrointestinalen Blutungen: eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte Studie

**Hintergrund:** Nicht-variköse obere gastrointestinale Blutungen (non-variceal upper gastrointestinal bleeding, NVUGIB) sind nach wie vor eine der Hauptursachen für Morbidität und Mortalität. Die Nachblutungsrate nach endoskopischer Behandlung kann bei Patient\*innen mit Hochrisiko-Läsionen innerhalb von 72 Stunden bis zu 25% betragen.

**Zielsetzung:** Beurteilung der Wirksamkeit eines hämostatischen Pulvers zur Reduzierung der Nachblutungsrate nach konventioneller endoskopischer Behandlung von Patient\*innen mit NVUGIB.

**Studiendesign:** Es handelte sich hier um eine prospektive, multizentrische, randomisierte, kontrollierte Studie zu Patient\*innen mit akuter NVUGIB aufgrund von Hochrisiko-Läsionen, bei denen endoskopisch eine initiale Hämostase erreicht wurde. Die Teilnehmer\*innen wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und sollten entweder das hämostatische Pulver oder keine weitere Therapie (Kontrollgruppe) erhalten. Primärer Endpunkt war die Nachblutungsrate innerhalb von 72 Stunden nach der Behandlung. Zu den sekundären Endpunkten zählten die Nachblutungsrate innerhalb von 30 Tagen und das Sicherheitsprofil.

**Ergebnisse:** Insgesamt wurden 341 Patient\*innen (72,1% männlich; Durchschnittsalter 64,8 Jahre) eingeschlossen, davon 173 in die Pulver-Gruppe und 168 in die Kontrollgruppe. Die Charakteristika zu Studienbeginn waren in beiden Gruppen ähnlich. Ulkusblutungen waren die häufigste Ursache (n = 317), wobei in zwei Dritteln der Fälle eine Blutung vom Typ Forrest I beobachtet wurde. Die Nachblutungsrate innerhalb von 72 Stunden war in der Pulver-Gruppe (2,9%; 95% Konfidenzintervall [CI]: 0,9–6,6%) signifikant niedriger als in der Kontroll-

gruppe (11,3%; 95% CI: 6,9–17,1%; p = 0,005). Eine signifikante Reduzierung wurde auch bei der kumulativen Nachblutungsrate innerhalb von 30 Tagen beobachtet (7,0% vs. 18,8%), mit ähnlichen Ergebnissen in der Ulkus-Untergruppe für die Nachblutungsrate innerhalb von 3 Tagen (3,0% vs. 12,0%; p = 0,004). Es wurden keine unerwünschten Ereignisse im Zusammenhang mit der Anwendung des Pulvers berichtet.

**Schlussfolgerung:** Die Anwendung eines hämostatischen Pulvers nach endoskopischer Hämostase reduzierte die Rate sowohl der frühen (3 Tage) als auch der späten (30 Tage) Nachblutungen bei Patient\*innen mit nicht-varikösen oberen gastrointestinalen Blutungen signifikant, insbesondere bei Ulkus-assoziierten Blutungen.

S.J. Hong, Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University College of Medicine, Bucheon, South Korea, e-mail: sjhong@schmc.ac.kr

DOI: 10.1136/gutjnl-2024-332459 ■

JAMA Intern Med. 2025;185(10):1194-1203

Prophylactic antibiotics for upper gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: A systematic review and Bayesian meta-analysis

Prosty C, Noutsios D, Dubé LR, Baden R, Davar K, Freling S, Bhuket T, Yee HF, Jr., Spellberg B, McDonald EG, Lee TC

### Antibiotikaprophylaxe bei oberer gastrointestinaler Blutung bei Patient\*innen mit Leberzirrhose: eine systematische Übersichtsarbeit und Bayes'sche Metaanalyse

**Hintergrund:** Internationale Leitlinien empfehlen für Patient\*innen mit Leberzirrhose und oberer gastrointestinaler Blutung eine 5- bis 7-tägige Antibiotikaprophylaxe. Die Evidenz für diese Empfehlung ist jedoch in jüngerer Zeit nicht erneut bewertet worden. **Zielsetzung:** Es sollte festgestellt werden, ob die aktuelle Evidenz weiterhin für die empfohlene 5- bis 7-tägige Antibiotikaprophylaxe bei Patient\*innen mit Leberzirrhose und oberer gastrointestinaler Blutung spricht.

**Datenquellen:** Es wurden die Datenbanken Embase, Medline und Central nach randomisierten klinischen Studien (randomized clinical trials, RCTs) jeweils ab Einführung der Datenbank bis zum 25. September 2024 durchsucht. Die Suchanfrage enthielt die Schlüsselwörter „gastrointestinal bleeding“ (gastrointestinale Blutung) und „prophylactic antibiotics“ (Antibiotikaprophylaxe). **Studienauswahl:** In den eingeschlossenen RCTs waren prophylaktische Antibiotikabehandlungen mit längerer und solche mit kürzerer (oder 0 Tagen) Dauer bei Patient\*innen mit Leberzirrhose und oberer gastrointestinaler Blutung verglichen worden. Beobachtungsstudien und pädiatrische Studien, graue Literatur, Vergleichsstudien zu systemischen Antibiotika, Studien ohne Angaben zu Mortalität oder frühen Nachblutungen sowie Studien zu nicht-systemischen Antibiotika wurden ausgeschlossen.

**Datenextraktion und -synthese:** Die Daten wurden von unabhängigen Wissenschaftler\*innen doppelt extra-

hiert. Die Studienqualität wurde mit dem „Cochrane Risk of Bias 2“-Tool doppelt bewertet. Die Daten wurden mittels Bayes'scher Metaanalysen mit Zufallseffekten gepoolt, wobei eine nicht-informative Priorverteilung für den Effekt und eine schwach informative Priorverteilung für die Heterogenität verwendet wurden. Um therapeutische Fortschritte zu berücksichtigen, wurde eine Post-hoc-Subgruppenanalyse für nach 2024 veröffentlichte Studien durchgeführt.

**Primäre Endpunkte und Ergebnisparameter:** Der primäre Endpunkt war die Gesamtmortalität mit einer vorab definierten Nichtunterlegenheitsgrenze von 5% auf der Risikodifferenz(RD)-Skala. Sekundäre Endpunkte waren frühe Nachblutungen und bakterielle Infektionen.

**Ergebnisse:** Die Analyse umfasste 14 RCTs mit insgesamt 1322 Teilnehmenden (Durchschnittsalter: 41,5–62,0 Jahre; 981 Männer [74,2%]), von denen die Blutung bei 1202 (90,9%) durch Varizen verursacht wurde. Die Studienqualität war gering bis mäßig, bakterielle Infektionen waren heterogen definiert, und keine der Studien machte Angaben zu unerwünschten Ereignissen. In 2 RCTs wurde eine längere (5–7 Tage) mit einer kürzeren (2–3 Tage) Behandlungsdauer verglichen, und in 12 RCTs wurden Patient\*innen unter beliebiger Prophylaxe (1–10 Tage) mit Patient\*innen verglichen, die keine Prophylaxe erhielten. Die Wahrscheinlichkeit für Nichtunterlegenheit kürzerer Behandlungsdauer (einschließlich 0 Tage) hinsichtlich der Gesamtmortalität lag bei 97,3% (RD = 0,9%; 95% Kreditintervall [95% CrI]: -2,6–4,9). Die Wahrscheinlichkeit für Nichtunterlegenheit kürzerer Behandlungsdauer hinsichtlich früher Nachblutungen lag bei 73,8% (RD = 2,9%; 95% CrI: -4,2–10,0); allerdings war kürzere Behandlungsdauer mit mehr bakteriellen Infektionen gemäß Studiendefinition assoziiert (RD = 15,2%; 95% CrI: 5,0–25,9). Bei allen 3 Endpunkten waren die Wahrscheinlichkeiten für Nichtunterlegenheit kürzerer Behandlungsdauer in nach 2004 veröffentlichten Studien höher.

**Schlussfolgerungen und Relevanz:** Die Ergebnisse dieser systematischen Übersichtsarbeit und Bayes'schen Metaanalyse sprechen nicht für den angeblichen Vorteil hinsichtlich der Mortalität, der den Empfehlungen in den Leitlinien für eine Antibiotikaphylaxe bei Patient\*innen mit Leberzirrhose und oberer gastrointestinaler Blutung zugrunde liegt. Die Prophylaxe führte zwar zu einem Rückgang der berichteten Infektionen, es sind jedoch Bedenken hinsichtlich der Methodik angebracht, da die Definitionen der Infektionen ein hohes Bias-Risiko mit sich brachten. Es sind methodisch besser durchgeführte randomisierte klinische Studien erforderlich, um den Nutzen und die optimale Dauer der Antibiotikaphylaxe für die heutige Zeit, in der modernere Behandlungsverfahren zur Verfügung stehen, zu ermitteln. Bis solche Studien vorliegen, sollten die behandelnden Ärztinnen und Ärzte bedenken, dass die aktuellen Leitlinienempfehlungen nicht auf Evidenz hoher Qualität basieren.

C. Prosty, Faculty of Medicine, McGill University Health Centre, Montreal, QC, Canada, e-mail: connor.prosty@mail.mcgill.ca

DOI: 10.1001/jamainternmed.2025.3832 ■

## Endoskopie des oberen Gastrointestinaltrakts

Endoscopy. 2025;57(11):1185-1194

A novel artificial intelligence-based system for quality monitoring during esophagogastroduodenoscopy: A multicenter randomized controlled study

Chen S, Li Y, Wang H, Chen M, Wang C, Pan W, Ma J, Ji T, Hong J, Hu D, Sheng X, Jiang J, Wang S

### Ein neuartiges KI-basiertes System zur Qualitätsüberwachung bei Ösophagogastroduodenoskopien: eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte Studie

**Hintergrund:** Die Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) ist das zentrale Verfahren zur Diagnose von Läsionen im oberen Gastrointestinaltrakt (OGI-Trakt). Allerdings haben erhebliche Unterschiede darin, wie die jeweiligen Endoskopierenden die ÖGD durchführen, Einfluss auf die Detektionsraten von Krebserkrankungen im OGI-Trakt und deren Vorstufen. Es wurde ein neuartiges System zur Überwachung der ÖGD-Qualität entwickelt und dessen Wirksamkeit in einer randomisierten kontrollierten Studie bewertet.

**Methoden:** Der Assistent zur Endoskopie-Qualitätskontrolle EQCA (endoscopy quality control assistant) wurde unter Verwendung von Deep Convolutional Neural Networks und eines Long Short-Term Memory (LSTM) entwickelt. Patient\*innen ( $\geq 18$  Jahre), die sich in 7 Krankenhäusern einer ÖGD unterzogen, wurden konsekutiv in die Studie eingeschlossen und randomisiert der EQCA-assistierten Gruppe oder der Kontrollgruppe zugewiesen. Der primäre Endpunkt war die Detektionsrate von krebsbezogenen Läsionen (niedrig- und hochgradige intraepitheliale Neoplasien und Karzinome) und Karzinomen (im frühen und fortgeschrittenen Stadium) im OGI-Trakt.

**Ergebnisse:** Nach Randomisierung und Ausschlüssen wurden 16.005 Patient\*innen in der Kontrollgruppe und 16.012 in der EQCA-Gruppe ausgewertet. Die Detektionsraten von krebsbezogenen Läsionen und Karzinomen im OGI-Trakt waren in der EQCA-Gruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe (8,00% vs. 5,55%; 1,93% vs. 1,21%; beide  $p < 0,001$ ). In der EQCA-Gruppe waren die Untersuchungsqualität widerspiegelnde Operation Score höher und die Inspektionszeit länger als in der Kontrollgruppe. Die Detektionsrate für krebsbezogene Läsionen im OGI-Trakt korrelierte in jedem Krankenhaus positiv mit dem Operation Score ( $r = 0,9217$ ;  $p < 0,001$ ) und der Inspektionszeit ( $r = 0,8943$ ;  $p < 0,001$ ).

**Schlussfolgerungen:** Der Einsatz des EQCA (endoscopy quality control assistant) während der Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) war mit einer erhöhten Detektion von Krebserkrankungen und präkanzerösen Läsionen im OGI-Trakt verbunden. Das neuartige EQCA-System kann ein wirksames Instrument zur Echtzeit-Überwachung der ÖGD-Qualität sein.

S. Wang, Department of Endoscopy, Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou, China, e-mail: wangshi@zjcc.org.cn

DOI: 10.1055/a-2626-0069 ■

Endoscopic versus surgical gastroenterostomy for palliation of malignant gastric outlet obstruction (ENDURO): A randomised controlled trial

van de Pavert YL, Kastelijns JB, Besselink MG, Booi DC, Boonstra JJ, Boot J, Bruno MJ, Busch OR, Daams F, Derksen WJM, Fockens P, Groot Koerkamp B, Hagendoorn J, van Hooft JE, Inderson A, Lammers WJ, Lips DJ, Mieog JSD, Molenaar IQ, Veenhof AAFA, Venneman NG, Verdonk RC, Voermans RP, van Wanrooij RLJ, Welsing PMJ, de Wijkerslooth TR, Moons LMG, van Santvoort HC, Vleggaar FP; Dutch Pancreatic Cancer Group

## Endoskopische versus chirurgische Gastroenterostomie zur Palliation einer malignen Magenausgangsstenose (ENDURO): eine randomisierte kontrollierte Studie

**Hintergrund:** Bei Patient\*innen mit maligner Magenausgangsstenose könnte eine endosonografisch gesteuerte Gastroenterostomie der chirurgischen Gastroenterostomie überlegen sein, es gibt jedoch nur wenige randomisierte Studien hierzu. Ziel dieser Studie war die Untersuchung des Zeitraums bis zur Wiederaufnahme von oraler Kost und der Rate persistierender oder rezidivierender obstruktiver Symptome, die eine erneute Intervention erforderten, nach endosonografisch gesteuerter Gastroenterostomie im Vergleich zu chirurgischer Gastroenterostomie.

**Methoden:** ENDURO war eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte Studie, die an 12 niederländischen Universitäts- und Lehrkrankenhäusern durchgeführt wurde. Krankenhäuser mit Erfahrung im Sinne von mindestens 20 Implantationen von Lumen-Apposing Metal Stents (LAMS) bei beliebiger Indikation sowie mindestens 10 endoskopischen Gastroenterostomien und mit bestätigter Kompetenz waren berechtigt, endoskopische Gastroenterostomien im Rahmen der Studie eigenständig durchzuführen. Erwachsene ab 18 Jahren mit symptomatischer maligner Magenausgangsstenose im palliativen Setting wurden randomisiert (1:1) einer endoskopischen oder chirurgischen Gastroenterostomie zugewiesen. Die Randomisierung erfolgte mit einem elektronischen Datenerfassungssystem unter Verwendung zufällig generierter permutierter Blöcke der Größe 2 und 4 mit Stratifizierung nach dem WHO-Performance-Status (0-1 und 2-3). Der erste co-primäre Endpunkt war die Zeit bis zur Wiederaufnahme fester oraler Kost (Punktwert  $\geq 2$  im Gastric Outlet Obstruction Scoring System). Der zweite co-primäre Endpunkt war Nichtunterlegenheit hinsichtlich persistierender oder rezidivierender obstruktiver Symptome, die eine erneute Intervention erforderten. Die vorab definierte Nichtunterlegenheitsgrenze für die Risikodifferenz betrug 20%. Alle Endpunkte wurden bei allen randomisiert zugeteilten Teilnehmer\*innen analysiert.

**Erkenntnisse:** Zwischen dem 18. Februar 2022 und dem 26. Februar 2024 wurden 250 Patient\*innen gescreent. Von diesen wurden 98 randomisiert entweder einer endoskopischen Gastroenterostomie (n = 48) oder einer chirurgischen Gastroenterostomie (n = 50) zugewiesen. 43 Patient\*innen (44%) waren weiblich und 55 (56%) männlich. Die Zeit bis zur Aufnahme fester oraler Kost war nach endoskopischer Gastroenterostomie kürzer als nach chirurgischer Gastroenterostomie (Median: 1 Tag [Interquartilenabstand: 1-3] vs. 3 Tage [1-6];

Hazard-Ratio = 2,21 [95% Konfidenzintervall {CI}: 1,43-3,42]; p = 0,0003). Die endoskopische Gastroenterostomie war der chirurgischen Gastroenterostomie hinsichtlich persistierender oder rezidivierender obstruktiver Symptome, die eine erneute Intervention erforderten, nicht unterlegen (5 [10%] vs. 6 [12%]; Risikodifferenz: 1,6% [Obergrenze des 90% CI: 8,9]). Unerwünschte Ereignisse wurden insgesamt bei 28 Patient\*innen (58%) der Gruppe mit endoskopischer Gastroenterostomie und bei 32 Patient\*innen (64%) der Gruppe mit chirurgischer Gastroenterostomie gemeldet (relatives Risiko = 0,91 [95% CI: 0,66-1,25]). In der Gruppe mit endoskopischer Gastroenterostomie ereignete sich 1 Todesfall, in der Gruppe mit chirurgischer Gastroenterostomie gab es 3 Todesfälle.

**Interpretation:** Bei Patient\*innen mit maligner Magenausgangsstenose war die palliative Behandlung mittels endoskopischer Gastroenterostomie der chirurgischen Gastroenterostomie hinsichtlich der Zeit bis zur Wiederaufnahme fester oraler Kost überlegen und hinsichtlich der Rate an persistierenden oder rezidivierenden obstruktiven Symptomen, die eine erneute Intervention erforderten, nicht unterlegen. Auf Grundlage dieser Ergebnisse sollte die endoskopische Gastroenterostomie die bevorzugte palliative Behandlung für Patient\*innen mit maligner Magenausgangsstenose sein.

F.P. Vleggaar, Department of Gastroenterology and Hepatology, University Medical Center Utrecht, Utrecht, The Netherlands, e-mail: f.vleggaar@umcutrecht.nl

DOI: 10.1016/s2468-1253(25)00209-2 ■

Gut. 2026;75(1): 24-32

Endoscopic or surgical gastroenterostomy for malignant gastric outlet obstruction: A randomised trial

Bang JY, Puri R, Lakhtakia S, Thakkar S, Waxman I, Siddiqui I, Arnold K, Chaudhary A, Mehta S, Singh A, Venkat Rao G, Basha J, Gupta R, Modak S, Singh S, Boone B, Dautel P, Dixon MEB, Kim HM, Sutton B, Arnoletti JP, Rösch T, Varadarajulu S

## Endoskopische oder chirurgische Gastroenterostomie bei maligner Magenausgangsstenose: eine randomisierte Studie

**Hintergrund:** Bei der Palliation von Magenausgangsstenosen (gastric outlet obstruction, GOO) ist die chirurgische Gastrojejunostomie (surgical gastrojejunostomy, SGJ) das Standardverfahren. Allerdings wurde als neuer, weniger invasiver Ansatz ein endoskopisches Verfahren – die Endosonografie-geführte Gastroenterostomie (endoscopic ultrasound-guided gastroenterostomy, EUS-GE) – vorgeschlagen.

**Zielsetzung:** Vergleich der beiden Methoden, um zu beurteilen, ob die klinischen Ergebnisse nach EUS-GE denen nach chirurgischem Eingriff überlegen sind.

**Studiendesign:** Im Rahmen einer multizentrischen, randomisierten Überlegenheitsstudie wurde bei Patient\*innen mit maligner GOO entweder eine EUS-GE oder eine SGJ durchgeführt. Der primäre Endpunkt war ein kombinierter Endpunkt aus einem Punktwert von 0 oder 1 im Gastric Outlet Obstruction Scoring System (GOOSS) zum Zeitpunkt der Entlassung aus dem Krankenhaus, der Erfordernis von erneuten Interventionen

oder Nahrungssupplementation oder verfahrensassozierten unerwünschten Ereignissen in einem Nachbeobachtungszeitraum von 6 Monaten oder bis zum Tod. Sekundäre Endpunkte waren Zeit bis zur Ernährung mit fester Kost, Dauer des stationären Aufenthalts, gesundheitsbezogene Lebensqualität (health-related quality of life, HRQoL) und Behandlungskosten.

**Ergebnisse:** 74 Patient\*innen wurden randomisiert der EUS-GE (38 Patient\*innen) oder der SGJ (36 Patient\*innen) zugeteilt. Der primäre Endpunkt trat bei 7,9% der mittels EUS-GE und bei 38,9% der mittels SGJ behandelten Patient\*innen ein (Risikodifferenz = -31,0%; 95% Konfidenzintervall [CI]: -47,6% bis -11,4%; p = 0,002). Die EUS-GE war mit einem schnelleren Übergang auf feste Kost (Median: 2 Tage [P25-P75: 2-3] vs. 5 Tage [P25-P75: 3,5-9]), einem kürzeren stationären Aufenthalt (Median: 3 Tage [P25-P75: 3-6] vs. 9 Tage [P25-P75: 6-12,5]), einer besseren HRQoL in Bezug auf die körperliche (p = 0,0016) und soziale Funktionsfähigkeit (p = 0,011) und niedrigeren Behandlungskosten (33.934 USD vs. 51.437 USD; Differenz = -17.503 USD [95% CI: -27.807 bis -7920 USD]) assoziiert.

**Schlussfolgerung:** In dieser randomisierten Studie war die Endosonografie-geführte Gastroenterostomie der chirurgischen Gastrojejunostomie im Hinblick auf orale Nahrungsaufnahme, Erfordernis von erneuten Interventionen oder Nahrungssupplementation, Dauer des stationären Aufenthalts, Lebensqualität und Behandlungskosten überlegen.

S. Varadarajulu, Digestive Health Institute, Orlando Health, Orlando, FL, USA, e-mail: svaradarajulu@yahoo.com

DOI: 10.1136/gutjnl-2025-336339 ■

## EXPERTENMEINUNG



PD Dr. Armin Küllmer

### Endoskopische Gastroenterostomie: auf dem Weg zum Standard bei maligner Magenausgangsstenose

Die maligne Magenausgangsstenose ist eine schwere und die Lebensqualität deutlich einschränkende Komplikation onkologischer Erkrankungen. Neben dem Goldstandard der chirurgisch angelegten Gastroenterostomie kann die Stenose auch endoskopisch durch Duodenalstents und – in den letzten Jahren zunehmend populär – die endoskopische endosonografische Gastroenterostomie (EUS-GE) behandelt werden. Eine hochrangig publizierte Studie (DOI: 10.1016/S2468-1253(25)00136-0) hatte bereits 2025 die Überlegenheit der EUS-GE gegenüber der endoskopischen Alternative des Duodenalstents belegt. In den beiden jetzt vorgestellten Studien wird die hochrelevante Frage untersucht, wie sich die EUS-GE im Vergleich zur chirurgisch angelegten Gastroenterostomie bei maligner Magenausgangsstenose bewährt. Beide randomisiert-kontrollierte Studien (eine aus den Niederlanden, eine vorwiegend aus den USA mit indischer und deutscher Beteiligung) hatten ein ähnliches Studiendesign. Die untersuchten Endpunkte zielen auf die klinisch relevanten Parameter, nämlich die Zeit zur oralen Nahrungsaufnahme, die Notwendigkeit von Re-

Interventionen und Komplikationen. Vereinfacht formuliert könnte man auch sagen: Lindert die EUS-GE die Symptome effektiv und hält sie auch dauerhaft? Die Antwort lautet: „Ja, das tut sie!“ In beiden Studien zeigten sich Vorteile in Bezug auf die o. g. Endpunkte für die EUS-GE, wobei die ENDURO-Studie als Nicht-unterlegenheitsstudie geplant worden war. Hierdurch werden die Ergebnisse aus vorangegangenen retrospektiven Analysen nun mit deutlich höherwertiger wissenschaftlicher Evidenz bestätigt.

Dass die Nahrungsaufnahme nach erfolgreicher EUS-GE sehr schnell wieder möglich und auch der Krankenhausaufenthalt kurz ist, ist eine gängige klinische Beobachtung und erklärt sich sehr gut durch das kleinere Trauma der Intervention (kein Pneumo-Peritoneum; keine Nahte; eine Anastomose muss chirurgisch auf die finale Größe angelegt werden, für die EUS-GE wird zur Stenteinlage nur ein knapp 3,5 mm großes Loch in Magen und Dünndarm benötigt). Für das Gros der Patient\*innen wird die geringe Zeitersparnis bis zur Nahrungsaufnahme gegenüber der chirurgischen GE nicht entscheidend sein; auch war der Beginn einer systemischen Therapie nicht signifikant unterschiedlich in beiden Gruppen.

Überraschend ist vor allem die niedrigere Re-Interventionsrate nach bis zu 6 Monaten. In der palliativen Situation der betroffenen Patient\*innen ist dies eine durchaus lange Zeitspanne. Eine längere Nachbeobachtung wäre vermutlich aufgrund der hohen krankheitsbedingten Mortalität nicht sinnvoll gewesen.

Ist die EUS-GE daher auf dem Weg zum neuen Standard in der Breite der Versorgungslandschaft? Für Zentren mit entsprechender Expertise liefern beide Studien sehr gute Argumente, primär eine endoskopische Therapie zu wählen und diese somit zum Goldstandard zu machen. Nach wie vor ist der Eingriff und insbesondere das Komplikationsmanagement komplex, eine gute Patientenselektion und Expertise in endosonografischen Interventionen ist daher für die erfolgreiche Durchführung essenziell. ■

Gut. 2025;74(12):1989-1994

Cutting waste in endoscopy: A multicentre observational study in the German healthcare system

Welsch L, Friedrich-Rust M, Tal A, Haider N, Kim S, Schneider M, Schmitt L, Wittersheim L, Schmitt S, Heide A, Heilani M, Zeuzem S, Eickhoff A, Michael FA

### Abfallreduzierung in der Endoskopie: eine multizentrische Beobachtungsstudie im deutschen Gesundheitssystem

**Hintergrund:** Bei endoskopischen Verfahren entsteht eine bedeutende Menge an medizinischen Abfällen, was erheblich zur Umweltverschmutzung beiträgt. In früheren Studien ist von 0,5–3,0 kg Abfall pro Endoskopie die Rede – im Vergleich zu lediglich 1,2 kg Hausmüll pro Person und Tag in Deutschland.

**Zielsetzung:** Quantifizierung des bei Endoskopien anfallenden Abfalls in Krankenhäusern und ambulanten Einrichtungen, Bewertung der Auswirkungen auf das Gesundheitssystem und Ermittlung von Strategien zur Abfallreduzierung.

**Studiendesign:** Diese prospektive, multizentrische Beobachtungsstudie wurde über einen Zeitraum von 4 Wochen in 2 Krankenhäusern der Tertiärversorgung

und 2 gastroenterologischen Praxen durchgeführt. Abfälle von 2275 Patient\*innen aus 2889 Endoskopien wurden gesammelt, sortiert, gewogen und nach Recycelbarkeit kategorisiert. Die bundesweite durch gastrointestinale Endoskopien entstehende Abfallmenge wurde anhand veröffentlichter Versicherungsdaten geschätzt.

**Ergebnisse:** Die durchschnittliche Abfallmenge pro Eingriff betrug 1119 g (in Krankenhäusern: 1167 g; in Praxen: 1094 g). Die in Arztpraxen durchgeführten Endoskopien verursachten signifikant weniger Abfall als die in Krankenhäusern durchgeführten, nämlich um 51% weniger bei Ösophagogastroduodenoskopien (ÖGD), um 50% weniger bei Koloskopien, um 47% weniger bei kombinierten Eingriffen und um 69% weniger bei Sigmoidoskopien (alle  $p < 0,001$ ). Durch die Durchführung aufeinanderfolgender Eingriffe konnten Abfälle bei der ÖGD und der Koloskopie um bis zu 39% und bei der Endosonografie und der endoskopisch-retrograden Cholangiopankreatikografie um 33% reduziert werden. Die Verwendung von Mehrweg- statt von Einwegkitteln könnte den Abfall bei persönlicher Schutzausrüstung um 54% reduzieren. Insgesamt waren 23% der Abfälle potenziell recycelbar. Deutschlandweit fallen durch gastrointestinale Endoskopien jährlich schätzungsweise 8024 Tonnen Abfall an – das entspricht dem jährlichen Hausmüll von 18.533 Bundesbürger\*innen.

**Schlussfolgerung:** Die jährlich bei Endoskopien in Deutschland entstehenden Abfälle kommen denen einer Kleinstadt gleich. Durch gezielte Strategien zur Abfallreduzierung – mit Schwerpunkt auf Vermeidung, Reduzierung, Wiederverwendung, Recycling und Verwertung – lässt sich die Umweltbelastung durch endoskopische Untersuchungen erheblich verringern.

F.A. Michael, Department of Internal Medicine 1, University Hospital Frankfurt, Frankfurt, Germany, e-mail: flori-michael@web.de

DOI: 10.1136/gutjnl-2024-333401 ■

## Morbus Crohn

Gastroenterology. 2025;169(7):1462-1474.e2

Whole food diet induces remission in children and young adults with mild to moderate Crohn's disease and is more tolerable than exclusive enteral nutrition: A randomized controlled trial

Aharoni-Frutkoff Y, Plotkin L, Pollak D, Livovsky J, Focht G, Lev-Tzion R, Ledder O, Assa A, Yogev D, Orlanski-Meyer E, Broide E, Kierkuś J, Kang B, Weiss B, Aloï M, Schwerd T, Shouval DS, Bramuzzo M, Griffiths AM, Yassour M, Turner D

**Vollwert-Diät induziert bei Kindern und jungen Erwachsenen mit leichtem bis mittelschwerem Morbus Crohn Remission und ist besser verträglich als die Exklusive Enterale Ernährung: eine randomisierte kontrollierte Studie**

**Hintergrund und Ziele:** Die Tasty&Healthy(T&H)-Diät ist eine Vollwert-Diät für den Morbus Crohn, bei der

verarbeitete Lebensmittel, Gluten, rotes Fleisch und Milchprodukte ausgeschlossen werden. Dabei werden weder Spezialnahrung noch verpflichtende Inhaltsstoffe benötigt. TASTI-MM war eine randomisierte kontrollierte Studie mit Verblindung der behandelnden Ärztinnen und Ärzte, in der die Verträglichkeit und Wirksamkeit der T&H-Diät und der Exklusiven Enteralen Ernährung (EEN) miteinander verglichen wurden.

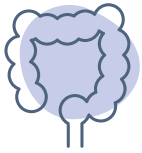
**Methoden:** Patient\*innen im Alter von 6 bis 25 Jahren mit Biologika-naivem leichtem bis mittelschwerem M. Crohn wurden randomisiert einer 8-wöchigen T&H-Diät oder einer EEN zugewiesen, jeweils mit wöchentlicher Ernährungsberatung. Die Verträglichkeit wurde anhand von wöchentlichen Befragungen, Fragebögen und Verzehr-tagebüchern beurteilt. Weitere Endpunkte waren eine symptomatische Remission, der Mucosal Inflammation Noninvasive Index (MINI), Calprotectin, C-reaktives Protein und die Blutsenkungsgeschwindigkeit. Zu Studienbeginn, in Woche 4 und in Woche 8 wurde mittels Metagenomik das Mikrobiom des Stuhls analysiert. Die Daten wurden, sofern nicht anders angegeben, mit dem Intention-to-Treat-Ansatz analysiert.

**Ergebnisse:** Von den 83 eingeschlossenen Patient\*innen ( $n = 41$  unter T&H-Diät;  $n = 42$  unter EEN; mittleres Alter  $\pm$  Standardabweichung [SD]:  $14,5 \pm 3,7$  Jahre) vertrugen 88% die T&H-Diät und 52% vertrugen die EEN (angepasste Odds-Ratio [aOR] = 7,7; 95% Konfidenzintervall [CI]: 2,4-25;  $p < 0,001$ ). Calprotectin, C-reaktives Protein und Blutsenkungsgeschwindigkeit nahmen in beiden Gruppen signifikant ab, und es gab keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Eine symptomatische Remission wurde bei 56% in der T&H-Gruppe versus 38% in der EEN-Gruppe erreicht (aOR = 2,5; 95% CI: 0,98-6,3;  $p = 0,1$ ; Per-Protocol: 67% vs. 76%;  $p = 0,47$ ). Ein Calprotectin-Wert  $< 250 \mu\text{g/g}$  wurde bei 34% versus 33% erreicht (aOR = 0,97; 95% CI: 0,37-2,6;  $p = 0,84$ ) und ein MINI-Score  $< 8$  bei 44% versus 31% (aOR = 1,8; 95% CI: 0,7-4,5;  $p = 0,33$ ). Die  $\alpha$ -Diversität des Mikrobioms verbesserte sich im T&H-Arm und nahm im EEN-Arm ab, wobei sowohl in Woche 4 als auch in Woche 8 eine überlegene Spezies-Vielfalt nachgewiesen wurde. Spezies, die mit Darmentzündungen in Verbindung gebracht werden, wie beispielsweise *Ruminococcus gnavus*, nahmen unter der T&H-Diät ab und unter der EEN zu ( $q < 0,001$ ).

**Schlussfolgerungen:** Die Tasty&Healthy-Diät zeigte eine bessere Verträglichkeit als die Exklusive Enterale Ernährung zur Remissionsinduktion bei leichtem bis mittelschwerem Morbus Crohn und wirkte sich gleichzeitig positiv auf das Mikrobiom aus.

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

DOI: 10.1053/j.gastro.2025.06.011 ■



## DICKDARM BIS REKTUM

### Colitis ulcerosa, Crohn-Colitis

#### EDITORS' CHOICE



Diese populationsbasierte Studie aus Dänemark belegt eine alarmierend hohe Häufigkeit einer chronischen Einnahme von Opioiden bei Patient\*innen mit Morbus Crohn (27%) bzw. Colitis ulcerosa (22,3%). ■

Am J Gastroenterol. 2025;120(11):2632-2643

Predictors for chronic opioid use in patients with inflammatory bowel disease: A population-based cohort study

Mertz Nørgård B, Thingholm Thorarinsson C, Nielsen J, Dalal RS, Andersen ML, Lund K, Friedman S, Knudsen T, Kjeldsen J

#### Prädiktoren für chronische Opioid-Anwendung bei Patient\*innen mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung: eine populationsbasierte Kohortenstudie

**Einführung:** Ein erheblicher Anteil der Patient\*innen mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa (CU) wendet irgendwann Opiode an. Es gibt jedoch weiterhin nur wenige Daten zu Prädiktoren für eine chronische Opioid-Anwendung. In dieser Arbeit wurden Prädiktoren für chronische Opioid-Anwendung bei M. Crohn / CU untersucht.

**Methoden:** Es handelt sich um eine auf dänischen Registern basierende landesweite Kohortenstudie, die Patient\*innen ( $\geq 18$  Jahre) einschloss, bei denen zwischen dem 1. Januar 1996 und dem 31. Dezember 2021 ein M. Crohn / eine CU neu diagnostiziert worden war. Chronische Opioid-Anwendung war definiert als  $\geq 1$  Verordnung in mindestens 2 von 3 aufeinanderfolgenden Quartalen. Mithilfe von Cox-Regressionsmodellen wurden die angepassten Hazard-Ratios für Prädiktoren für chronische Opioid-Anwendung geschätzt. Es wurden mehrere Variablen und zeitabhängige Kovariablen (chirurgischer Eingriff wegen chronisch entzündlicher Darmerkrankung, chronisch entzündliche Darmerkrankung und psychotrope Arzneimittel) berücksichtigt.

**Ergebnisse:** Von 15.092 Patient\*innen mit M. Crohn wurden 4141 (27,4%) zu chronischen Opioid-Anwender\*innen (medianer Nachbeobachtungszeitraum: 7,35 Jahre; 25–75%-Perzentile [Interquartilenabstand {IQR}: 3,40–13,66 Jahre]). Die 3 wichtigsten Prädiktoren waren chirurgische Eingriffe (4,20; 95% Konfidenzintervall [CI]: 3,72–4,75), Hypnotika/Sedativa (2,02; 95% CI: 1,81–2,25) und Alter  $\geq 50$  Jahre (1,92; 95% CI: 1,77–2,09). Von 30.416 Patient\*innen mit CU wurden 6777 (22,3%) chronische Opioid-Anwender\*innen (medianer Nachbeobachtungszeitraum: 8,80 Jahre; IQR: 4,20–15,22 Jahre).

Die 3 wichtigsten Prädiktoren waren chirurgische Eingriffe (4,81; 95% CI: 4,20–5,52), Alter  $\geq 50$  Jahre (2,62; 95% CI: 2,44–2,82) und Hypnotika/Sedativa (2,11; 95% CI: 1,95–2,29).

**Diskussion:** Ein alarmierender Anteil der Patient\*innen wurde zu chronischen Opioid-Anwender\*innen. Diese Ergebnisse helfen, Patient\*innen nach ihrem Risiko zu stratifizieren, um eine chronische Opioid-Anwendung zu verhindern. Die behandelnden Ärztinnen und Ärzte sollten besonders auf Patient\*innen achten, bei denen ein chirurgischer Eingriff erfolgt ist oder die Hypnotika/Sedativa einnehmen, sowie auf ältere Patient\*innen. Es werden Daten zu Schmerzmanagement-Strategien, zur Wirksamkeit von Nicht-Opioid-Analgetika und zu Strategien zum Absetzen von Opioiden benötigt.

B. Mertz Nørgård, Center for Clinical Epidemiology, Odense University Hospital, Odense C, Denmark, e-mail: bente.noergaard@rsyd.dk

DOI: 10.14309/ajg.0000000000003353 ■

United European Gastroenterol J. 2025;13(9):1754-1764

Elderly-onset inflammatory bowel disease has distinct disease characteristics and treatment patterns

Granot M, Kopylov U, Talmor Y, Nachum N, Krauthammer A, Berger T, Abitbol CM, Dotan A, Borenstein E, Ben-Horin S, Weiss B, Haberman Y

#### Chronisch entzündliche Darmerkrankungen mit Erstmanifestation in höherem Lebensalter weisen besondere Krankheitsmerkmale und Behandlungsmuster auf

**Hintergrund und Ziele:** Patient\*innen mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung (CED) und Erstmanifestation in höherem Lebensalter (Alter  $\geq 60$  bei Diagnosestellung) haben besondere Merkmale, die speziell berücksichtigt werden müssen. Auf Grundlage einer Register-basierten Real-Life-Kohorte wurden Krankheitsphänotypen und Behandlungen bei Patient\*innen mit CED mit Erstmanifestation im Erwachsenenalter (18  $\leq$  Alter  $< 60$  Jahre) versus höheren Lebensalter verglichen.

**Methoden:** Vergleich von demografischen Daten, Krankheitsmerkmalen und Behandlungen bei Patient\*innen mit CED und Erstmanifestation im Erwachsenenalter versus höheren Lebensalter, bei denen die CED im Zeitraum 2000–2020 diagnostiziert worden war und für die Nachbeobachtungsdaten aus  $\geq 12$  Monaten vorlagen.

**Ergebnisse:** Von 3307 erwachsenen CED-Patient\*innen hatten 290 (9%) eine CED mit Erstmanifestation in höherem Lebensalter. In dieser Gruppe wurde eine höhere Prävalenz von Erkrankungen mit alleinigem Befall des Kolons beschrieben, mit höheren Raten von Colitis ulcerosa (CU; 38,3% vs. 31,4%;  $p = 0,02$ ) und häufigerem Vorliegen eines M. Crohn der Kolon-Kategorie L2 (21% vs. 12%;  $p < 0,001$ ) als in der Gruppe mit Erstmanifestation im Erwachsenenalter. Zudem wurden bei M. Crohn mit Erstmanifestation in höherem Lebensalter weniger Fälle der Ileokolon-Kategorie L3 (14% vs. 29%;  $p < 0,001$ ), weniger Fälle mit penetrierendem Phänotyp B3 (7,4% vs. 19%;  $p < 0,001$ ) und weniger Fälle mit perianaler Beteiligung (10% vs. 20%;  $p < 0,001$ ) beobachtet.

Patient\*innen mit Erstmanifestation eines M. Crohn oder einer CU in höherem Lebensalter erhielten häufiger 5-Aminosalizylate (5-ASA; M. Crohn: 36% vs. 17%;  $p < 0,001$  / CU: 75% vs. 63%;  $p = 0,02$ ). Demgegenüber wiesen diese Patient\*innen eine deutlich geringere Exposition gegenüber Biologika und/oder JAK-Inhibitoren auf (M. Crohn: 37% vs. 56% / CU: 20% vs. 35%;  $p < 0,001$ ), und das Biologika-freie 15-Jahres-Überleben war bei Patient\*innen mit Erstmanifestation einer CED in höherem Alter höher. Auch die zur Erstlinientherapie gewählten Biologika unterschieden sich erheblich: Patient\*innen mit Erstmanifestation im Erwachsenenalter erhielten mehr Anti-TNF und solche mit Erstmanifestation in höherem Alter mehr Vedolizumab. Ein Vergleich der beiden Gruppen zeigte keine höheren Raten von CED-bezogenen chirurgischen Eingriffen oder Steroid-Anwendung.

**Schlussfolgerungen: Chronisch entzündliche Darm-erkrankungen (CED) mit Erstmanifestation in höherem Lebensalter zeigen eine höhere Prävalenz von alleinigem Kolonbefall (Colitis ulcerosa und Morbus Crohn der Kategorie L2). In Behandlungsstrategien bei CED mit Erstmanifestation in höherem Lebensalter werden 5-Aminosalizylate (5-ASA) favorisiert und seltener Biologika angewendet, wobei Vedolizumab gegenüber Anti-TNF der Vorzug gegeben wird.**

Y. Haberman, Division of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, Edmond and Lily Safra Children's Hospital, Sheba Medical Center, Ramat Gan, Israel, e-mail: yael.haberman@sheba.health.gov.il or e-mail: yael.haberman@cchmc.org

DOI: 10.1002/ueg2.70092 ■

## EXPERTENMEINUNG



Prof. Dr. Peter Hasselblatt

### CED im Alter – eine oft unterschätzte Herausforderung

Die Prävalenz von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) nimmt bei älteren Menschen (> 60 Jahre) stetig zu. Voraussichtlich wird bereits 2030 etwa ein Drittel der in Schwerpunktpraxen behandelten Patient\*innen zu dieser Altersgruppe gehören. Diese Gruppe umfasst einerseits alternde Betroffene, die bereits seit ihrer Kindheit bzw. dem Erwachsenenalter an CED erkrankt sind und häufig chronische und oft komplexe Verlaufsformen aufweisen. Andererseits werden CED bei etwa 5% der Betroffenen erst im Alter > 60 Jahre erstdiagnostiziert („elderly onset IBD“, EO-IBD). Die Behandlung älterer Patient\*innen ist naturgemäß komplex, da höhere Infektrisiken, häufigere Nebenwirkungen einer immunsuppressiven Therapie, schwere Komorbiditäten und mögliche Medikamentenwechselwirkungen durch Polypharmazie vorliegen können. Viele Aspekte der Versorgung von alternden CED-Betroffenen wurden kürzlich in einem lesenswerten Übersichtsartikel zusammengefasst (Singh et al., DOI: 10.1016/S2468-1253(22)00358-2). Es wird häufig angenommen, dass die Krankheitsverläufe von EO-IBD-Patient\*innen weniger komplikationsträchtig sind und daher

weniger fortgeschrittene Therapien mit Biologika erfordern. Diese Einschätzung wird in dem zitierten Review nicht geteilt: Krankheitsverläufe von Patient\*innen mit EO-IBD sind nach Einschätzung der Autor\*innen keineswegs harmloser als die von Patient\*innen mit Diagnosestellung in jüngeren Jahren. Gleichzeitig bestehe aber ein höheres Risiko für eine langfristige und potenziell schädliche Behandlung mit Kortikosteroiden. Die vorliegenden Daten zur Manifestation und zu klinischen Verläufen von EO-IBD-Patient\*innen sind aber eingeschränkt, und diese Subgruppe ist in klinischen Studien deutlich unterrepräsentiert.

Einige dieser Aspekte werden in zwei israelischen Studien beleuchtet, die sich mit EO-IBD-Patient\*innen beschäftigen. In der Auswertung einer großen CED-Kohorte eines tertiären Schwerpunktzentrums (Granot et al.) wurden Krankheitsverläufe von 290 Patient\*innen mit EO-IBD mit denen von 2068 Betroffenen mit Erkrankungsbeginn im Erwachsenenalter (zwischen 18 und 60 Jahren) verglichen. Bei Patient\*innen mit EO-IBD war die Wahrscheinlichkeit für eine CED-Manifestation im Kolon (Diagnose einer Colitis ulcerosa bzw. Crohn-Colitis) signifikant höher, während das Risiko für einen penetrierenden Verlauf bzw. perianale Fisteln signifikant geringer war. EO-IBD-Patient\*innen mit M. Crohn wurden signifikant häufiger mit dem unzureichend wirksamen Mesalazin behandelt. Zudem erhielten die EO-IBD-Patient\*innen signifikant weniger Verordnungen von Biologika oder JAK-Inhibitoren. EO-IBD-Patient\*innen mit Biologikatherapie erhielten häufiger Vedolizumab, während jüngere Patient\*innen eher mit TNF-Antikörpern behandelt wurden. In dieser Studie ergaben sich keine Unterschiede im Hinblick auf die Häufigkeit von Kortikosteroidverordnungen oder Operationen.

In einer ebenfalls aus Israel stammenden landesweiten Registerstudie (Epi-IIRN; Ben Hur et al.) wurden die Verläufe von EO-IBD-Patient\*innen (hier definiert als Erstdiagnose im Alter  $\geq 65$  Jahre) mit jeweils 3 passenden Kontrollpersonen ohne CED verglichen, um den Einfluss der EO-IBD auf die Prognose der Betroffenen zu erfassen. In dieser Auswertung von 2162 EO-IBD-Patient\*innen waren die Mortalität sowie Risiken für Pneumonie, Knochenfrakturen, Sepsis und Thrombosen vergleichbar mit denen von Kontrollen ohne CED. Allerdings zeigten sich auch in dieser Studie beim Vergleich der EO-IBD-Patient\*innen mit 11.304 CED-Betroffenen mit früherer Diagnosestellung deutliche Unterschiede im Hinblick auf die CED-Therapie. EO-IBD-Patient\*innen erhielten einerseits signifikant seltener eine Behandlung mit Thiopurinen oder TNF-Antikörpern. Andererseits wurden gering aber signifikant häufiger abdominelle Operationen durchgeführt (OP-Wahrscheinlichkeit bei M. Crohn 1,2-fach und bei Colitis ulcerosa 1,5-fach erhöht). Postoperativ erhielten EO-IBD-Patient\*innen häufiger Kortikosteroide und seltener eine postoperative Rezidivprophylaxe mit TNF-Antikörpern. Die Rate von abdominalen Rezidivoperationen nach 3 Jahren war ebenfalls höher (29% vs. 21%). Andererseits mussten bei EO-IBD-Patient\*innen signifikant seltener perianale Operationen (OP-Wahrscheinlichkeit 0,27-fach) und perianale Rezidiv-Eingriffe durchgeführt werden. Die beiden Arbeiten liefern uns wichtige Informationen über Krankheitsverläufe von Patient\*innen mit EO-IBD. Möglicherweise manifestieren sich CED im Alter häufiger im Kolon, während bei M. Crohn fistulierende Verläufe seltener sind. Die berichteten Verordnungszahlen lassen aber vermuten, dass viele Betroffene mit EO-IBD aus Angst vor Nebenwirkungen eine unzureichende medikamentöse Therapie erhalten. Vor diesem Hintergrund ist

es beruhigend, dass das Risiko für schwere Infekt-komplikationen im Alter durch CED im Vergleich zur Normalbevölkerung nicht zusätzlich erhöht zu sein scheint. Daher könnten TNF-Antikörpertherapien auch im Alter sicher eingesetzt werden. Durch die Verfügbarkeit nebenwirkungsarmer Medikamente wie Vedolizumab, Ustekinumab oder IL-23-Antikörper ergeben sich zudem gut verträgliche Therapieoptionen. Deren Wirksamkeit im Alter sollte aber in prospektiven Registern besser erforscht werden, um dem erwarteten demografischen Wandel mit einer besseren Datenlage begegnen zu können. ■

#### Clin Gastroenterol Hepatol. 2025;23(11):1982-1990.e6

Risk of age-related and disease-related complications and mortality in elderly-onset inflammatory bowel disease: A population-based study

Ben Hur D, Issaschar G, Moshe R, Lebedenko B, Lujan R, Haklai Z, Loewenberg Weisband Y, Ben-Tov A, Lederman N, Matz E, Dotan I, Turner D, Pinto GD, Waterman M

### Risiko für altersabhängige und krankheitsbedingte Komplikationen und Mortalität bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen mit Erstmanifestation in höherem Lebensalter (elderly-onset): eine populationsbasierte Studie

**Hintergrund und Ziele:** An dieser landesweiten Kohorte aus Israel (epi-IIRN) sollten bei Patient\*innen mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung (CED) und Erstmanifestation in höherem Alter die Risiken für altersabhängige Komplikationen, Mortalität und durch die CED bedingte Operationen beschrieben werden.

**Methoden:** Aus der epi-IIRN-Datenbank wurden die Daten von Patient\*innen mit CED erhoben, bei denen im Zeitraum 2005–2020 eine CED diagnostiziert wurde und die zum Zeitpunkt der Erstmanifestation  $\geq 65$  Jahre alt waren. Für die altersabhängigen Endpunkte wurden die Patient\*innen mit CED und Erstmanifestation in höherem Lebensalter mit 3 nach Alter, Geschlecht und Bezirk gematchten Personen ohne CED verglichen. Neu diagnostizierte Patient\*innen mit CED-Erstmanifestation in höherem Lebensalter wurden nach CED-Unterform, Geschlecht und Bezirk mit 4 Patient\*innen mit CED-Erstmanifestation im Erwachsenenalter ( $\geq 18$ –65 Jahre) gematcht. Zur Schätzung der Ereigniswahrscheinlichkeiten über die Zeit wurden kumulative Inzidenzfunktionen berechnet, wobei Tod als konkurrierendes Risiko berücksichtigt wurde. Mithilfe von Proportional-Subdistribution-Hazards-Modellen wurden Prädiktoren für Arzneimittel-Anwendung, Operationen und Komplikationen untersucht.

**Ergebnisse:** Für 2162 von 2826 Patient\*innen mit CED und Erstmanifestation in höherem Lebensalter gab es jeweils 3 gematchte Kontrollen ohne CED. Die Mortalitätsraten pro 1000 Personenjahre waren bei den Patient\*innen mit CED mit Erstmanifestation in höherem Alter und den Kontrollen ohne CED vergleichbar (292,32 [95% Konfidenzintervall {CI}: 273,53–311,85] vs. 291,24 [95% CI: 280,31–302,42]). Gleiches gilt für Todesursachen und Pneumonie-Risiko (angepasstes Hazard-Ratio [aHR] = 1,04; 95% CI: 0,84–1,29), Frakturen (aHR = 1,03; 95% CI: 0,82–1,29), Bakteriämie (aHR = 2,16; 95% CI: 0,87–5,40)

und Thromboembolien (aHR = 0,58; 95% CI: 0,27–1,23). Matching der 2826 Patient\*innen mit CED und Erstmanifestation in höherem Alter mit 11.304 Patient\*innen mit CED mit Erstmanifestation im Erwachsenenalter ergab, dass die Patient\*innen mit Erstmanifestation in höherem Alter eine geringere Exposition gegenüber Thiopurinen (aHR = 0,44; 95% CI: 0,39–0,49) und Anti-Tumor-Nekrose-Faktor (TNF) (aHR = 0,37; 95% CI: 0,32–0,42) und ein höheres Risiko für viszeralchirurgische Eingriffe bei Morbus Crohn (aHR = 1,23; 95% CI: 1,04–1,46) bzw. bei Colitis ulcerosa (aHR = 1,51; 95% CI: 2,04–3,08), jedoch ein niedrigeres Risiko für perianale chirurgische Eingriffe bei M. Crohn (HR = 0,27; 95% CI: 0,16–0,47) hatten. Die Berechnung der Häufigkeiten für wiederholte perianale und viszeralchirurgische Eingriffe ergab nach 3 Jahren in den Gruppen mit M.-Crohn-Erstmanifestation in höherem Alter und M.-Crohn-Erstmanifestation im Erwachsenenalter 7,1% bzw. 36% und 29% bzw. 21%.

**Schlussfolgerungen:** Patient\*innen mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung (CED) und Erstmanifestation in höherem Alter haben ein vergleichbares Mortalitäts- und Komplikationsrisiko wie ältere Menschen ohne CED. Patient\*innen mit CED und Erstmanifestation in höherem Alter haben ein höheres Risiko für viszeralchirurgische Eingriffe, jedoch nicht für perianale chirurgische Eingriffe als Patient\*innen mit CED und Erstmanifestation im Erwachsenenalter.

D. Ben Hur, Department of Gastroenterology, Rambam Health Care Campus, Haifa, Israel, e-mail: d\_ben-hur@rmc.gov.il

DOI: 10.1016/j.cgh.2025.01.020 ■

#### Lancet Gastroenterol Hepatol. 2025;10(10):882-895

Anti-TL1A antibody, afimkibart, in moderately-to-severely active ulcerative colitis (TUSCANY-2): A multicentre, double-blind, treat-through, multi-dose, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial

Danese S, Allegretti JR, Schreiber S, Peyrin-Biroulet L, Jairath V, D'Haens G, Kierkuś J, Leong RW, Yarur AJ, Vincent MS, Banerjee A, Chandra DE, Peeva E, Neelakantan S, Hung KE, McBride JM, Bojic D, Lasch K, Schiffman C, Feagan BG

### Der Anti-TL1A-Antikörper Afimkibart bei der mittel- bis hochgradig aktiven Colitis ulcerosa (TUSCANY-2): eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebo-kontrollierte Phase-IIb-Studie mit mehreren Dosen und Treat-through-Design

**Hintergrund:** Der TNF-like Ligand 1A (TL1A) ist eine neue Zielstruktur für die Behandlung von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Es wurden die Sicherheit und die Wirksamkeit verschiedener Dosen des gegen TL1A gerichteten Antikörpers Afimkibart bei Patient\*innen mit mittel- bis hochgradig aktiver Colitis ulcerosa untersucht.

**Methoden:** Die multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Phase-IIb-Studie mit mehreren Dosen und Treat-through-Design – TUSCANY-2 – wurde an 114 Zentren in 23 Ländern in Nordamerika, Europa,

Asien, Afrika, Australien und Südamerika durchgeführt. Erwachsene (Alter: 18–75 Jahre) mit mittel- bis hochgradig aktiver Colitis ulcerosa (Gesamtpunktwert im Mayo-Score [tMS] 6–12; endoskopischer Teilscore  $\geq 2$ ) wurden randomisiert (2:2:2:2:3:1:1:1) 1 von 9 Behandlungsabfolgen zugeteilt. Diese umfassten in der 12-wöchigen Induktionsphase alle 4 Wochen subkutanen Afimkibart in einer Dosis von 50 mg, 150 mg, 450 mg oder 1 gematchtes Placebo und in der 40-wöchigen Erhaltungsphase im Treat-through-Design subkutanen Afimkibart in einer Dosis von 50 mg, 150 mg oder 450 mg. Sowohl Prüfärztinnen und -ärzte als auch Patient\*innen waren hinsichtlich der Behandlungszuweisung verblindet. Die Studienmedikamente wurden durch verblindetes Personal am Studienzentrum verabreicht, nachdem sie zuvor durch einen unverblindeten Apotheker / eine unverblindete Apothekerin am Studienzentrum zubereitet worden waren. Die Wirksamkeit wurde in den Wochen 14 und 56 in den Intention-to-Treat-Populationen bestimmt. Bei der Beurteilung des primären Wirksamkeitseindpunkts, einer klinischen Remission in Woche 14 gemäß tMS (definiert als tMS  $\leq 2$ , mit keinem individuellen Teilscore  $> 1$ ), wurden Studienteilnehmer\*innen berücksichtigt, die in der Induktionsphase mindestens 1 Dosis des Wirkstoffs oder Placebos erhalten hatten. Patient\*innen, bei denen aufgrund von Komplikationen infolge COVID-19 Daten fehlten, wurden ausgeschlossen. Zur Beurteilung der Sicherheitsendpunkte wurden auch Studienteilnehmer\*innen herangezogen, die randomisiert worden waren und mindestens 1 Dosis der zugeteilten Behandlung erhalten hatten.

**Erkenntnisse:** Im Zeitraum vom 19. Dezember 2019 bis zum 25. Oktober 2022 wurden 246 Patient\*innen randomisiert einer Behandlung zugeteilt, und von diesen wurden 245 behandelt und schlossen 228 die Induktionsphase und 178 die Erhaltungsphase ab. Das mediane Alter betrug 39 Jahre (Interquartilenabstand [IQR]: 30,0–51,0); 99 Teilnehmende (40%) waren weiblich und 146 (60%) waren männlich; die mediane Krankheitsdauer betrug 4,7 Jahre (IQR: 2,5–10,2). In Woche 14 wurde der primäre Endpunkt, eine klinische Remission gemäß tMS, bei 12 von 47 Patient\*innen (26%) in der Gruppe mit Afimkibart 50 mg beschrieben (Risikodifferenz vs. Placebo [RD] = 13,9% [90% Konfidenzintervall {CI}: -0,2–27,7];  $p = 0,0545$ ), bei 14 von 60 Patient\*innen (23%) in der Gruppe mit Afimkibart 150 mg (RD = 11,7% [-1,7–24,1];  $p = 0,0823$ ) und bei 21 von 88 Patient\*innen (24%) in der Gruppe mit Afimkibart 450 mg (RD = 12,2% [-0,6–22,9];  $p = 0,0642$ ) gegenüber 5 von 43 Patient\*innen (12%) in der Placebo-Gruppe. Im Einklang mit aktualisierten Vorgaben der US-amerikanischen Food and Drug Administration wurden klinische Remissionen in Woche 14 unter Zugrundelegung des modifizierten Mayo-Scores beschrieben, und zwar bei 14 von 47 Patient\*innen (30%) in der Gruppe mit Afimkibart 50 mg (RD = 18,2% [90% CI: 3,3–32,2]), 21 von 60 Patient\*innen (35%) in der Gruppe mit Afimkibart 150 mg (RD = 23,4% [6,2–36,3]) und 28 von 88 Patient\*innen (32%) in der Gruppe mit Afimkibart 450 mg (RD = 20,2% [3,2–31,3]) versus 5 von 43 Patient\*innen (12%) in der Placebo-Gruppe. In der Induktionsphase meldeten 117 von 245 Patient\*innen (48%) und in der Erhaltungsphase 132 von 224 Patient\*innen (59%) mindestens 1 therapieassoziiertes unerwünschtes Ereignis. Dabei waren die Inzidenzen der therapieassoziierten unerwünschten Ereignisse in der Induktionsphase unter Placebo und Afimkibart vergleichbar. In der Induktionsphase waren die häufigsten therapieassoziierten unerwünschten Ereignisse (bei  $\geq 5\%$  der Patient\*innen

auf tretend) Übelkeit, Harnwegsinfektion, Colitis ulcerosa, Anämie, Ermüdung, Kopfschmerzen und Fieber. In der Induktionsphase wurden in den aktiven Behandlungsgruppen 6 und in der Placebo-Gruppe 4 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gemeldet. Bei 2 Patient\*innen, welche die Induktionsphase abschlossen und in der Erhaltungsphase kein Studienmedikament erhielten, traten während der Sicherheitsnachbeobachtung schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf. In der Erhaltungsphase traten bei 12 von 224 Patient\*innen (5%) 13 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf. Es gab keine Todesfälle.

**Interpretation:** Die Unterschiede beim primären Endpunkt, den klinischen Remissionen gemäß tMS, waren unter keiner Afimkibart-Dosis im Vergleich zu Placebo signifikant. Allerdings weisen sekundäre Endpunkte auf ein günstiges Nutzen-Risiko-Profil von Afimkibart hin: Unter Zugrundelegung des modifizierten Mayo-Scores wurden für Patient\*innen mit mittel- bis hochgradig aktiver Colitis ulcerosa klinisch bedeutsame Verbesserungen bei klinischen Remissionen beobachtet. Diese Ergebnisse unterstützen die weitere Entwicklung von Afimkibart.

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

DOI: 10.1016/s2468-1253(25)00129-3 ■

#### Aliment Pharmacol Ther. 2025;62(10):983-989

Appendectomy is not associated with a milder clinical course of ulcerative colitis: A nationwide Danish population-based study

Mark-Christensen A, Kristiansen EB, Laurberg S, Erichsen R

### Appendektomie ist nicht mit leichterem klinischem Verlauf bei Colitis ulcerosa assoziiert: eine landesweite bevölkerungsbasierte Studie aus Dänemark

**Hintergrund:** Eine Appendektomie kann günstige Auswirkungen auf den Verlauf einer Colitis ulcerosa (CU) haben, allerdings ist diese Assoziation weiterhin umstritten.

**Ziel:** Untersuchung, ob eine Appendektomie den klinischen Verlauf einer CU beeinflusst.

**Methoden:** Es wurden alle Patient\*innen im nationalen dänischen Patientenregister identifiziert, bei denen zwischen 1977 und 2017 in Dänemark eine CU diagnostiziert worden war. Patient\*innen, bei denen eine Appendektomie erfolgt war, wurden nach Alter, Geschlecht, Kalenderjahr und Krankheitsdauer mit bis zu 10 Vergleichspersonen mit CU gematcht, bei denen keine Appendektomie erfolgt war. Es wurden die Raten von CU-assoziierten stationären Einweisungen, die Raten der Initiierung einer Biologika-Therapie und die Raten von kolorektalen Resektionen bei CU-Patient\*innen mit und ohne Appendektomie verglichen.

**Ergebnisse:** 22.098 Patient\*innen mit CU (2014 mit und 20.084 ohne Appendektomie) wurden im Median 10,3 Jahre (Interquartilenabstand: 5,1–18,5) nachbeobachtet. Patient\*innen, bei denen eine Appendektomie bei norma-

lem Appendix nach der CU durchgeführt wurde, hatten höhere Raten von stationären Einweisungen (Inzidenzratenverhältnis [IRR] = 1,11 [95% Konfidenzintervall {CI}: 1,01-1,22]), ebenso wie Patient\*innen, bei denen die Appendektomie wegen Appendizitis vor der CU erfolgt war (IRR = 1,22 [95% CI: 1,15-1,31]). Nach CU durchgeführte Appendektomien, die wegen Appendizitis erfolgten, waren im Zeitraum von 5-20 Jahren nach der Appendektomie mit einer höheren Rate von kolorektalen Resektionen assoziiert (angepasste Hazard-Ratio [aHR] für 5-10 Jahre = 2,08 [95% CI: 1,03-4,17], aHR für 10-20 Jahre = 3,25 [95% CI: 1,31-8,08]) und solche, die nicht wegen Appendizitis durchgeführt wurden, im Zeitraum 5-10 Jahre nach der Appendektomie (aHR = 2,51 [1,01-6,23]). Die Raten der Initiierung einer Biologika-Therapie waren bei Patient\*innen mit und ohne vorherige Appendektomie vergleichbar.

**Schlussfolgerung: Patient\*innen mit Colitis ulcerosa, bei denen eine Appendektomie vorgenommen wurde, hatten keinen leichteren klinischen Verlauf als Patient\*innen ohne Appendektomie, unabhängig davon, ob die Appendektomie wegen Appendizitis erfolgte oder nicht.**

A. Mark-Christensen, Department of Clinical Epidemiology, Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark, e-mail: andersmark@dadlnet.dk

DOI: 10.1111/apt.70279 ■

## J Crohns Colitis. 2025;19(9):jjaf154

Is 2nd JAKi treatment for UC worth the effort?  
A retrospective, multicentre UK study

Radia C, Danso Y, Ritchie S, Hale M, Elford AT, Patel C, Hicks L, Kalyanji S, Dong C, Yeung K, Yeo JH, Allah-Ditta M, Bishara M, Sethi-Arora K, Pillay L, Johnston EL, Rudling R, Rees F, Harvey P, Trodden-Mittnacht H, Davis E, Fraser A, Sawan NJ, Hussain MA, Campbell R, George B, Rawcliffe M, Choon XY, Shah K, Al-Zarrad D, Toft J, Chhabra P, Burr N, Hewitt A, Kumar R, McCartney S, Rosiou K, Dhar A, Lees CW, Lamb CA, Speight A, Ahmad T, Limdi J, Raine T, Walsh A, Cooney R, Harrow P, Patel K, Samaan M, Pavlidis P, Kent A, Selinger C, Kok KB

**Lohnt sich eine zweite JAKi-Therapie bei Colitis ulcerosa? Eine retrospektive, multizentrische Studie aus dem Vereinigten Königreich**

**Hintergrund und Ziele:** Januskinase-Inhibitoren (JAKi) bieten eine wirksame Behandlung der Colitis ulcerosa (CU), wobei aber häufig ein unzureichendes Ansprechen oder eine Unverträglichkeit zu beobachten ist. Ziel dieser Studie war die Beurteilung der Effektivität einer Behandlung mit einem zweiten JAKi in einer Real-World-CU-Kohorte.

**Methoden:** Es wurde eine retrospektive, multizentrische Kohortenstudie durchgeführt, an der 19 Krankenhäuser im Vereinigten Königreich beteiligt waren. Primärer Endpunkt war eine klinische Remission (Punktwert  $\leq 1$  im Simple Clinical Colitis Activity Index / partiellen Mayo-Score) in Woche 8 und 24, basierend auf verfügbaren Beurteilungen. Außerdem wurden die biochemische Remission (CRP  $\leq 5$  mg/l und fäkales Calprotectin  $\leq 200$   $\mu$ g/g) und die endoskopische Remission (Punkt-

wert  $\leq 1$  im Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity / endoskopischen Mayo-Subscore) beurteilt. **Ergebnisse:** 131 Patient\*innen mit aktiver CU wurden eingeschlossen. Die meisten (60%) hatten  $\geq 3$  neuartige Therapien erhalten, und 50% benötigten bei Induktion Kortikosteroide. Die klinischen Remissionsraten lagen in Woche 8 bei 59% und in Woche 24 bei 51%. Die biochemischen bzw. endoskopischen Remissionsraten lagen in Woche 8 bei 61% bzw. 60% und in Woche 24 bei 47% bzw. 32%. Alle die Krankheitsaktivität abbildenden Parameter fielen in Woche 8 signifikant niedriger aus ( $p < 0,001$ ). In Woche 24 wurde kein Unterschied in den klinischen Remissionsraten bei Patient\*innen mit primärem Nichtansprechen (42%) im Vergleich zu solchen mit sekundärem Verlust des Ansprechens (52%) auf ihre erste JAKi-Therapie festgestellt ( $p = 0,518$ ). Bei der klinischen Remission gab es keine Unterschiede zwischen Upadacitinib (54%) und Filgotinib (36%;  $p = 0,253$ ). Bei 27% der Patient\*innen kam es zu unerwünschten Ereignissen, bei 8% zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen.

**Schlussfolgerungen: In dieser hoch therapierefraktären Kohorte mit aktiver Colitis ulcerosa wurde nach unzureichendem Ansprechen auf eine Therapie mit einem ersten Januskinase-Inhibitor (JAKi) mit einem zweiten JAKi wirksam eine Remission erreicht. Die Art des Wirkversagens der ersten JAKi-Therapie schien keinen Einfluss auf die klinische Remission zu haben. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet.**

C. Radia, Department of Gastroenterology, King's College Hospital NHS Foundation Trust, London, UK, e-mail: cradia@nhs.net

DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjaf154 ■

## J Crohns Colitis. 2025;19(10):jjaf175

Switching to subcutaneous administration may offer more profound remission compared to intensified intravenous therapy in patients with inflammatory bowel disease and partial response following induction with intravenous vedolizumab: The PRIVEDO study

Macaluso FS, Fries W, Viola A, Cappello M, Melatti P, Mocciano F, Scrivo B, Di Caro S, Muscarella S, Ferracane C, Giangreco E, Minissale MG, Grova M, Li Voti R, Mistretta G, Renna S, Casà A, Armetta S, Morello S, Orlando A; Sicilian Network for Inflammatory Bowel Disease

**Die Umstellung auf eine subkutane Anwendung kann bei Patient\*innen mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung und partiellem Ansprechen auf eine intravenöse Vedolizumab-Induktionstherapie zu einer besseren Remission führen als eine intensiviertere intravenöse Therapie: die PRIVEDO-Studie**

**Hintergrund und Ziele:** Die optimale Behandlung von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) bei Patient\*innen mit partiellem Ansprechen nach intravenöser (i.v.) Induktionstherapie mit Vedolizumab (VDZ) ist weiterhin nicht geklärt.

**Methoden:** PRIVEDO war eine nicht-randomisierte, unverbundene, prospektive Beobachtungs-Kohortenstudie und wurde im Sizilianischen Netzwerk für entzündliche

Darmerkrankungen (Sicilian Network for Inflammatory Bowel Disease, SN-IBD) durchgeführt. Im Rahmen der Studie wurde bei Patient\*innen mit Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa (CU), die in Woche 14 nach Beginn einer Induktionstherapie ein partielles Ansprechen zeigten, subkutanes (s.c.) VDZ (108 mg alle 2 Wochen) mit intensiviertem i.v. VDZ (300 mg alle 4 Wochen) verglichen. Partielles Ansprechen war definiert als: (1) klinische Remission bei fäkalem Calprotectin > 250 µg/g und/oder Steroid-Anwendung oder (2) Abnahme des Harvey-Bradshaw-Index um  $\geq 3$  Punkte (bei M. Crohn) bzw. des partiellen Mayo-Scores um  $\geq 2$  Punkte (bei CU) gegenüber dem Ausgangswert, ohne dass die Kriterien für eine klinische Remission erfüllt waren. Primärer Endpunkt war eine steroidfreie klinische Remission bei fäkalem Calprotectin < 250 µg/g in Woche 26 und 52. Die sekundären Endpunkte waren der klinische Nutzen (Remission oder partielles Ansprechen), unabhängig von den Calprotectin-Werten, sowie die Therapiersistenz.

**Ergebnisse:** 107 Patient\*innen wurden in die Studie eingeschlossen (M. Crohn: 58/107; 54,2%; CU: 49/107; 45,8%) und der Gruppe mit s.c. (n = 52) oder mit i.v. Behandlung (n = 55) zugewiesen. Der primäre Endpunkt wurde unter s.c. VDZ häufiger erreicht, und zwar in Woche 26 (30/52; 57,7% vs. 14/55; 25,5%;  $p < 0,001$ ; Odds-Ratio [OR] = 3,57;  $p = 0,004$  gemäß der multivariaten Analyse) und in Woche 52 (25/52; 48,1% vs. 14/55; 25,5%;  $p = 0,016$ ; OR = 3,05;  $p = 0,029$  gemäß der multivariaten Analyse). Auch der klinische Nutzen war in der s.c. Gruppe zu beiden Zeitpunkten höher, allerdings nicht in statistisch signifikantem Ausmaß. Die Therapiersistenz war in den beiden Gruppen vergleichbar (Log-Rank-Test;  $p = 0,225$ ).

**Schlussfolgerungen:** Bei Patient\*innen mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung, die teilweise auf eine intravenöse Vedolizumab-Induktionstherapie angesprochen haben, kann eine Umstellung auf subkutanes Vedolizumab zu einer besseren Remission führen als eine Fortführung der Optimierung der intravenösen Therapie.

F.S. Macaluso, Inflammatory Bowel Disease Unit, "Villa Sofia-Cervello" Hospital, Palermo, Italy, e-mail: fsmacaluso@gmail.com

DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjaf175 ■

J Crohns Colitis. 2025;19(10):jjaf176

How long is long enough? Timing of pre-conceptual remission predicts relapse risk during pregnancy in IBD

Bouwknegt DG, Hoekstra B, Donker HC, van Es B, Groen H, Dijkstra G, van Dop WA, Tauber T, van der Woude CJ, Visschedijk MC; Dutch Initiative on Crohn and Colitis (ICC)

**Wie lange ist lang genug? Zeitpunkt der Remission vor der Empfängnis bei chronisch entzündlicher Darmerkrankung prädiktiv für das Rezidivrisiko während der Schwangerschaft**

**Hintergrund und Ziele:** Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) bestehen häufig gleichzeitig mit einer Schwangerschaft, und eine aktive Erkrankung während der Schwangerschaft erhöht das Risiko für unerwünschte Outcomes. Es wurde untersucht, wie der

Krankheitsverlauf vor der Empfängnis das Rezidivrisiko während der Schwangerschaft unter Berücksichtigung bekannter Risikofaktoren beeinflusst.

**Methoden:** In diese multizentrische, retrospektive Kohortenstudie wurden erwachsene Frauen mit CED eingeschlossen, die während ihrer Behandlung an 1 von 3 Universitätskliniken zwischen 2017 und 2022 schwanger waren. Mithilfe generalisierter Schätzgleichungen wurden Zusammenhänge zwischen Rezidiven während der Schwangerschaft und Krankheitsschüben vor der Empfängnis beurteilt, wobei 3 Zeitintervalle unterschieden wurden. Die Analysen wurden adjustiert für Phänotyp, Krankheitsdauer, chirurgische Vorgeschichte, Einsatz von Biologika, Rauchen und assistierte Reproduktion. Es wurden Interaktionsanalysen mit gematchten nicht-schwangeren Frauen durchgeführt. **Ergebnisse:** Eingeschlossen wurden 386 Frauen (63,4% mit Morbus Crohn, 36,6% mit Colitis ulcerosa) mit insgesamt 476 Schwangerschaften. Krankheitsschübe vor der Empfängnis waren signifikant mit einem Rezidiv assoziiert, wenn sie < 3 Monate (angepasste Odds-Ratio [aOR] = 5,289; 95% Konfidenzintervall [CI]: 2,6–10,8;  $p < 0,001$ ) oder 3–6 Monate vor der Empfängnis (aOR = 2,910; 95% CI: 1,0–8,2;  $p = 0,043$ ), nicht aber wenn sie 6–12 Monate vor der Empfängnis (aOR = 1,636; 95% CI: 0,8–3,2;  $p = 0,146$ ) aufgetreten waren. Andere Prädiktoren standen nicht in einem signifikanten Zusammenhang mit einem Rezidiv. Es gab keine signifikante Interaktion zwischen Schwangerschaft und Krankheitsaktivität vor der Empfängnis.

**Schlussfolgerungen:** Diese groß angelegte, multizentrische Studie zeigt, dass eine Krankheitsaktivität in den 6 Monaten vor der Empfängnis bei Frauen mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung das Rezidivrisiko während der Schwangerschaft signifikant erhöht. In dieser Studie wurden erstmals sowohl der Krankheitsverlauf vor der Empfängnis als auch eine Vielzahl bekannter Risikofaktoren in einer Real-World-Kohorte untersucht.

M.C. Visschedijk, Department of Gastroenterology and Hepatology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, The Netherlands, e-mail: m.c.visschedijk@umcg.nl

DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjaf176 ■

Gut. 2025;74(12):1977-1988

Crohn's disease and ulcerative colitis exhibit prediagnostic antibody signatures with shared and divergent changes towards disease onset

Bourgonje AR, Andreu-Sánchez S, Gacesa R, Innocenti G, Kalka IN, Klompus S, Leviatan S, Schlesinger Y, Krongauz D, Weinberger A, van der Vegt B, Fu J, Segal E, Zhernakova A, Vogl T, Weersma RK

**Morbus Crohn und Colitis ulcerosa weisen prädiagnostische Antikörpersignaturen mit gemeinsamen und voneinander abweichenden Veränderungen beim Übergang zur manifesten Erkrankung auf**

**Hintergrund:** Es ist bekannt, dass die Entwicklung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen (CED) mit frühzeitigen immunologischen Veränderungen einher-

geht. Die Veränderungen in den Repertoires der Antikörper-Epitope beim Übergang von der prädiagnostischen Phase zur Krankheitsmanifestation werden allerdings noch nicht vollständig verstanden.

**Zielsetzung:** In dieser Studie wurden die systemischen Antikörperantworten bei Patient\*innen mit CED vor und nach der Krankheitsmanifestation umfassend charakterisiert, um prädiagnostische Krankheitsbiomarker zu identifizieren.

**Studiendesign:** Im Rahmen von Lifelines, einer bevölkerungsbasierten Kohortenstudie, in der Längsschnittpollen von 167.000 Personen über einen Zeitraum von ca. 15 Jahren entnommen und aufbewahrt werden, wurden 178 Personen identifiziert, bei denen Blutproben sowohl vor als auch nach Manifestation der CED gewonnen wurden. In diesen Serumproben aus der Zeit vor und nach der Diagnosestellung (medianer Zeitraum: 3,9 Jahre) wurde mithilfe der Phagen-Display-Immunitätssequenzierung (PhIP-Seq) ein Profil des Antikörper-Epitop-Repertoires gegen 344.000 rational ausgewählte mikrobielle Antigene, Nahrungsmittel- und Immunantigene erstellt.

**Ergebnisse:** Nach der Diagnose wurde ein Rückgang der Antikörper gegen Herpesviren festgestellt, insbesondere gegen das Epstein-Barr-Virus und das Varicella-Zoster-Virus, während Antikörper gegen bestimmte Enteroviren, einschließlich des Adenovirus C und der Enterovirus-Typen B und C, erhöht waren. Bereits vor der Diagnose wiesen Personen, die später an Morbus Crohn erkrankten, eine erhöhte Antikörperreaktivität gegen Flagelline sowohl von Kommensalen als auch von pathogenen Bakterien auf. Dieses für M. Crohn spezifische Profil trat nach der Diagnose noch ausgeprägter hervor, was darauf hindeutet, dass sich bereits Jahre vor Manifestation der Krankheit CED-spezifische Antikörperantworten entwickeln.

**Schlussfolgerung:** Diese Studie ist die erste umfassende, hochauflösende Analyse des genauen Antigenprofils der systemischen Antikörperantworten beim Übergang von der prädiagnostischen zur manifesten chronisch entzündlichen Darmerkrankung. Die hier ermittelten Antikörpersignaturen könnten einen Ansatz zur Entwicklung von Biomarkern bieten, mit deren Hilfe sich Personen mit einem hohen Erkrankungsrisiko identifizieren lassen.

T. Vogel, Center for Cancer Research,  
Medical University of Vienna, Vienna, Austria,  
e-mail: thomas.vogl@meduniwien.ac.at

oder

R.K. Weersma, Department of Gastroenterology  
and Hepatology, University of Groningen,  
University Medical Centre Groningen, Groningen,  
The Netherlands, e-mail: r.k.weersma@umcg.nl

DOI: 10.1136/gutjnl-2024-334362 ■

## Reizdarmsyndrom, funktionelle und motorische Störungen

Gastroenterology. 2025;169(7):1475-1488

Dietary patterns and incident chronic constipation in 3 prospective cohorts of middle- and older-aged adults

Wang Y, Kuo B, Berschback M, Huttenhower C, Chan AT, Staller K

### Ernährungsmuster und das Auftreten chronischer Obstipation in 3 prospektiven Kohorten Erwachsener im mittleren und höheren Alter

**Hintergrund und Ziele:** Die aktuelle Literatur zu einem Zusammenhang zwischen Ernährung und Obstipation ist aufgrund kleiner Stichprobengrößen und Querschnittsdesigns nur begrenzt aussagekräftig. Das Ziel dieser Arbeit war, die Zusammenhänge zwischen 5 Ernährungsmustern, deren Bestandteilen und dem Auftreten einer Obstipation umfassend zu untersuchen.

**Methoden:** In 3 großen Kohortenstudien, der Nurses' Health Study (NHS), der NHSII und der Health Professional Follow-up Study, wurde eine chronische Obstipation über wiederholt beurteilte, von den Teilnehmer\*innen selbstberichtete Obstipationssymptome, die über einen Zeitraum von  $\geq 12$  Wochen im zurückliegenden Jahr bestanden, identifiziert. Anhand von alle 4 Jahre vorgelegten validierten Fragebögen zur Verzehrshäufigkeit wurde die langfristige Adhärenz mit 5 Ernährungsmustern (alternative mediterrane Ernährung [aMED], kohlenhydratarmer Ernährung, westliche Ernährung) bzw. Ernährungsindizes (Plant Based Dietary Index [PDI], Empirical Dietary Inflammatory Pattern [EDIP]) bewertet. Zur Schätzung des relativen Risikos (95% Konfidenzintervall) für Obstipation wurde ein log-binomiales Modell verwendet, das für eine Vielzahl von Störfaktoren, darunter der Verzehr von Ballaststoffen oder ultraverarbeiteten Nahrungsmitteln, adjustiert war.

**Ergebnisse:** In der gepoolten Kohorte aus 27.774 (78,4  $\pm$  5,6 Jahre) an der NHS-Studie, 55.906 (60,5  $\pm$  4,6 Jahre) an der NHSII-Studie sowie 12.237 (78,6  $\pm$  5,6 Jahre) an der Health Professional Follow-up Study teilnehmenden Personen wurden nach einer Beobachtungszeit von 2-4 Jahren 7519 Fälle von Obstipation dokumentiert. Im Vergleich zu den untersten Quintilen waren die obersten Quintile von aMED und PDI mit einem um 16% (9-22%) bzw. 20% (14-27%) reduzierten Risiko für Obstipation assoziiert, während die obersten Quintile von EDIP, der westlichen Ernährung und der kohlenhydratarmer Ernährung mit einem um 24% (15-33%), 22% (11-33%) bzw. 3% (-3-11%) erhöhten Risiko für Obstipation assoziiert waren. Diese Zusammenhänge bestanden unabhängig vom Gesamtverzehr von Ballaststoffen oder ultraverarbeiteten Nahrungsmitteln. Der Verzehr von Gemüse und Nüssen, der bei aMED und PDI erhöht ist, war mit einem geringeren Risiko für Obstipation assoziiert.

**Schlussfolgerung:** Die Ergebnisse dieser Arbeit deuten darauf hin, dass Ernährungsmuster mit Betonung pflanzlicher Nahrungsmittel und gesunder Fette vor Obstipation schützen können, was neue Erkenntnisse für zukünftige diätetische Interventionen und die Behandlung chronischer Obstipation liefert.

**Gastroenterology. 2025;169(5):958-969.e5**

Efficacy of ACupuncTure in Irritable bOwel syNdrome (ACTION): A multicenter randomized controlled trial

Yang JW, Qi LY, Yan SY, She YF, Li Y, Chi LL, Hu H, Wang LQ, Ji CC, Wu BQ, Fu ZT, Li SJ, Yang NN, Wang Y, Liu CZ

**Wirksamkeit von Akupunktur beim Reizdarmsyndrom („Efficacy of ACupuncTure in Irritable bOwel syNdrome“, ACTION): eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte Studie**

**Hintergrund und Ziele:** Das Reizdarmsyndrom (RDS) betrifft 4,1% der erwachsenen Bevölkerung, wobei viele Patient\*innen trotz Erstlinientherapien über anhaltende Symptome berichten. Akupunktur wird beim RDS häufig eingesetzt, jedoch ohne ausreichende Evidenz. Ziel dieser Studie war es, die Wirksamkeit der Akupunktur bei Patient\*innen mit Diarrhö-prädominantem Reizdarmsyndrom (RDS-D) zu beurteilen.

**Methoden:** Es handelte sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte Studie an 6 Krankenhäusern in China. Patient\*innen im Alter von 18-75 Jahren mit RDS-D gemäß den diagnostischen Rom-IV-Kriterien wurden randomisiert (1:1) 15 Sitzungen mit Akupunktur oder Scheinakupunktur (stumpfe Nadeln an Nicht-Akupunkturpunkten) über einen Zeitraum von 6 Wochen zugewiesen, gefolgt von einer 12-wöchigen Nachbeobachtungsphase. Primärer Endpunkt war die kombinierte Ansprechrate in Woche 6, definiert als eine Besserung der durchschnittlich schlimmsten Bauchschmerzen um mindestens 30% und eine Verringerung der Anzahl der Tage mit Diarrhö um mindestens 50% in Woche 6 gegenüber dem Ausgangswert.

**Ergebnisse:** Zwischen Mai 2021 und August 2022 wurden 584 Patient\*innen hinsichtlich ihrer Eignung beurteilt, und 280 wurden randomisiert den Gruppen zugewiesen. Der primäre Endpunkt wurde von 71 Patient\*innen (57,9%) in der Akupunkturgruppe und 47 (41,4%) in der Scheinakupunkturgruppe erreicht (Risikoverhältnis = 1,40;  $p = 0,008$ ). Die Differenz zwischen den Gruppen wurde ab Woche 3 signifikant und blieb mit Ausnahme von Woche 16 während der gesamten Studie bestehen. Es wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse berichtet.

**Schlussfolgerungen:** Unter Akupunktur verbesserten sich Bauchschmerzen und Stuhlkonsistenz bei Patient\*innen mit RDS-D, wobei die Wirkung über 18 Wochen anhielt. Die Ergebnisse dieser Studie legen die Akupunktur als alternative Behandlungsmethode beim RDS-D nahe.

C.-Z. Liu, International Acupuncture and Moxibustion Innovation Institute, School of Acupuncture-Moxibustion and Tuina, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, China, e-mail: lcz623780@126.com

## Kolonkarzinom

Low-dose aspirin for PI3K-altered localized colorectal cancer

Martling A, Hed Myrberg I, Nilbert M, Grönberg H, Granath F, Eklund M, Öresland T, Iversen LH, Haapamäki C, Janson M, Westberg K, Segelman J, Ersson U, Prytz M, Angenete E, Bergström R, Mayrhofer M, Glimelius B, Lindberg J; ALASCCA Study Group

**Niedrig dosiertes Aspirin beim lokalisierten kolorektalen Karzinom mit PI3K-Alteration**

**Hintergrund:** Aspirin senkt bei Menschen mit hohem Risiko die Inzidenz von kolorektalen Adenomen und kolorektalen Karzinomen. Beobachtungsstudien deuten darauf hin, dass Aspirin auch das krankheitsfreie Überleben nach der Diagnosestellung verbessern kann, insbesondere bei Patient\*innen mit Tumoren, die somatische *PIK3CA*-Mutationen aufweisen. Es liegen jedoch keine Daten aus randomisierten Studien vor.

**Methoden:** Es wurde eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studie mit Patient\*innen durchgeführt, die ein Rektumkarzinom im Stadium I, II oder III oder ein Kolonkarzinom im Stadium II oder III mit somatischen Alterationen in Genen des PI3K-Signalwegs aufwiesen. Die Patient\*innen wurden im Verhältnis 1:1 zugewiesen und erhielten 3 Jahre lang einmal täglich entweder 160 mg Aspirin oder ein entsprechendes Placebo. Für die Randomisierung kamen Patient\*innen mit vorab definierten *PIK3CA*-Hotspot-Mutationen in Exon 9 oder 20 (Gruppe-A-Alterationen) und solche mit anderen somatischen Varianten in *PIK3CA*, *PIK3R1* oder *PTEN* mit moderater (moderate impact) oder starker (high impact) Auswirkung (Gruppe-B-Alterationen) infrage. Der primäre Endpunkt war ein Rezidiv des kolorektalen Karzinoms bei Patient\*innen mit Gruppe-A-Alterationen, beurteilt mittels Ereigniszeitanalyse. Sekundäre Endpunkte waren unter anderem ein Rezidiv des kolorektalen Karzinoms bei den Patient\*innen mit Gruppe-B-Alterationen, das krankheitsfreie Überleben und die Sicherheit.

**Ergebnisse:** Bei 1103 von 2980 Patient\*innen (37,0%), für die vollständige Genomdaten vorlagen, wurden Alterationen in Genen des PI3K-Signalwegs festgestellt. Von 515 Patient\*innen mit Gruppe-A-Alterationen und 588 Patient\*innen mit Gruppe-B-Alterationen wurden 314 bzw. 312 Patient\*innen der Behandlung mit Aspirin oder Placebo zugewiesen. Die geschätzte kumulative 3-Jahres-Inzidenz von Rezidiven betrug bei Patient\*innen mit Gruppe-A-Alterationen unter Aspirin 7,7% und unter Placebo 14,1% (Hazard-Ratio [HR] = 0,49; 95% Konfidenzintervall [CI]: 0,24-0,98;  $p = 0,04$ ), und bei Patient\*innen mit Gruppe-B-Alterationen 7,7% bzw. 16,8% (HR = 0,42; 95% CI: 0,21-0,83). Die geschätzte 3-Jahres-Rate des krankheitsfreien Überlebens betrug bei Patient\*innen mit Gruppe-A-Alterationen unter Aspirin 88,5% und unter Placebo 81,4% (HR = 0,61; 95% CI: 0,34-1,08), und bei Patient\*innen mit Gruppe-B-Alterationen 89,1% bzw. 78,7% (HR = 0,51; 95% CI: 0,29-0,88). Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei 16,8% der Patient\*innen unter Aspirin und bei 11,6% derjenigen unter Placebo auf.

**Schlussfolgerungen: Aspirin führte bei Patient\*innen mit PIK3CA-Hotspot-Mutationen in Exon 9 oder 20 zu einer signifikant geringeren Inzidenz von Rezidiven des kolorektalen Karzinoms als Placebo und schien bei Patient\*innen mit anderen somatischen Alterationen in Genen des PI3K-Signalwegs einen ähnlichen Nutzen zu haben.**

A. Martling, Department of Molecular Medicine and Surgery, Karolinska Institutet, Theme Cancer, Department of Pelvic Cancer, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden, e-mail: anna.martling@ki.se

DOI: 10.1056/nejmoa2504650 ■

## EDITORS' CHOICE



Dies ist die erste Phase-III-Studie, die eine signifikante Verbesserung der Gesamtüberlebenszeit durch eine immuntherapeutische Behandlung bei Patient\*innen mit refraktärem oder rezidivierendem kolorektalem Karzinom zeigt, das **nicht** mikrosatelliteninstabil ist oder einen Mismatch-Reparaturdefekt aufweist. ■

Lancet. 2025;406(10517):2360-2370



Zanzalintinib plus atezolizumab versus regorafenib in refractory colorectal cancer (STELLAR-303): A randomised, open-label, phase 3 trial

Hecht JR, Park YS, Tabernero J, Lee MA, Lee S, Virgili AC, Van den Eynde M, Fontana E, Fakhri M, Asghari G, So J, Stein A, Dubreuil O, Bodnar L, He CS, Wang G, Smith R, Eng C, Saeed A; STELLAR-303 study investigators

### Zanzalintinib plus Atezolizumab versus Regorafenib beim refraktären kolorektalen Karzinom (STELLAR-303): eine randomisierte, unverblindete Phase-III-Studie

**Hintergrund:** Zanzalintinib ist ein Multi-Target-Inhibitor, der in Kombination mit Atezolizumab in einer Phase-I-Studie eine vielversprechende Antitumoraktivität und eine beherrschbare Toxizität zeigte. In dieser Studie sollte bei Patient\*innen mit vorbehandeltem metastasiertem kolorektalem Karzinom die Wirksamkeit und Sicherheit von Zanzalintinib-Atezolizumab mit der von Regorafenib verglichen werden.

**Methoden:** STELLAR-303 ist eine globale, randomisierte, unverblindete Phase-III-Studie, die in 121 Zentren (darunter Krankenhäuser, akademische Lehrkrankenhäuser und spezialisierte Krebsforschungseinrichtungen) in 16 Ländern durchgeführt wurde. Patient\*innen im Alter ab 18 Jahren mit bestätigtem metastasiertem Adenokarzinom des Kolons oder Rektums, die zuvor eine Standardtherapie erhalten hatten und keine Tumoren mit hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) oder Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) aufwiesen, wurden mithilfe interaktiver Reaktionstechnologie in 4er-Blöcken im Verhältnis 1:1 randomisiert entweder einer Kombinationstherapie aus oralem Zanzalintinib (100 mg täglich) plus intravenösem Atezolizumab (1200 mg alle 3 Wochen) oder einer Monotherapie mit oralem Regorafenib (160 mg täglich an den Tagen 1–21 jedes 28-tägigen

Zyklus) zugewiesen. Dabei erfolgte eine Stratifizierung nach geografischer Region, RAS-Status und Vorliegen von Lebermetastasen. Die beiden primären Endpunkte waren das Gesamtüberleben in der Intention-to-Treat-Population (ITT) und in der Untergruppe der Patient\*innen ohne Lebermetastasen. Die Sicherheit wurde bei allen Patient\*innen untersucht, die mindestens 1 Dosis einer der Studienmedikationen erhalten hatten. Dieser Bericht basiert auf einer geplanten Gesamtüberlebensanalyse (Daten-Cut-Off: 30. April 2025). Die Studie läuft noch, es werden jedoch keine neuen Patient\*innen mehr aufgenommen. Sie wird bis zur abschließenden Gesamtüberlebensanalyse in der Untergruppe der Patient\*innen ohne Lebermetastasen fortgesetzt.

**Erkenntnisse:** 1325 Patient\*innen wurden hinsichtlich ihrer Eignung gescreent; zwischen dem 7. September 2022 und dem 15. Juli 2024 wurden 901 Patient\*innen randomisiert entweder der Zanzalintinib-Atezolizumab-Gruppe (n = 451) oder der Regorafenib-Gruppe (n = 450) zugewiesen. 528 (59%) waren männlich und 373 (41%) weiblich; 485 (54%) waren weiß, 338 (38%) asiatisch, 18 (2%) schwarz, 24 (3%) gehörten anderen ethnischen Gruppen an und bei 36 (4%) war die ethnische Zugehörigkeit nicht angegeben. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 18,0 Monaten (Interquartilenabstand: 14,6–21,5) zeigte Zanzalintinib-Atezolizumab in der ITT-Population einen signifikanten Gesamtüberlebensvorteil gegenüber Regorafenib (stratifizierte Hazard-Ratio [HR] = 0,80 [95% Konfidenzintervall {CI}: 0,69–0,93]; p = 0,0045). Dabei betrug die mediane Gesamtüberlebenszeit 10,9 Monate (95% CI: 9,9–12,1) versus 9,4 Monate (8,5–10,2). Bei der Zwischenanalyse des Gesamtüberlebens in der Untergruppe der Patient\*innen ohne Lebermetastasen betrug die stratifizierte HR für Zanzalintinib-Atezolizumab versus Regorafenib 0,79 (95% CI: 0,61–1,03; p = 0,087; mediane Gesamtüberlebenszeit: 15,9 Monate [95% CI: 13,5–17,6] vs. 12,7 Monate [10,9–15,5]). Bei 268 der 446 mit Zanzalintinib-Atezolizumab behandelten Patient\*innen (60%) und bei 161 der 434 mit Regorafenib behandelten Patient\*innen (37%) traten therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse vom Grad 3 oder höher auf. In der Zanzalintinib-Atezolizumab-Gruppe gab es 5 (1%) therapieassoziierte Todesfälle und in der Regorafenib-Gruppe 1 solchen Fall (< 1%).

**Interpretation:** STELLAR-303 ist die erste Phase-III-Studie, die bei Patient\*innen mit rezidiviertem oder refraktärem metastasiertem kolorektalem Karzinom ohne hohe Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) oder Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) mit einem Immuntherapie-basierten Regime (Zanzalintinib-Atezolizumab) eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens zeigt. Diese Kombinationstherapie ist eine Chemotherapie-freie Behandlungsoption mit neuartigem Wirkmechanismus für stark vorbehandelte Patient\*innen, die verbesserte Therapien benötigen.

A. Saeed, Department of Medicine, Division of Hematology and Oncology, University of Pittsburgh Medical Center and UPMC Hillman Cancer Center, Pittsburgh, PA, USA, e-mail: saeeda3@upmc.edu

DOI: 10.1016/s0140-6736(25)02025-2 ■

## Darmkrebsvorsorge/Endoskopie

Am J Gastroenterol. 2025;120(10):2432-2439

Colorectal cancer screening based on predicted risk: A randomized controlled trial

Plys E, Bulliard JL, Chaouch A, Durand MA, van Duuren LA, Braendle K, Auer R, Froehlich F, Lansdorp-Vogelaar I, Corley DA, Selby K

### Darmkrebsvorsorge auf Basis der Risikovorhersage: eine randomisierte, kontrollierte Studie

**Einführung:** Die Früherkennung beim Darmkrebs (kolorektales Karzinom, KRK) stützt sich in erster Linie auf die Koloskopie und fäkale immunochemische Tests (fecal immunochemical test, FIT). Indem die Inanspruchnahme dieser Optionen mit dem individuellen KRK-Risiko abgestimmt wird, lässt sich unter Verringerung der Risiken, der individuellen Belastung und der gesellschaftlichen Kosten möglicherweise ein höherer Nutzen erzielen. Untersucht wurde, welche Auswirkungen das Kommunizieren des individuellen KRK-Risikos und der entsprechenden Empfehlungen für die Vorsorge auf die tatsächliche Nutzung risikogerechter Vorsorgeuntersuchungen im Rahmen eines organisierten Früherkennungsprogramms hat.

**Methoden:** Randomisierte, kontrollierte Studie unter Einwohner\*innen des Schweizer Kantons Waadt im Alter von 50–69 Jahren, die noch nicht zu einer Vorsorgeuntersuchung eingeladen worden waren. Die Intervention bestand aus einer per Post versandten Broschüre, in der das individuelle 15-Jahres-Risiko für KRK sowie die Empfehlung zur Vorsorgeuntersuchung mitgeteilt wurden. Die Kontrollgruppe erhielt eine übliche Broschüre, in der FIT und Koloskopie miteinander verglichen wurden. Primärer Endpunkt war die selbstberichtete risikogerechte Vorsorgeuntersuchung (FIT bei einem Risiko von < 3%, FIT oder Koloskopie bei einem Risiko zwischen ≥ 3% und < 6% und Koloskopie bei einem Risiko von ≥ 6%) nach 6 Monaten. Ein sekundärer Endpunkt war die Gesamtakzeptanz von Vorsorgeuntersuchungen.

**Ergebnisse:** Auf insgesamt 5396 Einladungen antworteten 1059 Personen (19%), von denen 258 randomisiert der Interventionsgruppe und 257 der Kontrollgruppe zugewiesen wurden (durchschnittliches 15-Jahres-Risiko: 1,4% [Standardabweichung {SD} = 0,5], Alter: 52,2 Jahre [SD = 2,2]; 51% Frauen). Die risikogerechte Vorsorgeuntersuchung wurde bei 37% in der Interventionsgruppe und bei 23% in der Kontrollgruppe durchgeführt (absolute Differenz: 14%; 95% Konfidenzintervall [CI]: 6–22%). Die Gesamtakzeptanz von Vorsorgeuntersuchungen betrug 50% in der Interventionsgruppe und 49% in der Kontrollgruppe (absolute Differenz: 1%, 95% CI: 7–10%).

**Diskussion:** In einer Population, für die kein erhöhtes KRK-Risiko bekannt war, verbesserte sich durch Broschüren mit Informationen zum individuellen KRK-Risiko und Empfehlungen zur Vorsorgeuntersuchung die Nutzung risikogerechter Vorsorgeuntersuchungen ohne negative Auswirkungen auf die Gesamtakzeptanz von Vorsorgeuntersuchungen. Dieser Ansatz könnte dabei helfen, die Methoden der Vorsorgeuntersuchungen

sowie deren Risiken und Nutzen besser mit dem Krebsrisiko und der Ressourcenverteilung abzustimmen.

E. Plys, Unisanté, University Center for Primary Care and Public Health, University of Lausanne, Lausanne, Switzerland, e-mail: ekaterina.plys@unisantech

DOI: 10.14309/ajg.0000000000003311 ■

Gut. 2025;74(12):1995-2003

Results of endoscopic intermuscular dissection for deep submucosal invasive rectal cancer: A 3-year follow-up study

van der Schee L, Albers SC, Didden P, Lacle MM, Farina Sarasqueta A, Richir MC, Intven MPW, Tuijnman JB, Hompes R, Dekker E, Vleggaar FP, Bastiaansen BAJ, Moons LMG

### Ergebnisse der endoskopischen intermuskulären Dissektion beim tiefen submukosainvasiven Rektumkarzinom: eine Follow-up-Studie über 3 Jahre

**Hintergrund:** Die endoskopische intermuskuläre Dissektion (EID) ist ein vielversprechendes neues Verfahren zur Behandlung des tiefen submukosainvasiven Karzinoms (deep submucosal invasive cancer, D-SMIC) des Rektums. Allerdings fehlen derzeit noch Daten zu Langzeitergebnissen.

**Zielsetzung:** In dieser multizentrischen Studie wurden die onkologischen Ergebnisse der EID nach 3 Jahren beurteilt, wobei der Schwerpunkt speziell auf Patient\*innen mit D-SMIC des Rektums lag, die nach dem Eingriff aktiv überwacht wurden.

**Studiendesign:** Es wurden Daten aus konsekutiven, prospektiv erfassten EID-Verfahren bei durch optische Diagnose festgestelltem Verdacht auf D-SMIC des Rektums analysiert, die zwischen 2019 und 2023 an 2 akademischen Zentren durchgeführt wurden. D-SMIC war definiert als Submukosainvasion mit einer Tiefe von sm2–sm3. Zu den histologischen Risikofaktoren zählten schlecht differenzierte Tumoren (G3), lymphovaskuläre Invasion, hochgradiges Tumor Budding und positive oder unbestimmte Resektionsränder (R1/Rx). Die Studienergebnisse umfassten die 3-Jahres-Raten für lokoregionäre Rezidive (intramural und nodal), Fernrezidive (metastasierte Erkrankung), Rezidive ohne kurative Behandlungsoption, krebspezifische Mortalität und Sekundäreingriffe am Rektum. Die kumulative Inzidenz wurde nach der Aalen-Johansen-Methode geschätzt.

**Ergebnisse:** Bei den 188 eingeschlossenen Patient\*innen wurde mit EID eine En-bloc-Resektionsrate von 94,1% bzw. eine R0-Resektionsrate von 82,5% erreicht. Von den 177 durchgeführten Verfahren wurde bei 16% eine nicht-invasive Histologie (niedriggradige Dysplasie / hochgradige Dysplasie: 20/177 = 11%) oder ein Karzinom mit oberflächlicher Submukosainvasion (sm1: 9/177 = 5%) nachgewiesen, während sich bei 31% (54/177) eine tiefere (≥ pT2) Invasion zeigte. Die verbleibenden 94 D-SMIC-Fälle (53%) stellten die Hauptzielgruppe dar. Davon wurde das Risiko bei 37% (n = 35) als niedrig (keine histologischen Risikofaktoren), bei 34% (n = 32) als intermediär (1 Risikofaktor) und bei 29% (n = 27) als hoch (≥ 2 Risikofaktoren) eingestuft. Bei allen Patient\*innen mit niedrigem Risiko, bei 72% der Patient\*innen

mit intermediärem Risiko und bei 22% der Hochrisiko-Gruppe wurde eine aktive Überwachung eingeleitet. Bei den übrigen Patient\*innen erfolgte eine Nachresektion oder eine adjuvante Radiochemotherapie. Nach 3 Jahren wurde bei den Patient\*innen unter aktiver Überwachung bei 7% (1/35; 95% CI: 1-28%) mit niedrigem Risiko und bei 13% (2/15; 95% CI: 2-35%) mit intermediärem Risiko ein lokoregionäres Rezidiv nachgewiesen. Die Salvage-Therapie war bei allen Patient\*innen erfolgreich. Bei 2 der 6 Hochrisikopatient\*innen unter Überwachung trat ein lokoregionäres Rezidiv auf. In den D-SMIC-Gruppen kam es zu keinen Fernrezidiven oder krebspezifischen Todesfällen. Schließlich wurden noch bei 5,3%, 25,0% bzw. 59,6% der Patient\*innen mit niedrigem, mittlerem bzw. hohem Risiko Sekundäreingriffe am Rektum durchgeführt.

**Schlussfolgerung:** Trotz der mit einem präzisen präoperativen Staging verbundenen Herausforderungen kann die endoskopische intermuskuläre Dissektion mit anschließender aktiver Überwachung bei Patient\*innen mit niedrigem und intermediärem Risiko für ein tiefes submukosainvasives Rektumkarzinom eine praktikable Alternative zur radikalen Operation darstellen. Hierdurch kann in den meisten Fällen eine Operation am Rektum vermieden und gleichzeitig die onkologische Sicherheit gewährleistet werden.

L.M.G. Moons, Gastroenterology & Hepatology, University Medical Center Utrecht, Utrecht, The Netherlands, e-mail: l.m.g.moons@umcutrecht.nl

DOI: 10.1136/gutjnl-2024-334612 ■

## Gut. 2025;74(11):1804-1813

Cold snare endoscopic resection for large colon polyps: A randomised trial

Pohl H, Rex DK, Barber J, Moyer MT, Elmunzer BJ, Rastogi A, Gordon SR, Zolotarevsky E, Levenick JM, Aslanian HR, Elatrache M, von Renteln D, Wallace MB, Brahmhatt B, Keswani RN, Kumta NA, Pleskow DK, Smith ZL, Abu Ghanimeh MK, Simmer S, Sanaei O, Mackenzie TA, Piraka C

## Endoskopische Resektion großer Kolonpolypen mit Kaltschlinge: eine randomisierte Studie

**Hintergrund:** Komplikationen bei der endoskopischen Mukosaresektion (EMR) zur Entfernung großer kolorektaler Polypen geben nach wie vor Anlass zur Sorge.

**Zielsetzung:** Ziel dieser Studie war ein Vergleich zwischen EMR mit Kaltschlinge (ohne Elektrokauterisation) und EMR mit Heißschlinge (mit Elektrokauterisation) bei großen kolorektalen Polypen im Hinblick auf Sicherheit und Wirksamkeit.

**Studiendesign:** In dieser multizentrischen, randomisierten Studie wurden Patient\*innen mit einem großen ( $\geq 20$  mm) nicht-gestielten kolorektalen Polypen nach einem 2x2-Design entweder einer EMR mit Kaltschlinge oder einer EMR mit Heißschlinge (primäre Intervention) sowie der submukosalen Injektion einer viskosen oder nicht-viskosen Lösung (sekundäre Intervention) zugewiesen. Primärer Endpunkt war die Rate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUEs). Der sekundäre Endpunkt war ein Rezidiv des Polypen. In dieser Studie

wird über die Ergebnisse der primären Intervention berichtet.

**Ergebnisse:** 660 Patient\*innen wurden randomisiert und analysiert. Bei 2,1% der Patient\*innen in der EMR-Gruppe mit Kaltschlinge und bei 4,3% in der EMR-Gruppe mit Heißschlinge kam es zu einem SUE ( $p = 0,10$ ) (Per-Protokoll-Analyse: 1,4% vs. 5,0%;  $p = 0,017$ ), wobei nach EMR mit Kaltschlinge weniger Perforationen auftraten (0%) als nach EMR mit Heißschlinge (1,6%;  $p = 0,028$ ). Hinsichtlich der Blutungen nach dem Eingriff gab es keine Unterschiede (1,5% vs. 2,2%;  $p = 0,57$ ). Die Wirkung der Resektion mit Kaltschlinge war unabhängig von der Art der submukosalen Injektionslösung, der Polypengröße und der antithrombotischen Medikation. In der Gruppe mit Kaltschlingen-EMR kam es bei 27,6% zu einem Rezidiv, in der Gruppe mit Heißschlingen-EMR bei 13,6% ( $p < 0,001$ ). Die Rezidivrate unterschied sich nicht signifikant bei einer Polypengröße von 20-29 mm (18,6% vs. 13,4%;  $p = 0,24$ ) sowie bei sessilen serratierten Polypen (14,1% vs. 8,5%;  $p = 0,33$ ).

**Schlussfolgerung:** Der universelle Einsatz der EMR mit Kaltschlinge führte nicht zu einer signifikanten Senkung der SUEs (es sei denn, die EMR mit Kaltschlinge konnte vollständig durchgeführt werden), während sich die Rezidivrate im Vergleich zur EMR mit Heißschlinge verdoppelte.

H. Pohl, Dartmouth-Hitchcock Medical Center, Lebanon, NH, USA, e-mail: heiko.pohl@dartmouth.edu

DOI: 10.1136/gutjnl-2025-335075 ■

## Lancet Gastroenterol Hepatol. 2025;10(10):896-903

Endoscopist deskillling risk after exposure to artificial intelligence in colonoscopy: A multicentre, observational study

Budzyń K, Romańczyk M, Kitala D, Kołodziej P, Bugajski M, Adami HO, Blom J, Buszkiewicz M, Halvorsen N, Hassan C, Romańczyk T, Holme Ø, Jarus K, Fielding S, Kunar M, Pellise M, Pilonis N, Kamiński MF, Kalager M, Bretthauer M, Mori Y

## Risiko für Kompetenzverlust von Endoskopiker\*innen nach Exposition gegenüber künstlicher Intelligenz bei der Koloskopie: eine multizentrische Beobachtungsstudie

**Hintergrund:** Es ist nicht bekannt, ob die kontinuierliche Exposition gegenüber künstlicher Intelligenz (KI) das Verhalten von Endoskopiker\*innen bei der Durchführung von Koloskopien verändert. Beurteilt wurde, wie Endoskopiker\*innen, die sonst regelmäßig KI einsetzten, Koloskopien ohne den Einsatz von KI durchführten.

**Methoden:** Es wurde eine retrospektive Beobachtungsstudie an 4 Endoskopiezentren in Polen durchgeführt, die an der ACCEPT-Studie (Artificial Intelligence in Colonoscopy for Cancer Prevention) teilnahmen. Diese Zentren führten Ende 2021 KI-Tools zur Polypendetektion ein. Danach wurden Koloskopien nach dem Zufallsprinzip je nach Untersuchungsdatum einer Durchführung mit oder ohne KI-Unterstützung zugewiesen. Bewertet wurde die Qualität der Koloskopie, indem 2 verschiedene Phasen miteinander verglichen wurden: 3 Monate vor und 3 Monate nach der Einführung der KI. In der Studie wurden sämtliche diagnostischen Koloskopien

berücksichtigt. Ausgenommen waren Verfahren mit intensivem Einsatz von Antikoagulanzen, bei Schwangeren oder bei Patient\*innen mit einer Vorgeschichte von kolorektalen Resektionen oder chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Primärer Endpunkt war die Veränderung der Adenom-Detektionsrate (ADR) bei einer standardmäßigen, nicht KI-gestützten Koloskopie vor und nach KI-Exposition. Es wurde eine multivariate logistische Regression durchgeführt, um unabhängige Faktoren zu identifizieren, die die ADR beeinflussen.

**Erkenntnisse:** Zwischen dem 8. September 2021 und dem 9. März 2022 unterzogen sich 1443 Patient\*innen einer nicht KI-gestützten Koloskopie vor (n = 795) bzw. nach (n = 648) der Einführung der KI (medianes Alter: 61 Jahre [IQR: 45–70], 847 weiblich [58,7%], 596 männlich [41,3%]). Die ADR bei der Standard-Koloskopie sank signifikant von 28,4% (226/795) vor KI-Exposition auf 22,4% (145/648) nach KI-Exposition. Dies entspricht einer absoluten Differenz von -6,0% (95% CI: -10,5 bis -1,6; p = 0,0089). In der multivariaten logistischen Regressionsanalyse erwiesen sich die Exposition gegenüber KI (Odds-Ratio = 0,69 [95% CI: 0,53–0,89]) sowie das Geschlecht (männlich vs. weiblich; 1,78 [1,38–2,30]) und Alter der Patient\*innen ( $\geq 60$  vs.  $< 60$  Jahre; 3,60 [2,74–4,72]) als die unabhängigen Faktoren, die signifikant mit der ADR assoziiert waren.

**Interpretation:** Eine kontinuierliche Exposition gegenüber künstlicher Intelligenz kann die Adenom-Detektionsrate bei der standardmäßigen, nicht KI-gestützten Koloskopie möglicherweise verringern und lässt daher auf einen negativen Einfluss auf das Verhalten der Endoskopiker\*innen schließen.

M. Romańczyk, Endoterapia, H-T Centrum Medyczne, Tychy, Poland, e-mail: marcin.romancyk@htcentrum.pl

DOI: 10.1016/s2468-1253(25)00133-5 ■

Endoscopy. 2025;57(11):1243-1250

The effect of prophylactic clipping on delayed bleeding after proximal colonic endoscopic mucosal resection: A multicenter, randomized controlled trial (CLIPPER)

Kemper G, Turan AS, Schreuder RM, Schrauwen RWM, Hadithi M, Didden P, Bastiaansen BAJ, van der Spek BW, Teerhaar sive Droste JS, Schwartz MP, Hazen WL, Straathof JWA, Boonstra JJ, Alkhalaf A, Voogd FJ, Allajar D, de Graaf W, Koehestanie P, Roomer R, de Ridder RJJ, Moons LMG, Siersema PD, van Geenen EJM; Dutch EMR Study Group

**Die Wirkung eines prophylaktischen Clippings bei verzögerten Blutungen nach endoskopischer Mukosaresektion im proximalen Kolon: eine multizentrische, randomisierte kontrollierte Studie (CLIPPER)**

**Hintergrund:** Verzögerte Blutungen sind die häufigste Komplikation nach einer endoskopischen Mukosaresektion (EMR) großer kolorektaler Polypen. Randomisierte kontrollierte Studien in Zentren mit hohem Fallaufkommen legen nahe, dass das prophylaktische Clipping des Resektionsdefekts verzögerte Blutungen bei Patient\*innen, die dafür ein hohes Risiko haben, reduziert. In dieser Studie sollte die Rolle des prophylaktischen Clippings

bei der Reduzierung verzögerter Blutungen in der täglichen klinischen Praxis bei Patient\*innen beurteilt werden, bei denen eine EMR wegen großer, proximaler, nicht-gestielter Polypen durchgeführt wird.

**Methoden:** Zu diesem Zweck wurde eine randomisierte kontrollierte Studie in 19 niederländischen Krankenhäusern bei Patient\*innen durchgeführt, die für eine EMR zur Entfernung von sich lateral ausbreitenden oder sessilen Polypen  $\geq 20$  mm im proximalen Kolon überwiesen wurden. Die Patient\*innen wurden nach dem Zufallsprinzip (1:1) in Gruppen mit oder ohne prophylaktisches Clipping eingeteilt. Primärer Endpunkt war eine verzögerte Blutung, und die Auswertungen wurden gemäß der Intention-to-Treat-Analyse durchgeführt.

**Ergebnisse:** Zwischen Mai 2018 und Dezember 2021 wurden 356 Patient\*innen mit einer medianen Polypengröße von 30 mm (Interquartilenabstand: 25–40) im proximalen Kolon randomisiert (177 in die Gruppe mit prophylaktischem Clipping und 179 in die Kontrollgruppe). Zu verzögerten Blutungen kam es bei 16 Patient\*innen (9,0%), die ein prophylaktisches Clipping erhielten, und bei 11 Patient\*innen in der Kontrollgruppe (6,1%; p = 0,30). Es wurden keine Todesfälle gemeldet.

**Schlussfolgerungen:** Prophylaktisches Clipping verringerte in der täglichen klinischen Praxis keine verzögerten Blutungen bei Patient\*innen, die sich einer endoskopischen Mukosaresektion wegen großer, sich lateral ausbreitender oder sessiler Polypen im proximalen Kolon unterzogen.

G. Kemper, Department of Gastroenterology and Hepatology, Radboud University Medical Center, Nijmegen, The Netherlands, e-mail: gijs.kemper@radboudumc.nl

DOI: 10.1055/a-2637-3180 ■

## Gastrointestinale Infektionen, Divertikelkrankheit, sonstige Entzündung

Gut. 2025;74(12):2004-2011

Lifestyle factors, genetic susceptibility and risk of incident diverticulitis: An integrated analysis of 4 prospective cohort studies and electronic health records-linked biobank

Ma W, Ha J, Neylan CJ, Munro H, Skerrett D, Downie JM, Sevilla-Gonzalez M, Steinwandel M, Mumma M, Zheng W, Maguire LH, Giovannucci EL, Strate LL, Chan AT

**Lebensstilfaktoren, genetische Suszeptibilität und Risiko für das Auftreten von Divertikulitis: eine integrierte Analyse von 4 prospektiven Kohortenstudien und einer mit elektronischen Gesundheitsakten verknüpften Biobank**

**Hintergrund:** Sowohl Lebensstilfaktoren als auch genetische Veranlagung tragen zur Entstehung von Divertikulitis bei.

**Zielsetzung:** Untersuchung, ob eine Änderung des Lebensstils das genetisch bedingte Risiko für Divertikulitis reduzieren kann.

**Studiendesign:** Basierend auf den Faktoren Rauchen, Body Mass Index (BMI), körperliche Aktivität, Ballaststoffe und rotes Fleisch bei 179.564 Teilnehmer\*innen in 3 prospektiven Kohorten der Nurses' Health Study (NHS), der NHSII und der Health Professionals Follow-Up Study wurde ein Gesamtscore für gesunden Lebensstil in Hinblick auf Divertikulitis abgeleitet. Die Korrelation zwischen dem Score für gesunden Lebensstil und dem Auftreten von Divertikulitis wurde bei 30.750 Teilnehmer\*innen in der Southern Community Cohort Study (SCCS) bestätigt. Mithilfe eines polygenen Risikoscores wurde das genetische Risiko bei 36.077 Personen untersucht, für die Genotyp-Daten vorlagen. Darüber hinaus wurden die Erkenntnisse in der Mass General Brigham Biobank (MGBB) validiert.

**Ergebnisse:** Ein Score für gesunden Lebensstil war mit einem verringerten Risiko für Divertikulitis verbunden. Die multivariat adjustierte Hazard-Ratio (HR) für einen Score von 5 im Vergleich zu einem Score von 0 betrug 0,50 (95% Konfidenzintervall [CI]: 0,44–0,57;  $p_{\text{Trend}} < 0,0001$ ). Diese Korrelation war in der SCCS in nicht-hispanischen schwarzen und weißen Populationen konsistent. Jeder Anstieg des Scores für gesunden Lebensstil um eine Einheit war mit einem in allen genetischen Risikokategorien ähnlich reduzierten Divertikulitis-Risiko verbunden: Die HR betrug 0,89 (95% CI: 0,83–0,95) für geringes, 0,86 (0,81–0,92) für mittleres und 0,87 (0,83–0,91) für hohes genetisches Risiko. In der MGBB-Kohorte war ein höherer BMI in verschiedenen genetischen Risikokategorien mit einem erhöhten Divertikulitis-Risiko verbunden.

**Schlussfolgerung: Die Einhaltung eines gesunden Lebensstils war mit einem reduzierten Risiko für die Entstehung von Divertikulitis verbunden – unabhängig von populationsspezifischen Unterschieden und genetischer Suszeptibilität.**

A.T. Chan, Clinical and Translational Epidemiology Unit, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA, e-mail: achan@mgh.harvard.edu

DOI: 10.1136/gutjnl-2025-335364 ■

N Engl J Med. 2025;393(13):1257-1268

Intravenous rehydration for severe acute malnutrition with gastroenteritis

Maitland K, Ouattara SM, Sainna H, Chara A, Ogundipe OF, Sunyoto T, Hamaluba M, Olupot-Olupot P, Alaroker F, Connon R, Saidou Maguina A, Okiror W, Amorut D, Mwajombo E, Oguda E, Mogaka C, Langendorf C, Dewez JE, Ciglonecki I, Gibb DM, Coldiron ME, Petrucci R, George EC; GASTROSAM Trial Group

**Intravenöse Rehydratation wegen schwerer akuter Mangelernährung und Gastroenteritis**

**Hintergrund:** In internationalen Empfehlungen wird von der Anwendung einer intravenösen Rehydrations-therapie bei Kindern mit schwerer akuter Mangelernährung aufgrund von Bedenken hinsichtlich einer

Volumenüberladung abgeraten. Evidenz, die diese Bedenken stützen, fehlt allerdings. Angesichts der hohen Mortalität, die mit den aktuellen Empfehlungen verbunden ist, könnte die Einführung intravenöser Rehydrationsstrategien die Therapieergebnisse möglicherweise verbessern.

**Methoden:** Durchgeführt wurde eine faktorielle, offene Überlegenheitsstudie in 4 afrikanischen Ländern. Kinder im Alter von 6 Monaten bis 12 Jahren mit schwerer akuter Mangelernährung, Gastroenteritis und Dehydratation wurden im Verhältnis 2:1:1 randomisiert 1 von 3 Rehydrationsstrategien zugewiesen: einer oralen Rehydratation plus intravenösen Bolusgaben bei Schock; einer schnellen intravenösen Strategie, bei der Ringer-Laktat-Lösung (100 ml pro Kilogramm Körpergewicht) über einen Zeitraum von 3–6 Stunden – mit Bolusgaben bei Schock – verabreicht wurde; oder einer langsamen intravenösen Strategie, bei der dieselbe Lösung über einen Zeitraum von 8 Stunden ohne Bolusgaben verabreicht wurde. Der primäre Endpunkt war Tod nach 96 Stunden.

**Ergebnisse:** Insgesamt wurden 272 Kinder randomisiert; 138 wurden der oralen Strategie zugewiesen, 67 der schnellen intravenösen Strategie und 67 der langsamen intravenösen Strategie. Teilnehmer\*innen wurden 28 Tage lang nachbeobachtet. Eine nasogastrale Sonde wurde zur oralen Rehydratation bei 126 von 135 Teilnehmer\*innen (93%) in der Gruppe unter oraler Strategie und bei 82 von 126 (65%) in den Gruppen unter intravenöser Strategie verwendet. Intravenöse Bolusgaben wurden bei Aufnahme an 12 Teilnehmer\*innen (9%) in der Gruppe unter der oralen Strategie, 7 (10%) in der Gruppe unter der schnellen intravenösen Strategie und 0 in der Gruppe unter der langsamen intravenösen Strategie verabreicht. Nach 96 Stunden waren 11 Teilnehmer\*innen (8%) in der Gruppe unter oraler Strategie und 9 (7%) in den Gruppen unter intravenöser Strategie (5 unter der schnellen Strategie und 4 unter der langsamen) verstorben (Risikoverhältnis = 1,02; 95% Konfidenzintervall [CI]: 0,41–2,52;  $p = 0,69$ ). Nach 28 Tagen waren 17 Teilnehmer\*innen (12%) in der Gruppe unter oraler Strategie und 14 (10%) in den Gruppen unter intravenöser Strategie verstorben (Hazard-Ratio = 0,85; 95% CI: 0,41–1,78). Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei 32 Teilnehmer\*innen (23%) in der Gruppe mit oraler Strategie, 14 (21%) in der Gruppe mit schneller intravenöser Strategie und 10 (15%) in der Gruppe mit langsamer intravenöser Strategie auf. Hinweise auf Lungenödem, Herzinsuffizienz oder Volumenüberladung wurden nicht gesehen.

**Schlussfolgerungen: Bei Kindern mit schwerer akuter Mangelernährung und Gastroenteritis wurde kein Hinweis auf einen Unterschied zwischen oralen und intravenösen Rehydrationsstrategien in Bezug auf die Mortalität nach 96 Stunden festgestellt.**

K. Maitland, Institute of Global Health and Innovation, Department of Surgery and Cancer, Division of Medicine, Imperial College London, London, UK, e-mail: k.maitland@imperial.ac.uk

DOI: 10.1056/nejmoa2505752 ■

Der Transfer von lyophilisiertem Sterilfiltrat von Darmmikrobiota hat laut dieser Studie zur Behandlung einer rezidivierenden *Clostridioides-difficile*-Infektion keine vergleichbare Wirksamkeit wie ein fäkaler Mikrobiotatransfer mit lebenden Bakterien. ■

**Lancet Gastroenterol Hepatol. 2025;10(11):986-997**

Effects of lyophilised faecal filtrate compared with lyophilised donor stool on *Clostridioides difficile* recurrence: A multicentre, randomised, double-blinded, non-inferiority trial

Kao D, Wong K, Lee C, Steiner T, Franz R, McDougall C, Silva M, Schmidt TSB, Walter J, Loebenberg R, Monaghan TM, Giebelhaus RT, Harynyuk JJ, Xu H, Yaskina M, MacDonald KV, Marshall DA, Louie T

### Wirkungen von lyophilisiertem Fäkalfiltrat im Vergleich zu lyophilisiertem Stuhl von Spender\*innen auf *Clostridioides-difficile*-Rezidive: eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde Nichtunterlegenheitsstudie

**Hintergrund:** Fäkaler Mikrobiotatransfer (FMT) kann eine rezidivierende *Clostridioides-difficile*-Infektion (CDI) hochwirksam verhindern. Allerdings ist nicht bekannt, ob lebende Mikroorganismen notwendig sind, um die Wirksamkeit eines FMT zu vermitteln. Mit dieser Studie soll festgestellt werden, ob lyophilisiertes steriles Fäkalfiltrat (LSFF), in dem keine lebenden Bakterien vorhanden sind, hinsichtlich der Wirksamkeit lyophilisiertem Spenderstuhl (LFMT) nicht unterlegen ist.

**Methoden:** Diese multizentrische, randomisierte, doppelblinde Nichtunterlegenheitsstudie wurde in 4 akademischen Prüfzentren in Kanada durchgeführt. Geeignet waren erwachsene Patient\*innen ab 18 Jahren mit rezidivierender *C.-difficile*-Infektion (mindestens 2 Rezidive). Geeignete Patient\*innen wurden randomisiert (1:1, unter Verwendung einer vordefinierten computer-generierten Randomisierungsliste mit permutierten Blöcken von 2 und 4 und nach Alter > 65 Jahre oder < 65 Jahre stratifiziert) der Behandlung mit oralem LSFF oder LFMT zugewiesen. Jede Behandlungsdosis bestand aus 15 äußerlich identischen Kapseln. Sowohl Teilnehmende als auch Prüfvärztinnen und -ärzte waren hinsichtlich der Behandlungszuweisung verblindet. Der primäre Endpunkt war der Anteil an Teilnehmenden ohne CDI-Rezidiv (2 aufeinanderfolgende Tage, an denen nicht mehr als 3 Stuhlgänge von Typ 6 oder 7 auf der Bristol-Skala innerhalb von 24 Stunden auftraten) nach 8 Wochen. Die Analyse wurde in der Per-Protokoll-Population durchgeführt, aus der Teilnehmende mit unbekanntem Status des Behandlungsausgangs nach 8 Wochen infolge von Tod oder Loss to Follow-up ausgeschlossen wurden. Nichtunterlegenheit wurde festgestellt, wenn die Untergrenze des einseitigen 95% Konfidenzintervalls (CI) für die Differenz der Teilnehmenden ohne rezidivierende CDI zwischen der LSFF- und der LFMT-Gruppe oberhalb der Nichtunterlegenheitsgrenze von -10% lag.

**Erkenntnisse:** Zwischen dem 27. März 2019 und dem 6. November 2023 wurden 409 Patient\*innen auf ihre Eignung hin beurteilt. 271 Patient\*innen wurden ausgeschlossen. Die übrigen 138 wurden eingeschlossen

und randomisiert der Behandlung mit LSFF (n = 72) oder LFMT (n = 66) zugewiesen. Das Durchschnittsalter der Teilnehmenden lag bei 61,2 Jahren (Standardabweichung 18,6); 91 der 138 Patient\*innen (66%) waren weiblich und 47 (34%) waren männlich. 127 Teilnehmende (92%) waren weiß. 130 der 138 Teilnehmenden (94%) schlossen die Studie ab. Bei der geplanten Interimsanalyse wiesen 47 der 72 Teilnehmenden (65%) in der LSFF-Gruppe und 57 der 65 Teilnehmenden (88%) in der LFMT-Gruppe nach 8 Wochen kein *C.-difficile*-Rezidiv auf (Differenz: -23%, einseitiges 95% CI: -33,8% bis unendlich; p = 0,96). Angesichts der vordefinierten Nichtunterlegenheitsgrenze von -10% konnte die Nichtunterlegenheit von LSFF gegenüber LFMT nicht festgestellt werden, und die Studie wurde auf Empfehlung des Gremiums zur Überwachung der Datensicherheit vorzeitig beendet. Zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen zählten 1 Todesfall (LFMT-Gruppe) und 5 Hospitalisierungen (4 waren nicht und 1 möglicherweise mit den Interventionen assoziiert [LSFF-Gruppe]). Ein Ereignis trat vor der Behandlung auf und alle anderen 2–20 Wochen nach der Studienintervention. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren abdominale Beschwerden (48/72 Patient\*innen [67%] in der LSFF-Gruppe bzw. 36/66 Patient\*innen [55%] in der LFMT-Gruppe) und Übelkeit (13 [18%] in der LSFF-Gruppe bzw. 21 [32%] in der LFMT-Gruppe).

**Interpretation:** Bei Erwachsenen mit rezidivierender *Clostridioides-difficile*-Infektion (CDI) wurde keine Nichtunterlegenheit von LSFF gegenüber LFMT bei der Verhinderung einer rezidivierenden CDI über 8 Wochen festgestellt. Dies untermauert die entscheidende Rolle von lebenden Mikroorganismen bei der Vermittlung der klinischen Wirksamkeit.

D. Kao, Zeidler Ledcor Center, University of Alberta, Edmonton, AB, Canada, e-mail: dkao@ualberta.ca

DOI: 10.1016/s2468-1253(25)00190-6 ■

## Mikroskopische Kolitis

**Clin Gastroenterol Hepatol. 2025;23(12):2272-2280.e1**

Cholecystectomy is a risk factor for microscopic colitis: A nationwide population-based matched case control study

Bergman D, Ebrahimi F, Sun J, Maret-Ouda J, Lindkvist B, Peery A, Ludvigsson JF

### Cholezystektomie ist ein Risikofaktor für mikroskopische Kolitis: eine landesweite, populationsbasierte, gematchte Fallkontrollstudie

**Hintergrund und Ziele:** In Studien wurden Gallensäuremalabsorption und mikroskopische Kolitis in Verbindung gebracht. Einige Patient\*innen mit mikroskopischer Kolitis sprechen auf die Behandlung mit Gallensäurebindern an. Die Literatur zu Cholezystektomie als Risikofaktor für mikroskopische Kolitis lässt allerdings keine eindeutigen Schlüsse zu. Um genauere Einblicke zu erhalten, wurde deshalb der Zusammenhang zwischen

Cholezystektomie und mikroskopischer Kolitis auf landesweiter Ebene untersucht.

**Methoden:** In Schweden wurde eine landesweite, populationsbasierte, gematchte Fallkontrollstudie mit 13.554 Patient\*innen durchgeführt, bei denen zwischen 1981 und 2017 eine mikroskopische Kolitis diagnostiziert wurde. Diese Patient\*innen wurden mit 64.886 Kontrollen gematcht. Daten zur mikroskopischen Kolitis stammten aus schwedischen Pathologieregistern. Kontrollen wurden zufällig aus der Allgemeinbevölkerung ausgewählt und nach Geburtsjahr, Geschlecht, Wohnsitzbezirk und Kalenderjahr gematcht. Außerdem wurden Vollgeschwister von Patient\*innen mit mikroskopischer Kolitis identifiziert, bei denen selbst keine mikroskopische Kolitis vorlag. Informationen zur Cholezystektomie stammten aus dem nationalen schwedischen Patientenregister. Angepasste Odds-Ratios (aORs) wurden unter Anwendung der multivariaten konditionalen logistischen Regression berechnet.

**Ergebnisse:** Das mediane Alter bei Diagnosestellung betrug 63,5 Jahre (Interquartilenabstand [IQR]: 51,0–73,4 Jahre), und 72,3% der Patient\*innen mit mikroskopischer Kolitis waren Frauen. Bei 342 Patient\*innen mit mikroskopischer Kolitis (2,5%) war vor der Diagnosestellung eine Cholezystektomie durchgeführt worden, im Vergleich zu 687 (1,1%) in der Kontrollgruppe. Dies ergab eine aOR von 2,36 (95% Konfidenzintervall [CI]: 2,07–2,69) für eine frühere Cholezystektomie bei Patient\*innen mit mikroskopischer Kolitis. Die entsprechende aOR für kollagene Kolitis und lymphozytäre Kolitis betrug 1,87 (95% CI: 1,48–2,36) bzw. 2,65 (95% CI: 2,26–3,12). Beim Vergleich von Geschwistern zeigte sich eine aOR von 1,49 (95% CI: 1,21–1,85).

**Schlussfolgerungen:** Cholezystektomie ist mit einem erhöhten Risiko für eine spätere mikroskopische Kolitis verbunden. Diese Erkenntnisse sind von Bedeutung für Chirurg\*innen und Allgemeinärztinnen und -ärzte und unterstreichen die Notwendigkeit der weiteren Untersuchung des zugrunde liegenden Zusammenhangs zwischen Gallensäure und mikroskopischer Kolitis.

D. Bergman, Department of Medical Epidemiology and Biostatistics, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden, e-mail: david.bergman.1@ki.se

DOI: 10.1016/j.cgh.2024.12.032 ■



# PANKREAS

## Pankreastumoren

J Clin Oncol. 2025;43(30):3266-3278

Benefit of chemoradiotherapy versus chemotherapy after induction therapy for conversion of unresectable into resectable pancreatic cancer: The randomized CONKO-007 trial

Fietkau R, Ghadimi M, Grützmann R, Wittel UA, Jacobasch L, Uhl W, Croner RS, Bechstein WO, Neumann UP, Waldschmidt D, Boeck S, Moosmann N, Reinacher-Schick AC, Golcher H, Adler W, Semrau S, Lubgan D, Kallies A, Hecht M, Tischoff I, Tannapfel A, Frey B, Oettle H; CONKO Study Group

### Nutzen einer Radiochemotherapie versus Chemotherapie nach Induktionstherapie zur Konversion eines inoperablen zu einem resezierbaren Pankreaskarzinom: die randomisierte CONKO-007-Studie

**Zweck:** Ermittlung des Nutzens einer Induktionschemotherapie plus Radiochemotherapie (RCT) im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie zur Behandlung inoperabler Pankreastumoren, wobei der Nutzen als vollständige Entfernung eines Tumors gemessen wird, d.h. bei der histopathologischen Untersuchung des Resektionsrandes sind keine weiteren Tumorzellen nachweisbar (RO-Resektionsrate).

**Patient\*innen und Methoden:** In die prüfärztlich initiierte, offene, multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie CONKO-007 wurden 525 Patient\*innen mit inoperablen Tumoren eingeschlossen. Davon erhielten 495 Patient\*innen eine Induktionschemotherapie (402 mit Fluorouracil, Irinotecan und Oxaliplatin [FOLFIRINOX] und 93 mit Gemcitabin). Patient\*innen ohne Progression nach 3-monatiger Induktionschemotherapie (n = 336) wurden randomisiert einer Fortsetzung derselben Chemotherapie (n = 167) oder einer RCT (n = 169; 50,4 Gy simultan mit Gemcitabin) zugewiesen. Die Resektabilität wurde von einem Chirurgengremium zentral beurteilt. Wenn möglich, wurde eine Operation empfohlen. Wegen der langsamen Rekrutierung wurde der primäre Endpunkte nach einer Interimsanalyse vom Gesamtüberleben (overall survival, OS) zur Gesamt-RO-Resektionsrate geändert. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 76 Monate. Wichtige geplante sekundäre Endpunkte waren die RO-Resektionsrate in der chirurgisch behandelten Population und das OS.

**Ergebnisse:** Der primäre Endpunkt (Gesamt-RO-Resektionsrate) unterschied sich nicht signifikant zwischen den Behandlungsarmen und betrug 25% (43/169) im RCT-Arm versus 18% im Chemotherapie-Arm (30/167;

p = 0,113). Die Analyse der sekundären Endpunkte zeigte, dass eine Operation gleich häufig durchgeführt wurde (p = 0,91); die RO-Resektionsrate war bei Patient\*innen, bei denen eine Operation durchgeführt wurde, nach einer RCT höher als bei Patient\*innen unter alleiniger Chemotherapie: 69,4% (43/62) im Vergleich zu 50,0% (30/60; p = 0,04). Bei anderen Resektionsparametern (Verhältnis von RO/R1/R2/keine Resektion) zeigte die RCT ebenfalls Vorteile (p = 0,02). In Bezug auf das OS wurde kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen gesehen (Hazard-Ratio [HR] = 0,937; 95% Konfidenzintervall [CI]: 0,747-1,174; p = 0,57; randomisiert zugewiesene Intention-to-Treat-Patient\*innen). Die Operation war mit einem längeren OS assoziiert (p < 0,001; HR = 0,525 [95% CI: 0,408-0,676]).

**Schlussfolgerung:** Obwohl die Radiochemotherapie die Gesamt-RO-Resektionsrate und das Gesamtüberleben nicht verbessert, ermöglicht sie eine RO-Resektion bei chirurgisch behandelten Patient\*innen häufiger als eine alleinige Chemotherapie.

R. Fietkau, Department of Radiation Oncology, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU), Erlangen, Germany, e-mail: rainer.fietkau@uk-erlangen.de

DOI: 10.1200/jco-24-01502 ■

Lancet Oncol. 2025;26(10):1346-1356

Neoadjuvant FOLFIRINOX versus neoadjuvant gemcitabine-based chemoradiotherapy in resectable and borderline resectable pancreatic cancer (PREOPANC-2): A multicentre, open-label, phase 3 randomised trial

Janssen QP, van Dam JL, van Bekkum ML, Bonsing BA, Bos H, Bosscha KP, Bouwense SAW, Brouwer-Hol L, Bruynzeel AME, Busch OR, Coene PPLO, van Eijck CHJ, de Groot JWB, Haberkorn BCM, de Hingh IHJT, Karsten TM, Kazemier G, van der Kolk MB, Liem MSL, Loosveld OJL, Luelmo SAC, Luyer MDP, Mekenkamp LJM, Mieog JSD, Nieuwenhuijs VB, Nuyttens JJME, Patijn GA, van Santvoort HC, Stommel MWJ, Versteijne E, de Vos-Geelen J, de Wilde RF, Zonderhuis BM, van der Holt B, Homs MYV, van Tienhoven G, Besselink MG, Wilmink JW, Groot Koerkamp B; Dutch Pancreatic Cancer Group

### Neoadjuvantes FOLFIRINOX versus neoadjuvante Gemcitabin-basierte Radiochemotherapie bei resezierbarem und grenzwertig resezierbarem Pankreaskarzinom (PREOPANC-2): eine multizentrische, offene, randomisierte Phase-III-Studie

**Hintergrund:** Die PREOPANC-2-Studie sollte bewerten, ob neoadjuvantes FOLFIRINOX das Gesamtüberleben im Vergleich zu neoadjuvanter Gemcitabin-basierter Radiochemotherapie (RCT) gefolgt von adjuvanter Gemcitabin bei Patient\*innen mit resezierbarem oder grenzwertig resezierbarem duktalem Adenokarzinom des Pankreas (pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC) verbesserte.

**Methoden:** In diese prüfärztlich initiierte, offene, landesweite, randomisierte Phase-III-Studie wurden Patient\*in-

nen ab 18 Jahren mit resezierbarem oder grenzwertig resezierbarem PDAC und einem WHO-Performance-Status von 0 oder 1 in 19 niederländischen Zentren eingeschlossen. Patient\*innen in der FOLFIRINOX (FFX)-Gruppe erhielten FOLFIRINOX (Oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup> intravenös, Irinotecan 180 mg/m<sup>2</sup> intravenös, Leucovorin 400 mg/m<sup>2</sup> intravenös, gefolgt von Fluorouracil 400 mg/m<sup>2</sup> intravenös als Bolusgabe und dann in einer Dosis von 2400 mg/m<sup>2</sup> intravenös als Dauerinfusion über 46 Stunden alle 14 Tage für 8 Zyklen) gefolgt von einer Operation ohne adjuvante Therapie. Patient\*innen in der Gruppe unter RCT erhielten 3 Zyklen neoadjuvantes Gemcitabin (1000 mg/m<sup>2</sup> intravenös an Tag 1, 8 und 15 jedes 28-tägigen Zyklus sowie an Tag 1 und 8 ausschließlich in Zyklus 1 und 3) in Kombination mit hypofraktionierter Strahlentherapie (36 Gy in 15 Fraktionen) ausschließlich im 2. Zyklus, gefolgt von einer Operation und 4 Zyklen adjuvantes Gemcitabin. Die Randomisierung (1:1) wurde unter Anwendung der Minimierungsmethode und stratifiziert nach Resektabilitätsstatus (resezierbare vs. grenzwertig resezierbare Erkrankung) und Prüfzentrum durchgeführt. Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben in der modifizierten Intention-to-Treat-Population, nachdem ungeeignete Patient\*innen ausgeschlossen worden waren. Daten zur Abstammung und zur ethnischen Zugehörigkeit wurden nicht erhoben.

**Erkenntnisse:** Vom 5. Juni 2018 bis 28. Januar 2021 wurden 375 Patient\*innen randomisiert der FFX-Gruppe (n = 188) oder der RCT-Gruppe (n = 187) zugewiesen. 6 Patient\*innen (3 pro Gruppe) wurden wegen mangelnder Eignung (n = 4) oder sofortigem Widerruf der Einwilligung nach der Randomisierung (n = 2) ausgeschlossen. 208 der 369 Patient\*innen (56%) waren männlich und 161 (44%) weiblich. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 42,3 Monaten (Interquartilenabstand [IQR]: 35,7–48,7) betrug das mediane Gesamtüberleben 21,9 Monate (95% Konfidenzintervall [CI]: 17,7–27,0) in der FFX-Gruppe versus 21,3 Monate (16,8–25,5) in der RCT-Gruppe (Hazard-Ratio [HR] = 0,88; 95% CI: 0,69–1,13; p = 0,32). Die häufigsten unerwünschten Ereignisse der Grade 3 und 4 waren Neutropenie (43/175 [25%] in der FFX-Gruppe vs. 38/176 [22%] in der RCT-Gruppe), Diarrhö (41 [23%] vs. 2 [1%]) und Leukopenie (14 [8%] vs. 26 [15%]). Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei 85 Patient\*innen (49%) in der FFX-Gruppe im Vergleich zu 75 (43%) in der RCT-Gruppe auf (p = 0,26). Unerwünschte Ereignisse der Grade 3 oder höher traten bei 117 Patient\*innen (67%) in der FFX-Gruppe versus 106 Patient\*innen (60%) in der RCT-Gruppe auf (p = 0,20). Zu therapieassoziierten Todesfällen kam es bei 2 Patient\*innen (1%) in der FFX-Gruppe (Multiorganversagen und Entzündung der Darmschleimhaut) und bei 1 (1%) in der RCT-Gruppe (obere gastrointestinale Blutung).

**Interpretation:** Diese randomisierte Studie zeigte keinen Unterschied beim Gesamtüberleben zwischen neoadjuvantes FOLFIRINOX und neoadjuvantes Gemcitabin-basierter Radiochemotherapie bei Patient\*innen mit resezierbarem oder grenzwertig resezierbarem duktalem Adenokarzinom des Pankreas. Bei diesen Patient\*innen können beide neoadjuvanten Behandlungsregimes in Betracht gezogen werden.

B. Groot Koerkamp, Department of Surgery, Erasmus MC Cancer Institute, Rotterdam, The Netherlands, e-mail: b.grootkoerkamp@erasmusmc.nl

DOI: 10.1016/s1470-2045(25)00363-8 ■

## Akute und chronische Pankreatitis

Am J Gastroenterol. 2025;120(10):2405-2414

Clinical outcomes in a multicenter cohort involving 919 patients with hypertriglyceridemia-associated acute pancreatitis

Deng H, Peng K, Zhang L, Lu J, Mei W, Shi X, Peng Y, Xu K, Li H, Wang Z, Lu G, Wang G, Lu Z, Cao F, Wen L; Chinese Hypertriglyceridemia-associated Pancreatitis Study Group (CHPSG)

### Klinische Outcomes in einer multizentrischen Kohorte mit 919 Patient\*innen mit Hypertriglyceridämie-assoziiertes akuter Pankreatitis

**Einführung:** Hypertriglyceridämie-assoziierte akute Pankreatitis (HTG-AP) ist eine der häufigsten Ursachen von akuter Pankreatitis (AP) weltweit. Im Vergleich zu AP anderer Ursachen könnte es bei Patient\*innen mit HTG-AP zu einer schwereren Ausprägung der AP kommen. Allerdings haben frühere Studien aufgrund einer unzureichenden Korrektur hinsichtlich Störfaktoren zu widersprüchlichen Schlussfolgerungen geführt. Ziel dieser Studie war es deshalb, die Wahrscheinlichkeit und die Risikofaktoren für eine schwere AP bei HTG-AP zu untersuchen.

**Methoden:** Von Januar 2013 bis Dezember 2023 wurden Daten von Patient\*innen mit gesicherter AP-Diagnose mithilfe eines vorgefertigten Datenerhebungsbogens ermittelt und aus 5 überregionalen Tertiärzentren in China zusammengetragen. HTG-AP war definiert als Serumtriglyceridspiegel > 500 mg/dl, wobei andere Ursachen ausgeschlossen wurden. Die Wahrscheinlichkeit und die Risikofaktoren für die Entwicklung einer schweren AP wurden mittels multivariater logistischer Regression nach Korrektur hinsichtlich potenzieller Störfaktoren bewertet. Ein Vorhersagemodell wurde erstellt und validiert.

**Ergebnisse:** Zwischen 2013 und 2023 wurden insgesamt 6996 Patient\*innen mit AP identifiziert, von denen 4378 in die abschließende Analyse eingeschlossen wurden. Im Vergleich zu AP anderer Ursachen bestand bei Patient\*innen mit HTG-AP ein höheres Risiko für eine schwere AP (Odds-Ratio = 1,897; 95% Konfidenzintervall: 1,380–2,608; p < 0,001) und Organversagen. Bei Patient\*innen mit HTG-AP zeigte sich eine größere Wahrscheinlichkeit für die Entstehung einer Ateminsuffizienz und eines Kreislaufkollapses, während die Wahrscheinlichkeit einer Niereninsuffizienz mit anderen Ursachen vergleichbar war. Bei Patient\*innen mit HTG-AP umfassten die Risikofaktoren für schwere AP das Alter, den Nüchternblutzuckerwert, die Leukozytenzahl und das Vorliegen eines Pleuraergusses. Der Triglyceridspiegel war bei Patient\*innen mit HTG-AP nicht signifikant mit dem Schweregrad der AP assoziiert. Ein Vorhersagemodell, das diese Risikofaktoren berücksichtigte, zeigte eine Fläche unter der Kurve (AUC) von 0,837 im Trainingsdatensatz und 0,883 im Testdatensatz, wobei die Kalibrierung angemessen war.

**Diskussion:** Anhand einer multizentrischen überregionalen Kohorte konnte gezeigt werden, dass bei Patient\*innen mit Hypertriglyceridämie-assoziiertes akuter Pankreatitis ein höheres Risiko für eine schwere

**akute Pankreatitis (AP) und ein Organversagen bestand. Es wurde ein Modell zur Vorhersage des Risikos für eine schwere AP entwickelt, anhand dessen Patient\*innen effektiv stratifiziert werden konnten.**

L. Wen, Center for Biomarker Discovery and Validation, National Infrastructures for Translational Medicine (PUMCH), Institute of Clinical Medicine, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Science & Peking Union Medical College, Beijing, China, e-mail: wenli7007@gmail.com

oder

F. Cao, Department of General Surgery, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing, China, e-mail: f.cao@xwhosp.org

DOI: 10.14309/ajg.0000000000003319 ■

**Gastrointest Endosc. 2025;102(6):845-851**

Frequency and predictors of delayed clearance of prophylactic pancreatic stents after ERCP

Martin J, Alikhanova A, Srikureja W, Buxbaum JL, Kim JJ

### Häufigkeit und Prädiktoren einer verzögerten Clearance prophylaktischer Pankreasstents nach einer ERCP

**Hintergrund und Ziele:** Es wird empfohlen, prophylaktische Pankreasstents (PS), die während einer endoskopisch-retrograden Cholangiopankreatikografie (ERCP) eingelegt wurden, zeitnah zu beurteilen und zu entfernen. Ziel dieser Studie war es, den Anteil der Patient\*innen zu untersuchen, bei denen es innerhalb von 4 Wochen nach einer ERCP zu einer Spontanpassage des prophylaktischen PS kam oder dieser PS entfernt wurde.

**Methoden:** Identifiziert wurden konsekutiv eingeschlossene Patient\*innen, bei denen in einem Tertiärzentrum eine ERCP mit prophylaktischer PS-Einlage (Mai 2014 bis Oktober 2022) durchgeführt wurde. Der primäre Endpunkt war die „Clearance“ (Spontanpassage oder Entfernung) des PS innerhalb  $\leq 4$  Wochen nach der ERCP, bestätigt durch radiologische Untersuchungen oder Endoskopie. Mithilfe einer multivariaten Analyse wurden Faktoren ermittelt, die mit Endoskopierenden, Patient\*innen und dem Verfahren assoziiert waren und mit dem primären Endpunkt korrelierten.

**Ergebnisse:** Von 4724 Patient\*innen, bei denen eine ERCP durchgeführt wurde, erhielten 262 (5,5%) einen prophylaktischen PS (Durchschnittsalter: 56,6  $\pm$  18,5 Jahre; 168 [64%] Frauen). Bei 177 Patient\*innen (68%; 95% Konfidenzintervall [CI]: 62–73) wurde der PS innerhalb von  $\leq 2$  Wochen nach der ERCP beurteilt. Darüber hinaus wurde eine Clearance des PS innerhalb von  $\leq 4$  Wochen bei 135 Patient\*innen (52%; 95% CI: 46–58) verzeichnet – bei 86 davon durch radiologische Untersuchungen (33%) und bei 49 durch endoskopische Entfernung (19%). In der multivariaten Analyse verringerte die Einlage eines Gallengangstents (angepasste Odds-Ratio [aOR] = 0,5; 95% CI: 0,3–0,8) die Wahrscheinlichkeit einer zeitnahen Clearance nach Adjustierung für Endoskopierende-spezifische Clearance-Raten: oberstes Quartil (aOR = 11,1; 95% CI: 4,0–30,5), 2. Quartil (aOR = 5,4; 95% CI: 2,5–11,9) und 3. Quartil (aOR = 4,1; 95% CI: 1,9–9,0) im Vergleich zum untersten Quartil.

Während des Nachbeobachtungszeitraums von 20,1  $\pm$  23,5 Monaten betrug die mediane Stentverweildauer bei 47 von 127 Patient\*innen (37%) mit einer verzögerten PS-Clearance 55 Tage (Bereich: 29–929).

**Schlussfolgerungen: Eine Clearance prophylaktischer Pankreasstents (PS) wurde nur bei der Hälfte der Patient\*innen innerhalb von 4 Wochen nach einer ERCP verzeichnet. Neben primär auf Endoskopierende zurückzuführende Faktoren war die Einlage eines Gallengangstents mit einer verzögerten Clearance prophylaktischer PS assoziiert.**

J.J. Kim, Loma Linda University Health, Loma Linda, CA, USA, e-mail: johnkim@llu.edu

DOI: 10.1016/j.gie.2025.03.638 ■

### EDITORS' CHOICE



Die Ergebnisse einer multinationalen retrospektiven Registerstudie belegen, dass eine Cholezystektomie bei biliärer Pankreatitis in der Schwangerschaft im 2. und 3. Trimester sicher durchgeführt werden kann, während eine ERCP in der gesamten Schwangerschaft mit wenig Komplikationen assoziiert ist. ■

**United European Gastroenterol J. 2025;13(9):1803-1811**

Safety and effectiveness of cholecystectomy and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in biliary pancreatitis during pregnancy: BORN study

Tarján D, Szalai EÁ, Eröss B, Hegyi PJ, Drug VL, Chooklin S, Hirth M, Sandblom G, Sandblom V, Edergren Å, Tlili A, Fendri S, Sirtl S, de la Iglesia Gracia D, Kurti F, Wu D, Gherbon A, Nawacki Ł, Constantinescu A, Shirinskaya NV, Zolotov AN, Pandanaboyana S, Ikeura T, Cúrdia Gonçalves T, Rasmussen L, Andersson B, Bouzid A, Saidani A, Ács N, Sipos Z, Farkas N, Tihanyi B, Teutsch B, Nilsson J, Mikó A, Hegyi P

### Sicherheit und Wirksamkeit der Cholezystektomie und endoskopisch-retrograden Cholangiopankreatikografie bei biliärer Pankreatitis in der Schwangerschaft: die BORN-Studie

**Hintergrund:** Biliäre akute Pankreatitis (AP) in der Schwangerschaft stellt eine Herausforderung dar, und aktuelle Leitlinien zu AP, zur Versorgung in der Schwangerschaft und zu chirurgischen Eingriffen befassen sich nicht gezielt mit deren Management. Diese Studie untersuchte die Sicherheit und Wirksamkeit der Cholezystektomie und der endoskopisch-retrograden Cholangiopankreatikografie (ERCP) bei AP in der Schwangerschaft.

**Methoden:** Diese internationale retrospektive multizentrische Kohortenstudie umfasste Fragen zu demografischen Angaben, zum klinischen Bild, zu Managementstrategien, zum Zeitpunkt der Cholezystektomie, zur Vorgehensweise, zu Komplikationen und zu Therapieergebnissen. Stetige Variablen wurden in Form von Medianen mit Interquartilenabständen und kategorische Variablen in Form von Häufigkeiten und Prozentsätzen zusammengefasst. Für Gruppenvergleiche wurde der

T-Test nach Welch, der Chi-Quadrat-Test nach Pearson oder der exakte Test nach Fisher angewendet.

**Ergebnisse:** Insgesamt wurden 101 Patientinnen aus 14 Ländern und 19 Zentren eingeschlossen. Bei Patientinnen mit einer Cholezystektomie nach einer leichten AP in der Schwangerschaft war die Rehospitalisierungsrate aufgrund einer rezidivierenden AP oder sonstiger Gallenstein-assoziiierter Komplikationen niedriger als bei Patientinnen, bei denen nach einer leichten AP in der Schwangerschaft kein chirurgischer Eingriff durchgeführt wurde (0% vs. 24%;  $n = 0/17$  vs.  $n = 12/49$ ;  $p = 0,027$ ). Eine in der Schwangerschaft durchgeführte Cholezystektomie war mit einer niedrigen Rate chirurgischer Komplikationen verbunden, die mit der Rate von Eingriffen nach der Geburt übereinstimmte (12% vs. 10%;  $n = 2/17$  vs.  $n = 3/30$ ;  $p > 0,999$ ). Zu Frühgeburten kam es bei 7,1% ( $n = 1/14$ ) der Patientinnen mit einer Cholezystektomie versus 11% ( $n = 5/45$ ) ohne. Fehlgeburten nach dem chirurgischen Eingriff wurden nur im ersten Trimester verzeichnet ( $n = 3/17$  vs.  $n = 1/49$ ). Im Hinblick auf Rehospitalisierung (5%,  $n = 1/21$  vs. 27%,  $n = 4/15$ ;  $p = 0,138$ ), Fehlgeburt (5%,  $n = 1/21$  vs. 27%,  $n = 4/15$ ;  $p = 0,138$ ) und Frühgeburt (6%,  $n = 1/17$  vs. 8%,  $n = 1/12$ ;  $p > 0,999$ ) wurde zwischen der Gruppe mit chirurgischem Eingriff und der ERCP-Gruppe kein Unterschied gesehen. Die Raten für Fehlgeburt (9,1%,  $n = 2/22$  vs. 5,4%,  $n = 4/74$ ;  $p = 0,618$ ) und Frühgeburt (5,9%,  $n = 1/17$  vs. 12%,  $n = 8/65$ ;  $p > 0,677$ ) unterschieden sich nicht signifikant zwischen Patientinnen mit und ohne ERCP in der Schwangerschaft.

**Schlussfolgerung: Bei schwangeren Patientinnen ist eine Cholezystektomie im Fall einer biliären Pankreatitis im zweiten und dritten Trimester wirksam und sicher. Eine ERCP ist in jedem Trimester sicher.**

P. Hegyi, Centre for Translational Medicine,  
Semmelweis University, Budapest, Hungary,  
e-mail: hegyi2009@gmail.com

**DOI:** 10.1002/ueg2.70121 ■



# WISSEN BEWEGT

Falk Foundation - Wissenschaftlicher Dialog  
für therapeutischen Fortschritt

## FORTBILDUNGEN 2026

17.-19. April 2026

**KOLLOQUIEN ANLÄSSLICH DES  
132. KONGRESSES DER DEUTSCHEN  
GESELLSCHAFT FÜR INNERE MEDIZIN,  
WIESBADEN**

22. April 2026

**RELEVANTES FÜR DIE PRAXIS -  
KINDERGASTROENTEROLOGIE  
MEETS ..., OFFENBACH**

09. Mai 2026

**FALK GASTRO-FORUM: STUTTGARTER  
FORUM FÜR GASTROENTEROLOGIE  
UND HEPATOLOGIE**

20. Mai 2026

**GASTRO TALK AN BOARD, ONLINE**

17. Juni 2026

**GASTRO TALK AN BOARD, ONLINE**

19.-20. Juni 2026

**XII. POTSDAMER GASTRO-  
ENTEROLOGISCHES SEMINAR**

25.-26. Juni 2026

**MILESTONES & HORIZONS IN  
HEPATOLOGY - A TRIBUTE TO  
MICHAEL MANNS, HANNOVER  
(+ ONLINE)**

22. August 2026

**GASTROENTEROLOGIE IN HANNOVER**

29. August 2026

**5. FULDAER GASTRO TAG -  
AKTUELLE STRATEGIEN IN DER  
GASTROENTEROLOGIE UND  
HEPATOLOGIE - UPDATE 2026**

28. Oktober 2026

**GASTRO TREFF LEIPZIG**

25. November 2026

**2. COESFELDER SYMPOSIUM**

27.-28. November 2026

**21. KURSUS DER KLINISCHEN  
HEPATOLOGIE, HAMBURG**

**Gemeinsam mehr wissen. Gemeinsam mehr bewegen.**

**Dr. Falk Pharma GmbH - Scientific & Educational Excellence Partner of Falk Foundation e.V.**  
Leinenweberstr. 5 | 79108 Freiburg i. Br. | Germany | [www.falkfoundation.org](http://www.falkfoundation.org)





# Advances in Hepatology – From Mechanistic Insights to Novel Therapeutic Concepts

## Standortbestimmung und Fortschritte beim Verständnis und Management von Lebererkrankungen

von Dr. Michael Bonk, eickhoff kommunikation GmbH

Lebererkrankungen sind eine zunehmende Herausforderung für die Gesundheitssysteme weltweit – nicht nur in westlichen Industrieländern! Das 242. internationale Symposium der Falk Foundation e.V. „Advances in Hepatology – From Mechanistic Insights to Novel Therapeutic Concepts“ am 24. und 25. Oktober 2025 in Berlin fokussierte auf molekulare und zelluläre Mechanismen von Leberkrankheiten, neue Zielstrukturen und Therapieansätze sowie innovative Forschungsmethoden und diagnostische Optionen. Dabei wurde auch deutlich, wie sehr Lebererkrankungen Auswirkungen auf andere Organe haben und umgekehrt und dies bei Diagnostik und Management zu berücksichtigen ist.

### Neues zur Epidemiologie, Pathophysiologie und Therapie

Prof. Vlad Ratziu, Paris (Frankreich), beleuchtete in seiner Keynote Lecture gleich zu Beginn der Veranstaltung aktuelle Fortschritte in der Hepatologie. Die metabolische Dysfunktion-assoziierte steatotische Lebererkrankung (MASLD) ist längst nicht mehr nur ein Problem westlicher Wohlstandsgesellschaften. In Nordafrika, dem Nahen Osten und Asien steigen die Fallzahlen deutlich, zunehmend auch bei jüngeren Menschen. Übergewicht, Adipositas, Bluthochdruck und Diabetes mellitus als Ursache sind bekannt, neue Daten zeigen konkret, dass Bluthochdruck das Progressionsrisiko einer MASLD erhöht [1]. Umgekehrt trägt die Lebererkrankung selbst zur Entstehung von Diabetes und Bluthochdruck bei [2]. Eine Herausforderung für die Praxis ist, dass sich nach einer datenbasierten Cluster-Analyse Gruppen von Menschen mit derselben Morphologie hinsichtlich des Risikos für die Entwicklung assoziierter Erkrankungen deutlich unterscheiden [3]. Umso drängender ist der Bedarf an effektiven Diagnose- und Therapiemethoden sowie Stratifizierungsmodellen entlang des individuellen Risikos. So sind manche MASLD-Betroffene eher kardiometabolisch gefährdet, anderen drohen in erster Linie Leberkomplikationen. Neue Wirkstoffklassen, die in der Hepatologie teils schon verfügbar, teils in der klinischen Entwicklung sind, zeigen in Studien vielversprechende Effekte auf den Leberfettgehalt, die Leberentzündung, den Stoffwechsel sowie antifibrotische Wirkungen. Nach Ansicht von Prof. Ratziu wird in Zukunft die personalisierte Therapie aufgrund der Vielfalt der Wirkmechanismen eine immer wichtigere Rolle spielen. Bei der metabolische Dysfunktion-asso-

ziierten Steatohepatitis (MASH) gehören zu den vielversprechendsten Wirkstoffen Analoga oder Mimetika des Fibroblasten-Growth-Faktors 21 (FGF21). Durch koordinierte Wirkungen auf das zentrale Nervensystem (ZNS) und die Leber vermögen sie eine MASH umzukehren [4]. Auch die langjährige Therapieforschung zur primär biliären Cholangitis (PBC) zahlt sich aus. Hier gibt es unter anderem vielversprechende Studien zu Agonisten des Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptors (PPAR) [5, 6]. Weitere Therapieoptionen sind in der Entwicklung.

Prof. Ratziu berichtete außerdem über Fortschritte in der Leberkrebstherapie und Transplantationsmedizin. So zeigte eine aktuelle Studie bei Betroffenen mit Leberzellkarzinom Vorteile hinsichtlich des Überlebens und der Sicherheit einer Immuntherapie vor einer Lebertransplantation [7]. Zu einer erst vor Kurzem durchgeführten auxiliären Xenotransplantation einer genetisch modifizierten Schweineleber bei einem Patienten mit fortgeschrittenem Leberkrebs siehe Bericht weiter unten.

### Rolle von HSCs bei Fibrose und Hepatozyten-Regulation

Hepatische Sternzellen (HSCs) spielen eine zentrale pathogenetische Rolle bei der Entwicklung sowie der Regression einer Leberfibrose. Fibrose-unabhängige und homöostatische Funktionen von HSCs sind bislang jedoch kaum verstanden. Prof. Robert F. Schwabe, New York (USA), stellte eine Untersuchung vor, in der die genetische HSC-Depletion in Mäusen mit dem konditionalen Knockout von Kandidatengenen kombiniert wurde, um Fibrose-unabhängige Funktionen von HSCs zu analysieren [8]. Dabei wurden Hepatozyten-regulierende Funktionen von HSCs identifiziert, die die hepatische Zonierung, den Stoffwechsel, Schädigungen und die Regeneration über R-Spondin 3 (Rspo3) und die anschließende Aktivierung der WNT-Signalübertragung, einem Hauptregulator der Leberzonierung und -funktion, steuern.

Es konnte gezeigt werden, dass die genetische Depletion von HSCs Auswirkungen auf die WNT-Aktivität und die Zonierung der Hepatozyten hat, was zu deutlichen Veränderungen der Leberregeneration, des Cytochrom-P450-Stoffwechsels und der Leberschädigung führt. Rspo3 ist ein HSC-angereicherter Modulator der WNT-Signalübertragung und wurde als verantwortlich für diese Hepatozyten-regulierenden Effekte von HSCs

erkannt. Eine HSC-selektive Deletion von Rspo3 phänotypisiert die Auswirkungen der HSC-Depletion auf die Genexpression der Hepatozyten, die Zonierung, die Lebergröße, die Regeneration und die Cytochrom-P450-vermittelte Entgiftung und verstärkt eine alkoholbedingte Lebererkrankung (ALD) sowie eine MASLD. Die Rspo3-Expression nimmt mit der HSC-Aktivierung ab und steht in umgekehrtem Zusammenhang mit den Outcomes bei Patient\*innen mit diesen beiden Krankheitsbildern. Da die protektiven und Hepatozyten-regulierenden Funktionen von HSCs über Rspo3 der R-Spondin-exprimierenden stromalen Nische in anderen Organen ähneln, sollten diese nach Prof. Schwabe in aktuelle Therapiekonzepte integriert werden.

### Die Entwicklung von Therapien bei PSC ist eine Herausforderung

Die Ursache einer primär sklerosierenden Cholangitis (PSC) ist unbekannt. Eine PSC tritt jedoch oft im Zusammenhang mit einer chronisch entzündlichen Darmkrankung (CED) auf, zudem kommt es häufiger zu anderen Autoimmun- und Entzündungskrankheiten, wie **Prof. Tom Hemming Karlsen**, Oslo (Norwegen), erläuterte. Ein erhöhter Serumspiegel der alkalischen Phosphatase (ALP) kann auf eine PSC hindeuten und begründet nach Leitlinie der European Association for the Study of the Liver (EASL) die weitere Abklärung [9]. Gemäß der Leitlinie der American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) reichen die cholangiografischen Merkmale der PSC zusammen mit dem Ausschluss einer sekundär sklerosierenden Cholangitis für die Diagnosestellung aus, da ein erheblicher Anteil der PSC-Patient\*innen normale ALP-Werte aufweisen kann [10].

Der Krankheitsverlauf der PSC ist sehr variabel, die kritischen Prozesse sind oft nicht zuverlässig nachzuverfolgen. Während Inflammation im Verlauf in einer Cholestase, fibrotische Prozesse in einer Zirrhose münden, schwankt die anhand von Bluttests, einschließlich ALP-Bestimmung, bewertete Krankheitsaktivität. Dies beeinflusst deren Verwendbarkeit als Surrogat-Endpunkte in klinischen Studien. Auch der Schweregrad der CED schwankt im Verlauf einer PSC. Blutbasierte Fibrosemarker zeigen weniger spontane Schwankungen als die ALP und steigen in der Regel im Verlauf der Erkrankung zusammen mit der elastografisch erfassten Lebersteifigkeit. Verschiedene mikrobielle Biomarker im Darm bleiben im Verlauf oft stabil, einige können jedoch nach einer Lebertransplantation erhöht bleiben und das Risiko eines PSC-Rezidivs beeinflussen [11]. Cholestase, bakterielle Cholangitis und Malignome sind häufige klinische Ereignisse. Ein regelmäßiges Screening von PSC-Patient\*innen hinsichtlich Malignomen ist unerlässlich [9, 10].

Das bislang unzureichende Verständnis und das schwierige Monitoring der kritischen Krankheitsprozesse erschwert die Identifikation relevanter Wirkmechanismen für mögliche Arzneimittel. Für Ursodesoxycholsäure ist die Studienlage bei PSC nicht konsistent, entsprechend bieten Leitlinien nur vage Empfehlungen [9, 10]. Agonisten des Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptors (PPAR) zeigen Wirksamkeit zumindest bei einigen Endpunkten [12, 13]. Verschiedene immunsuppressive Therapieansätze sowie Antibiotika brachten bislang keinen Durchbruch und finden in Leitlinien keine klare Empfehlung. Eine CED mit PSC sollte wie eine CED ohne PSC mit dem Ziel einer Mukosa-Heilung behandelt werden

[9–11]. Prof. Karlsen schloss mit dem Ausblick, dass verschiedene Arzneimittel aktuell in Studien untersucht werden, um den dringenden Bedarf an wirksamen Therapieoptionen zufriedenzustellen.

### Erste Xenotransplantation einer Schweineleber in einen lebenden Patienten

**Dr. Beicheng Sun**, Hefei (China), berichtete von der weltweit ersten Xenotransplantation einer genetisch modifizierten Schweineleber bei einem Patienten mit fortgeschrittenem Leberkrebs [14]. Zuvor wurden nur Herzen und Nieren von Schweinen transplantiert. Aufgrund von zusätzlichen physiologischen Inkompatibilitäten sind bei der Leber wesentlich umfangreichere genetische Modifikationen notwendig, um Inkompatibilitäten zu vermeiden. An der Schweineleber wurden 10 gezielte Genveränderungen vorgenommen, bevor sie als auxiliäres Organ im rechten Leberlappen des Patienten transplantiert wurde. In den ersten 31 Tagen nach der Transplantation wurden keine hyperakuten oder akuten Abstoßungsreaktionen, Infektionen oder signifikanten Komplikationen beobachtet, die Leber- und Nierenfunktionen des Patienten blieben stabil. Das Xenotransplantat produzierte Gallensäuren, Albumin und Gerinnungsfaktoren. Eine frühe postoperative Gerinnungsstörung, die sich in erhöhten D-Dimer- und Fibrin-Abbauprodukten äußerte, konnte durch eine Therapie mit Antikoagulanzen behandelt werden. Am 38. postoperativen Tag musste das Xenotransplantat aufgrund einer damit assoziierten thrombotischen Mikroangiopathie (xTMA) entfernt werden. Die anschließende Behandlung mit Eculizumab und Plasmaaustausch führte zu einer erfolgreichen Heilung der xTMA. Eine wiederholte Blutung im oberen Gastrointestinaltrakt führte letztendlich zum Tod des Patienten am 171. Tag. Dennoch zeigt dieser Fall, dass die auxiliäre Xenotransplantation einer Schweineleber helfen kann, die Zeit bis zur Verfügbarkeit einer Humanleber zu überbrücken [14].

### Gezielte Fallfindung in Risikogruppen anstatt Massenscreenings

Personalisierte Behandlungskonzepte erfordern zunächst die möglichst frühzeitige Identifikation Betroffener, vor allem mit Fibrose oder kompensierter Zirrhose. Dadurch können Behandlungsergebnisse verbessert, die Progression verzögert und die Lebensqualität verbessert werden. Für ein allgemeines, bevölkerungsbasiertes Leber-Screening gebe es jedoch keine Evidenz, stellte **Prof. Maja Thiele**, Odense (Dänemark), klar. Massenscreenings bergen Risiken wie Überdiagnostik, Übertherapie sowie psychische und somatische Belastungen. Zudem gibt es keine Belege dafür, dass damit die leberbedingte Morbidität und Mortalität gesenkt werden kann [15, 16]. Prof. Thiele betonte, dass man die Erwartungen in ein allgemeines Bevölkerungsscreening zurückschrauben sollte. Sie sprach sich stattdessen für die gezielte Fallfindung in Risikogruppen aus, besonders bei Personen mit hohem Alkoholkonsum und/oder kardiometabolischen Risikofaktoren wie Adipositas und Diabetes. Ihre Einschätzung basierte auf einer Studie, die zeigte, dass von Personen mit diesen Risiken 70% eine steatotische Lebererkrankung, 10% eine erhöhte Lebersteifigkeit und 2% eine durch Biopsie bestätigte fortgeschrittene Leberfibrose hatten [17].

Die Tests zur Identifizierung von Risikopersonen sollten praktikabel, breit verfügbar und skalierbar sein. Dazu gehören vor allem Bluttest-basierte Scores sowie als apparatives nicht-invasives Verfahren die ultraschall-basierte Leber-Elastografie, die in nationalen und internationalen Leitlinien bereits empfohlen werden [18–20].

### **Baveno VIII soll Antworten zu Fragen aus Research-Agenda liefern**

Um das Management der portalen Hypertonie zu verbessern, treffen sich seit 1990 alle 5 Jahre Expert\*innen in Baveno (Lago Maggiore, Italien), um die verfügbare Evidenz zu diskutieren, Definitionen und Konsensus-Statements zu verabschieden und Fragen durch neue Evidenz in den Jahren bis zum nächsten Treffen zu beantworten. Bei Patient\*innen mit kompensierter Zirrhose oder kompensierter fortgeschrittener chronischer Lebererkrankung (cACLD) kann eine klinisch signifikante portale Hypertonie (CSPH) eine wichtige Rolle bei der Progression zur Dekompensation spielen. Wie **Prof. Annalisa Berzigotti**, Bern (Schweiz), erläuterte, setzte der Baveno-VII-Konsensus zur portalen Hypertonie den Fokus nicht mehr auf das Management von Blutungsereignissen. Vielmehr wurde als Therapieziel definiert, jegliche Dekompensation zu verhindern. Idealerweise sollten einfache, nicht-invasive Tools angewendet werden, um eine CSPH auszuschließen oder zu bestätigen und Patient\*innen mit Risiko einer Dekompensation so früh wie möglich zu behandeln [21].

Prof. Berzigotti stellte einige der in den letzten Jahren erzielten Ergebnisse aus der Research-Agenda des Baveno-VII-Konsensus vor, die im Rahmen des Baveno-VIII-Workshops im März 2026 zu entsprechenden Statements und Empfehlungen führen sollten: Wichtige Verbesserungen bei der nicht-invasiven Risikostratifizierung von CSPH und Dekompensation sind unter anderem nicht-invasive Tests für CSPH bei adipösen MASLD-Patient\*innen, die Messung der Milzsteifigkeit zur Stratifizierung und Prognose, alternative Blutuntersuchungen, die Reduzierung der Grauzone mit unklarer CSPH (Lebersteifigkeit 15–25 kPa) sowie die Beurteilung einer CSPH bei hepatozellulärem Karzinom (HCC). Zudem soll das Konzept der Rekompensation validiert und verfeinert werden. Empfehlungen zu nicht-pharmakologischen und pharmakologischen Therapien, die auf die portale Hypertonie und Leberfibrose wirken, eine (weitere) Dekompensation verhindern und eine Rekompensation begünstigen, werden aktualisiert. Es werden auch neue Erkenntnisse zur optimalen Anwendung intrahepatischer portosystemischer Shunts (z. B. Risikostratifizierung) erwartet.

### **Einfluss des immunologischen Environments auf Entwicklung und Therapie des HCC**

**Prof. Mathias Heikenwälder**, Heidelberg, betonte die Bedeutung des immunologischen Environments bei Leberkrebs. Eine chronische Hepatitis fördert durch Nekroinflammation, also die entzündliche Reaktion auf nekrotischen Zelltod, die Entwicklung eines HCC. Die Inflammation wird zudem durch Lebensstilfaktoren, vor allem Alkohol-Abusus und metabolische Risikofaktoren, unter anderem bedingt durch die westliche Ernährungsweise, gefördert. Systemische Faktoren des Darm-Mikrobioms und des Immunsystems können ebenfalls involviert sein.

Kinase-Inhibitoren und VEGF-Rezeptor-Blocker und Immuncheckpoint-Inhibitoren gehören zur Standardtherapie bei fortgeschrittenem HCC. Die Wirksamkeit der Therapien kann allerdings von der Ätiologie (viral oder nicht viral) abhängig sein [22]. Mittlerweile gibt es Ansätze, Metformin in Kombination mit anderen Tumorthérapien zu nutzen [23]. Die Arbeitsgruppe von Prof. Heikenwälder konnte anhand von MASH-HCC-Mausmodellen zeigen, dass die Kombination von Metformin und Immuncheckpoint-Inhibitoren das Tumorstadium kontrollieren kann. Dies geschieht durch Infiltration von CD8-T-Zellen in den Tumor sowie indirekt durch Reduktion der Fettsäure-Akkumulation in MASH-HCC. Noch unveröffentlichte Daten bestätigen die Effektivität der Kombination mit einem verlängerten Überleben diabetischer HCC-Patient\*innen.

Auch eine Anti-Thrombozyten-Therapie ist bei MASH und HCC etabliert. Da Glykoprotein Iba (GPIIb) eine wichtige Rolle bei der Thrombozyten-Aktivierung spielt, konstruierte Prof. Heikenwälders Arbeitsgruppe einen GPIIb-Antikörper, der sich in der Präklinik bereits als wirksam erwies. Eine Thrombozyten-Anreicherung bei HCC kann mit Resistenzen gegen Immuntherapien assoziiert sein. In Mausmodellen wurde gezeigt, dass eine Blockade von GPIIb und damit der Thrombozyten-Aktivierung die Wirksamkeit einer Immuntherapie verbessern kann.

### **Aktuelle und zukünftige Therapien bei MASH**

Eine MASLD ist mit vermehrten kardio-renal-metabolischen Outcomes assoziiert. Die Kenntnis von deren Pathogenese liefert eine Rationale für das Targeting gemeinsamer Krankheitsverläufe und ist nach Ansicht von **Dr. Arun J. Sanyal**, Richmond (USA), wichtig, um Multiorgan-Therapien auf Basis eines Wirkmechanismus zu entwickeln. Die Leber ist ein Fett-akkumulierendes Organ, dessen Fett wieder abgebaut werden kann, wenn Gewicht und viszerales Fett, z. B. durch eine Behandlung mit Glucagon-like-Peptid-1 (GLP-1)-Rezeptoragonisten, ebenfalls reduziert werden [24]. GLP-1-Rezeptoragonisten können zudem den Rückgang einer MASH sowie der Fibrose fördern [25]. Ein neuer Ansatz ist die Verwendung eines selektiven Agonisten des Thyroxin- $\beta$ -Rezeptors bei Patient\*innen mit MASH und Fibrose [26]. MASH und Fibrose können auch durch Natrium-Glucose-linked-Transporter-2 (SGLT-2)-Inhibitoren verbessert werden [27].

Für die Zukunft wichtig sind nach Ansicht von Dr. Sanyal unter anderem Kombinationstherapien mit neuen Wirkansätzen, die auf den Benefits der aktuell verfügbaren Wirkstoffe wie GLP-1-Rezeptoragonisten und SGLT-2-Inhibitoren aufbauen. Ein Beispiel dafür ist die Kombination eines Fibroblasten-Growth-Faktor-2 (FGF-2)-Analogons mit einem GLP-1-Rezeptoragonisten, die bei Patient\*innen mit MASH und Typ-2-Diabetes die hepatische Fettfraktion sowie Fibrosemarker reduzieren konnte [28].

### **Literatur:**

1. Zhou XD, et al. *J Hepatol.* 2026;84(2):254-265
2. Ampuero J, et al. *J Hepatol.* 2020;73(1):17-25
3. Raverdy V, et al. *Nat Med.* 2024;30(12):3624-3633
4. Rose JP, et al. *Cell Metab.* 2025;37(7):1515-1529.e6
5. Hirschfield GM, et al. *N Engl J Med.* 2024;390(9):783-794
6. Kowdley KV, et al. *N Engl J Med.* 2024;390(9):795-805
7. Tabrizian P, et al. *J Hepatol.* 2025;82(3):512-522

8. Sugimoto A, et al. Nature. 2025;640(8059):752-761
9. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on sclerosing cholangitis. J Hepatol. 2022;77(3):761-806
10. Bowlus CL, et al. AASLD practice guidance on primary sclerosing cholangitis and cholangiocarcinoma. Hepatology. 2023;77(2):659-702
11. Karlsen TH, et al. Hepatology. 2025;82(4):927-948
12. de Vries E, et al. Gastroenterology. 2021;160(3):734-743.e6
13. Levy C, et al. J Hepatol. 2026;84(1):74-85
14. Zhang W, et al. J Hepatol. 2026;84(3):587-598
15. Thiele M, et al. Hepatol Commun. 2024;8(9):e0512
16. Johansen S, et al. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2025;10(9):842-854
17. Hansen CD, et al. J Hepatol. 2025;83(6):1278-1291
18. S2k-Leitlinie Nicht-alkoholische Fettleberkrankungen, Version 2.1, 2022, AWMF-Registernr. 021-025. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/021-025>
19. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). J Hepatol. 2024;81(3):492-542
20. AASLD: Clinical Assessment and Management of Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease. [www.aasld.org/practice-guidelines](http://www.aasld.org/practice-guidelines)
21. de Franchis R, et al. J Hepatol. 2022;76(4):959-974
22. Ben Khaled N, et al. JHEP Rep. 2024;6(6):101065
23. Zhu L, et al. Transl Oncol. 2024;44:101945
24. Sanyal AJ, et al. Nat Med. 2024;30(7):2037-2048
25. Sanyal AJ, et al. N Engl J Med. 2025;392(21):2089-2099
26. Nouredin M, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2024;22(12):2367-2377
27. Lin J, et al. BMJ. 2025;389:e083735
28. Harrison SA, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2025;23(1):103-113

#### **Wissenschaftliche Organisation:**

Prof. Dr. Stefan Fichtner-Feigl, Freiburg  
 Prof. Dr. Tom Hemming Karlsen, Oslo (Norwegen)  
 Dr. Sophie Lotersztajn, Paris (Frankreich)  
 Prof. Dr. Frank Tacke, Berlin



# LEBER UND GALLENWEGE

## Steatotische Lebererkrankungen

J Hepatol. 2025;83(6):1278-1291

Prevalence, severity and determinants of steatotic liver disease among individuals with metabolic and alcohol risk from the community

Hansen CD, Hansen JK, Israelsen M, Andersen P, Pikkupeura LM, Lindvig KP, Stinson SE, Lindholm Schnefeld H, Tellerup J, Fogt M, Torp N, Kjærgaard M, Bech KT, Holtz Thorhauge K, Johansen S, Spedtsberg I, Deluran E, Falk Villesen I, Detlefsen S, Hansen T, Krag A, Thiele M

### Prävalenz, Schweregrad und Determinanten der steatotischen Lebererkrankung bei Personen mit metabolischem und Alkohol-assoziiertem Risiko aus der Allgemeinbevölkerung

**Hintergrund und Ziele:** Personen mit steatotischer Lebererkrankung (steatotic liver disease, SLD) werden von Stoffwechselstörungen und/oder hohem Alkoholkonsum beeinträchtigt; die Prävalenz von SLD bei Personen mit erhöhtem Risiko ist jedoch noch wenig erforscht. Ziel dieser Arbeit war es, die Prävalenz und den Schweregrad von SLD und seiner Unterkategorien, der metabolische Dysfunktion-assoziierten steatotischen Lebererkrankung (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD), der metabolische Dysfunktion-assoziierten steatotischen Lebererkrankung mit erhöhtem Alkoholgebrauch (metabolic dysfunction-associated liver disease with increased alcohol intake, MetALD) und der Alkohol-assoziierten Lebererkrankung (alcohol-associated liver disease, ALD), bei Personen mit erhöhtem Risiko zu untersuchen.

**Methoden:** Zwischen Oktober 2017 und November 2022 wurden Personen im Alter von 30–75 Jahren im Verhältnis 1:1 für folgende Gruppen rekrutiert: a) die Stoffwechselkohorte, bestehend aus Personen mit einem BMI > 30 kg/m<sup>2</sup> und/oder Typ-2-Diabetes ohne längeren erhöhten Alkoholkonsum; oder b) die Alkoholkohorte, bestehend aus Personen mit aktuell / in der Vergangenheit erhöhtem Alkoholkonsum. Die Lebersteatose wurde anhand des kontrollierten Dämpfungspars (controlled attenuation parameter, CAP) und die Leberfibrose anhand von Lebersteifigkeitsmessungen (LSM) beurteilt, und bei Teilnehmenden mit einem LSM-Wert  $\geq$  8 kPa wurden Leberbiopsien durchgeführt.

**Ergebnisse:** Es wurden 3.123 Teilnehmende eingeschlossen, davon 1.599 in die Stoffwechselkohorte und 1.524 in die Alkoholkohorte. Bei insgesamt 2.197 Teilnehmenden (70%) wurde eine SLD diagnostiziert: bei 1.603 (51%) eine MASLD, bei 398 (13%) eine MetALD und bei 196 (6,3%) eine ALD. Von 307 Teilnehmenden (9,8%)

mit einem LSM-Wert  $\geq$  8 kPa wurde bei 169 (55%) eine Leberbiopsie durchgeführt. In der Stoffwechselkohorte hatten 1.237 Teilnehmende (77%) eine SLD, 147 (9,2%) einen LSM-Wert  $\geq$  8 kPa und 24 (1,5%) eine bioptisch bestätigte fortgeschrittene Leberfibrose. In der Alkoholkohorte hatten 960 Teilnehmende (63%) eine SLD, 160 (10,5%) einen LSM-Wert  $\geq$  8 kPa und 46 (3,1%) eine bioptisch bestätigte fortgeschrittene Leberfibrose. Über alle Unterkategorien hinweg wiesen die ALD-Fälle den höchsten Schweregrad der Lebererkrankung auf (LSM-Wert  $\geq$  8 kPa: 25%, bioptisch bestätigte fortgeschrittene Fibrose: 8%). Die Schweregrade von MASLD und MetALD waren dabei vergleichbar (LSM-Wert  $\geq$  8 kPa: 12%, bioptisch bestätigte fortgeschrittene Fibrose: 3%).

**Schlussfolgerungen:** Unter den Personen mit kardio-metabolischen und/oder Alkohol-assoziierten Risikofaktoren hatten 70% eine SLD, 10% eine erhöhte Lebersteifigkeit und 2% eine bioptisch bestätigte fortgeschrittene Leberfibrose.

A. Krag, Odense Liver Research Centre, Department of Gastroenterology and Hepatology, Odense University Hospital, Denmark, e-mail: aleksander.krag@rsyd.dk

DOI: 10.1016/j.jhep.2025.06.020 ■

Nat Med. 2025;31(9):3128-3140

Modulation of metabolic, inflammatory and fibrotic pathways by semaglutide in metabolic dysfunction-associated steatohepatitis

Jara M, Norlin J, Skalskøi Kjær M, Almholt K, Bendtsen KM, Bugianesi E, Cusi K, Galsgaard ED, Geybels M, Glud LL, Harder LM, Loomba R, Mazzoni G, Newsome PN, Nitze LM, Palle MS, Ratzu V, Sejlind AS, Wong VWS, Anstee QM, Knudsen LB

### Modulation metabolischer, entzündlicher und fibrotischer Signalwege durch Semaglutid bei metabolische Dysfunktion-assoziiierter Steatohepatitis

Die metabolische Dysfunktion-assoziierte Steatohepatitis (metabolic dysfunction-associated steatohepatitis, MASH) ist eine chronische Lebererkrankung, die eng mit kardiometabolischen Risikofaktoren verbunden ist. Semaglutid, ein Glucagon-like-Peptid-1-Rezeptoragonist, verbessert die Leberhistologie bei MASH, wobei aber die zugrunde liegenden Signale und Signalwege, die eine durch Semaglutid herbeigeführte Rückbildung der MASH steuern, noch nicht vollständig geklärt sind. In dieser Studie wurde gezeigt, dass Semaglutid in 2 präklinischen MASH-Modellen die histologischen Marker für Fibrose und Entzündungen verbesserte und die hepatische Expression fibrose- und entzündungsassoziiierter genetischer Signalwege reduzierte. In einer klinischen Studie wurden Aptamer-basierte Proteomik-Analysen mit Serumproben von MASH-Patient\*innen durchgeführt. Dabei wurden 72 Proteine identifiziert, die signifikant mit der Rückbildung der MASH und der Behandlung mit Semaglutid assoziiert sind, wobei die meisten mit dem Stoffwechsel in Verbindung stehen und einige an Fibrose und Entzündungen beteiligt sind. In einer unabhängigen Real-World-Kohorte konnte die pathophysiologische Relevanz dieser Signatur bestätigt

und gezeigt werden, dass dieselben 72 Proteine bei Patient\*innen mit MASH im Vergleich zu gesunden Personen differenziell exprimiert werden. Zusammen betrachtet lassen diese Daten darauf schließen, dass durch Semaglutid das mit MASH assoziierte zirkulierende Proteom wieder zu dem bei gesunden Personen beobachteten Proteinmuster zurückgeführt werden kann.

L.B. Knudsen, Novo Nordisk, Research & Early Development, Måløv, Denmark, e-mail: lbkn@novonordisk.com

DOI: 10.1038/s41591-025-03799-0 ■

**Lancet. 2025;406(10520):2644-2655**

Safety and efficacy of weekly pemvidutide versus placebo for metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (IMPACT): 24-week results from a multicentre, randomised, double-blind, phase 2b study

Noureddin M, Harrison SA, Loomba R, Alkhoury N, Chalasani N, Sheikh MY, Tomah S, Gutierrez JA, Urbina S, Suschak JJ, Brown R, Odili O, Yang J, Keeton S, Neff G, Mena E, Roberts MS, Browne SK, Harris MS

### **Sicherheit und Wirksamkeit von wöchentlich verabreichtem Pemvidutid im Vergleich zu Placebo bei metabolische Dysfunktion-assoziiertes Steatohepatitis (IMPACT): Ergebnisse einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Phase-IIb-Studie nach 24 Wochen**

**Hintergrund:** Duale GLP-1/Glukagon-Rezeptoragonisten wie Pemvidutid haben sich bei der Behandlung der metabolische Dysfunktion-assoziierten Steatohepatitis (metabolic dysfunction-associated steatohepatitis, MASH) als vielversprechend erwiesen. Ziel dieser Studie war die Beurteilung der Wirkung von Pemvidutid auf die Rückbildung der MASH und die Verbesserung der Fibrose bei Patient\*innen mit MASH und Leberfibrose im Stadium F2 oder F3 nach 24-wöchiger Behandlung.

**Methoden:** Bei IMPACT handelt es sich um eine laufende 48-wöchige internationale, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-IIb-Studie bei Patient\*innen mit bioptisch gesicherter MASH und Fibrose im Stadium F2 oder F3. Patient\*innen aus 83 Studienzentren in den USA und Australien wurden im Verhältnis 1:2:2 randomisiert und sollten einmal wöchentlich subkutan Pemvidutid (1,2 mg oder 1,8 mg) ohne Dosistitration oder Placebo erhalten. Die beiden primären Endpunkte waren die Rückbildung der MASH ohne Verschlechterung der Fibrose oder eine Verbesserung der Leberfibrose um mindestens ein Stadium ohne Verschlechterung der MASH nach 24 Wochen in der Intention-to-Treat-Population.

**Erkenntnisse:** Vom 27. Juli 2023 bis 29. April 2025 wurden 1557 Patient\*innen gescreent, 212 Patient\*innen wurden nach dem Zufallsprinzip den Gruppen zugewiesen. Eine Rückbildung der MASH ohne Verschlechterung der Fibrose wurde bei 18 von 86 Patient\*innen (20%) in der Placebo-Gruppe, bei 24 von 41 (58%) in der Gruppe mit 1,2 mg Pemvidutid (Differenz von 38% [95% Konfidenzintervall {CI}: 21-56];  $p < 0,0001$ ) und bei 45 von 85 (52%) in der Gruppe mit 1,8 mg Pemvidutid (Differenz von 32% [95% CI: 19-46];  $p < 0,0001$ ) beobachtet. Eine Verbesserung der Fibrose ohne Verschlech-

terung der MASH wurde bei 24 von 86 Patient\*innen (28%) in der Placebo-Gruppe, bei 13 von 41 (33%) in der Gruppe mit 1,2 mg Pemvidutid (Differenz von 5% [95% CI: -13-22];  $p = 0,59$ ) und bei 30 von 85 (36%) in der Gruppe mit 1,8 mg Pemvidutid (Differenz von 8% [95% CI: -6-22];  $p = 0,27$ ) beobachtet. Bei 32 von 41 Patient\*innen (78%), die 1,2 mg Pemvidutid erhielten, bei 69 von 85 Patient\*innen (81%), die mit 1,8 mg Pemvidutid behandelt wurden, sowie bei 58 von 86 Patient\*innen (67%) unter Placebo wurden unerwünschte Ereignisse berichtet, von denen die meisten leicht oder mittelschwer ausgeprägt waren. Pemvidutid wurde gut vertragen; bei den 41 Patient\*innen in der Gruppe mit 1,2 mg Pemvidutid kam es zu keinem Behandlungsabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen, bei den 85 Patient\*innen in der Gruppe mit 1,8 mg Pemvidutid kam es zu 1 (1%) und bei den 86 Patient\*innen in der Placebo-Gruppe zu 2 Behandlungsabbrüchen (2%) aufgrund unerwünschter Ereignisse.

**Interpretation:** Unter der Behandlung mit Pemvidutid wurde der primäre Endpunkt der Rückbildung der MASH ohne Verschlechterung der Fibrose nach 24 Wochen erreicht; allerdings wurde der andere primäre Endpunkt der Fibroseverbesserung ohne Verschlechterung der MASH zu diesem Zeitpunkt verfehlt. Weitere Studien mit längerer Dauer sind geplant.

M. Noureddin, Houston Methodist Hospital, Houston, TX, USA, e-mail: mnoureddin@houstonmethodist.org

DOI: 10.1016/s0140-6736(25)02114-2 ■

**J Hepatol. 2025;83(6):1256-1265**

Efficacy and safety of time-restricted eating in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease

Oh JH, Yoon EL, Park H, Lee S, Jo AJ, Cho S, Kwon E, Nah EH, Lee JH, Park JH, Ahn SB, Jun DW

### **Wirksamkeit und Sicherheit von zeitlich begrenztem Essen bei metabolische Dysfunktion-assoziiertes steatotischer Lebererkrankung**

**Hintergrund und Ziele:** Durch zeitlich begrenztes Essen (time-restricted eating, TRE) können sich die Gewichtsabnahme, die Insulinresistenz und die Körperzusammensetzung verbessern. Diese sind wichtige Faktoren bei der Pathophysiologie der metabolische Dysfunktion-assoziierten steatotischen Lebererkrankung (MASLD). Allerdings gibt es nur begrenzte Belege für die Wirksamkeit von TRE bei Patient\*innen mit MASLD. Ziel dieser Studie war es, die potenziellen Vorteile von TRE bei MASLD-Patient\*innen mit Übergewicht oder Adipositas zu beurteilen.

**Methoden:** In dieser 16-wöchigen randomisierten, kontrollierten Studie wurden MASLD-Patient\*innen mit Übergewicht oder Adipositas im Verhältnis 1:1:1 in 3 Gruppen randomisiert: Standardtherapie (standard of care, SOC), Kalorienrestriktion (calorie restriction, CR) und TRE. Primärer Endpunkt war eine Verbesserung der Lebersteatose, gemessen anhand der MRT-basierten Messung der Protonendichte-Fett-Fraktion (MRT-PDFF). Auch Veränderungen der Leberfibrose, der Körperzusammensetzung, der Lipidprofile, der Glukose-Homöostase und der Schlafqualität wurden analysiert.

**Ergebnisse:** Von den 337 randomisierten Teilnehmer\*innen wurden 333 in das vollständige Analyse-Set eingeschlossen (113 in der SOC-, 110 in der CR- und 110 in der TRE-Gruppe). Nach der 16-wöchigen Intervention war die Lebersteatose in der TRE-Gruppe (-25,8%) im Vergleich zur SOC-Gruppe (0,7%;  $p < 0,001$ ) signifikant verringert, wobei kein signifikanter Unterschied zwischen der TRE- und der CR-Gruppe (-24,7%;  $p > 0,999$ ) festzustellen war. In der TRE-Gruppe zeigte sich im Vergleich zur SOC-Gruppe auch eine stärkere Reduzierung von Körpergewicht, Taillenumfang und Körperfettanteil, während die Veränderungen zwischen der TRE- und der CR-Gruppe vergleichbar waren. Die Lebersteifigkeit, Glukose-Homöostase und Schlafqualität waren in der TRE- und der CR-Gruppe ähnlich. Es wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse berichtet.

**Schlussfolgerungen: Zeitlich begrenztes Essen reduziert bei MASLD wirksam die Lebersteatose und ist hinsichtlich der vorteilhaften Auswirkungen auf Gewichtsabnahme, Körperzusammensetzung und Stoffwechselparameter vergleichbar mit der Kalorienrestriktion. Dieser Ansatz kann als praktische Ernährungsstrategie für die Behandlung der MASLD dienen.**

D.W. Jun, Department of Internal Medicine, Hanyang University College of Medicine, Seoul, South Korea, e-mail: noshin@hanyang.ac.kr

oder

S.B. Ahn, Department of Gastroenterology, Eulji University School of Medicine, Seoul, South Korea, e-mail: dr486@eulji.ac.kr

DOI: 10.1016/j.jhep.2025.06.005 ■

## EXPERTENMEINUNG



PD Dr. Dr. Natascha Röhlen

### Was ist der Stellenwert des „Intervallfastens“ bei der Behandlung der MASLD?

Die metabolische Dysfunktion-assoziierte steatotische Lebererkrankung (MASLD) betrifft weltweit 30–40% der erwachsenen Bevölkerung mit steigender Tendenz. Die Adipositas stellt hierbei einen der wichtigsten Risikofaktoren dar. Daher ist (unabhängig von der zwischenzeitlich verfügbaren spezifischen medikamentösen Therapieoption für Patient\*innen mit MASLD-assoziiierter Leberfibrose) die Gewichtsabnahme durch Lebensstilmodifikation die erste und zentrale therapeutische Maßnahme bei MASLD-Patient\*innen. Tatsächlich führt bereits eine Reduktion des Körpergewichts von  $\geq 5\%$  zu einer Besserung der Steatosis, während höhere Gewichtsreduktionen zu einer Besserung der Entzündungsaktivität und sogar der Fibrose führen können. Bislang gibt es jedoch keine großen randomisierten Studien, die verschiedene Ernährungsformen direkt und head-to-head hinsichtlich ihrer Effektivität in der Therapie der MASLD vergleichen. Die verfügbaren Einzelstudien und Metaanalysen weisen jedoch darauf hin, dass weniger die Art der Diät (z. B. Low-Carb, Low-Fat, ketogene Diät) als das Ausmaß und Halten der Gewichtsreduktion entscheidend sind. Diese Einschätzung wird durch die im

Journal of Hepatology publizierte Studie von Oh et al. untermauert. So wurden in dieser randomisiert-kontrollierten klinischen Studie 337 übergewichtige oder adipöse Patient\*innen mit MASLD innerhalb von drei Studiengruppen (standard of care [SoC], calorie reduction [CR] und time-restricted eating [TRE]) 16 Wochen lang diätetisch begleitet. Allen Patient\*innen wurde zu Studienbeginn eine Reduktion der täglichen Kalorienaufnahme um 500 kcal gegenüber dem individuell berechneten täglichen Energiebedarf empfohlen und eine persönliche Ernährungsberatung durchgeführt. Patient\*innen innerhalb der SoC-Studiengruppe ( $n = 114$ ) erhielten zusätzlich während des 16-Wochen-Studienzeitraums monatliche Rückmeldungen mittels Textnachricht zu ihrer Ernährungsform. Die Studienteilnehmer\*innen der CR- ( $n = 112$ ) und TRE-Studiengruppen ( $n = 111$ ) erhielten die gleichen Ernährungsempfehlungen zur Kalorienreduktion, wurden jedoch intensiver überwacht und angeleitet. Mittels einer speziellen mobilen Applikation wurden diese Patient\*innen angehalten, ihre Mahlzeiten und ihr Körpergewicht engmaschig zu protokollieren, und sie erhielten durch Ernährungsberatung zweimal pro Woche Rückmeldung zu ihrer individuellen Kalorienaufnahme und Ernährungsqualität. Patient\*innen der TRE-Gruppe folgten zudem einer 16:8-Intervallfastenkur, bei der sie 16 Stunden fasteten und innerhalb eines 8-Stunden-Fensters aßen. Insgesamt führte diese intensive Betreuung zu einer signifikant reduzierten Kalorienaufnahme innerhalb der TRE- und CR- gegenüber der SoC-Gruppe (mittlere Kalorienreduktion gegenüber der Baseline, TRE vs. CR vs. SoC: -851,2 vs. -878,7 vs. 434,0 kcal). Tatsächlich zeigten sich nach 16 Wochen bei Patient\*innen mit intensiver diätetischer Begleitung auch positive Effekte auf den primären Endpunkt der Studie, dem MR-grafisch gemessenen Leberfettanteil (TRE vs. CR vs. SoC: -23,7% vs. -24,7 vs. 0,7%). Der zeitliche Modus der Kalorienreduktion führte jedoch zu keinen signifikanten Unterschieden zwischen den Studiengruppen CR und TRE. Auch die weiteren erfassten kardiometabolischen Parameter Körpergewicht und Körperfettanteil zeigten signifikant positive Effekte der engmaschigen diätetischen Betreuung, jedoch keine Vor- oder Nachteile des Intervallfastens. In allen Studiengruppen kam es bei fast zwei Drittel der Patient\*innen nach Ende der Intervention bereits innerhalb von 6 Monaten zu einem Wiederanstieg des Körpergewichts um 80% der erreichten Gewichtsreduktion beziehungsweise zu einer Gewichtszunahme auf  $> 95\%$  des Ausgangsgewichts. Im Einklang mit früheren Studien war insbesondere ein Verlust an Muskelmasse während des Studienzeitraums ein Risikofaktor für eine erneute Gewichtszunahme.

Zusammengefasst bestätigt die vorliegende Studie die Effektivität einer kalorienreduzierten Ernährung in der Reduktion der Steatosis bei Patient\*innen mit MASLD, zeigt jedoch keinen Vorteil einer Umsetzung der Kalorienreduktion in Form des Intervallfastens. Auch verdeutlichen die Daten das Potenzial einer engmaschigen und anhaltenden Ernährungsberatung für die Gewichtsabnahme. Wichtige Limitationen sind die vorwiegende Umsetzung des Intervallfastens in Form einer Nahrungsaufnahme am Nachmittag und Abend. Die in anderen Studien beschriebenen vorteilhaften Effekte einer tageszeitlich „frühen“ Umsetzung des Intervallfastens auf die Insulinsensitivität und Blutzuckerkontrolle werden somit nicht abgebildet. Auch ist die Relevanz der Studie in Bezug auf spezifisch hepatologische Endpunkte eingeschränkt. So umfasste die Studienkohorte vorrangig Patient\*innen mit allenfalls gering erhöhten Transaminasen (mittlere GPT in TRE vs. CR vs. SoC: 44,3 vs. 44,0

vs. 41,4 IU/L) und normaler Lebersteifigkeit, d.h. ohne relevante Leberfibrose. Auch ist der Studienzeitraum zu kurz, um entsprechend Effekte auf prognostisch relevante Endpunkte erwarten zu können. Die genannten hepatologischen Parameter zeigten sich entsprechend erwartungsgemäß zu Studienende unbeeinflusst. Die Studie gibt zudem keine neuen Einblicke in eine etwaige Vorteilhaftigkeit einer speziellen Kostform. Hier wird für MASLD-Patient\*innen sowohl in der europäischen als auch amerikanischen Leitlinie aufgrund der besten Langzeitdaten zur Reduktion kardiometabolischer Risikofaktoren und Mortalität die mediterrane Kost empfohlen. Insgesamt sollte die entsprechende Diät und Kostform jedoch vor allem für den individuellen Patienten bzw. die individuelle Patientin alltagstauglich und langfristig umsetzbar sein. Dies ist auch der Grund, warum in der vorliegenden koreanischen Studie von dieser Empfehlung kulturell bedingt abgewichen wurde. ■

## Zirrhose und portale Hypertension

Dig Liver Dis. 2025;57(10):1958-1964

Long-term outcomes of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in Budd-Chiari syndrome: A multicenter study

Swaroop S, Janeela AM, Valsan A, Biswas S, Alexander V, Gamanagatti S, Gupta S, Goyal A, Sharma R, Agarwal S, Moorthy S, Babu KBS, Keshava SN, Sudhindran S, Nair G, Mohamed ZU, Nair P, Chavan A, Chaudhary S, Aggarwal A, Agarwal A, Goel A, Shalimar

### Langzeitergebnisse von transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts beim Budd-Chiari-Syndrom: eine multizentrische Studie

**Hintergrund:** Transjuguläre intrahepatische portosystemische Shunts (TIPS) sind eine wichtige Behandlungsoption beim Budd-Chiari-Syndrom (BCS), allerdings liegen nur begrenzt Langzeitdaten vor.

**Ziel:** Beurteilung von Ansprechraten, Langzeitergebnissen, Komplikationen und Prädiktoren für Mortalität, neue Dekompensation, hepatische Enzephalopathie (HE) und Restenose nach TIPS.

**Methoden:** Retrospektive Analyse der Daten aus einer prospektiv angelegten Datenbank zu symptomatischen Patient\*innen mit BCS, bei denen in 3 Zentren in Indien (2010-2025) ein TIPS angelegt wurde. Beurteilt wurden Ansprechraten, neue Dekompensationen (HE, Varizenblutung, Aszites), Restenosen und Überlebensergebnisse sowie die entsprechenden Prädiktoren.

**Ergebnisse:** Von 318 Patient\*innen (Durchschnittsalter: 29,4 ± 9,8 Jahre; 50,6% männlich, medianer Nachbeobachtungszeitraum: 4,4 Jahre) zeigten 244 (76,7%) ein klinisches Ansprechen auf den TIPS; Nichtansprechen (23,3%) bestand meist in persistierendem Aszites (2 erneute Blutungen). Von 282 Patient\*innen, die bei der Vorstellung im Krankenhaus einen Aszites hatten, zeigten 75,2% bzw. 17,0% nach 3 Monaten eine komplette bzw. partielle Rückbildung. Eine neue Dekompensation war bei 32,7%, eine HE bei 14,8% und eine Restenose bei 33,6% zu verzeichnen. Das transplantationsfreie Überleben betrug nach 1, 5 und 10 Jahren 95,5%, 87,4% bzw. 78,4%. Prädiktoren für Mortalität waren Nichtansprechen auf TIPS sowie Bilirubin, Albumin und HE

nach 3 Monaten. Prädiktoren für eine neue Dekompensation waren Alter, Nichtansprechen auf TIPS, Kreatinin und Albumin. Bei 8,2% traten Komplikationen nach TIPS-Anlage auf.

**Schlussfolgerung:** Ein transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt (TIPS) ist eine sichere und wirksame Intervention bei symptomatischem Budd-Chiari-Syndrom und führt zu hohen Ansprechraten und langfristigem Überleben. Hinweise auf Patient\*innen mit hohem Risiko, die im Hinblick auf eine Transplantation beurteilt werden sollten, sind ein Nichtansprechen auf TIPS und die Leberfunktion.

A. Goel, Department of Hepatology, Christian Medical College, Vellore, India, e-mail: drashishgoel@cmcvellore.ac.in

oder

Shalimar, Department of Gastroenterology and Human Nutrition Unit, All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, India, e-mail: drshalimar@aiims.edu

DOI: 10.1016/j.dld.2025.06.026 ■

## EXPERTENMEINUNG



PD Dr. Michael Schultheiß

### Budd-Chiari-Syndrom und TIPS: wenig Neues!

Die vorgelegte Studie von Swaroop et al. zum Budd-Chiari-Syndrom (BCS) ist eine retrospektive Auswertung ohne wesentliche neue Erkenntnisse. Sie ist allerdings ein gegebener Anlass, sich dem Thema BCS zu widmen. Das BCS ist mit einer Inzidenz von < 1/1.000.000 Einwohner\*innen pro Jahr eine Rarität – und somit auch für Hepatolog\*innen ein seltenes Krankheitsbild. Das ist sicherlich ein Grund für die weitläufig vorherrschende „Unsicherheit“ im therapeutischen Algorithmus. Das junge Alter der Patient\*innen in Kombination mit dem häufig schweren, zum Teil lebensbedrohlichen Krankheitsbild sollte uns aber dazu verpflichten, uns intensiver mit dem BCS zu befassen, um rationale Therapieentscheidungen treffen zu können.

Es ist heute klarer Standard, einen transjugulären, intrahepatischen portosystemischen Shunt (TIPS) beim BCS einzusetzen. Diese Erkenntnis beruht u. a. auf Arbeiten der Freiburger TIPS-Arbeitsgruppe um Prof. Martin Rössle aus den 90er Jahren. Interessanterweise zeigen sowohl von Rössle et al. 2004 aus der Freiburger Kohorte (DOI: 10.1016/j.surg.2003.09.005) wie auch von Garcia-Pagán et al. 2008 aus einer multizentrischen europäischen Kohorte (DOI: 10.1053/j.gastro.2008.05.051) publizierte Daten kaum schlechtere Überlebensraten zu den hier vorgelegten Daten: Die transplantationsfreien 1-Jahres-Überlebensraten lagen bei 93% (Rössle), 88% (Garcia-Pagán) und 95,5% (Swaroop), die 5-Jahres-Überlebensraten bei 74% (Rössle), 78% (Garcia-Pagán) und 87,4% (Swaroop), und das 10-Jahres-Überleben lag bei 69% (Garcia-Pagán) und 78,4% (Swaroop). Auch die Rate an Stentthrombosen bzw. -revisionen bleibt verhältnismäßig hoch – auch nach der Einführung beschichteter TIPS-Stents: So betraf dies bei Rössle et al. 54% (23% beschichtete Stents), bei Garcia-Pagán

et al. 41% (51% beschichtete Stents) und bei Swaroop et al. 33,6% der Patient\*innen. Allerdings gibt es im Vergleich der Studien auch einige markante Unterschiede, die mit dem langen zeitlichen Abstand, aber auch den unterschiedlichen Patientenkohorten erklärt sein können. Ein großer Unterschied liegt wie oben gezeigt im Anteil beschichteter TIPS-Stents. In den europäischen Kohorten werden zudem typischerweise bei 70–80% der Patient\*innen Koagulopathien beschrieben, die aus meiner Sicht auch die hohe Rate an TIPS-Stenosen, -Dysfunktionen und somit Revisionsuntersuchungen erklären. Die aktuelle Arbeit aus Indien beinhaltet dagegen nur knapp 28% Patient\*innen mit einer Gerinnungsstörung.

Der TIPS hat die Therapie des BCS von Grund auf revolutioniert. Lagen früher die Überlebensraten von untherapierten BCS-Patient\*innen im längerfristigen Verlauf bei < 10%, so leben heute – wie oben gezeigt – 70–80% der Patient\*innen noch 10 Jahre nach der Erstdiagnose. Trotzdem müssen wir besser werden! Die aktuelle Studie zeigt nämlich auch, dass das Überleben im Vergleich zu den ersten TIPS-Studien vor zum Teil > 20 Jahren sich nur geringfügig verbessert hat. Die 10-Jahres-Mortalität liegt in der vorgestellten Arbeit bei immer noch > 20%. Das ist aus meiner Sicht bei einer im Median 29 Jahre alten Patientenkohorte eigentlich eine Katastrophe.

Diskutiert werden muss in Zukunft weiterhin der Zeitpunkt einer TIPS-Anlage. Die EASL schlägt auch in ihrer aktualisierten Leitlinie weiterhin ein schrittweises Vorgehen mit Antikoagulation > Angioplastie > TIPS > Lebertransplantation vor (DOI: 10.1016/j.jhep.2025.08.001). Aber wie lange kann und soll man warten, bis man einen TIPS einsetzt? Einige Fakten – auch aus der Studie von Swaroop et al. – sprechen für einen frühen Einsatz des TIPS:

- Die hepatischen Enzephalopathien beim BCS (hier 15%) sind häufig durch das hypoxische Leberversagen erklärt und könnten durch den TIPS verhindert werden.
- Das Nicht-Ansprechen auf die TIPS-Behandlung verschlechtert das Outcome.
- Außerdem benötigen zwei Drittel der BCS-Patient\*innen trotz Antikoagulation/Angioplastie ohnehin noch einen TIPS (DOI: 10.1016/j.jhep.2025.08.001).

Die logische Konsequenz wäre also ein früher TIPS beim BCS, um beim Therapieversagen eine rasche Lebertransplantation zu indizieren. ■

#### Clin Gastroenterol Hepatol. 2025;23(12):2224-2231.e3

Testosterone replacement reduces morbidity and mortality for most patients with cirrhosis

Tapper EB, Chen X, Parikh ND

### Testosteronsubstitution verringert bei den meisten Zirrhose-Patienten Morbidität und Mortalität

**Hintergrund und Ziele:** Viele Männer mit Zirrhose haben niedrige Testosteronspiegel. Diese Situation ist mit Sarkopenie, Anämie und schlechter Lebensqualität assoziiert. Allerdings fehlen Daten zu den klinischen Auswirkungen einer Testosteronsubstitution.

**Methoden:** Mittels Emulierung einer klinischen Studie wurden die Auswirkungen einer Testosteronsubstitution bei Männern untersucht, bei denen gleichzeitig mit einer Zirrhose auch ein Hypogonadismus diagnostiziert wurde (Neuanwender-Design). Anhand von national repräsentativen Medicare-Daten (2008–2020) wurde das Risiko

für Mortalität, Dekompensationsereignisse und Frakturen bei Patienten mit bzw. ohne Testosterongabe bestimmt. Behandelte und unbehandelte Patienten wurden mittels inverser Wahrscheinlichkeitsgewichtung der Behandlung ausgeglichen, und die Behandlungsergebnisse wurden mit dem Intention-to-Treat-Ansatz ausgewertet.

**Ergebnisse:** 282 Patienten (7,4%) mit verminderter Hodenfunktion und Zirrhose erhielten nach der Diagnosestellung eine Testosteronsubstitution. Patienten, bei denen eine Testosteronsubstitution begonnen wurde, verbrachten 28,6% der Patiententage unter Therapie, während Patienten ohne Substitution an 0,5% der Patiententage eine Therapie erhielten ( $p < 0,0001$ ). Eine Testosterongabe war mit niedrigerer Mortalität assoziiert (Subdistributions-Hazard-Ratio [sHR] = 0,92; 95% Konfidenzintervall [CI]: 0,85–0,99). Darüber hinaus führte Testosteron zu einem niedrigeren Risiko für neue Dekompensationsereignisse (sHR = 0,92; 95% CI: 0,86–0,99), und zwar insbesondere für parazentesepflüchtigen Aszites (sHR = 0,82; 95% CI: 0,76–0,89) und Varizenblutungen (sHR = 0,67; 95% CI: 0,54–0,85). Geringere Auswirkungen zeigten sich bei hepatischen Enzephalopathien, die eine stationäre Behandlung erforderten (sHR = 0,92; 95% CI: 0,84–1,01) und bei Frakturen (sHR = 0,99; 95% CI: 0,91–1,08). Für ein hepatozelluläres Karzinom gab es kein erhöhtes Risiko (sHR = 1,09; 95% CI: 0,91–1,3). Der Behandlungseffekt fiel in allen bei Studienbeginn gebildeten Untergruppen sehr heterogen aus.

**Schlussfolgerungen:** In dieser Target-Trial-Emulierung anhand einer nationalen repräsentativen Kohorte von älteren Patienten mit Zirrhose und Hypogonadismus verbesserte die Testosteronsubstitution die klinischen Ergebnisse.

E.B. Tapper, Division of Gastroenterology and Hepatology, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA, e-mail: etapper@umich.edu

DOI: 10.1016/j.cgh.2025.02.004 ■

## Alkohol und Toxizität

JHEP Rep. 2025;7(12):101579

Evaluating large language models' performance in answering common questions on drug-induced liver injury

Dong Y, Zhang Z, Zhi Y, Li X, Guo T, He L, Zhao S, Yang X, Tang J, Zhong W, Niu Q, Ma M, Huang Z, Mao Y

### Bewertung der Leistungsfähigkeit großer Sprachmodelle bei der Beantwortung häufiger Fragen zu arzneimittelinduzierten Leberschäden

**Hintergrund und Ziele:** Der arzneimittelinduzierte Leberschaden (DILI) ist eine komplexe Erkrankung, die häufig mit dem Umgang der Patient\*innen mit Medikamenten zusammenhängt, wobei die Patientenaufklärung eine entscheidende Rolle bei der Optimierung der Behandlungsergebnisse spielt. Große Sprachmodelle (Large Language Models, LLMs) könnten als vielversprechende Instrumente für eine skalierbare Unterstützung der Patient\*innen dienen, doch ihr Nutzen ist noch nicht geklärt. Mit dieser Studie wurde systematisch

bewertet, inwieweit 6 beliebte Open-Source- und Closed-Source-LLMs in der Lage sind, gängige Fragen im Zusammenhang mit DILI zu beantworten, mit einem Schwerpunkt auf der Patientenaufklärung.

**Methoden:** 28 häufig gestellte Fragen zu DILI wurden mit Hilfe von Hepatolog\*innen und Patient\*innen (n = 15) zusammengestellt und in 6 klinische Domänen unterteilt. Die Antworten von 6 LLMs (GPT-4, GPT-3.5, Claude-2, Claude-1.3, Gemini und LLaMA-3.1-405B) wurden anonymisiert, randomisiert und von 3 Hepatolog\*innen unabhängig voneinander bezüglich ihrer Genauigkeit, Vollständigkeit und Sicherheit bewertet. Zusätzliche Analysen umfassten eine Bewertung der Maschinenlesbarkeit, eine domänenspezifische Analyse, eine detaillierte, von Expert\*innen durchgeführte Fehleranalyse und einen direkten Vergleich mit den Antworten der Mediziner\*innen.

**Ergebnisse:** LLaMA-3.1-405B erzielte in den meisten Domänen die höchste Leistung mit mittleren Genauigkeits-, Vollständigkeits- und Sicherheitswerten von  $8,18 \pm 1,68$ ,  $3,86 \pm 0,70$ , bzw.  $4,02 \pm 0,84$  und war damit den anderen Modellen signifikant überlegen (Post-hoc-Test nach Dunn, bei allen  $p < 0,05$ ). o1-Preview belegte den zweiten Platz (Genauigkeit:  $7,29 \pm 1,38$ ; Sicherheit:  $3,80 \pm 0,92$ ), während GPT-3.5-Turbo durchweg die schlechtesten Ergebnisse lieferte (Genauigkeit:  $4,61 \pm 1,17$ ; Vollständigkeit:  $2,13 \pm 0,79$ ). Im direkten Vergleich mit den Mediziner\*innen übertrafen sowohl LLaMA-3.1-405B als auch o1-preview die Ergebnisse von Assistenzärzt\*innen sowie von Hausärzt\*innen in allen Messgrößen signifikant ( $p < 0,05$ ). Die Fehleranalyse ergab, dass das Weglassen wichtiger Informationen 72% der Fehler ausmachte, vor allem bei GPT-3.5-Turbo, während Halluzinationen selten ( $< 10\%$ ) waren, aber bei den Ergebnissen von LLaMA auffielen.

**Schlussfolgerung:** Diese Studie stellt die erste systematische Bewertung von Large Language Models (LLMs) für die DILI-fokussierte Patientenaufklärung dar. Leistungsstarke, öffentlich zugängliche LLMs haben nachweislich das Potenzial, genaue, umfassende und sichere Gesundheitsinformationen zu liefern, die sogar die Antworten von Mediziner\*innen übertreffen.

Y. Mao, Division of Gastroenterology and Hepatology, Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine; NHC Key Laboratory of Digestive Diseases; Shanghai Research Center of Fatty Liver Disease, Shanghai, China, e-mail: maoym11968@163.com

DOI: 10.1016/j.jhepr.2025.101579 ■

JAMA Intern Med. 2025;185(9):1070-1078

Cannabidiol and liver enzyme level elevations in healthy adults: A randomized clinical trial

Florian J, Salcedo P, Burkhart K, Shah A, Chekka LMS, Keshishi D, Patel V, Yang S, Fein M, DePalma R, Matta M, Strauss DG, Rouse R

**Cannabidiol und erhöhte Leberenzymwerte bei gesunden Erwachsenen: eine randomisierte klinische Studie**

**Hintergrund:** Die weitverbreitete Verwendung von nicht regulierten Cannabidiol(CBD)-Produkten durch Konsument\*innen gibt Anlass zu Sicherheitsbedenken.

Die meisten Studien zu CBD haben sich mit den relativ hohen Dosen befasst, die von Patient\*innen eingenommen werden, denen CBD ärztlich verordnet wurde. Allerdings liegen für niedrigere Dosierungen nur unzureichende Sicherheitsdaten vor.

**Zielsetzung:** Untersuchung der Auswirkungen einer 4-wöchigen zweimal täglichen Anwendung von CBD auf die Leber und die Hormone des endokrinen Systems, und zwar in einem Dosisbereich, der der Einnahme von nicht regulierten CBD-Produkten entspricht.

**Design, Setting und Teilnehmende:** Diese randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie wurde von Januar bis August 2024 anhand einer Per-Protokoll-Analyse durchgeführt und umfasste gesunde Erwachsene, die aus einer klinischen pharmakologischen Abteilung (Spaulding Clinical Research in West Bend, Wisconsin) rekrutiert worden waren.

**Interventionen:** Gesunde Teilnehmer\*innen wurden randomisiert und einer jeweils 28-tägigen Behandlung mit CBD in einer Dosierung von 5 mg/kg/Tag (2,5 mg/kg zweimal täglich) oder mit Placebo zugewiesen. Die Laborwerte wurden einmal pro Woche ermittelt.

**Primäre Endpunkte und Ergebnisparameter:** Der primäre Endpunkt war der Prozentsatz der Teilnehmer\*innen, bei denen während der Studie ein Anstieg des Alanin-Aminotransferase- oder Aspartat-Aminotransferase-Spiegels um mehr als das 3-Fache der Obergrenze des Normalbereichs festgestellt wurde.

**Ergebnisse:** Von 201 gesunden Teilnehmer\*innen (medianes Alter: 36 Jahre [IQR: 30–43 Jahre]; 89 davon weiblich [44%]) wiesen 8 Teilnehmer\*innen (5,6%; 95% Konfidenzintervall [CI]: 1,8–9,3%) in der CBD-Gruppe und 0 (0%; 95% CI: 0–7,6%) in der Placebo-Gruppe einen Anstieg der Leberenzymwerte auf, der mehr als das 3-Fache der Obergrenze des Normalbereichs betrug. 7 Teilnehmer\*innen erfüllten die Kriterien für einen möglichen arzneimittelinduzierten Leberschaden, der bei 2 von ihnen am Tag 21 und bei 5 am Tag 28 festgestellt wurde. Zwischen der CBD- und der Placebo-Gruppe waren keine Unterschiede in der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert von Gesamt-Testosteron und Inhibin B bei den männlichen Teilnehmern oder Thyrotropin, Gesamt-Triiodthyronin und freiem Thyroxin bei allen Teilnehmer\*innen zu beobachten.

**Schlussfolgerungen und Relevanz:** Die in dieser Studie festgestellte Inzidenz erhöhter Alanin-Aminotransferase- oder Aspartat-Aminotransferase-Werte in Verbindung mit einer erhöhten Eosinophilie ist ein deutlicher Hinweis darauf, dass die Langzeitwirkungen der CBD-Anwendung, ihre Auswirkungen auf verschiedene Bevölkerungsgruppen und die Sicherheit niedrigerer Dosen, wie sie von Cannabis-Konsument\*innen üblicherweise eingenommen werden, genauer untersucht werden sollten.

J. Florian, Division of Applied Regulatory Science, Office of Clinical Pharmacology, Office of Translational Sciences, Center for Drug Evaluation and Research, US Food and Drug Administration, Silver Spring, MD, USA, e-mail: jeffry.florian@fda.hhs.gov

DOI: 10.1001/jamainternmed.2025.2366 ■

Primary percutaneous stenting for palliative biliary drainage of patients with malignant hilar biliary obstruction: TESLA trial

Franssen S, Rousian M, van Verschuer V, Bruno M, Doukas M, van Driel L, Homs M, Mohseny B, de Wilde R, de Jonge J, Polak W, Porte R, Bijdevaate D, Moelker A, Groot Koerkamp B

### Primäre perkutane Stentimplantation zur palliativen Gallengangsdrainage bei maligner Gallengangsobstruktion im Hilusbereich: die TESLA-Studie

**Hintergrund und Ziele:** Palliativpatient\*innen mit einer malignen Gallengangsobstruktion im Hilusbereich werden in der Regel einer endoskopischen oder internen/externen perkutanen Gallengangsdrainage unterzogen. Beide Verfahren können eine Besiedlung der Gallengänge mit Bakterien zur Folge haben, die wiederum mehrere erneute Interventionen nach sich ziehen. Die 90-Tage-Mortalitätsrate nach palliativer Drainage liegt Berichten zufolge bei bis zu 36%. Nur wenige Patient\*innen kommen für eine systemische Behandlung in Frage. Eine primäre perkutane Stentimplantation könnte infektionsbedingte Komplikationen verhindern. Ziel dieser Studie war die Beurteilung der primären perkutanen Stentimplantation bei Palliativpatient\*innen mit maligner Gallengangsobstruktion im Hilusbereich.

**Methoden:** Es handelte sich hier um eine einarmige Phase-II-Studie. Eine primäre perkutane Stentimplantation mit unbeschichteten selbstexpandierenden Metallstents durch den Hilustumor wurde vorgenommen, ohne die Ampulla zu durchqueren. Der Punktionskanal wurde ohne externe Drainage verschlossen. Zu den Endpunkten gehörten schwerwiegende Drainage-assoziierte Komplikationen und der Anteil an Patient\*innen, die nach der Drainage eine systemische Behandlung erhielten.

**Ergebnisse:** Von Oktober 2020 bis Juni 2023 wurden 67 Patient\*innen eingeschlossen, davon 27 (40,3%) mit perihilärem Cholangiokarzinom, 23 (34,3%) mit intrahepatischem Cholangiokarzinom, 9 (13,4%) mit Gallenblasenkarzinom und 8 Patient\*innen (12,0%) mit anderen Tumoren. Schwerwiegende Drainage-assoziierte Komplikationen innerhalb von 90 Tagen wurden bei 12 Patient\*innen (17,9%) beobachtet; 2 (3,0%) entwickelten eine akute Cholezystitis, 1 (1,5%) hatte eine Gallenleckage, bei 3 (4,5%) kam es zu Blutungen und bei 6 (9,0%) zu einer persistierenden Gelbsucht. Es kam zu keiner Drainage-assoziierten Mortalität innerhalb von 90 Tagen. Fälle von Cholangitis oder Pankreatitis nach der ersten Drainage wurden nicht beobachtet. Bei 42 Patient\*innen (62,7%) wurde eine palliative systemische Behandlung eingeleitet.

**Schlussfolgerungen:** Bei der primären perkutanen Stentimplantation bei Patient\*innen mit maligner Gallengangsobstruktion im Hilusbereich war die Inzidenz von Drainage-assoziierten Komplikationen niedrig; es gab keine Fälle von Cholangitis oder Pankreatitis nach der ersten Drainage. Es kam zu keinem Verzicht auf eine palliative systemische Behandlung aufgrund von Drainage-assoziierten Komplikationen oder einer unzurei-

chenden Drainage. Diese Ergebnisse zeigen eine Überlegenheit sowohl im Vergleich zur endoskopischen als auch zur internen/externen perkutanen Drainage.

B. Groot Koerkamp, Department of Surgery, Erasmus MC Cancer Institute, Rotterdam, The Netherlands, e-mail: b.grootkoerkamp@erasmusmc.nl

DOI: 10.1016/j.jhepr.2025.101541 ■

Gut. 2025;74(12):2050-2057

Non-invasive risk-based surveillance of hepatocellular carcinoma in patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease

Lai JCT, Yang B, Lee HW, Lin H, Tsochatzis EA, Petta S, Bugianesi E, Yoneda M, Zheng MH, Hagström H, Boursier J, Calleja JL, Goh GBB, Chan WK, Gallego-Durán R, Sanyal AJ, de Lédinghen V, Newsome PN, Fan JG, Castera L, Lai M, Fournier-Poizat C, Wong GL, Pennisi G, Armandi A, Nakajima A, Liu WY, Shang Y, Saint-Loup M, Llop E, Teh KKJ, Lara-Romero C, Asgharpour A, Mahgoub S, Chan MSW, Canivet CM, Romero-Gómez M, Kim SU, Wong VWS, Yip TCF

### Nicht-invasive risikobasierte Überwachung auf hepatozelluläre Karzinome bei metabolische Dysfunktion-assoziiertes steatotischer Lebererkrankung

**Hintergrund:** Die metabolische Dysfunktion-assoziierte steatotische Lebererkrankung (MASLD) betrifft über 30% der Allgemeinbevölkerung und ist die am schnellsten wachsende Ursache für das hepatozelluläre Karzinom (HCC). Aktuelle Leitlinien empfehlen eine Überwachung auf ein HCC bei Zirrhose-Patient\*innen, wenn die jährliche HCC-Inzidenz 1% übersteigt; dabei wird die Rolle nicht-invasiver Tests bei der Patientenauswahl nicht spezifiziert.

**Zielsetzung:** Festlegung von Schwellenwerten für nicht-invasive Tests zur Auswahl von MASLD-Patient\*innen für die Überwachung auf HCC.

**Studiendesign:** Eine multizentrische Längsschnittstudie an Erwachsenen mit MASLD aus 16 Tertiärzentren in den USA, Europa und Asien zwischen Februar 2004 und Januar 2023. Primärer Endpunkt war das Auftreten von HCC.

**Ergebnisse:** Bei 12.950 Patient\*innen wurde der Fibrosis-4 (FIB-4)-Score ermittelt und eine Lebersteifigkeitsmessung (liver stiffness measurement, LSM) durchgeführt (Durchschnittsalter: 51,7 Jahre; 41,1% männlich). Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 47,7 Monaten (Interquartilenabstand [IQR]: 23,3-72,3) hatte sich bei 109 Patient\*innen (0,8%) ein HCC entwickelt. Der FIB-4-Score lag bei 66,3% der Patient\*innen unterhalb des unteren Grenzwerts (< 1,3 bei Patient\*innen < 65 Jahre und < 2,0 bei Patient\*innen ≥ 65 Jahre), bei 23,9% zwischen dem unteren Grenzwert und < 2,67, bei 3,4% zwischen 2,67 und < 3,25 und bei 6,4% ≥ 3,25; die entsprechende jährliche HCC-Inzidenz betrug 0,07%, 0,17%, 0,77% bzw. 1,18%. Nach Durchführung der LSM als eigenständigem Test lag die jährliche HCC-Inzidenz bei LSM ≥ 10 kPa bei über 0,2% und bei LSM ≥ 20 kPa bei über 1%. Nach Durchführung der LSM als zweitem Schritt nur bei Patient\*innen mit einem FIB-4-Score über dem unteren Grenzwert lag die jährliche HCC-

Inzidenz bei LSM  $\geq 10$  kPa bei über 0,2% und bei LSM  $\geq 15$  kPa bei über 1%.

**Schlussfolgerung: Patient\*innen mit MASLD und einem FIB-4-Score  $\geq 3,25$  oder einem LSM-Wert  $\geq 20$  kPa sollte eine Überwachung auf HCC angeboten werden. Bei einem zweistufigen Ansatz sagt ein LSM  $\geq 15$  kPa bei Patient\*innen mit erhöhtem FIB-4-Score ein hohes HCC-Risiko voraus.**

T.C.-F. Yip or V.W.-S. Wong, Medical Data Analytics Centre, Department of Medicine and Therapeutics, The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong, e-mail: tcfyip@cuhk.edu.hk or e-mail: wongv@cuhk.edu.hk

oder

S.U. Kim, Department of Internal Medicine, Institute of Gastroenterology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea, e-mail: ksuksorea@yuhs.ac

DOI: 10.1136/gutjnl-2025-334981 ■

## Virushepatitis

J Hepatol. 2025;83(5):1046-1056

Antibodies elicited by hepatitis E vaccination in humans confer cross-genus protection against rat hepatitis E virus

Chen Z, Liu L, Situ J, Li G, Guo S, Lai Q, Wu S, Jiang Y, Fan J, Tang Z, Li Y, Wen G, Wang S, Ying D, Liang Y, Siu-Fung Ho S, Ma X, Yiu-Hung Tsoi J, Shun EH, Chew NF, Ma W, Mao W, Li T, Chen Z, Fang M, Wang Y, Yu H, Zhang F, Zhang AJ, Li S, Xia N, Sridhar S, Zheng Q, Zheng Z

**Durch Hepatitis-E-Impfung beim Menschen induzierte Antikörper bieten gattungsgreifenden Schutz vor dem Ratten-Hepatitis-E-Virus**

**Hintergrund und Ziele:** *Paslahepevirus balayani* (bHEV), auch bekannt als Hepatitis-E-Virus (HEV), umfasst 8 Genotypen, von denen 5 Menschen infizieren. In Ratten gibt es ein natürliches Vorkommen an *Rocahepevirus rattii* Genotyp 1 (HEV-r-1; Ratten-HEV; rHEV), das kürzlich mit viraler Hepatitis in Verbindung gebracht wurde. Trotz der Antigen-Unterschiede zwischen bHEV und rHEV gibt es nach wie vor nur wenige Studien zu Antikörpern, die vor beiden Virusvarianten schützen. **Methoden:** Die Antworten der polyklonalen und monoklonalen Antikörper gegen bHEV und rHEV wurden mithilfe des ELISA-Tests (enzyme-linked immunosorbent assay) analysiert. Die Wirksamkeit von 6 potenten, durch bHEV induzierten kreuzreaktiven Antikörpern zur Prävention einer rHEV-Infektion wurde mittels Challenge-Tests an Ratten untersucht. Zur Beurteilung der strukturellen Grundlage für die unterschiedliche Schutzwirkung der 6 Antikörper wurde eine Kryo-Elektronenmikroskopie durchgeführt. Die Fähigkeit dieser Antikörper, Viren zu lysieren, wurde beurteilt, indem jeder Antikörper separat mit gereinigten HEV-b-1- und HEV-r-1-Virionen zur Reaktion gebracht wurde.

**Ergebnisse:** Ein Ergebnis war, dass die Antikörperantworten auf eine bHEV-Infektion und -Impfung eine begrenzte Kreuzreaktivität mit rHEV aufweisen; zudem wurden 2 kreuzreaktive Antigenstellen innerhalb der E2s-Domäne identifiziert. Mittels Strukturanalysen und Challenge-Studien an Tieren konnten potente kreuzreaktive Antikörper, die gezielt an die Antigenstelle 1 binden, identifiziert werden, was auf deren prophylaktische Wirksamkeit gegen rHEV hinweist. Umgekehrt wurde festgestellt, dass Antikörper, die die Antigenstelle 2 erkennen, die Lyse von bHEV-Viruszellen, jedoch nicht von rHEV-Viruszellen, erleichtern.

**Schlussfolgerungen: Diese Erkenntnisse unterstreichen die Bedeutung der Antigenstelle 1 bei der Entwicklung von Breitbandimpfstoffen und -therapeutika zur Minderung der Auswirkungen verschiedener HEV-Genotypen auf die menschliche Gesundheit.**

Z. Zheng, Q. Zheng, N. Xia, State Key Laboratory of Vaccines for Infectious Diseases, Xiang An Biomedicine Laboratory, Department of Laboratory Medicine, School of Public Health, Xiamen University, Xiamen, Fujian, China, e-mail: zhengzizheng@xmu.edu.cn or e-mail: abing0811@xmu.edu.cn or e-mail: nsxia@xmu.edu.cn

oder

S. Sridhar, Department of Microbiology, Li Ka Shing Faculty of Medicine, The University of Hong Kong, Queen Mary Hospital, Pokfulam, Hong Kong, China, e-mail: sid8998@hku.hk

DOI: 10.1016/j.jhep.2025.06.015 ■

Gut. 2026;75(1):119-130

Large-scale profile study on hepatitis B surface antigen levels in chronic hepatitis B: Implications for drug development targeting functional cure

Hui RWH, Wu TKH, Ho KCY, Leung RHM, Chung MSH, Wong DKH, Fung J, Seto WK, Mak LY, Yuen MF

**Große Profilstudie zum Spiegel von Hepatitis-B-Oberflächenantigenen bei chronischer Hepatitis B: Implikationen für die Entwicklung von Medikamenten zur funktionellen Heilung**

**Hintergrund:** Das quantitative Hepatitis-B-Oberflächenantigen (qHBsAg) ist ein wichtiger Biomarker bei chronischer Hepatitis B (CHB).

**Zielsetzung:** Die Erstellung von qHBsAg-Profilen als Richtschnur für die Entwicklung neuer Medikamente.

**Studiendesign:** qHBsAg-Profile zu Studienbeginn, longitudinale qHBsAg-Verläufe und Prädiktoren für die HBsAg-Seroclearance wurden in einer großen CHB-Kohorte bestimmt.

**Ergebnisse:** In die Studie eingeschlossen waren 4287 Patient\*innen mit qHBsAg-Bestimmungen zwischen 2009 und 2020 (62,5% männlich; Durchschnittsalter: 48,0 Jahre; 45,2% unter Nukleos(t)idanaloga [NUC]) mit einem medianen qHBsAg-Wert von 630,8 (117,1-1875,5) IE/ml zu Studienbeginn. 3437 (80,2%), 2516 (58,7%) bzw. 997 (23,3%) Patient\*innen hatten zu Beginn der Studie qHBsAg-Werte von  $< 3000$  IE/ml,  $< 1000$  IE/ml

bzw. < 100 IE/ml (die Werte bei zuvor unbehandelten Patient\*innen betragen 69,2%, 46,9% bzw. 22,9% und 93,4%, 73,0% bzw. 23,6% bei Patient\*innen unter NUC). Unter den Patient\*innen mit neueren qHBsAg-Bestimmungen aus dem Jahr 2018 (n = 1593) hatten 98,9%, 71,1% bzw. 26,9% zu Studienbeginn einen qHBsAg-Wert von < 3000 IE/ml, < 1000 IE/ml bzw. < 100 IE/ml (99,3%, 67,1% bzw. 34,2% bei zuvor unbehandelten Patient\*innen; 98,7%, 73,1% bzw. 23,0% bei Patient\*innen unter NUC). Das Alter (OR = 1,019-1,049), ein positiver Hepatitis-B-Antigen-Nachweis (OR = 0,264-0,349) und die HBV-DNA (OR = 0,675-0,832) waren unabhängige Determinanten für qHBsAg-Werte von < 100 bzw. 1000 IE/ml (alle p < 0,05). Bei Patient\*innen mit seriellen qHBsAg-Bestimmungen betrug die mediane qHBsAg-Reduktion 0,10 (0,02-0,27) log IE/ml/Jahr. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 6,3 (5,7-14,3) Jahren erreichten 526 Patient\*innen (12,3%) eine HBsAg-Seroclearance. Ein Alaninaminotransferase-qHBsAg-Verhältnis von  $\geq 0,27$  zu Studienbeginn sagte unabhängig die HBsAg-Seroclearance voraus (HR = 4,904, p < 0,001).

**Schlussfolgerung: In einer endemischen Population weisen > 40% der Patient\*innen mit chronischer Hepatitis B einen qHBsAg-Wert von > 1000 IE/ml auf. Bei diesen Patient\*innen ist eine spontane HBsAg-Seroclearance unwahrscheinlich; außerdem sprechen sie nur suboptimal auf neuartige Virostatika an. Die Daten aus dieser Studie haben wichtige Implikationen für die Entwicklung neuartiger Virostatika.**

M.-F. Yuen and L.Y. Mak, Medicine, The University of Hong Kong, Hong Kong, e-mail: mfyuen@hkucc.hku.hk and e-mail: loeymak@gmail.com

DOI: 10.1136/gutjnl-2025-335219 ■

## EXPERTENMEINUNG



Prof. Dr. Tobias Böttler

### Das Zusammenspiel zwischen Hepatitis B Virus und antiviraler Immunität messbar machen: die ALT/qHBsAg-Ratio

Die quantitative Messung des Hepatitis-B-Oberflächenantigens (HBsAg) hat in den letzten Jahren deutlich an Bedeutung gewonnen. Auch wenn die quantitativen HBsAg-Spiegel (qHBsAg) nicht eindeutig mit der Anzahl HBV-infizierter Hepatozyten korrelieren, konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass niedrige HBsAg-Spiegel einen prädiktiven Marker für einen spontanen HBsAg-Verlust bzw. eine HBs-Serokonversion darstellen – also letztlich für eine funktionelle Heilung („functional cure“). Diese Beobachtungen wurden nun in einer großen asiatischen Kohorte eindrücklich bestätigt.

Die funktionelle Heilung der chronischen HBV-Infektion geschieht letztlich immunvermittelt. Zahlreiche Daten – unter anderem aus Studien zum Absetzen von Nucleos(t)id-Analoga (NUC) – zeigen, dass eine gewisse, kontrollierte Immunaktivierung, die sich in einem Anstieg der Serumtransaminasen (insbesondere der ALT) als sogenannter „HBV flare“ widerspiegelt, ein zentraler

Treiber der funktionellen Heilung sein kann. Die Autor\*innen verwenden in ihrer Studie nun ein neuartiges, integratives Maß für das Zusammenspiel zwischen Virus und Wirtsimmunität: die ALT/qHBsAg-Ratio. Diese setzt die biochemische Entzündungsaktivität (ALT als Surrogat der immunvermittelten Hepatozytenschädigung) in Relation zur viralen Antigenlast (quantitatives HBsAg) und spiegelt damit die Intensität der Immunaktivierung pro Einheit viralen Antigens wider. Die ALT/qHBsAg-Ratio adressiert insbesondere eine zentrale Limitation klassischer Marker wie Alter, HBeAg-Status oder HBV-DNA – und ergänzt andere, weniger breit verfügbare virologische Marker –, die das dynamische Virus-Wirt-Gleichgewicht nur unzureichend abbilden. Sie ermöglicht eine funktionelle Einordnung, ob die ALT-Aktivität im Verhältnis zur vorhandenen HBsAg-Menge hoch genug ist, um eine relevante immunologische Kontrolle anzuzeigen. Die vorliegenden Daten zeigen, dass die ALT/qHBsAg-Ratio sowohl bei therapie-naiven als auch bei behandelten Patient\*innen ein signifikanter Prädiktor für die langfristige HBsAg-Seroclearance und für günstige qHBsAg-Verläufe ist – und dies konsistent über verschiedene Subgruppen hinweg. Da beide Parameter routinemäßig verfügbar sind, eignet sich die Ratio zudem für ein longitudinales Monitoring der immunvirologischen Dynamik.

Über den natürlichen Krankheitsverlauf hinaus könnte die ALT/qHBsAg-Ratio auch bei neuen, noch in der Entwicklung befindlichen antiviralen Therapien eine wichtige Rolle spielen. Tatsächlich ist die Wirksamkeit fast aller Substanzen, die sich derzeit in der klinischen Erprobung befinden und deren primärer Endpunkt der HBsAg-Verlust ist, mit niedrigen qHBsAg-Ausgangswerten assoziiert. Eine Patientenselektion ausschließlich auf Basis der qHBsAg-Spiegel würde jedoch dazu führen, potenziell „immunaktive“ Patient\*innen mit hohen qHBsAg-Werten auszuschließen. Im Unterschied zur isolierten qHBsAg-Messung ermöglicht die Ratio somit eine differenziertere Bewertung, etwa ob HBsAg-Veränderungen von einer aktiven Immunantwort begleitet sind. Dieser Aspekt könnte insbesondere für personalisierte Kombinationstherapien mit Immunmodulatoren künftig von Bedeutung sein, beispielsweise beim Einsatz von RNA-Interferenz-Strategien oder therapeutischen Vakzinierungen.

Insgesamt erscheint die ALT/qHBsAg-Ratio als ein einfaches, biologisch plausibles und klinisch relevantes Instrument zur Abschätzung der Immunaktivität im Verlauf der chronischen HBV-Infektion, muss jedoch in prospektiven Studien weiter validiert und standardisiert werden. ■

# Immunvermittelte Lebererkrankungen

## EDITORS' CHOICE



Diese Arbeit zeigt in Patientenproben sowie in Maus- und Organoidmodellen, dass das Tight-Junction-Protein Claudin-1 ein zentraler Krankheitsvermittler und ein vielversprechendes therapeutisches Ziel in der primär sklerosierenden Cholangitis ist. ■

J Hepatol. 2025;83(6):1305-1319

Claudin-1 is a mediator and therapeutic target in primary sclerosing cholangitis

Del Zompo F, Crouchet E, Ostyn T, Nehme Z, Messé M, Jühling F, Désert R, Vieira AT, Moehlin J, Nakib D, Andrews T, Perciani C, Chung S, Bader GD, McGilvray I, Caime C, Scaravaglio M, Carbone M, Invernizzi P, Yaqub S, Folseraas T, Karlsen TH, Shankar G, Primeaux M, Dhawan P, Banales JM, Roehlen N, Iacone R, Teixeira G, Heikenwälder M, Maillly L, MacParland S, Roskams T, Govaere O, Schuster C, Baumert TF

## Claudin-1 ist ein Mediator und eine therapeutische Zielstruktur bei primär sklerosierender Cholangitis

**Hintergrund und Ziele:** Die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) ist eine Erkrankung der Gallenwege, bei der ein hohes Risiko für das Fortschreiten zu einer terminalen Leberinsuffizienz und die Entstehung hepato-biliärer Karzinome besteht. Ihre Pathogenese ist bislang unzureichend verstanden, und die derzeitige klinische Behandlung bietet nur begrenzte therapeutische Möglichkeiten, in erster Linie in Form einer Lebertransplantation. Claudin-1 (CLDN1), ein Transmembranprotein, das in Hepatozyten stark exprimiert wird, spielt eine entscheidende Rolle bei der interzellulären Kommunikation und Signalübertragung. Ziel dieser Studie war die Untersuchung der funktionellen Rolle von CLDN1 als Mediator und potenzielle therapeutische Zielstruktur für die PSC anhand von Patientenkohorten sowie Mausmodellen und von Patient\*innen stammenden Interventionsmodellen.

**Methoden:** Die Expressionsmuster von CLDN1 und die damit verbundenen zellulären Phänotypen wurden in den Lebergewebeproben von 5 Kohorten mit PSC-Patient\*innen mithilfe von Einzelzell-RNA-Sequenzierung, räumlicher Transkriptomik und Multiplex-Proteomik analysiert. Proof-of-Concept-Studien unter Verwendung von CLDN1-spezifischen monoklonalen Antikörpern (mAk) und genetischen Loss-of-Function-Modellen wurden an hochmodernen Mausmodellen für PSC und Cholangiopathien durchgeführt. Mittels Perturbationsstudien wurden die zugrunde liegenden Mechanismen in humanen Zellmodellen untersucht.

**Ergebnisse:** In den Lebergewebeproben von Patient\*innen mit PSC war die CLDN1-Expression deutlich hochreguliert und korrelierte mit der Krankheitsprogression. Die räumliche Transkriptomik und die Proteomik ergaben eine erhöhte CLDN1-Expression in erkrankten Cholangiozyten und cholestatischen periportal Hepatozyten, begleitet von einer Aktivierung proinflammatorischer und profibrotischer Signalwege. Mit der therapeutischen

Anwendung von CLDN1-spezifischen mAk oder durch Gen-Knockout konnte die Leberfunktion bei PSC im Mausmodell durch Reduktion der hepatobiliären Fibrose und Cholestase verbessert werden. Mechanistische Studien zeigten, dass die Behandlung mit mAk die proinflammatorischen und profibrotischen Signalwege in Cholangiozyten und Hepatozyten hemmte, die bei der PSC im Lebergewebe gestört waren.

**Schlussfolgerungen:** Diese Ergebnisse belegen eine funktionelle Rolle von Claudin-1 (CLDN1) bei der Pathogenese der primär sklerosierenden Cholangitis (PSC) und der Fibrose der Gallengänge. In-vivo-Proof-of-Concept-Studien in Kombination mit Expressionsanalysen bei Patient\*innen mit PSC sprechen für die klinische Entwicklung von CLDN1-spezifischen monoklonalen Antikörpern als Behandlungsstrategie bei der PSC.

T.F. Baumert, Inserm U1110, Institute of Translational Medicine and Liver Diseases (ITM), University of Strasbourg, Strasbourg, France, e-mail: thomas.baumert@unistra.fr

DOI: 10.1016/j.jhep.2025.08.005 ■

JHEP Rep. 2025;7(11):101562

Isolated IgG elevation in patients with persistently normal transaminases does not affect the outcome of autoimmune hepatitis

Díaz-González Á, Schregel I, Carballo L, Álvarez-Navascués C, Frisancho-Morales E, Miquel M, Retortillo MG, Gómez J, Horta D, Mateos B, Engel B, Volmer F, Barrio MD, Rodríguez-Tajes S, Olivas I, Hartl J, González CA, Hernández-Guerra M, Castello I, Pérez-Medrano I, González-Santiago JM, Arencibia A, Gómez A, Rodríguez-Perálvarez M, Crespo J, Sala M, Salcedo M, Barreira-Díaz A, Riveiro-Barciela M, Taubert R, Schramm C, Londoño MC; ColHai Registry

## Ein isolierter Anstieg der IgG-Werte hat bei Patient\*innen mit Autoimmunhepatitis und dauerhaft normalen Transaminasen keinen Einfluss auf das Behandlungsergebnis

**Hintergrund und Ziele:** Ziel der Behandlung einer Autoimmunhepatitis ist es, ein komplettes biochemisches Ansprechen zu erreichen, definiert als Normalisierung von Transaminasen und Immunglobulin G (IgG). Aktuelle Daten deuten darauf hin, dass die Normalisierung des IgG-Werts keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben hat. In dieser Studie wurden die Auswirkungen von dauerhaft erhöhten IgG-Werten (IgGe) sowie plötzlich stark erhöhten IgG-Werten (IgG-Flares, IgGf) auf das Fortschreiten der Fibrose und die Entwicklung einer Zirrhose untersucht.

**Methoden:** In diese retrospektive, multizentrische Kohortenstudie wurden 493 Patient\*innen mit Autoimmunhepatitis und dauerhaft normalen Transaminasenwerten während der Nachbeobachtungszeit eingeschlossen. Zur Angleichung der Kohorten wurde die Propensity-Score-Methode mit inverser Wahrscheinlichkeitsgewichtung der Behandlung (inverse probability of treatment weighting, IPTW) verwendet.

**Ergebnisse:** Bei 349 (70,8%) Patient\*innen waren die IgG-Werte während des Nachbeobachtungszeitraums

dauerhaft normal (IgGn), 89 (18,1%) hatten IgGe und bei 55 (11,1%) kam es zu IgGf. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 6,2 Jahren (Interquartilenabstand: 4,1-10,1 Jahre) mit normalen Transaminasewerten waren die medianen Messwerte der Lebersteifigkeit (liver stiffness measurement, LSM) stabil geblieben, und es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Während des Nachbeobachtungszeitraums entwickelten 24 Patient\*innen eine Zirrhose. Die Prognosefaktoren für eine Zirrhose waren das Alter (Hazard Ratio [HR] = 1,10;  $p < 0,001$ ), der Albuminwert (HR = 0,20;  $p < 0,001$ ), der IgG-Wert (HR = 1,00;  $p = 0,001$ ) und die Thrombozytenzahl (HR = 0,99;  $p = 0,001$ ) bei der Diagnose; weiterhin die LSM-Werte (HR = 1,30;  $p < 0,001$ ) bei Normalisierung der Transaminasen sowie die Normalisierung der Transaminasen nach 6 Monaten (HR = 0,24;  $p = 0,025$ ). In der multivariaten Analyse waren nur die Werte der LSM unabhängig mit einem höheren Risiko für die Entwicklung einer Zirrhose assoziiert. Nach Anwendung der IPTW hatte ein erhöhter IgG-Wert (IgGe oder IgGf) keinen Einfluss auf das Fortschreiten der Fibrose ( $p = 0,275$ ) oder die Entwicklung einer Zirrhose ( $p = 0,211$ ).

**Schlussfolgerungen: Ein anhaltender oder vorübergehender Anstieg des Serum-IgG bei Patient\*innen mit normalen Transaminasewerten hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Fortschreiten der Autoimmunhepatitis, was die derzeitige Definition eines kompletten biochemischen Ansprechens infrage stellt.**

M.-C. Londoño, Liver Unit, Hospital Clínic Barcelona, Barcelona, Spain, e-mail: mlondono@clinic.cat

oder

Á. Díaz-González, Gastroenterology and Hepatology Department, Clinical and Translational Research in Digestive Diseases Group, Valdecilla Research Institute (IDIVAL), Marqués de Valdecilla University Hospital, Santander, Spain, e-mail: alvaro.diaz@sccsalud.es

DOI: 10.1016/j.jhepr.2025.101562 ■

**Lancet Gastroenterol Hepatol. 2026;11(1):46-58**

Cilofexor in non-cirrhotic primary sclerosing cholangitis (PRIMIS): A randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial

Trauner M, Levy C, Tanaka A, Goodman Z, Thorburn D, Joshi D, Salminen K, Yimam K, Isayama H, Montano-Loza AJ, Caldwell S, Danta M, Farkkila M, Gallegos-Orozco JF, Gordon SC, Hinrichsen H, Invernizzi P, Vuppalanchi R, Zhu K, Xu J, Liu X, Lu X, Crans G, Bolbolan S, Boyette L, Alani M, Barchuk WT, Watkins TR, Genovese MC, Bowlus CL

**Cilofexor bei nicht-zirrhotoser primär sklerosierender Cholangitis (PRIMIS): eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, placebokontrollierte Phase-III-Studie**

**Hintergrund:** Derzeit gibt es keine pharmakologische Therapie, die nachweislich den natürlichen Verlauf der primär sklerosierenden Cholangitis (PSC) verändert. In der PRIMIS-Studie wurden die Wirksamkeit und die

Verträglichkeit des Farnesoid-X-Rezeptor-Agonisten Cilofexor bei Teilnehmer\*innen mit nicht-zirrhotoser PSC untersucht.

**Methoden:** In dieser doppelblinden, placebokontrollierten, multizentrischen Phase-III-Studie (205 Zentren in 16 Ländern) wurden Erwachsene im Alter von 18-75 Jahren mit nicht-zirrhotoser (FO-F3 [Ludwig-Klassifikation]) Large-Duct PSC über ein interaktives Webdialogsystem im Verhältnis 2:1 randomisiert und einer einmal täglichen oralen Dosis 100 mg Cilofexor oder (identisch aussehendem) Placebo über einen Zeitraum von 96 Wochen zugewiesen. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der Anwendung von Ursodesoxycholsäure (ja oder nein) und dem Vorliegen einer septenbildenden Fibrose (F3 vs. FO-F2) mit einer Blocklänge von 6 innerhalb jedes Stratums. Die Teilnehmer\*innen, das direkt an der Durchführung der Studie beteiligte Team und das an der Beurteilung des Outcomes beteiligte Team waren hinsichtlich der Behandlungszuweisung verblindet. Der primäre Endpunkt war der Anteil der Teilnehmer\*innen mit histologisch nachgewiesener Progression der Leberfibrose (um mindestens 1 Stadium [Ludwig-Klassifikation]) in Woche 96. Nach Abschluss der Studie wurde der Analysedatensatz für den primären Endpunkt dahingehend geändert, dass alle Teilnehmer\*innen in das Safety-Analysis-Set (alle, die mindestens 1 Dosis eines Studienpräparats erhalten hatten) aufgenommen wurden, für die zu Studienbeginn und in Woche 96 Biopsiedaten vorlagen.

**Erkenntnisse:** Zwischen dem 13. Juni 2019 und dem 22. Juli 2021 wurden 419 Teilnehmer\*innen randomisiert, und 416 wurden in das Full-Analysis-Set und in das Safety-Analysis-Set eingeschlossen (Cilofexor:  $n = 277$ ; Placebo:  $n = 139$ ); davon waren 257 (62%) männlich und 159 (38%) weiblich. Die Studie wurde am 26. September 2022 vorzeitig beendet, nachdem 160 Patient\*innen eine Nachbeobachtungszeit von 96 Wochen erreicht hatten, und sich aus einer geplanten Zwischenanalyse im Hinblick auf Aussichtslosigkeit (Futility) eine Wahrscheinlichkeit von 6,8% für einen signifikanten Unterschied zwischen Cilofexor und Placebo (Aussichtslosigkeitsgrenze  $\leq 10\%$ ) ergab. In der abschließenden Analyse des primären Endpunkts, für den von 133 Patient\*innen in der Cilofexor-Gruppe und von 64 Patient\*innen in der Placebo-Gruppe Resultate der Leberbiopsie vorlagen, zeigte sich in Woche 96 bei 41 (31%) Patient\*innen in der Cilofexor-Gruppe und bei 21 (33%) in der Placebo-Gruppe eine Fibroseprogression (Behandlungsunterschied -1,4% [95% Konfidenzintervall: -15,2-12,3];  $p = 0,42$ ). Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren Pruritus (Cilofexor: 136/277 Patient\*innen [49%]; Placebo: 50/139 Patient\*innen [36%]; Schweregrad 3 oder höher bei 11 [4%] Patient\*innen unter Cilofexor und bei 1 [1%] unter Placebo), COVID-19 (Cilofexor: 65 [23%]; Placebo: 26 [19%]) und Schmerzen im Oberbauch (Cilofexor: 40 [14%]; Placebo: 20 [14%]). Der Anteil schwerwiegender unerwünschter Ereignisse war in beiden Gruppen ähnlich (Cilofexor: 53 [19%]; Placebo: 26 [19%]). Es gab keine therapieassoziierten Todesfälle.

**Interpretation: Cilofexor hat die Rate der Fibroseprogression (vs. Placebo) bei Teilnehmer\*innen mit nicht-zirrhotoser primär sklerosierender Cholangitis nicht signifikant reduziert. In der Cilofexor-Gruppe litt ein höherer Prozentsatz unter Pruritus als in der Placebo-Gruppe. Diese Studie liefert wertvolle Daten zu den Risiken von Cilofexor und anderen Arzneimitteln dieser Klasse.**

M. Trauner, Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine III, Medical University of Vienna, Vienna, Austria, e-mail: michael.trauner@meduniwien.ac.at

DOI: 10.1016/s2468-1253(25)00208-0 ■

**Lancet Gastroenterol Hepatol. 2026;11(1):22-33**

Linerixibat in patients with primary biliary cholangitis and cholestatic pruritus (GLISTEN): A randomised, multi-centre, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial

Hirschfield GM, Bowlus CL, Jones DEJ, Kremer AE, Mayo MJ, Tanaka A, Andreone P, Jia J, Jin Q, Macías-Rodríguez RU, Cobitz AR, Currie BM, Gorey C, Lazić I, Podmore D, Ribeiro A, Shannon JB, Swift B, McLaughlin MM, Levy C; GLISTEN Study Group

### Linerixibat bei Patient\*innen mit primär biliärer Cholangitis und cholestatischem Pruritus (GLISTEN): eine randomisierte, multizentrische, doppelblinde, placebo-kontrollierte Phase-III-Studie

**Hintergrund:** Cholestatischer Pruritus tritt bei primär biliärer Cholangitis (PBC) häufig auf und beeinträchtigt das Leben der Patient\*innen stark, wird jedoch nur unzureichend behandelt. Ziel dieser Studie war die Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von Linerixibat, einem Inhibitor des Gallensäuretransporters im Ileum, als spezifische juckreizstillende Therapie bei PBC.

**Methoden:** Es handelte sich hier um eine randomisierte, multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie. Patient\*innen mit PBC und mittelschwerem bis schwerem Pruritus (Worst Itch Numerical Rating Scale [WI-NRS]  $\geq 4$ ) wurden in 115 Zentren in 19 Ländern rekrutiert. Sie wurden randomisiert über ein interaktives Webdialogsystem einer der Behandlungsgruppen zugewiesen und sollten entweder zweimal täglich 40 mg Linerixibat oral oder ein entsprechendes Placebo erhalten, wobei der Schweregrad des Pruritus (mittelschwer oder schwer) und die begleitende Pruritusbehandlung (gallensäurebindende Harze, andere Therapien oder keine Therapie) als Stratifizierungsfaktoren dienten. Primärer Endpunkt war die Veränderung des Pruritus über einen Zeitraum von 24 Wochen, bewertet anhand der WI-NRS-Skala von 0 (kein Juckreiz) bis 10 (stärkster vorstellbarer Juckreiz). Die Wirksamkeitsanalysen umfassten alle randomisierten Patient\*innen; in die Sicherheitsanalysen wurden alle randomisierten Patient\*innen aufgenommen, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.

**Erkenntnisse:** Vom 1. Dezember 2021 bis zum 13. Mai 2024 wurden insgesamt 238 Patient\*innen nach dem Zufallsprinzip entweder der Behandlung mit Linerixibat (n = 119) oder mit Placebo (n = 119) zugewiesen. Von den 119 Patient\*innen, die in die Placebo-Gruppe randomisiert worden waren, brach 1 (< 1%) die Studie vor Beginn der Behandlung ab. Die Patient\*innen unter Linerixibat zeigten über einen Zeitraum von 24 Wochen eine signifikante Verbesserung des Pruritus im Vergleich zu Placebo (Veränderung gegenüber dem Ausgangswert; Mittelwert der kleinsten Quadrate: -2,86 [95% Konfidenzintervall {CI}: -3,23 bis -2,50] unter Linerixibat vs. -2,15 [-2,51 bis -1,78] unter Placebo; ange-

passte mittlere Differenz: -0,72 [95% CI: -1,15 bis -0,28]; p = 0,0013). Gastrointestinale unerwünschte Ereignisse traten unter Linerixibat häufiger auf als unter Placebo (Diarrhö bei 72/119 [61%] gegenüber 21/118 [18%]; Bauchschmerzen bei 22 [18%] vs. 4 [3%]). Zu einem Behandlungsabbruch aufgrund gastrointestinaler Nebenwirkungen kam es bei 8 von 119 (7%) Patient\*innen in der Linerixibat-Gruppe (davon 5 aufgrund von Diarrhö) und bei 1 von 118 (< 1%) in der Placebo-Gruppe. Bei 14 von 119 der Patient\*innen unter Linerixibat (12%) und bei 4 von 118 (3%) unter Placebo wurden schwerwiegende unerwünschte Ereignisse berichtet. Während der Studie wurden keine Todesfälle gemeldet.

**Interpretation: Linerixibat verbesserte den Juckreiz im Vergleich zu Placebo signifikant, was für sein Potenzial zur Behandlung eines Hauptsymptoms der primär biliären Cholangitis spricht. Bei den mit Linerixibat behandelten Patient\*innen kam es erwartungsgemäß zu einem erhöhten Auftreten von Diarrhö.**

G.M. Hirschfield, The Autoimmune and Rare Liver Disease Programme, Division of Gastroenterology and Hepatology, University Health Network, Toronto General Hospital, Toronto, ON, Canada, e-mail: gideon.hirschfield@uhn.ca

DOI: 10.1016/s2468-1253(25)00192-x ■

## Lebertransplantation

### EDITORS' CHOICE



Diese internationale Kohortenstudie liefert erstmals eine belastbare klinische Grundlage für die sichere Planung des Washout-Intervalls von Immun-Checkpoint-Inhibitoren vor Lebertransplantation. ■

**Hepatology. 2025;82(5):1122-1137**

Determining safe washout period for immune checkpoint inhibitors prior to liver transplantation: An international retrospective cohort study

Moeckli B, Wassmer CH, El Hajji S, Kumar R, Rodrigues Ribeiro J, Tabrizian P, Feng H, Schnickel G, Kulkarni AV, Allaire M, Asthana S, Karvellas CJ, Meeberg G, Wei L, Chouik Y, Kumar P, Gartrell RD, Martinez M, Kang E, Sogbe M, Sangro B, Schwacha-Eipper B, Schmiderer A, Krendl FJ, Goossens N, Lacotte S, Compagnon P, Toso C

### Bestimmung einer sicheren Auswaschphase für Immun-Checkpoint-Inhibitoren vor Lebertransplantation: eine internationale retrospektive Kohortenstudie

**Hintergrund und Ziele:** Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICI) werden zunehmend bei Patient\*innen mit fortgeschrittenem hepatozellulärem Karzinom (HCC) eingesetzt, während diese auf eine Lebertransplantation (LTX) warten. Allerdings bestehen weiterhin Bedenken hinsichtlich des Abstoßungsrisikos nach der Transplantation.

**Ansatz und Ergebnisse:** Es wurde eine internationale retrospektive Kohortenstudie zu 119 Patient\*innen mit HCC durchgeführt, welche vor einer LTX ICI erhalten hatten. Dabei wurden die Inzidenzen von Alлотransplantat-Abstoßungen, Transplantatverlusten und Rezidiven nach der Transplantation analysiert, wobei insbesondere auf die Auswaschphase zwischen der letzten ICI-Dosis und der LTX geachtet wurde. In dieser Studie kam es bei 24 der 119 Patient\*innen (20,2%) zu einer Alлотransplantat-Abstoßung, und die mediane Zeit bis zur Abstoßung betrug 9 Tage (Interquartilenabstand: 6–10) nach der LTX. Dabei wurde ein linearer Zusammenhang zwischen kürzeren Auswaschphasen und höherem Abstoßungsrisiko beobachtet. Auswaschphasen von < 30 Tagen (Odds-Ratio [OR] = 21,3; 95% Konfidenzintervall [CI]: 5,93–103;  $p < 0,001$ ) und zwischen 30 und 50 Tagen (OR = 9,48; 95% CI: 2,47–46,8;  $p = 0,002$ ) zeigten in der univariaten Analyse eine signifikante Assoziation mit höheren Abstoßungsraten im Vergleich zu Auswaschphasen von mehr als 50 Tagen. Bei 6 Patient\*innen (25%) mit Abstoßung kam es durch die Abstoßung zum Transplantatverlust. Transplantatspezifische Faktoren waren nicht mit einer Abstoßung assoziiert. Eine längere Auswaschphase war nach 36 Monaten nicht mit einem geringeren rezidivfreien Überleben nach der Transplantation assoziiert (71% vs. 67%;  $p = 0,71$ ).

**Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass eine Auswaschphase für Immun-Checkpoint-Inhibitoren von mehr als 50 Tagen vor einer Lebertransplantation hinsichtlich des Abstoßungsrisikos sicher zu sein scheint. Während diese Ergebnisse bei der klinischen Entscheidungsfindung helfen können, sind für definitive Leitlinien zukünftige prospektive Studien unverzichtbar.**

C. Toso, Division of Digestive Surgery, Department of Surgery, University Hospitals of Geneva, Geneva, Switzerland, e-mail: christian.toso@hcuge.ch

oder

B. Moeckli, Department of Surgery, Transplantation & Hepatology Lab, University of Geneva, Geneva, Switzerland, e-mail: beat.mockli@hcuge.ch

DOI: 10.1097/hep.0000000000001289 ■

Gut. 2025;74(12):2058-2069

Intrahepatic donor microbiota-based metataxonomic signature detected in organ preservation solution enables prediction of short-term liver transplant outcomes

Lucas-Ruiz F, Vidal-Correoso D, Mateo SV, de la Torre-Álamo MM, Jover-Aguilar M, Alconchel F, Martínez-Alarcón L, Lopez-Lopez V, Ríos-Zambudio A, Cascales P, Pelegrín P, Pons JA, Ramírez P, Baroja-Mazo A

**In der Organkonservierungslösung gefundene intrahepatische Mikrobiota-basierte metataxonomische Signatur der Spenderleber ermöglicht Prognose kurzfristiger Endpunkte nach Lebertransplantation**

**Hintergrund:** Komplikationen nach der Transplantation sind weiterhin ein Problem bei Lebertransplantationen

(LTX). Während ein Zusammenhang zwischen einer Dysbiose der intestinalen Mikrobiota mit dem Verlauf nach einer Transplantation festgestellt wurde, wurde die Bedeutung der nativen Mikrobiota in der Spenderleber noch nicht erforscht.

**Zielsetzung:** Beschreibung des Mikroben-Profiles in der Organkonservierungslösung (organ preservation solution, OPS) und Bestimmung, ob bestimmte mikrobielle Taxa mit kurzfristigen klinischen Endpunkten assoziiert sind, sowie Entwicklung prädiktiver Modelle für die Risikostratifizierung.

**Studiendesign:** Mittels 16S-rRNA-Sequenzierung wurden die in den OPS vorhandenen Mikrobiota-basierten metataxonomischen Signaturen von 110 Lebertransplantat-Spender\*innen (Discovery-Kohorte) sowie einer unabhängigen Validierungskohorte ( $n = 29$ ) analysiert. Mithilfe von MaAsLin2-adjustierten Modellen wurden mikrobielle DNA-Signaturen identifiziert, die mit klinischen Endpunkten korrelierten, und mithilfe von Data-Mining und Anreicherungsanalyse wurden relevante genetische Signalwege aufgedeckt. Es wurden Modelle maschinellen Lernens (ML) entwickelt, um Endpunkte auf Grundlage von mikrobiellen Merkmalen vorherzusagen; und es erfolgte eine Validierung von Wirt-Mikrobiom-Interaktionen mittels RNA-Sequenzierung (RNA-Seq von gematchten Leberbiopsien).

**Ergebnisse:** Die aus der OPS gewonnene mikrobielle DNA-Signatur war den Leber-/Gallen-Mikrobiomen sehr ähnlich (Proteobakterien dominierten). Bestimmte Gattungen (z. B. *Bacillus*, *Prevotella*) wurden bei ungünstigen Endpunkten mit unterschiedlichen Häufigkeiten gefunden ( $p < 0,05$ ): Sie waren bei Nicht-Überlebenden und Personen mit Leberarterienthrombose überrepräsentiert und bei akuter Abstoßung unterrepräsentiert. Durch Genom-Mining wurden Zusammenhänge zwischen diesen Taxa und immunologischen/metabolischen Signalwegen hergestellt, die für die Endpunkte nach LTX relevant waren. Mittels RNA-Seq wurde eine Heraufregulierung von Chemokinen (CCL/CXCL-Familien) in Lebertransplantaten von nicht-überlebenden Empfängern validiert. ML-Modelle erzielten eine akkurate Vorhersage des globalen Überlebens (Fläche unter der Kurve [AUC]: 0,95) und von akuter Abstoßung (AUC: 0,96) auf Grundlage mikrobieller Merkmale, wobei die Verallgemeinerbarkeit in der Validierungskohorte bestätigt wurde (AUC: 0,85–0,88).

**Schlussfolgerung: Die mikrobielle DNA-Signatur der Spenderleber sagt Endpunkte nach Lebertransplantation über eine immunologisch-metabolische Modulation voraus. Auch wenn der Kausalzusammenhang noch eingehender untersucht werden muss, positionieren diese Ergebnisse das Transplantat-Mikrobiom als neuen Biomarker und mögliche therapeutische Zielstruktur und ebnen den Weg für eine Mikrobiom-basierte Präzisionsmedizin bei Transplantationen.**

A. Baroja-Mazo or F. Lucas-Ruiz, Biomedical Research Institute of Murcia (IMIB-Pascual Parrilla), Murcia, Spain, e-mail: alberto.baroja@ffis.es or e-mail: fernando.lucas@um.es

DOI: 10.1136/gutjnl-2025-335986 ■

# Allgemeine Hepatologie

## EDITORS' CHOICE



Diese große randomisierte Studie belegt, dass ein verkürztes Acetylcystein-Schema bei Paracetamol-intoxikation eine ebenso wirksame und sichere Alternative zum etablierten Standardregime darstellt. ■

J Hepatol. 2025;83(4):881-887

A non-inferiority randomised controlled trial of a shorter acetylcysteine regimen for paracetamol overdose – The SARPO trial

Isbister G, Chiew A, Buckley N, Harris K, Berling I, Downes M, Page C, Isoardi K

## Eine randomisierte, kontrollierte Nicht-unterlegenheitsstudie zu einem kürzeren Acetylcystein-Regime bei Paracetamol-Überdosierung – die SARPO-Studie

**Hintergrund und Ziele:** Paracetamol-Überdosierungen sind weltweit häufig. Die frühe Behandlung mit Acetylcystein kann eine Hepatotoxizität verhindern. Es existieren mehrere intravenöse Acetylcystein-Regime, und das geläufigste empfiehlt 300 mg/kg Körpergewicht (KG) über 20 Stunden. Hier wurden die Wirksamkeit und Sicherheit eines kürzeren Regimes bei Paracetamol-Überdosierungen von  $\leq 30$  g untersucht.

**Methoden:** In einer multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Nichtunterlegenheitsstudie an 3 Krankenhäusern wurden 204 Patient\*innen mit akuter Paracetamol-Überdosierung von  $\leq 30$  g, die sich innerhalb von 8 Stunden vorstellten, randomisiert dem standardmäßigen 20-stündigen Acetylcystein-Regime (200 mg/kg KG/4 h, 100 mg/kg KG/16 h) oder einem kurzen 12-stündigen Acetylcystein-Regime (200 mg/kg KG/4 h, 50 mg/kg KG/8 h) zugeteilt. Der primäre Endpunkt war die absolute Differenz zwischen dem Alanin-Aminotransferase(ALT)-Wert 24 Stunden nach der Einnahme und dem Wert zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme ( $\Delta$ ALT24). Sekundäre Endpunkte umfassten einen ALT-Wert nach 24 Stunden in Höhe von  $> 150$  E/l und des  $\geq$  Zweifachen des Wertes bei Krankenhausaufnahme, systemische Überempfindlichkeit und gastrointestinale Nebenwirkungen.

**Ergebnisse:** Die beiden Gruppen waren in Bezug auf Alter, Geschlecht, eingenommene Dosis, Paracetamol-Konzentration, ALT-Ausgangswert, Krankenhaus, Gabe von Aktivkohle und Zeit bis zur Acetylcystein-Behandlung vergleichbar. Das kürzere Regime war dem Standardregime nicht unterlegen. Der Medianwert von  $\Delta$ ALT24 betrug bei den 107 mit dem kürzeren Regime behandelten Patient\*innen -2 E/l (Interquartilenabstand [IQR]: -7-1 E/l) und bei den 97 mit dem Standardregime behandelten Patient\*innen -1 E/l (IQR: -5-1,5 E/l); die Median-Differenz von -1 E/l (95% Konfidenzintervall: -3-1 E/l) lag unterhalb der oberen Nichtunterlegenheitsgrenze von 5. Keine\*r der mit dem kürzeren Regime behandelten Patient\*innen hatte nach 24 Stunden einen ALT-Wert in Höhe des  $\geq$  Zweifachen des Wertes bei Aufnahme und  $> 150$  E/l. Unter dem Standardregime war dies bei 1 Person der Fall. Kein\*e Patient\*in hatte

einen ALT-Wert  $> 1000$  E/l. Systemische Überempfindlichkeitsreaktionen waren in den beiden Gruppen ähnlich häufig (9/107 [8%] unter dem kurzen vs. 10/97 [10%] unter dem Standardregime). Gastrointestinale Nebenwirkungen traten bei 78 von 107 (73%) mit dem kurzen versus 63 von 97 (65%) mit dem Standardregime behandelten Patient\*innen auf.

**Schlussfolgerungen:** Das kürzere, 12-stündige Acetylcystein-Regime war bei akuter Paracetamol-Überdosierung von  $\leq 30$  g ebenso wirksam und sicher wie das 20-stündige Standardregime und halbierte damit die erforderliche Behandlungszeit fast.

G. Isbister, Clinical Toxicology Research Group, University of Newcastle, Newcastle, NSW, Australia, e-mail: geoff.isbister@gmail.com

DOI: 10.1016/j.jhep.2025.05.008 ■

## Falk Literatur aktuell

### aus dem Medienangebot der Falk Foundation Services

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



**Therapie-Algorithmen  
Morbus Crohn und Colitis ulcerosa**  
S7 (4 Seiten)  
22. aktualisierte Auflage 2026



## TRANSLATIONAL SCIENCE CORNER

### CED

Science. 2025;390(6775):eadz4712

An *Aeromonas* variant that produces aerolysin promotes susceptibility to ulcerative colitis

Jiang Z, Wang Y, Gong J, Chen X, Hang D, Chen C, Hong X, Zhang J, Qiu K, Liao Y, Li P, Wang H, Yang Z, Qiu T, Zhou Y, Chen Z, Zhou H, Shan X, Zhou N, Liu L, Feng F, Su F, Ma H, Liu Z, He W, Fang L, Xuan J, Gan Z, Gao X, Zhang J, Chen H, Wang F, Zhang X, Zhu M

### Eine *Aeromonas*-Variante, die Aerolysin bildet, fördert die Suszeptibilität für Colitis ulcerosa

Colitis ulcerosa (CU) ist eine schwere chronisch entzündliche Darmerkrankung, von der mehrere Millionen Menschen weltweit betroffen sind. Welche Faktoren die Erkrankung antreiben, ist allerdings weitgehend unklar. In Gewebeproben von Personen mit CU wurde festgestellt, dass Makrophagen aus Kolonregionen depletiert waren, in denen sich noch keine manifeste Entzündung des Epithels zeigte. Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass von Bakterien gebildete Toxine Makrophagen schädigen könnten und dies eine ausgedehntere Entzündung fördern könnte. Aus Stuhlproben von CU-Patient\*innen wurde eine Variante der Gattung *Aeromonas* isoliert und „Makrophagen-toxische Bakterien (MTB)“ genannt, weil das von MTB sezernierte Aerolysin zum Absterben von Makrophagen führte. Unter pathogenen Bedingungen wurden Mäuse von MTB besiedelt und so eine Colitis ausgelöst. Die durch *Aeromonas* induzierte Colitis bei Mäusen konnte durch Antikörper gegen Aerolysin gelindert werden. In einer Kohorte wurden Patient\*innen mit CU häufiger positiv auf *Aeromonas* getestet als gesunde Kontrollen.

M. Zhu or X. Zhang, State Key Laboratory of Pharmaceutical Biotechnology, National Resource Center for Mutant Mice, Department of Gastroenterology of Nanjing Drum Tower Hospital, and Suqian Scientific Research Institute, Medical School of Nanjing University, Nanjing, China, e-mail: zhums@nju.edu.cn or e-mail: zhangxn@nju.edu.cn

oder

F. Wang, Department of Gastroenterology and Department of General Surgery, Jinling Hospital, Affiliated Hospital of Medical School, Nanjing University, Nanjing, China, e-mail: wangfy65@nju.edu.cn

DOI: 10.1126/science.adz4712 ■

### EXPERTENMEINUNG



Dr. Lena Sophie Mayer

### Bakterielle Virulenzfaktoren als Zielstrukturen in der Therapie der Colitis ulcerosa?

Die Colitis ulcerosa ist eine chronisch entzündliche Darmerkrankung mit individuell unterschiedlichen Verläufen. In den letzten Jahren haben sich die Behandlungsoptionen deutlich erweitert, dennoch kann eine dauerhafte Remission häufig nicht herbeigeführt werden. Es kommt zur Organschädigung und bei bis zu einem Viertel der Patient\*innen wird im Verlauf eine Kolektomie nötig. Die Pathogenese ist noch unvollständig verstanden, es liegen der Erkrankung multiple Faktoren zugrunde. So spielen eine Dysregulation des intestinalen Immunsystems, eine Dysbiose sowie Barrieredefekte eine Rolle. Wie es zur Störung der epithelialen Barriere kommt, ist noch nicht vollständig erklärt. Gewebsresidente Makrophagen stellen als Teil des angeborenen Immunsystems eine zentrale erste Abwehr von Pathogenen dar und sind wichtig für den Erhalt der epithelialen Barriere. Die Autor\*innen beobachteten eine Abnahme subepithelialer, gewebsständiger Makrophagen nicht nur in der Inflammation, sondern bereits in bisher nicht entzündetem Gewebe, und schlossen daraus, dass dieser Verlust der klinisch manifesten Entzündung vorausgeht. Bakterienfreie Überstände von Stuhlkulturen von Patient\*innen mit Colitis ulcerosa hatten einen zytotoxischen Effekt auf murine Knochenmarks-Makrophagen in vitro. Die Autor\*innen identifizierten eine *Aeromonas*-Variante, die das Makrophagen-toxische Protein Aerolysin produziert. In vitro sowie in weiteren Mausmodellen wurde gezeigt, dass Makrophagen gegenüber Aerolysin-induziertem Zelltod sensibler waren als Epithelzellen, sodass der Aerolysin-vermittelte Barrieredefekt ohne direkte Schädigung des Epithels entsteht. Der als MTB (macrophage-toxic bacteria) bezeichnete *Aeromonas*-Stamm konnte Mäuse nach Vorbehandlung mit Antibiotika oder DSS (Dextransulfat-Natrium) dauerhaft kolonisieren, während die Besiedelung unter physiologischen Bedingungen nicht persistierte. MTB verstärkte die Entzündung in zwei verschiedenen Colitis-Mausmodellen, Voraussetzung hierfür war die Aerolysin-Produktion. Polyklonale Anti-Aerolysin-Antikörper verhinderten die MTB-induzierte Colitis, und monoklonale Anti-Aerolysin-Antikörper schwächten die bestehende Entzündung ab. Weiterhin zeigten die Autor\*innen, dass *Aeromonas*-Spezies häufiger im Stuhl von Colitis-ulcerosa-Patient\*innen zu finden sind als bei gesunden Spender\*innen. Zudem konnte Aerolysin in Darmbiopsien bei Colitis ulcerosa nachgewiesen werden. Die Autor\*innen kommen zu dem Schluss, dass MTB und Aerolysin als diagnostische Biomarker dienen können und in Therapie und Prävention als Zielstrukturen für antimikrobielle bzw. Antikörpertherapien relevant sind. Die Colitis ulcerosa ist jedoch eine komplexe, multifaktoriell bedingte, immunologisch vermittelte Erkrankung, bei der bakterielle Toxine nicht den zentralen pathogenetischen Faktor darstellen. Antitoxin-Antikörper haben nur eine Wirksamkeit gegen die Effekte des Toxins, reduzieren aber nicht die Toxin-produzierenden Bakterien und haben auch keine immunmodulatorische Wirkung, sodass eine Wirksamkeit bei bereits aktiver Entzündung fraglich ist.

Weiterhin ist unklar, welche weiteren Toxine neben dem hier identifizierten noch von pathogenetischer Relevanz sind und therapeutisch berücksichtigt werden müssten. Der Einsatz multipler Antikörpertherapien wäre aber zum einen teuer und würde zum anderen auch mit mehr Nebenwirkungen einhergehen. Eine antibiotische Therapie ist bei Colitis ulcerosa nur bei gesicherter Infektion oder bei Komplikationen angezeigt, nicht aber zur Modulation der Darmflora geeignet, da auch pro-aktive Bakterien reduziert bzw. eliminiert werden. Der fäkale Mikrobiomtransfer zur Behandlung der Colitis ulcerosa ist Gegenstand klinischer Studien. Insgesamt ist diese Studie aber methodisch überzeugend umgesetzt und beleuchtet einen Mechanismus, der zur Pathogenese der Colitis ulcerosa beiträgt. Weitere Studien, die auf Interaktionen des intestinalen Immunsystems mit dem Mikrobiom basieren, sind für das weitere Verständnis der Pathogenese der Colitis ulcerosa wichtig. ■

## Leber

Nature. 2026;649(8098):991-1002

iHALT unlocks liver functionality as a surrogate secondary lymphoid organ

Gridley J, Pak D, Kumari A, Shupak J, Holland B, Shi Y, Trivedi S, Wang Y, Kasturi SP, Kapoor A, Chung RT, Grakoui A

### iHALT ermöglicht Funktionalität der Leber als stellvertretendes sekundäres lymphatisches Organ

Dem aktuellen Paradigma der humoralen Immunität zufolge werden nach einer Virusinfektion durch Keimzentrumsreaktionen in sekundären lymphatischen Organen (SLO) Plasmazellen gebildet, die dann zu infizierten Organen oder zum Knochenmark wandern. Allerdings wird noch nicht gut verstanden, in welcher Weise die räumlich-zeitliche Dynamik solcher Reaktionen gegebenenfalls durch den viralen Gewebetropismus gesteuert wird. In dieser Arbeit wird gezeigt, dass eine Infektion mit einem prototypischen systemischen Virus tatsächlich in SLO gebildete Plasmazellen induziert, die zur Leber migrieren, während eine Infektion mit einem strikt hepatotropen *Hepacivirus* unabhängig von einem SLO-Beitrag lokal geprimte, virusspezifische Plasmazellen in der Leber hervorbringt. Solche lokal gebildeten Nachkommenszellen entstanden in Strukturen aus induzierbarem Leber-assoziiertem lymphatischem Gewebe (inducible hepatic-associated lymphoid tissue, iHALT), welches generative Foki von follikulären T-Helferzellen, myeloischen Zellen und Keimzentrums-artigen B-Zellen enthielt und oft aus für die individuellen periportal Strukturen einzigartigen einzelnen „Gründer“-Klonen hervorgegangen war und somatische Hypermutationen lokal unterstützte. Ein entscheidender Aspekt ist, dass die zelluläre Zusammensetzung, Zell-Zell-Kontaktpartner und Mikroarchitektur solcher iHALT-Strukturen bei Mäusen in sehr ähnlicher Weise auch nach *Hepacivirus*-Infektionen beim Menschen beobachtet wurden. Die entstehenden Plasmazellen sind für ihre Funktion auf CD40L-Signalübertragung und die Spezifität des B-Zell-Rezeptors angewiesen. Sie exprimieren CXCR4<sup>+</sup>VLA-4<sup>+</sup>LFA-1<sup>+</sup>CD44<sup>+</sup>CD138<sup>+</sup>, womit sie an Fibroblasten im peri-

portalen Trakt binden, die CXCL12<sup>+</sup>Fibronectin<sup>+</sup>ICAM2<sup>+</sup>Osteopontin<sup>+</sup>Typ-I-Kollagen<sup>+</sup> exprimieren. Die Oberflächenmarker der Plasmazellen binden spezifisch an die Oberflächenmarker der Fibroblasten und verankern die Plasmazellen so an den Fibroblasten, wodurch die Plasmazellen entlang der periportal Trakte präsent bleiben. Zusammenfassend wird eine humorale Immunität beschrieben, welche ausschließlich an ihrer extralymphatischen Lokalisation der Virusinfektion in der Leber gebildet und aufrechterhalten wird, während SLO im Ruhezustand sind, und in der funktionelle iHALT-Strukturen erfolgreich durch strikt hepatotrope Viren induzierte SLO-Evasions-Strategien kompensieren, um persistierende Infektionen zu vermeiden.

A. Grakoui, Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Emory University School of Medicine, Atlanta, GA, USA, e-mail: arash.grakoui@emory.edu

DOI: 10.1038/s41586-025-09803-4 ■

## EXPERTENMEINUNG



Prof. Dr. Dr. Bertram Bengsch

### Das dynamische Immunsystem der Leber: ein iHALT für Infektionserkrankungen

Die Leber ist ein immunologisch aktives Organ, für das seit langem eine v.a. tolerogene Rolle in der Homöostase bekannt ist, die aber auch als Ort einer primären Immunaktivierung fungieren kann, in dem das T-Zell-Priming während einer Infektion stattfinden kann. Die Rolle der Leber in Bezug auf die humorale Immunität ist weniger bekannt. Effektive antivirale B-Zell-Antworten erfordern typischerweise Keimzentrumsreaktionen, die mit der Generation von hochaffinen Antikörpern und der Entwicklung von Gedächtnis-B-Zellen und antikörperproduzierenden Plasmazellen einhergehen. Diese Keimzentrumsreaktionen finden kanonisch in sekundären lymphatischen Organen wie den drainierenden Lymphknoten statt. Allerdings werden auch tertiäre lymphatische Strukturen (TLS) ebenfalls häufig bei Lebererkrankungen beschrieben. In ihrer aktuellen Arbeit untersuchten Gridley et al. die Rolle des Lebertropismus bei der Generierung lokaler antiviraler humoraler Antworten. Sie untersuchten ein Mausmodell einer strikt hepatotropen Infektion (des HCV-verwandten Rodent-Hepacivirus [RHV]), das mit einer systemischen Infektion, die ebenfalls die Leber betrifft (LCMV), verglichen wurde. Ein zentrales Ergebnis war die Beobachtung, dass die Anzahl antikörpersezernierender Zellen (d.h. Plasmazellen) in der Leber bei strikt hepatotroper Infektion eng mit den virusspezifischen Serum-IgG-Titern korrelierte. Darüber hinaus konnten selbst splenektomierte und mit FTY720 (einem S1PR-Inhibitor, der den Lymphknotenaustritt blockiert) behandelte Mäuse eine RHV-Infektion heilen und wiesen zudem eine vergleichbare Anzahl intrahepatischer antikörpersezernierender Zellen und Keimzentrums-B-Zellen wie unbehandelte Mäuse auf. Diese Befunde standen im deutlichen Gegensatz zur systemischen Infektion, bei der nach FTY720-Behandlung eine stark reduzierte humorale Immunität beobachtet wurde. Sie unterstreichen die Bedeutung lokaler intrahepatischer Immunreaktionen für die antivirale

Kontrolle. Die Autor\*innen untersuchten nun die intrahepatische Entwicklung der humoralen Immunität und identifizierten im Verlauf der RHV-Infektion eine intrahepatische Ausbildung von Keimzentren (GC)-ähnlichen Strukturen. Interessanterweise erfolgte die Entwicklung dieser Strukturen erst nach etwa drei Wochen intrahepatischer Infektion, also verzögert im Vergleich zur GC-Entwicklung in sekundären lymphatischen Organen nach etwa zwei Wochen bei systemischer Infektion. Die Bildung von GC-ähnlichen Strukturen im RHV-Modell ging mit einer Expansion der B-Zell-Signatur in der Leber einher, während in den systemischen sekundären lymphatischen Organen (SLOs) nur geringe Veränderungen auftraten – ein Phänomen, das die Autor\*innen als SLO-„Schlafzustand“ beschreiben und das mit einer primären intrahepatischen Immunreaktion übereinstimmt. Die räumliche Transkriptomanalyse zeigte die Induktion intrahepatischer Lymphaggregate mit Merkmalen proliferierender B-Zellen, was auf eine intrahepatische Kompartimentierung der humoralen Immunantwort hindeutet. Allerdings fehlte ihnen die für SLOs typische Organisation (wie die Segmentierung in räumlich getrennte Zonen für B- und T-Zellen oder spezialisierte Makrophagenpopulationen). Die Autor\*innen entschieden sich, diese Strukturen nicht als tertiäre lymphatische Struktur, sondern als induziertes intrahepatisches assoziiertes lymphatisches Gewebe (iHALT) zu bezeichnen, um ihren dynamischen Charakter hervorzuheben. Die iHALT-Strukturen wurden primär in periportalen Bereichen der Leber identifiziert, einem Bereich, der auch als primärer mikroanatomischer Ort für die effektive T-Zell-Hilfe durch intrahepatische dendritische Zellen beschrieben wurde (DOI: 10.1038/s41467-024-45612-5). Die Arbeitsgruppe von Prof. Grakoui untersuchte nun mögliche molekulare Mechanismen und zelluläre Interaktionspartner, die der Entstehung und Lokalisation von iHALTs zugrunde liegen könnten. Sie stellten fest, dass Plasmazellen mehrere Zelladhäsionsmoleküle exprimieren, die zu Liganden benachbarter perivaskulärer Fibroblasten passen, wie z. B. VLA-4:Fibronectin, CXCR4: CXCL12 und CD44: Osteopontin. Die experimentelle Blockade dieser Ligand-Rezeptor-Interaktionen durch inhibitorische Antikörper reduzierte die Anzahl der antikörpersezernierenden Zellen in der Leber deutlich und führte in Kombination zu einer beeinträchtigten Viruskontrolle. Die Arbeit unterstreicht somit die entscheidende Rolle dieser „provisorischen“ iHALT-Strukturen bei der Kontrolle einer hepatotropen Infektion. Bemerkenswerterweise wurden ähnliche iHALT-Strukturen wie in der RHV-Infektion auch bei der chronischen HCV-Infektion beobachtet, einer Erkrankung, die für ihre tertiären lymphatischen Strukturen und die hohe Antikörperproduktion bekannt ist. Der Vergleich mit anderen Lebererkrankungen, wie z. B. der HBV-Infektion oder der Autoimmunhepatitis, zeigte Ähnlichkeiten, aber auch zelluläre Unterschiede in der iHALT-Zusammensetzung. Dies deutet darauf hin, dass krankheitsspezifische Signale die Bildung lokaler Orte für verlängerte Immuninteraktionen steuern und die iHALT-Entwicklung ein dynamischer Prozess ist. Zusammengefasst unterstreichen diese Ergebnisse die wichtige Rolle intrahepatischer Immunreaktionen bei der lokalen Kontrolle vorwiegend hepatotroper Infektionen. Die periportalen Bereiche sind der typische Ort für die Bildung von iHALTs, und das Verständnis der sie induzierenden Faktoren könnte helfen, therapeutische Zielstrukturen zur Modulation der Leberimmunität zu identifizieren. Obwohl die Arbeit eine wichtige Rolle von iHALTs für die humorale Immunantwort aufzeigt, ist

anzumerken, dass antivirale T-Zellen als Hauptkomponente der adaptiven Immunität bei den untersuchten Erkrankungen sowohl in den iHALTs vorkommen können, jedoch auch unabhängig von ihnen berichtet werden. Die Rolle der iHALTs für die T-Zell-Immunität bedarf weiterer Untersuchungen. ■

## Impressum

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



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

[www.falkfoundation.org](http://www.falkfoundation.org)

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

**Erscheinungsweise:** vierteljährlich (kostenlos)

### Redaktion:

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

Universitätsklinikum Freiburg, Hugstetter Straße 55,  
79106 Freiburg

### Wissenschaftliche Mitarbeit:

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

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

**Übersetzung:** beomed translation team – Netzwerk  
freiberuflicher Übersetzerinnen ([www.beomed.de](http://www.beomed.de))

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

ISSN 1863-3218



## Internationale Kongresse

17.–21. April 2026, München

**ESCMID Global 2026**

**36<sup>th</sup> European Congress of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**

<https://www.escmid.org/congress-events/escmid-global>

22.–25. April 2026, Istanbul, Türkei

**APASL 2026**

**35<sup>th</sup> Annual Meeting of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver**

<https://www.apasl2026istanbul.org>

24.–25. April 2026, Warschau, Polen

**Symposium 243**

**Gastrointestinal Inflammation and Neoplasia**

<https://falkfoundation.org>

2.–5. Mai 2026, Chicago, IL, USA (+ online)

**Digestive Disease Week (DDW 2026)**

<https://ddw.org>

6.–9. Mai 2026, Köln

**Laennec Liver Pathology Society – Symposium**

<https://www.laennecliverpathology.org>

9.–12. Mai 2026, Tampa, FL, USA

**American Society of Colon & Rectal Surgeons (ASCRS) Annual Scientific Meeting**

<https://ascrsasm2026.eventscribe.net>

14.–16. Mai 2026, Mailand, Italien

**ESGE Days 2026**

**Reimagining endoscopy**

<https://esgedays.org>

18.–20. Mai 2026, Köln

**ESDE 2026 – 28<sup>th</sup> European Conference on Esophageal Diseases**

<https://esde2026.com>

21. Mai 2026, Genf, Schweiz

**EASL – WHA Side Event, From Vision to Action: A Holistic Approach to Metabolic Health and NCD Prevention and Care**

<https://easl.eu/event/easl-wha-side-event-from-vision-to-action>

27.–30. Mai 2026, Barcelona, Spanien

**EASL Congress 2026**

<https://www.easlcongress.eu>

9.–12. Juni 2026, Montpellier, Frankreich

**ESGAR 2026**

**37<sup>th</sup> Annual Meeting and Postgraduate Course**

<https://www.esgar.org>

12.–13. Juni 2026, Hamburg

**Primary Sclerosing Cholangitis: From Pathogenetic Insights to Novel Therapies**

<https://easl.eu/event/psc-from-pathogenetic-insights-to-novel-therapies>

12.–13. Juni 2026, Stockholm, Schweden

**Clinical Research Study Design**

<https://easl.eu/event/clinical-research-study-design>

13.–16. Juni 2026, Chicago, IL, USA

**ENDO 2026**

<https://endo2026.endocrine.org>

19.–20. Juni 2026, Frankfurt am Main

**DACED 2026**

**38<sup>th</sup> Annual Conference of the German Working Association for Chronic Inflammatory Bowel Diseases**

<https://kompetenznetz-darmerkrankungen.de/fortbildung>

22.–25. Juni 2026, Liverpool, United Kingdom (+ online)

**BSG Live'26**

<https://live.bsg.org.uk>

24.–27. Juni 2026, Lille, Frankreich

**58<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN)**

<https://espghancongress.org>

24.–27. Juni 2026, Istanbul, Türkei

**58<sup>th</sup> European Pancreatic Club (EPC) / International Association of Pancreatology (IAP) Joint Meeting**

<https://epc2026.com>

26.–27. Juni 2026, Dresden

**Artificial Intelligence in Hepatology**

<https://easl.eu/event/artificial-intelligence-in-hepatology>

1.–4. Juli 2026, München

**ESMO – Gastrointestinal Cancers Congress 2026**

<https://www.esmo.org/meeting-calendar/esmo-gastrointestinal-cancers-congress-2026>

3.–4. Juli 2026, Wien, Österreich

**Symposium 244**

**XXVIII International Bile Acid Meeting – Bile Acids in Health and Disease 2026**

<https://falkfoundation.org>

13.–17. Juli 2026, Snowmass Village, CO, USA

**48<sup>th</sup> Annual Aspen Conference on Pediatric Gastrointestinal Disease**

<https://cchmc.cloud-cme.com>

## Nationale Kongresse

15.–18. April 2026, Köln (+ online)

**41. Jahrestagung der Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE)**

<https://www.gpge-kongress.de>

17.–18. April 2026, Neumarkt

**53. Jahrestagung der Gesellschaft für Gastroenterologie in Bayern e.V.**

<http://www.gfgb.org>

17.–19. April 2026, Wiesbaden

**Kolloquien anlässlich des 132. Kongresses der DGIM 37. Kolloquium Chronisch entzündliche Darmerkrankungen**

17. April 2026 (9:00–15:00 Uhr)

**20. Kolloquium Koloproktologie**

17. April 2026 (15:30–18:40 Uhr)

### 32. Kolloquium Hepatologie

18. April 2026 (8:45–12:30 Uhr)

### 15. Kolloquium Endoskopie

18. April 2026 (13:30–18:00 Uhr) und

19. April 2026 (09:00–12:00 Uhr)

<https://www.falkfoundation.org>

18.–21. April 2026, Wiesbaden

### 132. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

<https://kongress.dgim.de>

<https://www.dgim.de>

22.–24. April 2026, Leipzig

(+ 14.–16. April 2026, online)

### DCK 2026

#### 143. Deutscher Chirurgie Kongress (DGCH)

#### Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV)

#### Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendchirurgie (DGKJCH)

#### Frühjahrstagung der Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin (DGG)

#### Frühjahrstagung der Deutschen Gesellschaft für Thoraxchirurgie (DGT)

#### Frühjahrstagung der Deutschen Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgie (DGPRÄC)

<https://dck2026.de>

23.–25. April 2026, Düsseldorf

### Workshop Week Rhein/Ruhr 2026

<https://workshopweek.de>

24.–25. April 2026, Braunschweig

### CED Nord-Kongress

<https://ced-nord.de/aerztekongress>

25. April – 3. Mai 2026, Borkum

### 80. Fort- und Weiterbildungswoche der Akademie für medizinische Fortbildung der ÄKWL und der KVWL

<https://www.aekwl.de/fuer-aerzte/fortbildung/borkumwoche>

8.–9. Mai 2025, Köln

### 26. Gesprächsforum

### Gastroenterologische Praxis 2026

<https://www.falkfoundation.org>

8.–9. Mai 2026, Berlin

### Endoskopie 2026

<https://endoskopie-live-berlin.de>

9. Mai 2026, Stuttgart

### Falk Gastro-Forum: Stuttgarter Forum für Gastroenterologie und Hepatologie

<https://www.falkfoundation.org>

20. Mai 2026, Hamburg (online)

### GastroTalk an Bord

<https://www.falkfoundation.org>

29.–30. Mai 2026, Böhlen

### Jahrestagung der Mitteldeutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin und Kinderchirurgie (MGKJ 2026)

<https://mgkj.de/jahrestagung>

29.–30. Mai 2026, Berlin

### CED All In 2.0 – Ein Fachkongress für Ärzt\*innen & Fachassistenz

<https://fortbildung.care>

5.–6. Juni 2026, Weimar

### Jahrestagung der Mitteldeutschen Gastroenterologen, der Mitteldeutschen Chirurgenvereinigung und der Thüringer Gesellschaft für Chirurgie

<https://mgg-mdcv.de>

10.–13. Juni 2026, Salzburg, Österreich

### 59. ÖGGH Jahrestagung & 36. Fortbildungskurs & 4. Pre-Symposium young ÖGGH

<http://www.oeggh.at>

12. Juni 2026, Wuppertal

### LiverLive-Symposium 2026

<https://liver-live.com>

13. Juni 2026, Leipzig

### 17. Interdisziplinärer Lebertag

<https://www.uniklinikum-leipzig.de/veranstaltungen>

17. Juni 2026, Hamburg (online)

### GastroTalk an Bord

<https://www.falkfoundation.org>

18.–19. Juni 2026, Dortmund

### Viszeralmedizin NRW 2026

### 92. Jahrestagung der Niederrheinisch-Westfälische Gesellschaft für Chirurgie und 31. MIC Club West,

### 34. Jahrestagung der Gesellschaft für Gastroenterologie in Nordrhein-Westfalen e. V.

<http://www.viszeralmedizin-nrw.de>

19.–20. Juni 2026, Potsdam

### Potsdamer Gastroenterologisches Seminar

<https://www.falkfoundation.org>

24.–26. Juni 2026, Hannover

### Sommertagung der NDCH 2026

<https://tagung-ndch.de>

25.–26. Juni 2026, Hannover (+ online)

### Milestones & Horizons in Hepatology –

### A Tribute to Michael Manns

<https://www.falkfoundation.org>

26.–27. Juni 2026, Hannover

### 22. HepNet Symposium

<https://www.deutsche-leberstiftung.de>

26.–27. Juni 2026, Heidelberg

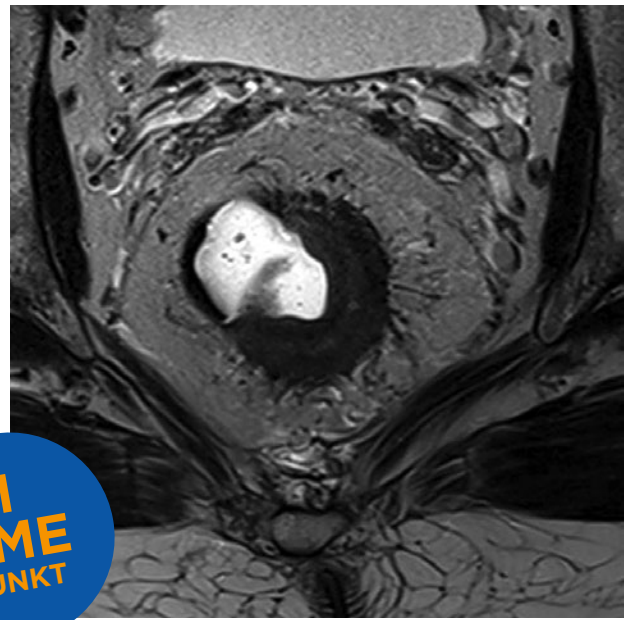
### 36. Jahrestagung der Südwestdeutschen Gesellschaft für Gastroenterologie

<http://www.sw-gastro.de>

# FALK GASTRO EDUCATION



**DICKDARM  
BIS REKTUM**



## Das Rektumkarzinom – aktueller Stand des Managements

### Zusammenfassung

Das Rektumkarzinom macht rund ein Drittel aller kolorektalen Karzinome aus und ist somit eine häufige und relevante Erkrankung – auch und insbesondere für die Gastroenterologie. Die komplexen anatomischen und funktionellen Gegebenheiten des Rektums stellen spezifische Anforderungen an Diagnostik und Therapie. Das therapeutische Management unterscheidet sich für lokalisierte, lokal fortgeschrittene und fernmetastasierte Stadien sowie die Tumorage im oberen versus im mittleren/unteren Rektum und richtet sich heutzutage auch nach Biomarkern und dezidierten Risikofaktoren in Bezug auf die lokale Infiltration. Zur optimalen Einordnung wurde der diagnostische Standard um die Dünnschicht-MRT sowie die Testung des MMR/MSI-Status am histologischen Präparat erweitert. Insbesondere lokal fortgeschrittene Karzinome des mittleren und unteren Rektumdrittels erfordern einen multidisziplinären therapeutischen Ansatz. Dieser hat im Laufe der letzten 5 Jahre unter anderem mit der Total Neoadjuvanten Therapie (TNT) sowie der Option auf ein organerhaltendes Management mehrere konzeptionelle Paradigmenwechsel durchlaufen. Die Entwicklung hat weg von einem „One-fits-all“-Konzept zu einer Diversifizierung der Therapieoptionen und umfassenden Überarbeitungen der Empfehlungen in deutschen und internationalen Leitlinien geführt [1-4]. Je nach genauer Tumorsituation kann heutzutage in multidisziplinärer Zusammenarbeit ein individueller Therapieentscheid getroffen werden, der die onkologische Prognoseoptimierung mit der Vermeidung von Übertherapie und der Berücksichtigung patientenindividueller Faktoren verbindet.

### Schlüsselwörter

Rektumkarzinom | TNT | Organerhalt | Watch and Wait | Checkpoint-inhibitoren | Behandlungskorridor | Gastroonkologie



Dr. Annegrit Decker

Dr. Annegrit Decker  
Klinik für Innere Medizin II  
Gastroenterologie, Hepatologie,  
Endokrinologie und Infektiologie  
Universitätsklinikum Freiburg  
Hugstetter Str. 55  
79106 Freiburg  
E-Mail:  
[annegrit.decker@uniklinik-freiburg.de](mailto:annegrit.decker@uniklinik-freiburg.de)

**Titelbild:** Rektumkarzinom im MRT (Quelle: Universitätsklinikum Freiburg)

# Das Rektumkarzinom – aktueller Stand des Managements

## Einführung, Definition und Stadieneinteilung

Kolorektale Karzinome gehören in Deutschland sowohl bei Frauen als auch bei Männern zu den drei häufigsten Tumorentitäten. Rund ein Drittel aller Fälle, knapp 20.000 Neuerkrankungen pro Jahr entsprechend, entfällt hierbei auf Rektumkarzinome. Trotz wirksamem Screening bleibt aufgrund der Bevölkerungsentwicklung die Zahl der Neuerkrankungen stabil und wird bei unveränderter Screeningrate in den nächsten Jahrzehnten noch relevant weiter ansteigen [5]. Die Gastroenterologie ist hierbei mit allen Aspekten des Erkrankungsmanagements von Prävention über Diagnostik und Therapie bis hin zur Nachsorge betraut, sodass aktuelle Entwicklungen zum Management dieser Erkrankung unmittelbare Alltagsrelevanz aufweisen. Dieser Artikel möchte – unter Berücksichtigung der Empfehlungen in den jüngst aktualisierten deutschen und internationalen Leitlinien [1–4] – einen praxistauglichen Überblick über den aktuellen Stand des Managements des Rektumkarzinoms von der Prävention bis zur Nachsorge geben.

Histologisch handelt es sich bei den Rektumkarzinomen um Adenokarzinome. Biologisch entsprechen sie somit den Kolonkarzinomen. Hiervon abzugrenzen sind seltene Entitäten, die ebenfalls im Rektum lokalisiert sein können, aber eine differente Histologie aufweisen, insbesondere das plattenepitheliale Analkarzinom und neuroendokrine Neoplasien. Adenokarzinome des Rektums unterscheiden sich von denen des Kolons durch ihre anatomische Lage, wobei aufgrund von Unterschieden bezüglich Blutversorgung, Lymphabfluss, Metastisierungsmuster und therapeutischen Implikationen nochmals zwischen oberem, mittlerem und unterem Rektumdr Drittel differenziert wird. In der klinischen Praxis ist für die Einteilung der Abstand vom aboralen Tumorrand bis zum Analrand maßgeblich. Während international zwei unterschiedliche Höhendefinitionen verwendet werden, ist in Deutschland die Einteilung der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) gebräuchlich und von der S3-Leitlinie zur Standardisierung empfohlen [1]. Nach dieser liegt ein Rektumkarzinom des unteren Drittels vor, wenn der Tumorunterrand 0 bis < 6 cm vom Analrand entfernt ist; bei einem Rektumkarzinom des mittleren Drittels umfasst der Abstand 6 bis < 12 cm und bei einem Rektumkarzinom des oberen Drittels 12–16 cm. Die darüber gelegenen Sigma-karzinome zählen zu den Kolonkarzinomen.

Eine anatomische und funktionelle Besonderheit des Rektums bildet der muskuläre und nervale Schließmuskelapparat sowie die Nähe zu zahlreichen benachbarten Strukturen im kleinen Becken. Die mesorektale Faszie (MRF), welche das Rektum und seine unmittelbare Gefäßversorgung einbettet, stellt eine prognostisch und therapeutisch wichtige Landmarke dar.

Prognose und Therapiewahl richten sich nach dem jeweiligen Tumorstadium. Auch dieses wird nach UICC klassifiziert auf Basis der TNM-Kriterien, welche durch die weiter unten dargestellte Initialdiagnostik ermittelt werden. Unterschieden werden frühe lokalisierte Befunde (UICC I, entsprechend cT1–2 N0 M0), lokal fortgeschrittene Befunde (UICC II/III, entsprechend cT3–4 Nx / Tx N+ M0) und fernmetastasierte Befunde (UICC IV, Tx Nx M+).

## Prävention

Die Vorsorge der Rektumkarzinome erfolgt gemeinsam mit den Kolonkarzinomen. Seit 2002 besteht für das kolorektale Karzinom in Deutschland ein etabliertes Screeningprogramm, welches die Vorsorgekoloskopie und alternativ hierzu als nicht-invasives Verfahren den fäkalen immunologischen Hämoglobin-Test (FIT) umfasst. Gemäß Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) gilt seit April 2025 derselbe Screeninganspruch für Männer und Frauen, was die bisherige Regelung vereinfacht: Fortan kann genderunabhängig ab 50 Jahren zweimalig im Abstand von 10 Jahren die Koloskopie wahrgenommen werden oder alternativ hierzu alle 2 Jahre ein FIT erfolgen.

Die Wirksamkeit des FIT als Screeninginstrument wurde jüngst auch in einer vergleichenden Studie bestätigt [6], wobei sich erneut zeigte, dass die Teilnehmer-

► Unter Rektumkarzinomen versteht man Adenokarzinome mit Lage im unteren (0 bis < 6 cm), mittleren (6 bis < 12 cm) und oberen (12–16 cm) Rektumdr Drittel, gemessen am Abstand vom Tumorunterrand bis zum Analrand. Für Prognose und Therapie werden lokal begrenzte (UICC I), lokal fortgeschrittene (UICC II/III) und fernmetastasierte Stadien (UICC IV) unterschieden.

► Zum Screening auf kolorektale Karzinome wird seit 2025 in Deutschland die Koloskopie genderunabhängig ab 50 Jahren angeboten (Wdh. nach 10 Jahren), alternativ hierzu alle 2 Jahre der FIT als nicht-invasives Testverfahren der Wahl.

rate für alle Screeningprogramme ausbaufähig ist. Nicht-invasive Tests sollen hierbei durch ihre Niederschwelligkeit helfen. In den letzten Jahren wurden daher Weiterentwicklungen auf Basis molekulargenetischer Tests für Stuhl und auch Blut intensiv beforscht. Diese sind in Bezug auf die Kombination aus Sensitivität, Spezifität und Ökonomie jedoch aktuell noch nicht voll konkurrenzfähig. Inmitten dieser Entwicklungen bleibt die Koloskopie mit ihrer Fähigkeit zur Detektion und unmittelbaren Entfernung prämaligener Läsionen ein weiterhin einzigartiges primärpräventives Verfahren. Auch für die in Deutschland weniger eingesetzte Sigmoidoskopie liegen gute Daten zum präventiven Effekt vor [7], der zu einem Großteil auf der Detektion der Rektumkarzinome beruht und somit im Kontext dieses Artikels erwähnenswert ist, wenngleich von einer isolierten Betrachtung abzuraten ist. Für Personen mit hereditären Tumorprädispositionssyndromen (HNPCC, FAP etc.) gelten jeweils gesonderte Empfehlungen zur intensivierten Prävention.

## Diagnostik

Die Primärdiagnose des Rektumkarzinoms wird zumeist im Rahmen einer Endoskopie gestellt, welche entweder zur Vorsorge oder zur Abklärung von Beschwerden wie sichtbarem oder okkultem Blutverlust, Stuhlnunregelmäßigkeiten, Schmerzen oder Gewichtsverlust erfolgt. Die Endoskopie beantwortet im Rahmen der Primärdiagnostik folgende entscheidende Fragen: die Höhenlokalisation in Bezug auf den Abstand des Tumorunterrands vom Analrand (siehe oben), das Vorhandensein einer Tumorstenose sowie die histologische Befundsicherung durch ausgiebige Biopsieentnahme. Bei endoskopisch noch passierbarem Tumor sollte eine vollständige Koloskopie erfolgen, um eventuelle Zweitkarzinome oder größere Polypen prätherapeutisch zu identifizieren.

Die histopathologische Begutachtung sollte auch die Differenzierung (das Grading) des Adenokarzinoms umfassen. Bei etwa 3–5% aller Rektumkarzinome liegt tumorbiologisch eine Mikrosatelliteninstabilität (MSI-high) auf dem Boden einer Defizienz der DNA-Reparaturproteine (Mismatch-Repair-Defizienz, MMRd) vor, welche entweder hereditär im Rahmen eines Lynch-Syndroms besteht oder aber sporadisch durch epigenetische Veränderungen in den Tumorzellen aufgetreten ist. Da diese tumorgenetische Besonderheit heutzutage in allen Stadien des Rektumkarzinoms therapierelevant ist, wird von den Leitlinien fortan die Testung des MMR/MSI-Status an den Initialbiopsien bei jeder Erstdiagnose empfohlen [1, 2]. Wird eine MMRd/MSI-high-Konstellation nachgewiesen, sollte außerdem eine humangenetische Abklärung auf das Vorliegen eines Lynch-Syndroms empfohlen werden.

Der endoskopischen Diagnosesicherung folgt das Staging mittels Schnittbildgebung, wobei das Vorliegen einer Fernmetastasierung mittels CT Thorax/Abdomen evaluiert wird. Bei im CT nicht abschließend einzuordnenden Leberbefunden wird in der Regel ein MRT Leber ergänzt. Für das lokale Staging des Primarius haben Fortschritte in der radiologischen Diagnostik das hochauflösende Dünnschicht-MRT des Rektums zum neuen Therapiestandard erhoben: Es erlaubt die differenzierte Beurteilung des gesamten mesorektalen Kompartments sowie der daran angrenzenden, ebenfalls prognose- und therapierelevanten Strukturen. Neben der Infiltrationstiefe (T) kann die Lagebeziehung zu den extramuralen Gefäßen und der umgebenden MRF, den angrenzenden Organstrukturen sowie die Tumorausdehnung in die lokalen und die so genannten lateralen (= außerhalb der MRF gelegenen) Lymphknoten (N) beurteilt werden. Neben dem T- und N-Stadium sollte der radiologische Befund daher eine Aussage zur extramuralen vaskulären Infiltration (EMVI+ oder EMVI-), zur Infiltration der MRF (MRF+ oder MRF-) und auch zum genauen Abstand von dieser enthalten: Mit einem im MRT gemessenen Abstand von < 1 mm wird im Rahmen einer Resektion der angestrebte Sicherheitsabstand nicht einzuhalten sein, was vorhergehend als positiver zirkumferenzieller Resektionsrand (CRM+) beschrieben wird. Aus der Zusammenschau dieser radiologischen Angaben lassen sich Hochrisikosituationen in Bezug auf eine Rezidiventwicklung benennen, welche mit der Empfehlung zu einer intensivierten Therapie einhergehen (siehe unten). Die modernen Standards zur MRT-Befundung beim Rektumkarzinom sind in eigenen radiologischen Guidelines zusammengefasst [8].

Aufgrund der Möglichkeit der hochauflösenden Beurteilung der Umgebung der MRF hat das MRT heutzutage die Endosonografie in Bezug auf das lokale Staging abgelöst. Da die Endosonografie jedoch im sehr frühen Stadium eine gute Differenzierung zwischen T1- und T2-Stadium erlaubt, kann sie in dieser Indikation weiterhin ergänzend oder alternativ Verwendung finden, beispielsweise indem

► Die Diagnostik beim Rektumkarzinom (siehe Tab. 1) umfasst neben der endoskopischen und histologischen Diagnosesicherung eine schnittbildgebende Ausbreitungsdiagnostik. Neu ist die Leitlinienempfehlung zur Bestimmung des MMR/MSI-Status an der Tumorbiopsie bei jeder Erstdiagnose. Den Goldstandard des lokalen Stagings bildet das Dünnschicht-MRT des Rektums, welches neben T- und N-Stadium auch die Infiltration extramuraler Gefäße und die genaue Lagebeziehung zur MRF beschreibt. Die Befunde werden prätherapeutisch in einem interdisziplinären Tumorboard besprochen.

► Tab. 1

Initialdiagnostik und prätherapeutisches Vorgehen beim Rektumkarzinom entsprechend der Empfehlungen der europäischen Leitlinien [2]
<b>Endoskopie:</b> - Höhenangabe (Abstand Tumorunterrand von der Linea dentata) - Histologieentnahme - Ausschluss Zweitbefunde im gesamten Kolon (sofern Tumor passierbar)
<b>Histologie:</b> - Adenokarzinom? Grading? MMR/MSI-Status?
<b>CT Thorax/Abdomen:</b> - Fernmetastasierung? (z. B. Lunge, Leber, LK intraabdominell, Peritoneum) - Bei unklaren Leberbefunden ggf. ergänzend MRT Leber
<b>MRT Rektum:</b> - T- und N-Status, EMVI, Infiltration MRF/ CRM, laterale LK - Bei frühen Befunden (Evaluation T1 vs. T2) zusätzlich / alternativ EUS
<b>Labor:</b> - Blutbild, Leber- und Nierenfunktionsparameter, CEA
<b>Prätherapeutische Falldiskussion in einem interdisziplinären Tumorboard</b>

vor endoskopischer Abtragung suspekter Rektumpolypen die Begrenzung des Befunds auf die Schleimhaut sichergestellt wird.

Laborchemisch zeigt sich der Tumormarker carcinoembryonales Antigen (CEA) bei etwa 30% der kolorektalen Karzinome erhöht, wenngleich umgekehrt falsch-positive Befunde existieren. Obwohl er sich somit weder zum Screening noch als Prognosemarker eignet, ist die Bestimmung im Rahmen der Erstdiagnose empfohlen, um ihn bei initialer Erhöhung als ergänzenden Verlaufsparemeter heranzuziehen. Der Einsatz „personalisierter Tumormarker“ durch das derzeit viel diskutierte Liquid-Biopsy-Verfahren ist zum aktuellen Zeitpunkt noch auf den wissenschaftlichen Kontext beschränkt.

Eine Übersicht über die Initialdiagnostik bietet [Tabelle 1](#). Liegen alle Befunde vor, ist es zur Findung der optimalen Therapie entscheidend, jeden Fall prätherapeutisch eingehend im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz zu diskutieren.

## Therapie

In nicht fernmetastasierten Stadien erfolgt die Therapie des Rektumkarzinoms generell in kurativer Intention. Bei frühen lokalisierten Befunden wird mit der alleinigen Tumorresektion eine sehr gute Prognose erreicht. Mit fortschreitender Tumordinfiltration steigt sowohl das Risiko eines Lokalrezidivs als auch einer – prognostisch häufig relevanteren – metachronen Fernmetastasierung. Zur Risikosenkung besteht daher die Notwendigkeit einer resektionsflankierenden Therapie. Metastasierte Stadien werden analog der system- und lokaltherapeutischen Strategien beim Kolonkarzinom behandelt, wobei die Therapieintention vom Ausmaß sowie der Möglichkeit der chirurgischen Sanierung der Metastasierung abhängt.

### Lokalisiertes Stadium

Bei T1-Karzinomen des Kolons und Rektums kommt heutzutage primär die endoskopische Resektion im Sinne einer endoskopischen Submukosadisektion (ESD) oder einer endoskopischen Vollwandresektion (FTRD) zum Einsatz [9]. Die Weiterentwicklung der endoskopischen Möglichkeiten hat hierbei die chirurgische lokale Vollwandexzision weitestgehend abgelöst.

Eine lokale Tumorexzision ist immer dann ausreichend, wenn eine Niedrigrisikosituation für eine lymphogene Metastasierung vorliegt. Von dieser ist auszugehen, wenn ein Tumordurchmesser < 3 cm, eine histologisch fehlende Infiltration von Lymph- und Blutgefäßen (LO, VO), eine gute histologische Tumordifferenzierung (Grading 1-2) sowie eine histologisch nachgewiesene komplette Resektion (R0) vorliegen. Als fakultativer Hochrisikofaktor wird das Tumorzell-Budding angesehen, definiert als histologischer Nachweis von entdifferenzierten oder isolierten Tumorzell-Clustern an der Invasionsfront. Der alleinige Nachweis einer tiefen Infiltration der Submukosa ( $\geq 1000 \mu\text{m}$ ) ist ohne das Vorliegen weiterer Risikofaktoren hingegen gemäß neuerer Studienergebnisse mit einem nur geringen

► Kleine T1-Karzinome mit guter Differenzierung, ohne Lymph- und Blutgefäßinvasion und ohne Tumor-Budding sind mit einer endoskopischen R0-Resektion ausreichend therapiert. Für alle darüber hinausgehenden Befunde ist die chirurgisch-onkologische Resektion der therapeutische Standard, wobei je nach Tumorlokalisierung unterschiedliche Resektionstechniken zum Einsatz kommen.

Risiko für Lymphknotenmetastasen assoziiert und muss daher nicht länger als obligater isolierter Hochrisikofaktor gewertet werden [1]. Bei Vorliegen eines oder mehrerer Risikofaktoren wird zur Senkung des Rezidivrisikos die chirurgisch-onkologische Nachresektion empfohlen.

Bei der chirurgischen Resektion ist in Bezug auf die onkologische Prognose neben der vollständigen Entfernung mit histopathologisch negativem zirkumferenziellem Resektionsrand (CRM-) sowie oralem und aboralem Sicherheitsabstand auch die Entfernung der lokoregionären Lymphknoten entscheidend. Hierbei ist die verwendete Technik abhängig von der Tumorumlage: Während Karzinome des oberen Rektums mittels partieller mesorektaler Exzision (PME) entfernt werden können, erfolgt bei tiefer gelegenen Karzinomen die totale mesorektale Exzision (TME) mit Präparation entlang der MRF, deren Intaktheit ein prognostisch wichtiges Qualitätskriterium darstellt. Technisch gesehen sind bei entsprechender Expertise minimalinvasive Resektionstechniken onkologisch gleichwertig, wobei Innovationen wie die robotische Chirurgie gemäß jüngster Studienergebnisse eine Verbesserung sowohl der onkologischen als auch der funktionellen Ergebnisse ermöglichen [10]. Die Herausforderung besteht im Erzielen der gebotenen lokalen Radikalität bei gleichzeitiger Schonung der vegetativen Nerven und Strukturen, die in komplexem Zusammenspiel die Blasenfunktion, die Stuhlkontinenz und die Sexualfunktion steuern. Um das Risiko einer Anastomoseninsuffizienz zu senken, erfolgt bei tiefliegenden Tumoren die transiente Anlage eines protektiven Stomas. Ist der Sphinkterapparat affiziert, erfolgt eine abdominale Rektumexstirpation (APE), welche mit einer definitiven Stomaversorgung einhergeht.

Für Patient\*innen, welche eine Operation ablehnen, ein höheres Alter haben oder Vorerkrankungen mit potenzieller Erhöhung der perioperativen Morbidität und Mortalität aufweisen, bieten sich gemäß der aktuellen Studienlage auch für frühe Tumorstadien individuelle Therapiealternativen mit potenziell nicht-operativem Management an, welche weiter unten diskutiert werden.

### **Lokal fortgeschrittenes Stadium**

Lokal fortgeschrittene Rektumkarzinome erfordern eine multidisziplinäre Therapie, um neben der Erzielung einer lokalen Remission auch das Rezidivrisiko bestmöglich zu senken.

Einen therapeutischen Sonderfall bilden hierbei Karzinome des oberen Rektumdrittels: Aufgrund einfacherer Resektionsmöglichkeit und niedrigerem Risiko für Lokalrezidive werden sie analog der Kolonkarzinome auch im lokal fortgeschrittenen Stadium primär reseziert. Ebenfalls analog der für das Kolon geltenden Regeln erfolgt anschließend stadienabhängig (UICC II mit Risikofaktoren bzw. UICC III) eine adjuvante, in der Regel 5-Fluorouracil(FU)- und Oxaliplatin-haltige Chemotherapie.

Die im Folgenden dargestellten Konzepte gelten daher primär für Karzinome des mittleren und unteren Rektumdrittels: Aufgrund der besonderen chirurgischen Anforderungen, des lokalen Rezidivrisikos sowie der guten Zugänglichkeit für eine Strahlentherapie durch die fixierte Lage im Becken ist für diese Tumoren seit Langem eine Vorbehandlung mittels Radiotherapie (RTx) bzw. Radiochemotherapie (RCTx) zum Downsizing und -staging etabliert. Hierbei wurde zwischen zwei prognostisch gleichwertig getesteten Konzepten gewählt: einer Kurzzeit-Radiatio mit Applikation von 5 x 5 Gy oder einer 5-wöchigen fraktionierten RCTx von 45–50 Gy Gesamtdosis mit begleitender strahlensensibilisierender Chemotherapie mit 5-FU („Sauer-Protokoll“). Bis vor 5 Jahren folgte nach fixem Therapieschema auf die neoadjuvante R(C)Tx die Operation und darauf wiederum stadienabhängig eine adjuvante Chemotherapie.

In den letzten Jahren haben sich in Bezug auf dieses starre Konzept jedoch gleich mehrere Paradigmenwechsel vollzogen, welche zu grundlegenden Veränderungen der klinischen Praxis geführt haben: Erstens wurde die Total Neoadjuvante Therapie (TNT) als neues, für Tumoren mit hohem Rezidivrisiko prognostisch überlegenes Schema eingeführt. Zweitens etablierte sich die Option des Organerhalts mit Watch-and-Wait-Strategie im Falle einer klinischen Komplettremission nach intensiver Neoadjuvanz. Drittens zeigten weitere Studien für Fälle außerhalb einer dezidierten Hochrisikokonstellation sowie für Tumoren mit Mikrosatelliteninstabilität Optionen zur Deeskalation einzelner Komponenten innerhalb der Therapieschemata auf.

► Die Behandlung lokal fortgeschrittener Karzinome des oberen Rektumdrittels erfolgt analog der Kolonkarzinome. Für lokal fortgeschrittene Karzinome des mittleren und unteren Rektumdrittels ist der Einsatz neoadjuvanter Therapiekonzepte etabliert, deren Ausgestaltung sich in den letzten Jahren stark gewandelt und diversifiziert hat.

► Bei der TNT wird die neoadjuvante R(C)Tx um eine neoadjuvante Chemotherapie ergänzt, welche zur optimierten Vorbehandlung und zur frühzeitigen Senkung des Rezidivrisikos gleichsam aus der Adjuvanz vorgezogen wird. Während die pivotalen Studien hierfür sehr unterschiedliche Protokolle verwendeten und ein Goldstandard noch Gegenstand laufender Studien ist, wird im klinischen Alltag häufig eine TNT-Sequenz aus konventioneller RCTx mit nachfolgender (konsolidierender) etwa 3-monatiger Chemotherapie mit 5-FU/Oxaliplatin verwendet.

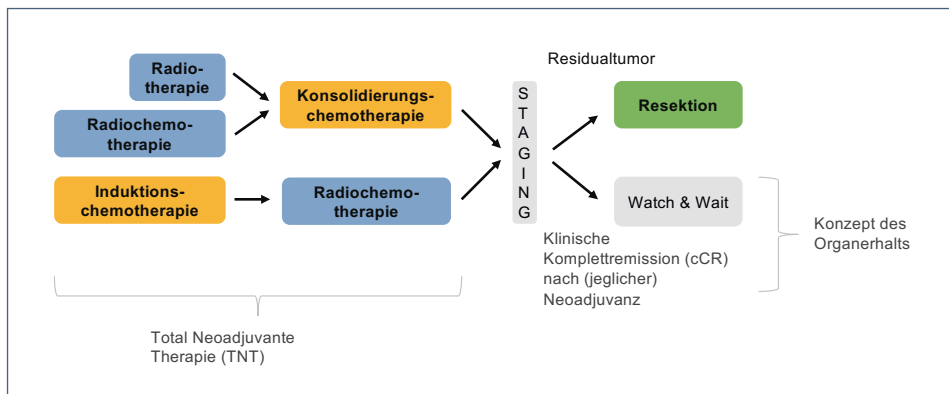
### **Total Neoadjuvante Therapie (TNT)**

Unter einer TNT wird der Vorzug der vormals klassischerweise adjuvant verabreichten Chemotherapie in die präoperative Situation verstanden, wo sie die etablierte neoadjuvante R(C)Tx flankiert und die Neoadjuvanz somit intensiviert. Der möglichst frühe Einsatz einer in der Regel 5-FU- und Oxaliplatin-haltigen Chemotherapie innerhalb der Therapieabfolge soll neben einer Verbesserung der Therapieadhärenz insbesondere die Senkung des Rezidivrisikos bezwecken: Eine okkulte Mikrometastasierung, die ein späteres Rezidiv (führend in Form von Fernmetastasen) nach sich ziehen würde, soll früh systemisch eliminiert werden. Die im Jahr 2020 erstmals vorgestellten Daten pivotaler Studien konnten den onkologischen Benefit der TNT im Vergleich zum bisherigen Standardvorgehen aufzeigen, wobei jedoch sehr unterschiedliche TNT-Protokolle und Einschlusskriterien verwendet wurden.

In der Phase-III-RAPIDO-Studie [11] folgte auf eine Kurzzeit-RTx mit 5 x 5 Gy eine neoadjuvante Chemotherapie mit neun Zyklen FOLFOX bzw. sechs Zyklen CapOx vor der obligaten Resektion. Eingeschlossen wurden Patient\*innen mit mindestens einem der folgenden MR-morphologischen Kriterien, die mit einem hohen Rezidivrisiko assoziiert werden: T4, N2, CRM+, EMVI+ oder der Befall lateraler Lymphknoten. Mit dem genannten TNT-Protokoll wurde ein signifikant geringeres krankheitsassoziiertes Therapieversagen und ein besseres metastasenfreies Überleben im Vergleich zur konventionellen RCTx erzielt. Different zu den Primärdaten zeigte das 5-Jahres-Follow-up jedoch eine erhöhte Rate an Lokalrezidiven im TNT-Arm [12]. Als Ursache hierfür wird einerseits eine möglicherweise stärkere Fibrosebildung im verlängerten, insgesamt 24-wöchigen Intervall zwischen Bestrahlung und Operation mit konsekutiv schlechterer Qualität der Operationspräparate im TNT-Arm diskutiert. Andererseits ist eine unzureichende lokale Kontrolle dieser explizit weit fortgeschrittenen Tumoren durch die Kurzzeitbestrahlung denkbar. Demgegenüber konnte in der Phase-III-STELLAR-Studie ein weiteres TNT-Protokoll mit Kurzzeit-Radiatio dessen Nichtunterlegenheit im 3-Jahres-krankheitsfreien Überleben, aber auch in Bezug auf die Lokalrezidivrate gegenüber der konventionellen Therapie zeigen [13], wobei hier mit vier Zyklen CapOx die neoadjuvante Chemotherapiephase kürzer ausfiel. Während der direkte Vergleich des RAPIDO-Protokolls gegen ein TNT-Protokoll mit konventioneller langer RCTx im Rahmen der deutschen ACO/ARO/AIO-18.1-Studie (ClinicalTrials.gov ID: NCT04246684) aktuell noch ausstehend ist, wird letztere Option in der klinischen Praxis seit Veröffentlichung des RAPIDO-Follow-ups bereits favorisiert. Über ihren pionierhaften Charakter für das TNT-Konzept hinaus hat die RAPIDO-Studie dazu geführt, dass ihre strengen Einschlusskriterien von den Leitlinien als allgemeingültige Hochrisikokriterien für die Rezidiventwicklung definiert wurden, bei deren Vorliegen eine intensive Vortherapie im Sinne einer TNT sinnvoll ist.

Vor dem Hintergrund der Prognoseoptimierung untersuchte die französische Phase-III-PRODIGE-23-Studie [14] das bislang intensivste TNT-Schema mit initial sechs Zyklen einer Triplet-Induktionschemotherapie (FOLFIRINOX) gefolgt von einer Capecitabin-basierten RCTx nach dem Langzeitprotokoll. Nach der anschließenden TME war stadienunabhängig eine nochmalige adjuvante Chemotherapie mit sechs Zyklen FOLFOX vorgesehen. Diese Studie konnte neben der Verbesserung des krankheits- und metastasenfreien Überlebens auch eine Verbesserung des Gesamtüberlebens als onkologisch stärksten Endpunkt aufzeigen, wobei der Effekt auch im 7-Jahres-Follow-up persistierte [15]. Hierbei war das untersuchte Patientenkollektiv aufgrund sehr weit gefasster Einschlusskriterien (Karzinome cT3-4 bis 15 cm ab ano) jedoch sehr heterogen. Für die klinische Praxis ist dieses intensive TNT-Protokoll aufgrund relevanter Toxizitäten schwerlich in der Breite anwendbar und würde außerhalb der oben dargestellten Hochrisikosituationen möglicherweise eine Übertherapie bedeuten. Zudem bleibt der Stellenwert einer Addition von Irinotecan zur perioperativen Chemotherapie beim Rektumkarzinom bis dato unklar.

In der Phase-II-OPRA-Studie [16] wie auch in der deutschen Phase-II-CAO/ARO/AIO-12-Studie wurde die optimale Abfolge von neoadjuvanter Chemotherapie und RCTx untersucht: Bezüglich des onkologischen Outcomes zeigten beide Studien, dass es keinen Unterschied machte, ob eine neoadjuvante 5-FU/Oxaliplatin-haltige Chemotherapie vor („Induktion“) oder nach („Konsolidierung“) einer 5-FU-basierten Langzeit-RCTx verabreicht wurde. Eine gepoolte Analyse der Langzeitdaten beider Studien zum krankheitsfreien und zum Gesamtüberleben bestätigte dies [17]. Es zeigte sich jedoch auch, dass mit dem Konsolidierungsprotokoll im Vergleich zum Induktionsprotokoll eine höhere Rate an pathologischen Komplettremissionen im Tumorsektat nachgewiesen werden



Schematische Darstellung des Therapiekonzepts von Total Neoadjuvanter Therapie (mit unterschiedlichen Protokollvarianten) und Organerhalt (Quelle: A. Decker)

konnte, was im Folgenden für das ebenfalls in der OPRA-Studie untersuchte Konzept des Organerhalts relevant ist.

Außerhalb der Protokolle dieser praxisverändernden Primärstudien wird an der Optimierung der TNT, deren potenzieller Ablauf schematisch in [Abbildung 1](#) dargestellt ist, weiter geforscht. Hierbei sind sowohl Protokollabwandlungen wie die Addition von Immuntherapie („iTNT“) als auch direkte Vergleiche zwischen Protokollen Gegenstand laufender Studien. Während ein allgemeingültiges Goldstandard-Protokoll zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht abschließend zu benennen ist, kommen in der klinischen Praxis in Deutschland aktuell zumeist Protokolle mit langer (5½-wöchiger) RCTx und etwa 3-monatiger konsolidierender Chemotherapie mit 5-FU/Oxaliplatin analog des OPRA- bzw. des AIO-12-Protokolls zum Einsatz (bei Letzterem wird Oxaliplatin bereits während der RCTx verwendet).

### Organerhalt / Watch and Wait

Das im Kontext des Rektumkarzinoms ebenfalls neue Konzept des Organerhalts bedeutet den Verzicht auf die unmittelbare standardmäßige Durchführung der onkologischen Resektion im Falle des Vorliegens einer klinischen Komplettremission (cCR) in digital-rektaler Untersuchung (DRU), Rektoskopie und MRT nach neoadjuvanter Therapie. Anstelle der Operation erfolgt eine engmaschige klinische Beobachtung („Watch and Wait“). Wird während dieser ein erneutes lokales Tumorwachstum („Regrowth“) detektiert, wird die Resektion nachgeholt.

Die chirurgische Resektion erfolgte als integraler Bestandteil der kurativen Therapie bislang unabhängig vom Ergebnis der Neoadjuvanz, auch wenn sich gelegentlich im histologischen Präparat keine vitalen Tumorzellen mehr fanden (pathologische Komplettremission, pCR). Durch die Verwendung einer intensivierten Neoadjuvanz im Sinne einer TNT konnten in den oben dargestellten Studien deutlich gesteigerte pCR-Raten von rund 28% beobachtet werden [11, 14]. Vor diesem Hintergrund stellte sich verstärkt die Frage nach der Verzichtbarkeit der Operation in diesen ausgewählten Fällen.

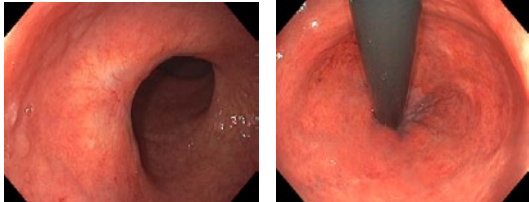
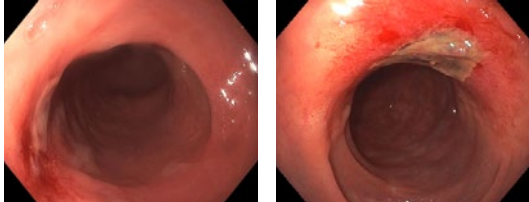
Während die Rektumchirurgie die bestmögliche onkologische Sanierung garantiert, kann sie für die Patient\*innen eine langfristige Veränderung der Lebensqualität nach sich ziehen: Neben der dauerhaften Stomaversorgung im Falle einer Nichtmöglichkeit des Sphinktererhalts können nach TME trotz bestmöglicher Schonung der autonomen pelvinalen Nerven postoperativ funktionelle Veränderungen in Bezug auf Stuhl- und Urinkontinenz sowie die Sexualfunktion auftreten. Diese werden unter dem Begriff Low Anterior Resection Syndrome (LARS) zusammengefasst, welches in unterschiedlichem Ausmaß in bis zu 80% der Fälle beschrieben wird. Während moderne chirurgische Resektionstechniken zu einer Risikoverringerung beitragen, steigt die Wahrscheinlichkeit abhängig von den Vortherapien und mit zunehmender Sphinkternähe. Die potenzielle Option des Verzichts auf eine Operation ist daher insbesondere für Patient\*innen mit tief-sitzenden Rektumkarzinomen attraktiv.

Die ersten wissenschaftlichen Erfahrungen mit einem nicht-operativen Vorgehen beim Rektumkarzinom reichen bis 2004 zurück. Über die Jahre wurden durch eine Fallsammlung in der International Watch and Wait Database (IWWD) Erkenntnisse zur onkologischen Machbarkeit gewonnen [18], wengleich die Vorgehensweisen und das Patientenkollektiv in dieser retrospektiven Analyse noch sehr heterogen ausfielen. Das Konzept wurde daher im klinischen Alltag bislang allenfalls im Einzelfallentscheid angewandt.

► Durch die OPRA-Studie wurde das Konzept des Organerhalts als Therapieoption für das Rektumkarzinom etabliert: Im Falle einer (nahezu) klinischen Komplettremission durch die TNT erfolgte anstelle der obligaten Operation eine engmaschige klinische Überwachung (Watch and Wait). Hierbei führte die Therapiesequenz aus RCTx mit konsolidierender Chemotherapie zu besseren Ergebnissen mit > 50% langfristigem Organerhalt.

Mit der OPRA-Studie wurde der Organerhalt gezielt prospektiv für Patient\*innen untersucht, die durch die TNT eine cCR in DRU, Endoskopie und MRT erreichten. Hierbei war ein nicht-operatives Management im Sinne eines „Watch and Wait“ auch in Fällen einer „nahezu“ klinischen Komplettremission (ncCR) erlaubt, definiert als Befundkonstellation, die die Kriterien der cCR (noch) nicht gänzlich erfüllte (zur heute gültigen Definition siehe Tab. 2). Im Rahmen der Studie konnte mit dem TNT-Protokoll, das die Chemotherapie konsolidierend nach der RCTx verabreichte (siehe oben), ein langfristiger (5-Jahres-)Organerhalt in 54% der Fälle erreicht werden. In 29% der Fälle mit initialer (n)cCR kam es im Rahmen des Watch and Wait zu einem lokalen Regrowth, wovon sich – konkordant zu den historischen Daten – 94% innerhalb der ersten 2 Jahre demarkierten. Wurde die Operation zum Zeitpunkt des Regrowth nachgeholt, fiel die onkologische Gesamtprognose nicht schlechter aus als in der Gruppe der primär Operierten [19]. Retrospektive Analysen nach alleiniger R(C)Tx außerhalb des TNT-Settings berichten hingegen noch ein erhöhtes Risiko für Fernmetastasen bei Patient\*innen mit lokalem Regrowth im Rahmen eines nicht-operativen Managements [20]. Die Daten der OPRA-Studie führten somit dazu, im Zeitalter der TNT auch das Konzept des Organerhalts für Fälle mit klinischer, endoskopischer und MR-morphologischer Komplettremission nach Neoadjuvanz in den klinischen Alltag und in die Leitlinien zu integrieren.

► Tab. 2

<b>Definition einer (nahezu) klinischen Komplettremission nach neoadjuvanter Therapie (gemäß [2, 22, 35]) inklusive eigener endoskopischer Beispielbilder (Quelle: Universitätsklinikum Freiburg)</b>		
	<b>Klinische Komplettremission (cCR)</b>	<b>Nahezu klinische Komplettremission (ncCR)</b>
DRU	- Kein Tumor palpabel	- Kleine oberflächliche weiche Irregularität
MRT Rektum	- Kein Residualtumor oder nur residuelle Fibrose (ohne relevantes Signal in der DWI) - Bei substanziellem Downsizing kann eine residuelle ödematöse Wandverdickung persistieren - Keine suspekten Lymphknoten	- Sehr gutes Downstaging mit residueller Fibrose, aber heterogenem oder irregulärem Aspekt/Signal - Regression der Lymphknoten ohne pathologische Konfiguration, aber einer Größe > 5 mm
Rektoskopie	- Kein Residualtumor - Keine Ulzeration - Nur residuelles Erythem oder glatte Narbe	- Kleine oberflächliche Ulzeration (< 3 cm) - Kleine mukosale Knoten oder Abnormalitäten - Erythematöse Narbe
		

► Das Ziel des Organerhalts darf auch primär intendiert werden, wengleich zu bedenken ist, dass durch die Neoadjuvanz nur in einem Teil der Fälle die erforderliche Komplettremission erreicht wird. Die Leitlinien erlauben ein nicht-operatives Management auch außerhalb der TNT, jedoch stets unter der Voraussetzung einer guten Patientencompliance in Bezug auf eine engmaschige interdisziplinäre Surveillance an einem erfahrenen Zentrum.

In der konkreten Anwendung kann das nicht-operative Management entweder als positiver „Nebeneffekt“ nach sehr gutem Ansprechen auf eine intensive Neoadjuvanz / TNT angeboten oder aber als sogenannter „intendierter Organerhalt“ primär angestrebt werden. Bei letzterer Variante wird Patient\*innen mit sehr tiefsitzenden Tumoren oder denjenigen, für die eine Operation aus unterschiedlichen Gründen nicht infrage kommt, eine Neoadjuvanz mit besonders hoher Chance auf eine cCR verabreicht. Im Setting fortgeschrittener Tumoren bedeutet dies eine TNT mit konsolidierender Chemotherapie analog OPRA. Gemäß der aktuellen Leitlinien darf ein nicht-operatives Management jedoch auch dann angeboten werden, wenn eine cCR durch anderweitige strahlentherapiehaltige neoadjuvante Therapien erwirkt wurde, beispielsweise wenn diese bewusst für weniger fortgeschrittene Tumorstadien mit dem Ziel des Organerhalts eingesetzt wurden [1, 2, 4].

Eine Datengrundlage hierfür außerhalb des TNT-Settings lieferte die Phase-III-OPERA-Studie [21], in welcher cT2-3b-Tumoren < 5 cm Größe mit einer RCTx (45 Gy) und zusätzlich entweder konventionellem perkutanem Boost (9 Gy) oder endorektaler Kontakt-Brachytherapie (90 Gy) vorbehandelt wurden. Eine (n)cCR wurde in der konventionellen Gruppe in 58% der Fälle und in der Kontakt-Brachytherapiegruppe sogar in 81% der Fälle erzielt. Diese Patient\*innen wurden

protokollgemäß einem Watch and Wait zugeführt, und innerhalb von 3 Jahren wurde in nur 17% ein Regrowth beobachtet. Dieses Konzept ist somit eine valide Option für weniger fortgeschrittene Tumoren, wobei zu beachten ist, dass die endorektale Brachytherapie nur an sehr vereinzelt Zentren angeboten wird. Vor dem Versuch eines primär intendierten Organerhalts muss darüber aufgeklärt werden, dass das Erreichen einer (n)cCR durch eine Vortherapie nicht garantiert werden kann. Für einen großen Anteil der Patient\*innen bleibt die Operation nach der Vorbehandlung dennoch notwendig, sodass insbesondere bei weniger fortgeschrittenen Tumoren die verlängerte Therapiedauer und die Gefahr der potenziellen Kumulation von Nebenwirkungen abgewogen werden muss.

Zwingende Voraussetzung für das nicht-operative Management ist eine gute Patientencompliance mit der Bereitschaft, zusätzlich zur normalen bildgebenden Nachsorge in Bezug auf Fernmetastasen engmaschige multimodale Kontrolluntersuchungen für den Lokalbefund durchzuführen. Auf diese wird im Abschnitt „Nachsorge“ eingegangen. Die entsprechende Koordination sowie die Beurteilung der initialen und anhaltenden Remission erfordert ein hohes Maß an interdisziplinärer Zusammenarbeit und Expertise, sodass die Leitlinien ein Watch and Wait nur an entsprechend erfahrenen Darmkrebszentren empfehlen. Besonders herausfordernd bleibt der Umgang mit Fällen einer initialen ncCR. Diese umfassen beispielsweise ein kleines oberflächliches Ulkus in der Rektoskopie, eine weiche nicht raumfordernde Induration in der DRU oder ein schwaches residuelles Signal bzw. eine residuelle Irregularität in der MRT [22] (siehe auch Tab. 2). In solchen Fällen kann die vollständige Remission im kurzfristigen Verlauf noch eintreten, weswegen eine erneute Verlaufskontrolle im kurzfristigen Intervall von einigen Wochen gerechtfertigt erscheint [2]. Während die Genauigkeit der Vorhersage durch die MRT allein noch gewisse Unsicherheiten aufzuweisen scheint, ist für die Entscheidung über die prognostische Unbedenklichkeit eines potenziellen Organerhalts die Zusammenschau aus allen Untersuchungsmodalitäten zentral. Somit kommt der endoskopischen Beurteilung eine entscheidende Rolle im Hinblick auf das weitere Management zu. Dessen sollte sich jede/jeder Untersuchende bei der Befundung bewusst sein. Über den Stellenwert von Biopsieentnahmen im Rahmen der Endoskopie herrscht indes noch Uneinigkeit. Wenngleich sie bei makroskopischer Eindeutigkeit von Remission bzw. Residualtumor verzichtbar sind, können sie in der klinischen Praxis bei uneindeutigen Befunden einen zusätzlichen Baustein zur Entscheidungsfindung darstellen.

### **Perioperative Konzepte ohne Strahlentherapie**

Inmitten des prognostischen Vorteils durch die TNT, der zu einer Etablierung als Standardtherapie bei weit fortgeschrittenen Hochrisikobefunden sowie beim intendierten Organerhalt geführt hat, sind auch die potenziellen Toxizitäten einer intensivierten Vortherapie zu bedenken. Zwar fand die Subanalyse von Lebensqualitätsfaktoren in der RAPIDO-Studie keinen Unterschied zwischen TNT und klassischer RCTx [23], jedoch kann die Strahlentherapie im Beckenbereich ähnlich wie die Operation zu mitunter dauerhaften Einschränkungen der urogenitalen und anorektalen Funktion führen. Dies zeigte eine Lebensqualitätsanalyse von Patient\*innen, die ein nicht-operatives Management nach klassischer R(C)Tx erhielten: 24 Monate nach Therapieabschluss berichteten noch rund 25% von funktionellen Störungen entsprechend eines Major LARS und 31,8% der Männer von erektiler Dysfunktion [24].

Für Rektumkarzinome ohne Hochrisikokriterien in Bezug auf eine Rezidiventwicklung stellt sich daher in Abwägung zwischen onkologischer Sicherheit und Folgen einer potenziellen Übertherapie die Frage nach Optionen der Deeskalation von perioperativen Therapiekomponenten.

Hierfür untersuchten Studien außerhalb der sich zeitgleich entwickelnden TNT-Konzepte die Nichtunterlegenheit einer neoadjuvanten Chemotherapie gegenüber der Strahlentherapie: Die FOWARC-Studie [25] konnte im 10-Jahresverlauf ein vergleichbares krankheitsfreies und Gesamtüberleben durch eine perioperative Chemotherapie mit FOLFOX gegenüber dem früheren Standard aus RCTx, Operation und adjuvanter Chemotherapie nachweisen. Auch die Phase-III-PROSPECT-Studie [26] zeigte gegenüber dem früheren Standard die Nichtunterlegenheit einer neoadjuvanten Therapie mit sechs Zyklen FOLFOX und nur selektiver Ergänzung einer Strahlentherapie für eine eng definierte Gruppe von Rektumkarzinomen (cT2 N1, cT3 N0/1 mit max. vier Lymphknoten und mindestens 3 mm Abstand zur MRF), die für eine sphinktererhaltende Resektion infrage kamen. Die meisten Tumoren waren hierbei im mittleren, eine relevante Anzahl allerdings auch im oberen Rektumdrittel gelegen. Die Analyse ergab vergleichbare

Raten für 5-Jahres-krankheitsfreies Überleben, pCR und Lokalrezidive. Während im Chemotherapiearm präoperativ mehr therapieassoziierte Nebenwirkungen wie Neutropenie und Neuropathie auftraten, berichteten bestrahlte Patient\*innen postoperativ häufiger von Nebenwirkungen, insbesondere Diarrhö. Die neoadjuvante Chemotherapie bietet somit für Patient\*innen mit Tumoren innerhalb der oben definierten Kriterien eine weitere Therapiealternative. Sie wurde bislang allerdings nicht mit einer TNT verglichen, wobei mit beiden Konzepten unterschiedliche Ziele (Prognoseverbesserung vs. Therapiedeescalation) verfolgt werden. Zudem ist nach alleiniger neoadjuvanter Chemotherapie die obligate Resektion der gemäß Einschlusskriterien als resektabel eingestuft Tumoren vorgesehen.

Für primär resektable Tumoren kann jedoch auch unterhalb des oberen Rektums über eine primäre Resektion nachgedacht werden. Dies untersuchte die deutsche multizentrische OCUM-Studie [27]. Karzinome des mittleren Rektums im Stadium cT2-4 N0-2 wurden nur dann mittels RCTx vortherapiert, wenn der Tumorabstand im MRT  $\leq 1$  mm zur MRF betrug, andernfalls wurde primär operiert. Die 5-Jahres-Lokalrezidivrate war für die primär Operierten mit 2,9% geringer als für die neoadjuvant Therapierten, wobei die Lokalrezidivrate mit der MR-morphologischen Einteilung in Niedrig- und Hochrisikocharakteristika korrelierte. Hieraus kann geschlossen werden, dass für Patient\*innen mit primär resektablen Tumoren ohne MR-morphologische Gefährdung der MRF auch im mittleren Rektumdrittel die primäre Resektion eine onkologisch sichere Therapiealternative darstellt. Im Vergleich zu einer neoadjuvanten Chemotherapie nach dem FOLFOX-Protokoll wird dieses Konzept der Upfront-Chirurgie mit risikoadaptierter adjuvanter Chemotherapie aktuell in der laufenden deutschen Phase-III-ACO/ARO/AIO-18.2-Studie untersucht (ClinicalTrials.gov ID: NCT04495088).

#### **Sonderfall MMRd/MSI-high-Rektumkarzinome**

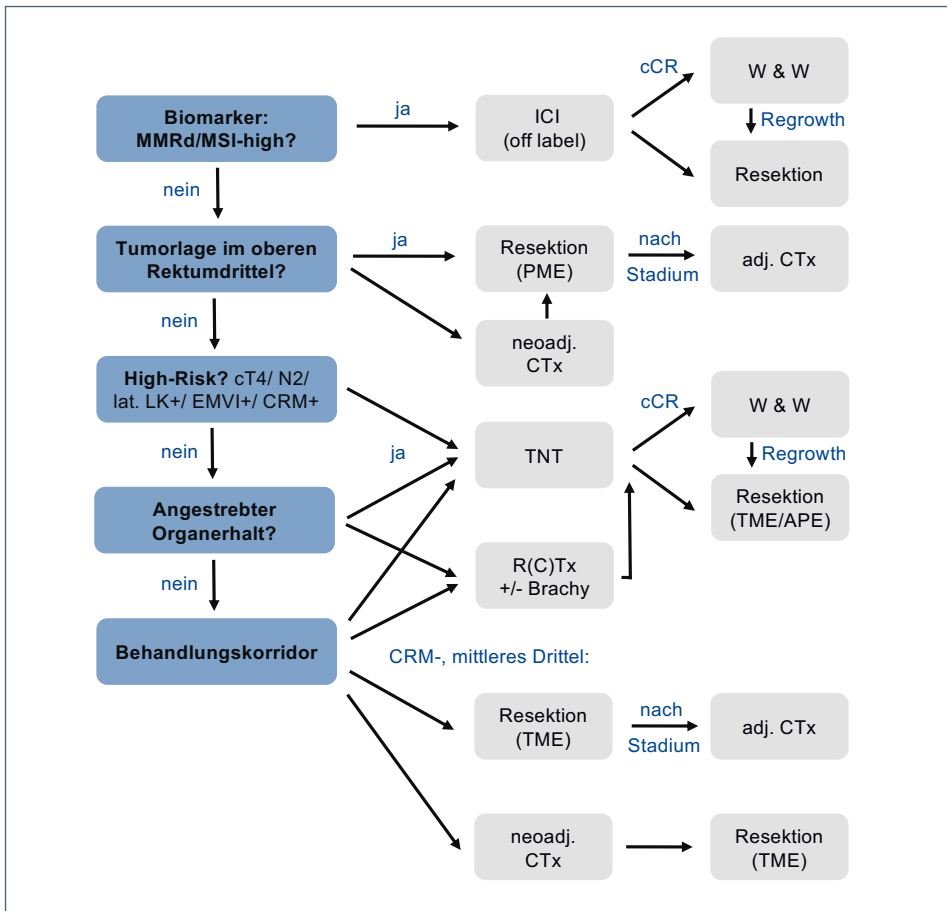
Einen Sonderfall in Bezug auf ein potenzielles nicht-operatives Management stellen die Rektumkarzinome mit Mismatch-Repair-Defizienz (MMRd) bzw. Mikrosatelliteninstabilität (MSI-high) dar, wenngleich diese im Rektum im Gegensatz zum Kolon maximal 5% aller Fälle ausmachen. Durch eine differente Tumorbio-logie mit vermehrter Neoantigenbildung und Tumormutationslast sprechen sie schlechter auf die klassische Chemotherapie an, eignen sich jedoch besonders für den Einsatz von Immuncheckpointinhibitoren (ICI), welche die Bremse in der Interaktion zwischen Tumorzellen und körpereigenem Immunsystem lösen. Im metastasierten Setting ist der Einsatz einer ICI-Therapie für diese Patientengruppe bereits erfolgreich etabliert (siehe unten), sodass auch eine Anwendung im perioperativen Setting naheliegt. Während für das Kolonkarzinom die Phase-II-NICHE-2-Studie durch eine 2-wöchige präoperative ICI-Therapie mit Nivolumab/Ipilimumab eine pCR-Rate von 68% und ein bis dato 100%iges rezidivfreies Überleben verzeichnen konnte [28], wurde für das Rektumkarzinom die Kombination aus ICI-Therapie und nicht-operativem Management untersucht: Patient\*innen mit MSI-high/MMRd-Rektumkarzinomen im Stadium UICC II/III erhielten als neoadjuvantes Konzept eine alleinige Therapie mit dem anti-PD1-Antikörper Dostarlimab über 6 Monate. Während im Studiendesign Residualtumoren anschließend mittels RCTx und Resektion behandelt werden sollten, war im Falle des Erreichens einer cCR ein Watch-and-Wait-Konzept vorgesehen. Bis dato wurde bei allen 49 Patient\*innen mit bereits abgeschlossener ICI-Therapie eine cCR festgestellt, sodass alle ohne weitere Therapie in die Nachbeobachtung gehen konnten. In der medianen Beobachtungszeit von 30,2 Monaten kam es bislang nur zu zwei Fällen von Tumorrezidiven, welche jedoch weiter nicht-operativ mit einer ICI-Reinduktion therapiert wurden [29]. Die ICI-Therapie ermöglichte dieser Patientengruppe somit einen Verzicht auf alle etablierten Bausteine der multimodalen Rektumkarzinomtherapie: Chemotherapie, Strahlentherapie sowie Operation. Obwohl es sich hierbei um eine nicht-randomisierte Phase-II-Studie handelt und die Zulassung für Dostarlimab in dieser Indikation daher aktuell noch nicht vorliegt, bietet die 6-monatige Immuntherapie für Patient\*innen mit MMRd/MSI-high-Karzinomen eine sehr attraktive, minimalinvasive und zugleich prognostisch günstige Option, sodass sie bereits als Empfehlung in alle hier zitierten Leitlinien integriert wurde. Zusammen mit einem positiven Votum des Kompetenz-Centrums Onkologie des MDK ist somit im konkreten Fall der Weg für eine rasche Zusage der Kostenübernahme durch die Krankenkassen geebnet.

#### **Welches Therapiekonzept für wen? Leitfragen und Behandlungskorridore**

Die dargestellte Etablierung neuer Konzepte für lokal fortgeschrittene Rektumkarzinome hat eine deutliche Diversifizierung der Therapielandschaft nach sich gezogen. So sind heute differenzierte und individuelle Therapieentscheidungen

► Für primär operativ sanierbare Karzinome des mittleren Rektums ohne Hochrisikokriterien bilden die neoadjuvante Chemotherapie oder die primäre Resektion weitere Therapiealternativen, die den Verzicht auf eine R(C)Tx ermöglichen.

► Bei Rektumkarzinomen mit Mikrosatelliteninstabilität (MMRd/MSI-high) erreicht die alleinige Therapie mit dem Checkpointinhibitor Dostarlimab in Phase-II-Daten hohe langfristige Komplettremissionsraten ohne den Einsatz von Strahlentherapie, Chemotherapie oder Chirurgie.



Vereinfachter schematischer Algorithmus für die klinische Praxis zur Therapiefindung beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom unter Berücksichtigung der aktuellen Leitlinienempfehlungen [1, 2, 4]. Für die detaillierten Einschlusskriterien und jeweiligen Protokolloptionen wird auf diese verwiesen.

möglich. Bei zugleich zunehmender Komplexität haben die Leitlinien ausgedehnte Therapieschemata erarbeitet, die gemäß der aktuellen Studienlage für jede Tumorsituation alle denkbaren Alternativen aufzeigen. Eine Hilfestellung für den klinischen Alltag bieten vier Leitfragen, an denen sich der Therapiebaum der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) aufbaut [4]: der MMR/MSI-Status, die Tumorage im oberen versus mittleren/unteren Rektum, das Vorliegen MR-morphologischer Hochrisikokriterien für ein Rezidiv analog RAPIDO und der intendierte Organerhalt. Ein hieran orientierter, aber deutlich vereinfachter Übersichtsalgorithmus zur Therapiewahl in der klinischen Praxis findet sich in **Abbildung 2**.

Während für MSI-high-Tumoren primär eine Immuntherapie angeboten werden darf und bei Hochrisikokriterien die TNT das unstrittig präferierte Konzept darstellt, bieten sich darüber hinaus je nach genauem Tumorstadium und individuellen Wünschen auch therapeutische Alternativen. Hierfür hat sich der Begriff des „Behandlungskorridors“ etabliert. So dürften Tumoren im oberen Rektumdrittel alternativ zum Standard der primären Resektion gemäß der Einschlusskriterien der oben vorgestellten Studien prinzipiell auch einer neoadjuvanten Chemotherapie zugeführt werden; die Option einer TNT bei weit fortgeschrittenen Befunden ist in dieser Lokalisation eine formal denkbare, aber in der klinischen Praxis eher nachrangige Alternative. Wird der intendierte Organerhalt angestrebt, ist in jedem Fall eine Strahlentherapie beinhaltende neoadjuvante Therapie vonnöten, wobei der Einsatz einer TNT mit Konsolidierungstherapie am besten untersucht und mit einer hohen cCR-Rate assoziiert ist. Sie bietet somit für diese Situation eine onkologisch verlässliche Basis. Jedoch darf wie oben dargelegt, bei frühen oder kleinen Befunden, selbst wenn diese primär resektabel wären, prinzipiell auch eine R(C)Tx mit oder ohne Brachytherapie für den Versuch der Remissionserzielung herangezogen werden. Auch wurde in Studien die lokale Exzision anstelle der onkologischen Resektion nach Downstaging mittels R(C)Tx untersucht, weswegen sich diese Alternative auch in der S3-Leitlinie findet.

► Anstelle eines fixen Therapieschemas existieren für lokal fortgeschrittene Rektumkarzinome heutzutage unterschiedliche Therapieoptionen. Die Therapieauswahl lässt sich hierbei durch vier Leitfragen bahnen: den MMR/MSI-Status, die Tumorage, das Vorliegen von Hochrisikokriterien und die Intention des Organerhalts (siehe Abb. 2). Weiter sind patientenseitige Faktoren wie Komorbiditäten und Präferenzen nach ausführlicher Aufklärung in die Entscheidung mit einzu beziehen.

Für frühe Karzinome, die mittels endoskopischer Exzision nicht ausreichend behandelt wurden, kann als Alternative zur onkologischen Nachresektion eine nachbehandelnde R(C)Tx erwogen werden.

Der breiteste Behandlungskorridor ergibt sich für Patient\*innen mit lokal fortgeschrittenen Tumoren im mittleren Rektumdrittel, welche keine dezidierten Hochrisikokriterien aufweisen. Diese sind unter Berücksichtigung der entsprechenden Studien-Einschlusskriterien mit dem gesamten Spektrum der Optionen von einer TNT mit oder ohne potenziellem Watch and Wait über eine konventionelle neoadjuvante R(C)Tx, eine neoadjuvante Chemotherapie ohne Strahlentherapie bis hin zur primären Resektion therapierbar.

Zur sinnvollen Eingrenzung der Optionen innerhalb des Behandlungskorridors stellt auch die ärztliche Einschätzung potenzieller Limitationen der Therapieverträglichkeit durch Komorbiditäten oder Allgemeinzustand der Patient\*innen einen entscheidenden Faktor dar. Jüngere, fitte Patient\*innen qualifizieren sich hingegen auch für potenziell intensivere Therapieregime. Bei mehreren gemäß des aktuellen Stands gleichwertigen Therapiealternativen ist von entscheidender Bedeutung, die Patient\*innen ausführlich und interdisziplinär über die Alternativen, insbesondere über die potenziell unterschiedlichen und kumulativen Nebenwirkungsspektren zu informieren. Die Patientenpräferenz ist hierbei im Sinne einer partizipativen Entscheidungsfindung mit einzubeziehen. Somit kommt im aktuellen „Zeitalter der Therapiealternativen“ dem ausführlichen prätherapeutischen Informations- und Aufklärungsgespräch eine noch deutlich größere Bedeutung zu als zuvor.

### **Metastasiertes Stadium**

Fernmetastasierte Rektumkarzinome werden analog der metastasierten Kolonkarzinome therapiert.

Integraler Bestandteil ist in diesem Stadium die onkologische Systemtherapie. Diese umfasst – anders als im perioperativen Setting – neben klassischen Chemotherapie-Doubletten aus 5-FU + Oxaliplatin oder Irinotecan ergänzende Antikörpertherapien in Abhängigkeit der vorhandenen Tumormutationen: Bei RAS-/RAF-Wildtyp-Karzinomen kann die Chemotherapie um eine EGFR-gerichtete Antikörpertherapie ergänzt werden, wohingegen bei KRAS-mutierten Karzinomen anti-VEGF-Antikörper zum Einsatz kommen. BRAF-V600E-mutierte Karzinome weisen eine schlechte Prognose auf, können jedoch gerichtet mit dem BRAF-Inhibitor Encorafenib in Kombination mit Cetuximab adressiert werden. Wurde diese Kombination bislang als Zweitlinientherapie eingesetzt, wird sie durch die Daten der BREAKWATER-Studie [30] künftig in Addition zur Chemotherapie auch in die Erstlinientherapie vorrücken.

Neben der Testung des RAS- und BRAF-Status kommt wie bereits oben dargestellt der MMR/MSI-Diagnostik eine entscheidende Rolle zu: Bereits 2021 wurde der PD-1-Inhibitor Pembrolizumab zur Monotherapie für metastasierte mikrosatelliteninstabile kolorektale Karzinome zugelassen. Hieran anknüpfend konnte jüngst die CheckMate-8HW-Studie den Benefit einer doppelten Checkpointinhibition aus Nivolumab und dem CTLA-4-Antikörper Ipilimumab sowohl gegenüber der Chemotherapie als auch gegenüber der Nivolumab-Monotherapie aufzeigen [31], sodass die Kombinationstherapie seit 2025 als Therapie der Wahl für diese Situation zur Verfügung steht.

Auch für die höheren Therapielinien hat sich das Spektrum der Möglichkeiten in den letzten 2 Jahren erweitert: In der SUNLIGHT-Studie [32] erbrachte die Hinzunahme des VEGF-Antikörpers Bevacizumab zu der in der Drittlinie einsetzbaren oralen Chemotherapie mit Trifluridin/Tipiracil einen prognostischen Vorteil. Hierdurch intensivieren sich die Toxizitäten des in der Regel gut verträglichen Chemotherapieprogramms moderat, sodass sich das SUNLIGHT-Protokoll in der klinischen Praxis als Standard in der Drittlinie etabliert hat. Darüber hinaus zeigte die ebenfalls 2023 publizierte FRESCO-2-Studie einen Überlebensvorteil des oralen VEGFR1-3-Inhibitors Fruquintinib gegenüber Placebo bei stark vorbehandelten Patient\*innen [33] und damit den anhaltenden Nutzen einer VEGF-gerichteten Therapie über die Therapielinien hinweg. Fruquintinib wurde 2024 zum Einsatz nach Versagen der etablierten Standardtherapien zugelassen, sodass sich hieraus eine Option zur oralen Viertlinientherapie für Patient\*innen in ausreichend gutem Allgemeinzustand ergibt. Zu beachten sind hierbei in der klinischen Praxis potenziell dosislimitierende Nebenwirkungen wie hypertensive Krisen oder gastrointestinale Symptome.

Zu guter Letzt spielt auch bei den kolorektalen Karzinomen die Suche nach weiteren molekularen Alterationen für gerichtete Therapieoptionen im Sinne einer personalisierten Onkologie eine zunehmende Rolle.

► Die Therapie fernmetastasierter Rektumkarzinome erfolgt analog der Kolonkarzinome. Neben der Chemotherapie kommen molekular gerichtete Therapien zum Einsatz. Im Falle einer resektablen Metastasierung sollte ein potenziell kurativ intendiertes, multimodales Konzept angestrebt werden.

Anders als bei anderen Tumorentitäten können bei kolorektalen Karzinomen mit limitierter Metastasierung jedoch neben der Systemtherapie auch die Metastasen-chirurgie oder ablative Lokalthérapien eingesetzt werden und in Kombination entscheidende prognostische Vorteile bis hin zu einer Kuration erbringen. Aus diesem Grund sollte die Resektabilität der Metastasen im Rahmen eines multi-modalen Konzepts, welches auch die oben dargelegten lokal vorbehandelnden Therapien für den Primarius beinhaltet, beim metastasierten Rektumkarzinom sowohl zu Therapiebeginn als auch im Therapieverlauf und bei Rezidiven durch ein interdisziplinäres Tumorboard evaluiert werden.

## Nachsorge

Die Nachsorge kolorektaler Karzinome erfolgt mit dem Ziel einer Prognose-verbesserung durch möglichst frühe Detektion potenzieller Lokal- oder Fernrezidive, da wie in der synchron oligometastasierten Situation auch bei meta-chron lokalisiertem Rezidiv ein operatives Vorgehen in potenziell kurativer Absicht möglich ist. Folglich ist die Nachsorge für Patient\*innen sinnvoll, welche sich einer neuerlichen Therapie unterziehen könnten und wollten. Ein strukturiertes Vorgehen umfasst klinische, laborchemische, endoskopische und bildgebende Untersuchungen in prädefinierten Abständen. Während etwa 90% aller Rezidive in den ersten 3 Jahren auftreten, ist die Rate 5 Jahre postoperativ so gering, dass eine Fortführung der strukturierten Nachsorge über diesen Zeitraum hinaus nicht gerechtfertigt erscheint.

Im Rahmen des klinischen Assessments, welches gemäß der europäischen Leitlinien [2] in den ersten 2 Jahren in 3- bis 4-monatigen und später in jährlichen Abständen empfohlen wird, sind nicht nur potenziell tumorassoziierte Symptome von Interesse, sondern es sollten ebenso gezielt therapieassoziierte Funktionseinschränkungen wie beispielsweise Stuhl- oder Urininkontinenz, erektile Dysfunktion, Dyspareunie oder Polyneuropathie erfragt werden. Laborchemische Kontrollen des CEA im Rahmen der klinischen Visiten sind dann sinnvoll, wenn prätherapeutisch eine Erhöhung vorlag. Als starker prognostischer Marker in Bezug auf die Rezidiventwicklung erwies sich in Studien der postoperative Nachweis residueller zirkulierender Tumor-DNA (ctDNA) im Blut [34]. Jedoch ist die ctDNA-Bestimmung in Form einer „Liquid Biopsy“ zum aktuellen Zeitpunkt noch kein standardisiertes und flächendeckend etabliertes Verfahren, sodass hier die weiteren Entwicklungen abzuwarten bleiben. Bezüglich der Intervalle und der Modalität des bildgebenden Rezidivausschlusses in den UICC-Stadien I-III zeigen sich Diskrepanzen zwischen den Leitlinien: Während die europäische Leitlinie mindestens jährliche Schnittbildgebungen von Thorax, Abdomen und Becken empfiehlt, wird gemäß deutscher S3-Leitlinienempfehlungen alternativ auch eine Abdomensonografie als potenziell ausreichend angesehen. In der klinischen Praxis hat sich jedoch die Durchführung der Schnittbildgebung etabliert. Für die Situation nach kurativer Metastasen-chirurgie im UICC-Stadium IV sind hingegen auch in der deutschen S3-Leitlinie engmaschige Schnittbildgebungen alle 3 Monate im ersten Jahr und hiernach alle 6 Monate empfohlen. Neben der Schnittbildgebung spielt die Endoskopie in der Detektion von Zweit-tumoren eine Rolle. Daher sollte bei allen Patient\*innen, die präoperativ keine vollständige Koloskopie erhalten haben, diese bis spätestens 6 Monate nach der Operation nachgeholt werden. Hiernach sieht die S3-Leitlinie weitere Koloskopien nach einem Jahr und – bei unauffälligem Befund – erneut nach 5 Jahren vor [1].

Ein deutlich intensiveres und differentes Nachsorgeschema gilt für Patient\*innen, die nicht-operativ im Rahmen des oben vorgestellten Watch-and-Wait-Konzepts geführt werden. Die diesbezügliche Surveillance stellt somit einen Sonderfall dar. Für die dezidierte Beurteilung der Persistenz der lokalen Komplettremission sowie der Früherkennung eines potenziellen Regrowth ist wie oben dargestellt immer die Zusammenschau aus verschiedenen lokalen Untersuchungsmodalitäten, namentlich der DRU, der Rektoskopie und des MRT Rektum notwendig, welche zu Beginn in 3-monatlichen Abständen wiederholt werden. In Anlehnung an einen im Jahr 2021 publizierten internationalen Konsensus [35] bietet die europäische Leitlinie mit einem vereinfachten Schema (siehe Tab. 3) eine gebräuchliche Handlungsanweisung für den klinischen Alltag. Das hierin etwas strengere (initial 6-monatliche) Surveillanceintervall in Bezug auf den Ausschluss von Fernmetastasen erscheint aufgrund der insgesamt immer noch limitierten Erfahrungen mit diesem innovativen Therapiekonzept gerechtfertigt.

► Die Nachsorge nach kurativer Therapie umfasst klinische, laborchemische, endoskopische und bildgebende Kontrollen mit dem Fokus auf der frühen Erkennung von Rezidiven sowie dem Management von Spätkomplikationen. Patient\*innen mit nicht-operativem Management durchlaufen eine gesonderte, intensivierete Surveillance mit unter anderem anfangs 3-monatlicher Wiederholung von MRT Rektum, DRU und Rektoskopie.

<b>Intensiviertes Nachsorgeschema im „Watch and Wait“ nach Erreichen einer klinischen Komplettremission im Rahmen einer (total) neoadjuvanten Therapie [2]</b>		
	<b>Jahr 1 + 2</b>	<b>Jahr 3-5</b>
DRU + Rektoskopie + MRT Rektum	alle 3 Monate	alle 6 Monate
CT Thorax/Abdomen	alle 6 Monate	alle 12 Monate

**Fazit**

In der Therapie der Rektumkarzinome, insbesondere der lokal fortgeschrittenen Befunde des mittleren und unteren Rektums, haben sich im Laufe der letzten Jahre durch die Etablierung der Total Neoadjuvanten Therapie (TNT), der Option eines organerhaltenden Vorgehens sowie der Abkehr von einem „One-fits-all“-Therapieschema praxisverändernde Paradigmenwechsel ergeben. Durch zahlreiche neue Handlungsoptionen ist ein zunehmend personalisierter Therapie-zuschnitt stratifiziert nach Tumorlage, Biomarkern, bildgebenden Risikofaktoren sowie nach patientenindividuellen Faktoren möglich geworden. Die Findung und Durchführung der optimalen Therapie inmitten zunehmender Komplexität erfordert eine gute interdisziplinäre Zusammenarbeit an Darmkrebszentren, die alle Therapieoptionen anbieten und über diese differenziert beraten können. Zahlreiche laufende Studien werden in den nächsten Jahren weitere vergleichende Erkenntnisse zur Optimierung des Therapiealgorithmus und der aktuellen Therapie- und Nachsorgeprotokolle beitragen, sodass das Management der Rektumkarzinome auch zukünftig ein dynamisches Feld bleibt.

**Interessenkonflikte**

Vortrags- und Autorentätigkeit: BMS, MSD, Astra Zeneca, Falk, Davos Congress, DGVS, Thieme, med update.

Die Autorin erklärt, dass sie sich bei der Erstellung des Beitrags nicht von wirtschaftlichen Interessen leiten ließ.

**Zu empfehlende Literatur**

- 1** Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebs-hilfe, AWMF): Kolorektales Karzinom, Langversion 3.0, 2025, AWMF-Register-nummer: 021- 007OL. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom>
- 2** Hofheinz RD, Fokas E, Benhaim L, et al. Localised rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2025;36(9):1007-1024. doi:10.1016/j.annonc.2025.05.528
- 3** Scott AJ, Kennedy EB, Berlin J, et al. Management of Locally Advanced Rectal Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol.* 2024;42(28):3355-3375. doi:10.1200/JCO.24.01160
- 4** Hofheinz RD, Arnold D, Borner M, et al. Onkopedia Leitlinie Rektumkarzinom, Stand August 2025. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/rektumkarzinom/@@guideline/html/index.html>, abgerufen am 24.10.2025
- 5** Heisser T, Hoffmeister M, Tillmanns H, et al. Impact of demographic changes and screening colonoscopy on long-term projection of incident colorectal cancer cases in Germany: A modelling study. *Lancet Reg Health Eur.* 2022;20:100451. doi:10.1016/j.lanepe.2022.100451
- 6** Castells A, Quintero E, Bujanda L, et al. Effect of invitation to colonoscopy versus faecal immunochemical test screening on colorectal cancer mortality (COLONPREV): a pragmatic, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet.* 2025;405(10486):1231-1239. doi:10.1016/S0140-6736(25)00145-X
- 7** Brenner H, Heisser T, Cardoso R, et al. The underestimated preventive effects of flexible sigmoidoscopy screening: re-analysis and meta-analysis of randomized trials. *Eur J Epidemiol.* 2024;39(7):743-751. doi:10.1007/s10654-024-01120-w

- 8** Beets-Tan RGH, Lambregts DMJ, Maas M, et al. Magnetic resonance imaging for clinical management of rectal cancer: Updated recommendations from the 2016 European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) consensus meeting. *Eur Radiol.* 2018;28(4):1465-1475. doi:10.1007/s00330-017-5026-2
- 9** Pimentel-Nunes P, Libânio D, Bastiaansen BAJ, et al. Endoscopic submucosal dissection for superficial gastrointestinal lesions: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2022. *Endoscopy.* 2022;54(6):591-622. doi:10.1055/a-1811-7025
- 10** Feng Q, Yuan W, Li T, et al. Robotic vs Laparoscopic Surgery for Middle and Low Rectal Cancer: The REAL Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2025;334(2):136-148. doi:10.1001/jama.2025.8123
- 11** Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B, et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(1):29-42. doi:10.1016/S1470-2045(20)30555-6
- 12** Dijkstra EA, Nilsson PJ, Hospers GAP, et al. Locoregional Failure During and After Short-course Radiotherapy Followed by Chemotherapy and Surgery Compared With Long-course Chemoradiotherapy and Surgery: A 5-Year Follow-up of the RAPIDO Trial. *Ann Surg.* 2023;278(4):e766-e772. doi:10.1097/SLA.0000000000005799
- 13** Jin J, Tang Y, Hu C, et al. Multicenter, Randomized, Phase III Trial of Short-Term Radiotherapy Plus Chemotherapy Versus Long-Term Chemoradiotherapy in Locally Advanced Rectal Cancer (STELLAR). *J Clin Oncol.* 2022;40(15):1681-1692. doi:10.1200/JCO.21.01667
- 14** Conroy T, Bosset JF, Etienne PL, et al. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(5):702-715. doi:10.1016/S1470-2045(21)00079-6
- 15** Conroy T, Castan F, Etienne PL, et al. Total neoadjuvant therapy with mFOLFIRINOX versus preoperative chemoradiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer: long-term results of the UNICANCER-PRODIGE 23 trial. *Ann Oncol.* 2024;35(10):873-881. doi:10.1016/j.annonc.2024.06.019
- 16** Garcia-Aguilar J, Patil S, Gollub MJ, et al. Organ Preservation in Patients with Rectal Adenocarcinoma Treated with Total Neoadjuvant Therapy. *J Clin Oncol.* 2022;40(23):2546-2556. doi:10.1200/JCO.22.00032
- 17** Fokas E, Williams H, Diefenhardt M, et al. Chemoradiotherapy plus induction or consolidation chemotherapy as total neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer: Pooled analysis of the CAO/ARO/AIO-12 and the OPRA randomized phase 2 trials. *Eur J Cancer.* 2024;210:114291. doi:10.1016/j.ejca.2024.114291
- 18** Fernandez LM, São Julião GP, Figueiredo NL, et al. Conditional recurrence-free survival of clinical complete responders managed by watch and wait after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer in the International Watch & Wait Database: a retrospective, international, multicentre registry study. *Lancet Oncol.* 2021;22(1):43-50. doi:10.1016/S1470-2045(20)30557-X
- 19** Verheij FS, Omer DM, Williams H, et al. Long-Term Results of Organ Preservation in Patients with Rectal Adenocarcinoma Treated with Total Neoadjuvant Therapy: The Randomized Phase II OPRA Trial. *J Clin Oncol.* 2024;42(5):500-506. doi:10.1200/JCO.23.01208
- 20** Fernandez LM, São Julião GP, Santacruz CC, et al. Risks of Organ Preservation in Rectal Cancer: Data From Two International Registries on Rectal Cancer. *J Clin Oncol.* 2025;43(14):1663-1672. doi:10.1200/JCO.24.00405

- 21** Gerard JP, Barbet N, Schiappa R, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy with radiation dose escalation with contact x-ray brachytherapy boost or external beam radiotherapy boost for organ preservation in early cT2–cT3 rectal adenocarcinoma (OPERA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2023;8(4):356-367. doi:10.1016/S2468-1253(22)00392-2
- 22** Custers PA, Geubels BM, Beets GL, et al. Defining near-complete response following (chemo)radiotherapy for rectal cancer: systematic review. *Br J Surg.* 2022;110(1):43-49. doi:10.1093/bjs/znac372
- 23** Dijkstra EA, Hospers GAP, Kranenbarg EMK, et al. Quality of life and late toxicity after short-course radiotherapy followed by chemotherapy or chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer – The RAPIDO trial. *Radiother Oncol.* 2022;171:69-76. doi:10.1016/j.radonc.2022.04.013
- 24** Custers PA, van der Sande ME, Grotenhuis BA, et al. Long-term Quality of Life and Functional Outcome of Patients with Rectal Cancer Following a Watch-and-Wait Approach. *JAMA Surg.* 2023;158(5):e230146. doi:10.1001/jamasurg.2023.0146
- 25** Zhang J, Chi P, Shi L, et al. Neoadjuvant Modified Infusional Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin With or Without Radiation Versus Fluorouracil Plus Radiation for Locally Advanced Rectal Cancer: Updated Results of the FOWARC Study After a Median Follow-Up of 10 Years. *J Clin Oncol.* 2025;43(6):633-640. doi:10.1200/JCO-24-01676
- 26** Schrag D, Shi Q, Weiser MR, et al. Preoperative Treatment of Locally Advanced Rectal Cancer. *N Engl J Med.* 2023;389(4):322-334. doi:10.1056/NEJMoa2303269
- 27** Ruppert R, Junginger T, Kube R, et al. Risk-Adapted Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Rectal Cancer: Final Report of the OCUM Study. *J Clin Oncol.* 2023;41(24):4025-4034. doi:10.1200/jco.22.02166
- 28** Chalabi M, Verschoor YL, Tan PB, et al. Neoadjuvant Immunotherapy in Locally Advanced Mismatch Repair-Deficient Colon Cancer. *N Engl J Med.* 2024;390(21):1949-1958. doi:10.1056/NEJMoa2400634
- 29** Cercek A, Foote MB, Rousseau B, et al. Nonoperative Management of Mismatch Repair-Deficient Tumors. *N Engl J Med.* 2025;392(23):2297-2308. doi:10.1056/NEJMoa2404512
- 30** Kopetz S, Yoshino T, Van Cutsem E, et al. Encorafenib, cetuximab and chemotherapy in BRAF-mutant colorectal cancer: a randomized phase 3 trial. *Nat Med.* 2025;31(3):901-908. doi:10.1038/s41591-024-03443-3
- 31** André T, Elez E, Lenz HJ, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus nivolumab in microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer (CheckMate 8HW): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2025;405(10476):383-395. doi:10.1016/S0140-6736(24)02848-4
- 32** Prager GW, Taieb J, Fakih M, et al. Trifluridine-Tipiracil and Bevacizumab in Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 2023;388(18):1657-1667. doi:10.1056/NEJMoa2214963
- 33** Dasari A, Lonardi S, Garcia-Carbonero R, et al. Fruquintinib versus placebo in patients with refractory metastatic colorectal cancer (FRESCO-2): an international, multicentre, randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet.* 2023;402(10395):41-53. doi:10.1016/S0140-6736(23)00772-9
- 34** Nakamura Y, Watanabe J, Akazawa N, et al. ctDNA-based molecular residual disease and survival in resectable colorectal cancer. *Nat Med.* 2024;30(11):3272-3283. doi:10.1038/s41591-024-03254-6
- 35** Fokas E, Appelt A, Glynne-Jones R, et al. International consensus recommendations on key outcome measures for organ preservation after (chemo)radiotherapy in patients with rectal cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2021;18(12):805-816. doi:10.1038/s41571-021-00538-5

# FALK GASTRO EDUCATION



## DICKDARM BIS REKTUM

### Fragen zum Management des Rektumkarzinoms (aktueller Stand)

#### Frage 1:

##### Die Prävention des Rektumkarzinoms in Deutschland 2026

- erfolgt getrennt von der Kolonkarzinomvorsorge
- kann endoskopisch oder mittels nicht-invasiver Tests erfolgen
- beinhaltet die Empfehlung zur Vorsorgekoloskopie für Männer ab 50 Jahren und für Frauen ab 55 Jahren
- darf nicht mittels Sigmoidoskopie erfolgen, da für dieses Verfahren keine Wirksamkeit belegt ist
- mittels nicht-invasiver Tests beruht insbesondere auf der Detektion und simultanen Therapie prämaligener Läsionen

#### Frage 2:

##### Welche Aussage ist falsch? Zur Primärdiagnostik beim Rektumkarzinom gehören

- Endoskopie
- CT Thorax und Abdomen
- MRT Rektum
- MMR/MSI-Status
- PET-CT

#### Frage 3:

##### Rektumkarzinome des mittleren/unteren Drittels

- sind definiert als Karzinome, deren Oberrand < 12 cm von der Anokutanlinie entfernt liegt
- weisen dasselbe Metastasierungsmuster und Rezidivrisiko auf wie die des oberen Drittels
- unterscheiden sich biologisch von den Kolonkarzinomen
- erfordern ein differentes chirurgisches Vorgehen im Vergleich zu Karzinomen des oberen Drittels bzw. Sigmas
- weisen in etwa 20% der Fälle eine Mikrosatelliteninstabilität (MSI-high) auf

► Pro Frage ist 1 Antwortmöglichkeit zutreffend.

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



[www.falkfoundation.org/de/falk-gastro-education](http://www.falkfoundation.org/de/falk-gastro-education)

#### Frage 4:

##### Welche Aussage ist falsch? Wesentliche Hauptneuerungen der Therapie lokal fortgeschrittener Rektumkarzinome in den letzten Jahren umfassen

- das Konzept der Total Neoadjuvanten Therapie (TNT)
- die Festlegung einer fixen multimodalen Therapiesequenz im Sinne eines „One-fits-all“-Konzepts
- das Konzept des Organerhalts / Watch and Wait im Falle einer klinischen Komplettremission (cCR) nach neoadjuvanter Therapie
- die Möglichkeit des erfolgreichen Einsatzes von Checkpointinhibitoren bei MMRd/MSI-high-Tumoren
- die Erweiterung der therapeutischen Optionen für bestimmte Tumorstadien, aus denen im Sinne eines „Behandlungskorridors“ ausgewählt werden kann

#### Frage 5:

##### TNT bedeutet(,)

- dass unabhängig vom UICC-Stadium alle Rektumkarzinome neoadjuvant vorthera­piert werden
- das Vorziehen der Operation an den Beginn einer multimodalen Therapie
- den Ausbau der Neoadjuvanz um eine Chemotherapiesequenz, mit Appli­kation vor oder nach der neoadjuvanten Radio(chemo)therapie (R(C)Tx)
- eine primär-definitive RCTx, die eine Operation nur noch in Ausnahmefällen im Sinne einer Salvage-Resektion notwendig macht
- dass in der Neoadjuvanz ausschließlich eine Chemotherapie zum Einsatz kommt und die Strahlentherapie hierdurch verzichtbar wird

#### Frage 6:

##### Die ersten großen TNT-Studien

- haben eine Verbesserung des onkologischen Outcomes durch eine TNT im Vergleich zum vorherigen Therapiestandard beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom zeigen können
- haben alle identische TNT-Protokolle verwendet
- haben vielversprechende Daten gezeigt, welche sich aber bislang noch nicht in die klinische Praxis übertragen lassen
- haben alle primär das Konzept des Organerhalts (Verzicht auf Chirurgie) untersucht
- konnten aufzeigen, dass eine TNT für Rektumkarzinome mit hohem Rezidivrisiko kein geeignetes onkologisches Konzept ist

#### Frage 7:

##### Welche Aussage ist falsch? Ein Watch-and-Wait-Konzept beim Rektumkarzinom

- bedeutet den Verzicht auf eine mandatorische sofortige onkologische Rektumresektion im Falle einer cCR nach neoadjuvanter Therapie
- muss eine regelmäßige Surveillance des Lokalbefunds mittels digital-rektaler Untersuchung (DRU), Rektoskopie und MRT umfassen
- beinhaltet regelmäßige Kontrolluntersuchungen, welche 2 Jahre nach Therapieabschluss intensiviert werden sollten, da erst danach die meisten Fälle von Tumor-Regrowth zu erwarten sind
- kann nicht allen Patient\*innen angeboten werden
- beinhaltet, dass im Falle eines im Verlauf auftretenden Tumor-Regrowth die Tumorresektion nachgeholt werden muss

### Frage 8:

**Welche Aussage ist falsch? Die Therapieoptionen, welche einer Patientin / einem Patienten mit mrT3-Tumor des mittleren Rektums (8 cm ab ano) ohne Hochrisikokriterien und ohne Mismatch-Repair-Defizienz (MMRd) im Sinne eines „Behandlungskorridors“ angeboten werden können, umfassen**

- eine neoadjuvante Therapie mit Checkpointinhibitoren
- eine TNT mit – im Falle einer cCR – hiernach Option eines organerhaltenden Watch-and-Wait-Konzepts
- eine alleinige neoadjuvante Chemotherapie mit anschließender Resektion
- eine primäre Resektion mit ggf. adjuvanter stadiengerechter Chemotherapie, sofern chirurgischerseits eine RO-Resektion mit ausreichenden Sicherheitsabständen und ohne Sphinktergefährdung als machbar erachtet wird
- eine „klassische“ RCTx außerhalb des TNT-Konzepts, gefolgt von Resektion und ggf. anschließender adjuvanter Chemotherapie

### Frage 9:

**Welche Aussage über die Therapie fernmetastasierter Rektumkarzinome trifft zu?**

- In diesem Stadium ist eine Tumorboard-Vorstellung nicht notwendig
- Eine Metastasen Chirurgie ist beim Rektumkarzinom im Gegensatz zum Kolonkarzinom nicht onkologisch sinnvoll und sollte daher nicht erfolgen
- Bei Rektumkarzinomen handelt es sich um immunologisch kalte Tumoren, sodass Checkpointinhibitoren generell nicht zum Einsatz kommen
- Im Rahmen der Systemtherapie werden neben Chemotherapien auch Antikörper- und gerichtete Therapien eingesetzt
- BRAF-Mutationen sind beim Rektumkarzinom therapeutisch nicht adressierbar

### Frage 10:

**Die Nachsorge nach kurativ therapiertem Rektumkarzinom**

- erfordert im Rahmen eines Watch-and-Wait-Konzepts ein differentes Vorgehen im Vergleich zur stattgehabten onkologischen Rektumchirurgie
- umfasst leitliniengemäß MRT-Untersuchungen der Leber in 3-monatigen Abständen
- beinhaltet die regelmäßige Kontrolle des MMR-Status
- kann nach 2 Jahren beendet werden
- dient der Erfassung von lokalen Spätfolgen, die ausschließlich durch die Strahlentherapie zu erwarten sind



# 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