

# FALK GASTRO REVIEW JOURNAL



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



**ÖSOPHAGUS  
BIS DÜNNDARM**  
*Seite 3-13*

**DICKDARM  
BIS REKTUM**  
*Seite 15-30*

**PANKREAS**  
*Seite 36-38*

**LEBER UND  
GALLENWEGE**  
*Seite 39-54*

**TRANSLATIONAL  
SCIENCE CORNER**  
*Seite 55-58*

*Zertifizierte Fortbildung*  
**GALLENSTEINLEIDEN:  
WANN UND WIE  
BEHADELN?**  
*Seite 61-76*

**03** 2025

# Inhalt

<b>Editorial</b>	2
 <b>ÖSOPHAGUS BIS DÜNNDARM</b>	3-13
 <b>DICKDARM BIS REKTUM</b>	15-30
Falk Literatur aktuell	30
Symposium 240 <b>Experimental Hepatology Days</b> Lyon (Frankreich), 24.-26. April 2025	32-33
25. Gesprächsforum Gastroenterologische Praxis Interview mit Dr. Ulrich Tappe, Hamm <b>Von der Klinik in die Praxis - Patient*innen profitieren von der ambulanten Versorgung</b> Bremen, 16.-17. Mai 2025	34-35
 <b>PANKREAS</b>	36-38
 <b>LEBER UND GALLENWEGE</b>	39-54
 <b>TRANSLATIONAL SCIENCE CORNER</b>	55-58
Kongresse 2025	59
Falk Gastro-Kolleg <b>Gallensteinleiden: wann und wie behandeln?</b>	61-76

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

obwohl die Pathogenese von Adenokarzinomen des Ösophagus aus einer **Barrettmukosa** gut verstanden ist, werden Betroffene häufig zu spät diagnostiziert. In einer Proof-of-Concept-Studie erlaubte eine „**Liquid-Biopsy**“ aus dem Blut anhand der Expressionsmuster von 6 miRNAs mit hoher Sensitivität und Spezifität die Diagnosestellung eines Barrett-Ösophagus (■ Miyoshi et al., S. 5). Die Etablierung solcher Blut-basierter Screeningverfahren könnte die Vorsorge des Barrett-Ösophagus nachhaltig verbessern. Bei Vorliegen eines operablen **Adenokarzinoms des Ösophagus** herrschte lange Unklarheit über die optimale **neoadjuvante Therapie**. Im Rahmen der ESOPEC-Studie konnte gezeigt werden, dass das Gesamtüberleben nach einer perioperativen Chemotherapie nach dem FLOT-Protokoll signifikant besser war als nach einer neoadjuvanten Radiochemotherapie (■ Hoepfner et al., S. 5).

Derzeit herrscht großes Interesse am Blinddarm: Einige Pilotstudien weisen darauf hin, dass bei Colitis ulcerosa eine **Appendektomie** den Krankheitsverlauf der Colitis günstig beeinflussen könnte. Möglicherweise sind diese protektiven Effekte aber nicht auf die Colitis ulcerosa beschränkt. In einer landesweiten populationsbasierten Auswertung aus Dänemark war eine vorangegangene Appendektomie auch bei Patient\*innen mit **Morbus Crohn** mit einem milderen Krankheitsverlauf assoziiert (■ Mark-Christensen et al., S. 12). Aber auch die Therapiekonzepte bei **akuter Appendizitis** sind im Fluss. Während bei Erwachsenen mit Appendizitis bei Fehlen von Appendikolithen laut einer aktuellen Metaanalyse ein **konservatives Prozedere** angeboten werden kann (■ Scheijmans et al., S. 27), kommen die Autor\*innen einer Studie an Kindern mit akuter Appendizitis zu einer anderen Empfehlung: Da ein Drittel der Patient\*innen nach konservativer Therapie eine spätere Operation benötigt und der Gewinn an Lebensqualität bei konservativer Therapie überschaubar ist, empfehlen sie bei Kindern ein primär operatives Vorgehen (■ St. Peter et al., S. 27).

Bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen stellen **IL-23-Antikörper** eine gleichermaßen gut wirksame und verträgliche Therapie dar. Dies belegen die Publikationen der VIVID-Studie zur Wirksamkeit von Mirikizumab bei der Behandlung des M. Crohn (■ Ferrante et al., S. 9) sowie der QUASAR-Studie bei der Behandlung der Colitis ulcerosa mit Guselkumab (■ Rubin et al., S. 17).

Der Siegeszug der Immuntherapie mittels Checkpoint-Inhibitoren ist bei gastrointestinalen Tumoren leider auf wenige Tumorentitäten beschränkt. Zu diesen Tumoren zählen **Mikrosatelliten-instabile kolorektale Karzinome**. Hier führte im metastasierten Setting in allen Therapielinien eine Kombinationstherapie mit **Nivolumab und Ipilimumab** im Vergleich zu einer Monotherapie mit Nivolumab zu einem überlegenen progressionsfreien Überleben (■ André et al., S. 21) – doppelt hält besser!

Die Immuntherapie spielt in dieser Ausgabe auch im Bereich der Hepatologie eine große Rolle. Gleich mehrere Arbeiten beschäftigen sich mit unterschiedlichen Aspekten der Checkpoint-Inhibition. Ob mehr immer auch besser ist, wird in 2 Studien für das **hepatozelluläre Karzinom** untersucht, in denen eine **Immuntherapie mit transarterieller Chemoembolisation** sowie entweder Bevacizumab (■ Sangro et al., S. 51) oder Lenvatinib (■ Kudo et al., S. 49) kombiniert wurde. In einer weiteren Studie wird ein histologischer Score vorgestellt, mit dem sich das Therapieansprechen auf eine Immuntherapie vorhersagen lässt (■ Salié et al., S. 50).

In der VITALITY-Studie wurde untersucht, inwiefern eine **Immuntherapie vor Lebertransplantation** die weiteren Verläufe beeinflusst. Erfreulicherweise zeigten sich bei guter Wirksamkeit keine relevanten Sicherheitssignale wie vermehrte Abstoßungen (■ Tabrizian et al., S. 53).

Im Kontext einer **chronischen Virushepatitis B** kann eine **Checkpoint-Inhibition** ebenfalls für virologische Endpunkte von Bedeutung sein. So scheinen vor allem Patient\*innen mit niedriger HBsAg-Last von einer Immuntherapie im Sinne eines HBsAg-Verlustes zu profitieren (■ Mon et al., S. 41).

Zusätzlich zu diesen Streiflichtern werden Sie in dieser Ausgabe noch viele andere Arbeiten finden, die entweder direkt für Ihren klinischen Alltag von Relevanz sind oder aber einen Ausblick auf die Zukunft der Gastroenterologie und Hepatologie bieten. Wir hoffen in jedem Fall, dass etwas Interessantes für Sie dabei ist, und verbleiben

mit besten Grüßen

Ihre



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



# ÖSOPHAGUS BIS DÜNNDARM

## Zöliakie, Glutenunverträglichkeit und Nahrungsmittelallergie

Aliment Pharmacol Ther. 2025;61(1):8-31

Meta-analysis: Global prevalence of coeliac disease in type 1 diabetes

Karimzadghagh S, Abbaspour E, Shahriaramin M, Shamsi P, Poursadrolah S, Khorasani M, Daghighi M, Malek A, Taheri Talesh J, Makharia GK, Rostami-Nejad M

### Metaanalyse: Weltweite Prävalenz von Zöliakie bei Typ-1-Diabetes

**Hintergrund:** Zöliakie tritt bei Patient\*innen mit Typ-1-Diabetes (T1D) häufig auf, jedoch variiert die Prävalenz weltweit aufgrund unterschiedlicher Screening-Protokolle. In den letzten 2 Jahrzehnten haben sich die Screening-Leitlinien erheblich geändert.

**Ziel:** Untersuchung der Prävalenz von Zöliakie bei Patient\*innen mit T1D, wobei der Fokus auf Screening-Studien mit Anwendung von Antikörpern gegen Gewebeatransglutaminase lag.

**Methoden:** Unter Verwendung von Schlagwörtern, die sich auf Zöliakie und Diabetes bezogen, durchsuchten die Autor\*innen PubMed, Web of Science, Embase und Scopus nach Studien, die bis zum 11. Dezember 2023 veröffentlicht wurden. Random-Effects-Modelle wurden für die Gesamtprävalenz und alle Untergruppen verwendet, wobei die Heterogenität mit dem Q-Test nach Cochran bewertet und die I<sup>2</sup>-Statistik in STATA 18 durchgeführt wurde.

**Ergebnisse:** Insgesamt wurden 106 Artikel zu 65.102 T1D-Patient\*innen in 40 Ländern eingeschlossen. Die gepoolte Seroprävalenz bzw. die bestätigte Prävalenz von Zöliakie betrug 9% (95% Konfidenzintervall [CI]: 8-10%) bzw. 6% (95% CI: 5-7%). Bei Frauen und Kindern war die Prävalenz höher. Dänemark, Saudi-Arabien und Libyen wiesen die höchste Prävalenz (11%) auf, gefolgt von Indien und Ägypten (10%). Belgien, Frankreich, Deutschland, Südafrika und die Vereinigten Staaten hatten die niedrigste Prävalenz (2%). In Ländern mit hohem Einkommen zeigte sich eine signifikant niedrigere Prävalenz als in Ländern mit mittlerem Einkommen ( $p = 0,03$ ). Eine Metaregression basierend auf dem Human Development Index (HDI) ergab, dass Länder mit höherem HDI-Wert eine niedrigere Seroprävalenz und bestätigte Prävalenz von Zöliakie aufweisen.

**Schlussfolgerung:** Unter Patient\*innen mit Typ-1-Diabetes (T1D) hat etwa 1 von 16 weltweit und 1 von 12 in Asien und im Nahen Osten eine Zöliakie. Deshalb schlagen die Autor\*innen vor, dass alle Patient\*innen mit T1D auf Zöliakie hin untersucht werden sollten.

G.K. Makharia, Department of Gastroenterology and Human Nutrition, All India Institute of Medical Sciences, Neu-Delhi, Indien, E-Mail: govindmakharia@gmail.com

oder

M. Rostami-Nejad, Celiac Disease and Gluten Related Disorders Research Center, Research Institute for Gastroenterology and Liver Diseases, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran, E-Mail: m.rostamii@gmail.com

DOI: 10.1111/apt.18373 ■

## Reflux

Am J Gastroenterol. 2025;120(2):353-361

Randomized, double-blind, active-controlled phase 3 study to evaluate efficacy and safety of zastaprazan compared with esomeprazole in erosive esophagitis

Oh JH, Kim HS, Cheung DY, Lee HL, Lee DH, Kim GH, Choi SC, Cho YK, Chung WC, Kim JW, Yu E, Kwon H, Kim J, Kim J, Jung HY

### Randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Phase-III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Zastaprazan im Vergleich zu Esomeprazol bei erosiver Refluxösophagitis

**Einführung:** Zastaprazan ist ein hochwirksamer kaliumkompetitiver Säureblocker, der zur Behandlung der gastroösophagealen Refluxkrankheit entwickelt wurde. In dieser Studie sollten die Wirksamkeit und die Sicherheit von Zastaprazan im Vergleich zu Esomeprazol bei Patient\*innen mit erosiver Refluxösophagitis (erosive reflux disease, ERD) untersucht werden.

**Methoden:** Durchgeführt wurde eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, klinische Phase-III-Nicht-unterlegenheitsstudie bei 300 Studienteilnehmer\*innen mit bestätigter ERD. Die Studienteilnehmer\*innen wurden randomisiert der Behandlung mit Zastaprazan 20 mg oder Esomeprazol 40 mg einmal täglich für bis zu 8 Wochen (W) zugewiesen. Der primäre Endpunkt war der kumulierte Anteil an Studienteilnehmer\*innen mit endoskopisch bestätigter Heilung der ERD in W8. Die sekundären Endpunkte umfassten die Heilungsrate in W4, die Linderung der Symptome und die Bewertung der Lebensqualität. Die Sicherheitsprofile und die Serumgastrinspiegel wurden ebenfalls bewertet.

**Ergebnisse:** Im vollständigen Analyse-Set betrug die kumulierte Heilungsrate in W8 97,92% (141/144) unter Zastaprazan und 94,93% (131/138) ( $p = 0,178$ ) unter Esomeprazol. In W4 war die Heilungsrate in der Zastaprazan-Gruppe höher als in der Esomeprazol-Gruppe (95,14% [137/144] vs. 87,68% [121/138];  $p = 0,026$ ). In Bezug auf die Heilungsraten (Per-Protocol-Set) in W8 und W4, die Linderung der Symptome, die Bewertung der Lebensqualität und die Sicherheitsprofile gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Außerdem stiegen die Serumgastrinspiegel während der Behandlung in beiden Gruppen an, wobei sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen zeigte ( $p = 0,047$ ). Nach der Behandlung sanken diese Spiegel wieder.

**Diskussion:** Bei Studienteilnehmer\*innen mit überwiegend niedriggradiger erosiver Refluxösophagitis ist eine 8-wöchige Therapie mit Zastaprazan 20 mg gegenüber Esomeprazol 40 mg nicht unterlegen. Die Heilungsrate in Woche 4 scheint unter Zastaprazan höher zu sein als unter Esomeprazol.

H.-Y. Jung, Department of Gastroenterology, Asan Medical Center, Seoul, Südkorea, E-Mail: hyjung@amc.seoul.kr

DOI: 10.14309/ajg.0000000000002929 ■

## EoE

United European Gastroenterol J. 2024;12(10):1378-1387

Risk of cancer diagnosis in patients with eosinophilic esophagitis using a nationwide Swedish population cohort

Uchida AM, Schuman SS, Pyne A, Peterson K, Carlson M, Garber JJ, Roelstraete B, Ludvigsson JF

### Risiko für eine Krebsdiagnose bei Patient\*innen mit eosinophiler Ösophagitis anhand einer landesweiten schwedischen Bevölkerungskohorte

**Hintergrund:** Die eosinophile Ösophagitis (EoE) ist eine chronische, entzündliche Erkrankung des Ösophagus. Chronische Entzündungen werden mit der Entstehung von Krebserkrankungen in Verbindung gebracht. Ziel dieser Studie war es, den potenziellen Zusammenhang zwischen EoE und einer späteren Krebsdiagnose zu untersuchen.

**Methoden:** In dieser landesweiten populationsbasierten Kohortenstudie identifizierten die Autor\*innen 1580 Personen mit EoE, deren Diagnose zwischen 1990 und 2017 in den 28 pathologischen Instituten in Schweden gestellt wurde. Bis zu 5 Referenzpersonen aus der Allgemeinbevölkerung wurden nach Alter und Geschlecht gematcht (n = 7533). Mit einer Cox-Regressionsanalyse wurden die angepassten Hazard-Ratios (aHRs) für Krebs bis zum 31. Dezember 2020 geschätzt. Um potenzielle innerfamiliäre Störfaktoren zu reduzieren, wurden Personen mit EoE zudem mit ihren nicht betroffenen Geschwistern verglichen.

**Ergebnisse:** In einem medianen Nachbeobachtungszeitraum von 7 Jahren erkrankten 47 Personen mit EoE (3,9/1000 Personenjahre) an Krebs versus 183 Referenzpersonen (3,2/1000 Personenjahre). Dies entsprach einer nicht-signifikanten aHR von 1,11 (95% Konfidenzintervall [CI]: 0,80–1,53). Die Inzidenzraten waren unabhängig von der Anwendung von Budesonid und Protonenpumpeninhibitoren. Allerdings hatten Personen mit EoE ein erhöhtes Risiko für Ösophaguskarzinome, welche bei 2 Personen mit EoE versus 1 Referenzperson diagnostiziert wurden (aHR = 25,20; 95% CI: 2,28–278,80), und das Risiko für Barrett-Ösophagus war bei EoE ebenfalls erhöht (HR = 8,18; 95% CI: 6,75–48,95). Nicht-ösophageale Krebserkrankungen des Magen-Darm-Trakts traten bei 11 Personen mit EoE versus 24 Referenzpersonen auf: aHR = 2,03 (95% CI: 0,99–4,18). Es wurde kein erhöhtes Risiko für Krebserkrankungen der Haut (Personen mit EoE n = 10), der Lunge (n = 0), der Brust (n = 4) oder

des Bluts (n = 0) festgestellt. Die Auswertungen der Geschwister untermauerten diese Erkenntnisse.

**Schlussfolgerung:** Ein Gesamtzusammenhang zwischen eosinophiler Ösophagitis (EoE) und der Entstehung von Krebserkrankungen wurde nicht festgestellt. Zwar war EoE mit Ösophaguskarzinomen assoziiert, doch traf dies sehr selten mit breiten Konfidenzintervallen und wenigen Fällen zu, weshalb die Autor\*innen bei der Verallgemeinerung dieser Erkenntnisse zur Vorsicht mahnen.

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

DOI: 10.1002/ueg2.12713 ■

United European Gastroenterol J. 2024;12(10):1388-1398

Sex-related differences in the presentation, management and response to treatment of eosinophilic esophagitis: Cross sectional analysis of EoE CONNECT registry

Laserna-Mendieta EJ, Casabona-Francés S, Amorena E, Savarino EV, Pérez-Martínez I, Blas-Jhon L, Guardiola-Arévalo A, Coletta M, Pellegatta G, Guagnozzi D, Barrio J, Perello A, Betoré E, Krarup AL, Votto M, Gutiérrez-Junquera C, Naves JE, Oliva S, Teruel Sánchez-Vegazo C, Carrión S, de la Riva S, Espina-Cadenas S, Fernández-Fernández S, Llorente-Barrio M, Pascual-Lopez I, Masiques-Mas ML, Honrubia-López R, Dainese R, García-Morales N, Cobian J, Bisso-Zein JK, Roales V, Juan-Juan A, Rodríguez-Sánchez A, Feo-Ortega S, Martín-Domínguez V, Nantes-Castillejo Ó, Nicolay-Maneru J, Ghisa M, Maniero D, Suarez A, Maray I, Álvarez-García M, Granja-Navacerrada A, Penagini R, Racca F, Llerena-Castro R, Santander C, Arias Á, Lucendo AJ; EUREOS and EoE CONNECT research group

### Geschlechtsbezogene Unterschiede bei Präsentation, Management und Ansprechen auf die Behandlung der eosinophilen Ösophagitis: Querschnittsanalyse des EoE-CONNECT-Registers

**Hintergrund:** Die eosinophile Ösophagitis (EoE) betrifft in allen Altersgruppen überwiegend Männer; über geschlechtsbezogene Unterschiede bei anderen Aspekten der EoE ist jedoch wenig bekannt.

**Zielsetzung:** Untersuchung des Zusammenhangs zwischen dem Geschlecht und dem klinischen Bild, den endoskopischen Merkmalen, der Behandlungswahl und dem Ansprechen von EoE-Patient\*innen in der Praxis.

**Methoden:** Querschnittsanalyse des multizentrischen EoE-CONNECT-Registers. Der unabhängige Beitrag des Geschlechts der Patient\*innen und anderer relevanter Variablen wurde durch multivariate Modelle statistisch bewertet.

**Ergebnisse:** Insgesamt wurden 2976 Patient\*innen (76% Männer) ausgewertet. Bei Männern wurde die Diagnose in einem jüngeren Alter gestellt als bei Frauen (32,7 ± 14,8 bzw. 34,8 ± 15,6 Jahre; p = 0,002), mit vergleichbarer Diagnoseverzögerung. Hinsichtlich der Symptome der EoE gab es signifikante Unterschiede

zwischen den Geschlechtern, wobei bei Männern Bolusobstruktionen am häufigsten waren, bei Frauen hingegen Dysphagie, Sodbrennen, Regurgitation sowie abdominale und epigastrische Schmerzen. Beim weiblichen Geschlecht wiesen die Symptome bei der Diagnose, gemessen mit dem Dysphagie-Symptom-Score, aber einen höheren Schweregrad ( $R^2 = 0,57$ ;  $p = 0,013$ ) und auch einen höheren Spitzenwert der Eosinophilenzahl bei Ösophagusbiopsien auf ( $p = 0,005$ ). Männer zeigten ein erhöhtes Risiko für Strikturen oder gemischte Phänotypen (angepasste Odds-Ratio = 1,43; 95% Konfidenzintervall: 1,05–1,96;  $p = 0,024$ ). Es wurde kein Zusammenhang zwischen dem Geschlecht der Patient\*innen und der Art der Erstlinienbehandlung festgestellt: Protonenpumpeninhibitoren (PPI) wurden gegenüber topischen Kortikosteroiden bevorzugt bei Patient\*innen mit entzündlichen Phänotypen anstelle von vorliegenden Strikturen oder gemischten Phänotypen sowie bei Patient\*innen ohne Bolusobstruktionen. Sowohl topische Kortikosteroide als auch diätetische Maßnahmen wurden bei Kindern unabhängig vom Geschlecht gegenüber PPI bevorzugt.

**Schlussfolgerungen:** Das Geschlecht spielt bei der klinischen und phänotypischen Präsentation der eosinophilen Ösophagitis zum Zeitpunkt der Diagnose eine Rolle, wobei beim männlichen Geschlecht mehr fibrotische Befunde, beim weiblichen jedoch ein höherer Symptom-Score vorliegen.

A.J. Lucendo, Department of Gastroenterology, Hospital General de Tomelloso, Tomelloso, Ciudad Real, Spanien, E-Mail: ajlucendo@hotmail.com

DOI: 10.1002/ueg2.12699 ■

## Barrett-Ösophagus, Ösophagus- und Magenkarzinom

Gut. 2025;74(2):169-181 ■

Liquid biopsy to identify Barrett's oesophagus, dysplasia and oesophageal adenocarcinoma: The EMERALD multicentre study

Miyoshi J, Mannucci A, Scarpa M, Gao F, Toden S, Whitsett T, Inge LJ, Bremner RM, Takayama T, Cheng Y, Bottiglieri T, Nagetaal ID, Shrubsole MJ, Zaidi AH, Wang X, Coleman HG, Anderson LA, Meltzer SJ, Goel A; FINBAR-EMERALD collaborative group

### Flüssigbiopsie zur Diagnostik eines Barrett-Ösophagus, einer Dysphagie und eines Ösophagus-Adenokarzinoms: die multizentrische EMERALD-Studie

**Hintergrund:** Es gibt keinen klinisch relevanten serologischen Marker für die Früherkennung des Ösophagus-Adenokarzinoms (EAC) und seiner Vorstufe, des Barrett-Ösophagus (BE).

**Zielsetzung:** Entwicklung und Test eines blutbasierten Assays für EAC und BE.

**Studiendesign:** EMERALD (Oesophageal MicroRNAs of Barrett, Adenocarcinoma and Dysplasia) war eine groß angelegte, internationale, multizentrische Biomarker-

Kohortenstudie mit 792 Proben von Patient\*innen aus 4 Ländern zur Entwicklung und Validierung einer zirkulierenden miRNA-Signatur für die Früherkennung eines EAC und eines Hochrisiko-BE. Gewebebasierte miRNA-Sequenzierung und Microarray-Datensätze ( $n = 134$ ) wurden verwendet, um miRNA-Kandidaten mit diagnostischem Potenzial zu identifizieren, gefolgt von einer Validierung anhand von 42 Paaren gematchten Krebs- und Normalgewebes. Die Zweckmäßigkeit der miRNA-Kandidaten wurde zunächst anhand von 108 Seren (44 EAC, 34 EAC-Vorstufe und 30 gesunde Kontrollen) beurteilt. Schließlich wurde ein maschinelles Lernmodell (XGBoost+AdaBoost) mit RT-qPCR-Ergebnissen von zirkulierenden miRNAs aus einer Trainingskohorte ( $n = 160$ ) trainiert und unabhängig an einer externen Kohorte ( $n = 295$ ) getestet.

**Ergebnisse:** Nach einem strengen Verfahren zum Nachweis und zur Auswahl von Biomarkern wurden 6 miRNAs identifiziert, die in allen Seren von Patient\*innen im Vergleich zu gesunden Kontrollen aus 3 unabhängigen Kohorten unterschiedlicher Nationalitäten überexprimiert waren (miR-106b, miR-146a, miR-15a, miR-18a, miR-21 und miR-93). Anhand der Trainingskohorte (Fläche unter der Receiver-Operating-Characteristics-Kurve [AUROC]: 97,6%) wurde eine 6-miRNA-Diagnosesignatur erstellt und an einer unabhängigen Kohorte (AUROC, 91,9%) getestet. Mithilfe dieses Assays konnten auch Patient\*innen mit BE unter solchen mit gastroösophagealer Refluxkrankheit identifiziert werden (AUROC: 94,8%, Sensitivität: 92,8%, Spezifität: 85,1%).

**Schlussfolgerung:** Mit einem umfassenden Ansatz, der eine unvoreingenommene, genomweite Identifizierung von Biomarkern und mehrere unabhängige experimentelle Validierungen vereint, hat das Autorenteam einen neuartigen Bluttest entwickelt und validiert, der die Screening-Optionen für Barrett-Ösophagus/Ösophagus-Adenokarzinom ergänzen könnte.

A. Goel, Department of Molecular Diagnostics and Experimental Therapeutics, Beckman Research Institute of City of Hope, Monrovia, CA, USA, E-Mail: ajgoel@coh.org

DOI: 10.1136/gutjnl-2024-333364 ■

N Engl J Med. 2025;392(4):323-335 ■

Perioperative chemotherapy or preoperative chemoradiotherapy in esophageal cancer

Hoepfner J, Brunner T, Schmoor C, Bronsert P, Kulemann B, Claus R, Utzolino S, Izbicki JR, Gockel I, Gerdes B, Ghadimi M, Reichert B, Lock JF, Bruns C, Reitsamer E, Schmeding M, Benedix F, Keck T, Folprecht G, Thuss-Patience P, Neumann UP, Pascher A, Imhof D, Daum S, Strieder T, Krautz C, Zimmermann S, Werner J, Mahlberg R, Illerhaus G, Grimminger P, Lordick F

### Perioperative Chemotherapie oder neoadjuvante Radiochemotherapie bei Ösophaguskarzinom

**Hintergrund:** Es ist unklar, welches der beste multimodale Ansatz für das resektable lokal fortgeschrittene Ösophagus-Adenokarzinom ist. Eine wichtige Frage

ist dabei, ob eine perioperative Chemotherapie einer neoadjuvanten Radiochemotherapie vorzuziehen ist.

**Methoden:** In dieser multizentrischen, randomisierten Phase-III-Studie wurden Patient\*innen mit resektablem Ösophagus-Adenokarzinom im Verhältnis 1:1 einer perioperativen Chemotherapie nach dem FLOT-Protokoll (Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin und Docetaxel) plus Operation oder einer neoadjuvanten Radiochemotherapie (Radiotherapie mit einer Dosis von 41,4 Gy und Carboplatin und Paclitaxel) plus Operation zugewiesen. Die Einschlusskriterien umfassten einen Primärtumor mit einem klinischen Stadium cT1cN+, cT2-4acN+ oder cT2-4acNO, wobei T die Größe und Ausdehnung des Tumors anzeigt (höhere Zahlen stehen für einen weiter fortgeschrittenen Tumor) und N das Vorhandensein (N+) oder Nichtvorhandensein (NO) einer Ausbreitung des Tumors auf die Lymphknoten ohne Anzeichen einer Metastasierung anzeigt. Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben.

**Ergebnisse:** Von Februar 2016 bis Ende April 2020 wurden 221 Patient\*innen der FLOT-Gruppe und 217 Patient\*innen der Gruppe mit neoadjuvanter Radiochemotherapie zugewiesen. Bei einem medianen Nachbeobachtungszeitraum von 55 Monaten betrug die Gesamtüberlebensrate nach 3 Jahren 57,4% (95% Konfidenzintervall [CI]: 50,1–64,0) in der FLOT-Gruppe und 50,7% (95% CI: 43,5–57,5) in der Gruppe mit präoperativer Radiochemotherapie (Hazard-Ratio für Tod: 0,70; 95% CI: 0,53–0,92;  $p = 0,01$ ). Das progressionsfreie Überleben nach 3 Jahren betrug 51,6% (95% CI: 44,3–58,4) in der FLOT-Gruppe und 35,0% (95% CI: 28,4–41,7) in der Gruppe mit neoadjuvanter Radiochemotherapie (Hazard-Ratio für Krankheitsprogression oder Tod: 0,66; 95% CI: 0,51–0,85). Unter den Patient\*innen, die mit der zugewiesenen Behandlung begannen, wurden unerwünschte Ereignisse vom Grad 3 oder höher bei 120 von 207 Patient\*innen (58,0%) in der FLOT-Gruppe und bei 98 von 196 Patient\*innen (50,0%) in der Gruppe mit neoadjuvanter Radiochemotherapie beobachtet. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden bei 98 von 207 Patient\*innen (47,3%) in der FLOT-Gruppe und bei 82 von 196 Patient\*innen (41,8%) in der Gruppe mit neoadjuvanter Radiochemotherapie beobachtet. Die Mortalität 90 Tage nach der Operation betrug 3,1% in der FLOT-Gruppe und 5,6% in der Gruppe mit neoadjuvanter Radiochemotherapie.

**Schlussfolgerungen:** Eine perioperative Chemotherapie mit FLOT (Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin und Docetaxel) ergab bei Patient\*innen mit resektablen Ösophagus-Adenokarzinomen bessere Überlebensraten als eine neoadjuvante Radiochemotherapie.

J. Hoepfner, Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Universitätsklinikum Ostwestfalen-Lippe, Universität Bielefeld, Detmold, E-Mail: jens.hoepfner@uni-bielefeld.de

DOI: 10.1056/nejmoa2409408 ■

INTEGRATE IIa phase 3 study: Regorafenib for refractory advanced gastric cancer

Pavakis N, Shitara K, Sjoquist K, Martin A, Jaworski A, Tebbutt N, Bang YJ, Alcindor T, O'Callaghan C, Strickland A, Rha SY, Lee KW, Kim JS, Bai LY, Hara H, Oh DY, Yip S, Zalcborg J, Price T, Simes J, Goldstein D

## Die Phase-III-Studie INTEGRATE IIa: Regorafenib bei refraktärem fortgeschrittenem Magenkarzinom

**Zweck:** Die Behandlungsmöglichkeiten bei refraktärem fortgeschrittenem Karzinom des Magens und des gastroösophagealen Übergangs (advanced gastric and esophagogastric junction cancer, AGOC) sind begrenzt. Regorafenib, ein oraler Multikinase-Inhibitor, führte in der Phase-II-Studie INTEGRATE I zu einem längeren progressionsfreien Überleben (progression-free survival, PFS) als Placebo. In der Studie INTEGRATE IIa sollte untersucht werden, ob Regorafenib das Gesamtüberleben (overall survival, OS) verbessert.

**Methoden:** In einer doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie wurden Regorafenib plus die beste Begleitbehandlung (best supportive care, BSC) mit Placebo plus BSC bei Teilnehmenden mit bestätigtem auswertbarem metastasiertem/fortgeschrittenem AGOC verglichen, bei denen  $\geq 2$  vorangegangene Therapien versagt hatten. Sie wurden dafür den Gruppen im Verhältnis 2:1 randomisiert zugewiesen und stratifiziert nach Tumorklassifikation, geografischer Region (Asien vs. Rest der Welt) und einer vorangegangenen Behandlung mit Inhibitoren des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors. Primärer Endpunkt war das OS. Die Wirksamkeit der Behandlung hinsichtlich des OS wurde erst in den gepoolten Kohorten von INTEGRATE I + INTEGRATE IIa getestet und sollte anschließend, falls signifikant, in der INTEGRATE-IIa-Kohorte getestet werden. Die sekundären Endpunkte waren PFS, objektive Ansprechrate, Sicherheit und Lebensqualität (quality of life, QoL).

**Ergebnisse:** In INTEGRATE IIa wurden 251 Teilnehmende eingeschlossen: 157 aus Asien und 94 aus anderen Regionen der Welt; 169 erhielten Regorafenib und 82 Placebo. Zwischen den Studien INTEGRATE I und INTEGRATE IIa wurde keine signifikante Heterogenität in Bezug auf das OS festgestellt. Die gepoolte Analyse des OS ergab eine Hazard-Ratio (HR) von 0,70 (95% Konfidenzintervall [CI]: 0,56–0,87;  $p = 0,001$ ; 361 Ereignisse). Bei INTEGRATE IIa allein betrug die HR des OS 0,68 (95% CI: 0,52–0,90;  $p = 0,006$ ; 238 Ereignisse), das mediane OS lag bei 4,5 Monaten bzw. 4,0 Monaten, und die 12-Monats-Überlebensraten betragen 19% bzw. 6% unter Regorafenib versus Placebo. Nach einer vorab geplanten Multiplizitätsanpassung gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Regionen oder anderen vordefinierten Untergruppen. Regorafenib führte zu einem besseren PFS (HR = 0,53 [95% CI: 0,40–0,70];  $p < 0,0001$ ) und einer verzögerten Verschlechterung der globalen QoL (HR = 0,68 [95% CI: 0,52–0,89];  $p = 0,0043$ ). Das Toxizitätsprofil entsprach dem früherer Berichte.

**Schlussfolgerung:** Regorafenib führt bei refraktärem fortgeschrittenem Karzinom des Magens und des gastroösophagealen Übergangs zu einem Überlebensvorteil gegenüber Placebo.

## Ernährung und Adipositas

N Engl J Med. 2025;392(6):555-565

Liraglutide for children 6 to < 12 years of age with obesity – A randomized trial

Fox CK, Barrientos-Pérez M, Bomberg EM, Dcruz J, Gies I, Harder-Lauridsen NM, Jalaludin MY, Sahu K, Weimers P, Zueger T, Arslanian S; SCALE Kids Trial Group

### Liraglutid bei adipösen Kindern im Alter von 6 bis < 12 Jahren – eine randomisierte Studie

**Hintergrund:** Derzeit gibt es keine zugelassenen Medikamente zur Behandlung nicht-monogener, nicht-syndromaler Adipositas bei Kindern unter 12 Jahren. Es wurde zwar gezeigt, dass die Anwendung von Liraglutid bei adipösen Erwachsenen und Jugendlichen zu einer Gewichtsabnahme führt, doch dessen Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern wurde noch nicht bestätigt.

**Methoden:** In dieser Phase-IIIa-Studie, die aus einer 56-wöchigen Behandlungsphase und einer 26-wöchigen Nachbeobachtungsphase bestand, wurden Kinder (6 bis < 12 Jahre) mit Adipositas in einem Verhältnis von 2:1 randomisiert und sollten zusätzlich zu Lebensstilinterventionen entweder einmal täglich subkutan verabreichtes Liraglutid in einer Dosis von 3,0 mg (oder der maximal verträglichen Dosis) oder Placebo erhalten. Primärer Endpunkt war die prozentuale Veränderung des Body-Mass-Index (BMI; dem Gewicht in Kilogramm geteilt durch das Quadrat der Körpergröße in Metern). Die bestätigenden sekundären Endpunkte waren die prozentuale Veränderung des Körpergewichts und eine Verringerung des BMI um mindestens 5%.

**Ergebnisse:** Insgesamt wurden 82 Patient\*innen randomisiert; 56 wurden der Liraglutid-Gruppe und 26 der Placebo-Gruppe zugeteilt. In Woche 56 betrug die mittlere prozentuale Veränderung des BMI gegenüber dem Ausgangswert -5,8% unter Liraglutid bzw. 1,6% unter Placebo, was einem geschätzten Unterschied von -7,4 Prozentpunkten entspricht (95% Konfidenzintervall [CI]: -11,6 bis -3,2;  $p < 0,001$ ). Die mittlere prozentuale Veränderung des Körpergewichts betrug unter Liraglutid 1,6% und unter Placebo 10,0%, was einem geschätzten Unterschied von -8,4 Prozentpunkten entspricht (95% CI: -13,4 bis -3,3;  $p = 0,001$ ). Der BMI verringerte sich bei 46% der Patient\*innen in der Liraglutid-Gruppe und bei 9% der Patient\*innen in der Placebo-Gruppe um mindestens 5% (angepasste Odds-Ratio: 6,3 [95% CI: 1,4–28,8];  $p = 0,02$ ). Unerwünschte Ereignisse traten bei 89% bzw. 88% der Patient\*innen in der Liraglutid- bzw. in der Placebo-Gruppe auf. Gastrointestinale unerwünschte Ereignisse traten in der Liraglutid-Gruppe häufiger auf (80% vs. 54%); schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden bei 12% bzw. 8% der Patient\*innen in der Liraglutid- bzw. der Placebo-Gruppe gemeldet.

**Schlussfolgerungen:** Bei adipösen Kindern (6 bis < 12 Jahre) führte eine 56-wöchige Behandlung mit

### Liraglutid plus Lebensstilinterventionen zu einer stärkeren Verringerung des Body-Mass-Index als Placebo plus Lebensstilinterventionen.

C.K. Fox, Center for Pediatric Obesity Medicine, Department of Pediatrics, University of Minnesota Medical School, Minneapolis, MN, USA, E-Mail: lusc0001@umn.edu

DOI: 10.1056/nejmoa2407379 ■

N Engl J Med. 2024;391(24):2291-2303

Ponsegromab for the treatment of cancer cachexia

Groarke JD, Crawford J, Collins SM, Lubaczewski S, Roeland EJ, Naito T, Hendifar AE, Fallon M, Takayama K, Asmis T, Dunne RF, Karahanoglu I, Northcott CA, Harrington MA, Rossulek M, Qiu R, Saxena AR

### Ponsegromab zur Behandlung der Tumorkachexie

**Hintergrund:** Die Kachexie ist eine häufig auftretende Komplikation von Krebserkrankungen und geht mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko einher. Bei der Tumorkachexie ist die Konzentration des Wachstumsdifferenzierungsfaktors 15 (GDF-15), eines zirkulierenden Zytokins, erhöht. In einer kleinen, offenen Phase-Ib-Studie bei Patient\*innen mit Tumorkachexie war Ponsegromab, ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der GDF-15 hemmt, mit Verbesserungen bei Gewicht und Appetit sowie der körperlichen Aktivität verbunden und unterdrückte zugleich die GDF-15-Serumkonzentration.

**Methoden:** In dieser randomisierten, doppelblinden, 12-wöchigen Phase-II-Studie wurden Patient\*innen mit Tumorkachexie und einer erhöhten GDF-15-Serumkonzentration ( $\geq 1500$  pg/ml) im Verhältnis 1:1:1 randomisiert Ponsegromab in einer Dosis von 100 mg, 200 mg oder 400 mg oder Placebo zugewiesen. Ihnen sollten insgesamt 3 Dosen im Abstand von 4 Wochen subkutan verabreicht werden. Primärer Endpunkt war die Veränderung im Körpergewicht nach 12 Wochen gegenüber dem Ausgangswert. Wichtige sekundäre Endpunkte waren Appetit und Kachexie-Symptome, digitale Messungen der körperlichen Aktivität sowie die Sicherheit.

**Ergebnisse:** Insgesamt wurden 187 Patient\*innen randomisiert. Davon hatten 40% ein nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, 32% ein Pankreaskarzinom und 29% ein kolorektales Karzinom. Nach 12 Wochen hatten die Patient\*innen in den Ponsegromab-Gruppen signifikant mehr Gewicht zugenommen als die in der Placebo-Gruppe; der mediane Unterschied zwischen den Gruppen lag bei 1,22 kg (95% Kreditabilitätsintervall [CrI]: 0,37–2,25) in der 100-mg-Gruppe, 1,92 (95% CrI: 0,92–2,97) in der 200-mg-Gruppe und 2,81 (95% CrI: 1,55–4,08) in der 400-mg-Gruppe. Verbesserungen wurden in der Gruppe mit 400 mg Ponsegromab gegenüber Placebo bei den Parametern Appetit und Kachexie-Symptome sowie körperliche Aktivität beobachtet. Unerwünschte Ereignisse jeglicher Ursache wurden bei 70% der Patient\*innen in den Ponsegromab-Gruppen und bei 80% in der Placebo-Gruppe berichtet.

**Schlussfolgerungen:** Bei Patient\*innen mit Tumorkachexie und einer erhöhten Konzentration des Wachstumsdifferenzierungsfaktors 15 (GDF-15) führte die

**GDF-15-Blockade mit Ponesgromab zu einer stärkeren Gewichtszunahme und insgesamt zu einem höheren Aktivitätslevel und reduzierten Kachexie-Symptomen. Diese Erkenntnisse bestätigen, dass GDF-15 ein treibender Faktor der Kachexie ist.**

J.D. Groarke, Pfizer Internal Medicine Research Unit, Cambridge, MA, USA, E-Mail: john.groarke@pfizer.com

DOI: 10.1056/nejmoa2409515 ■

## Endoskopie des oberen GI-Trakts

**Gastrointest Endosc. 2025;101(2):331-340.e8**

EUS-guided coiling plus glue injection compared with endoscopic glue injection alone in endoscopic treatment for gastric varices: A systematic review and meta-analysis

Florêncio de Mesquita C, Antunes VLJ, Junkes Milioli N, Vanzin Fernandes M, Correa TL, Cosendey Martins O, Chavan R, Baraldo S

### **EUS-gestütztes Coiling plus Klebstoffinjektion im Vergleich zur alleinigen endoskopischen Klebstoffinjektion bei der endoskopischen Behandlung von Magenvarizen: eine systematische Übersicht und Metaanalyse**

**Hintergrund und Ziele:** Das EUS-gestützte Coiling plus Klebstoffinjektion hat sich als sichere und wirksame Methode zur Behandlung von Magenvarizen (MVs) erwiesen. Nur in sehr wenigen Studien wurde eine EUS-gestützte Embolisation mit der direkten endoskopischen Klebstoffinjektion (endoscopic glue injection, EGI) hinsichtlich ihrer Sicherheit und Wirksamkeit verglichen. In dieser systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse verglichen die Autor\*innen die Ergebnisse des EUS-gestützten Coilings plus Klebstoffinjektion mit denen der EGI allein.

**Methoden:** Die Datenbanken Medline, Embase und Cochrane wurden nach Studien durchsucht, die EUS und EGI bei MVs verglichen. 1454 Artikel wurden anhand des PRISMA-Protokolls (PRISMA = Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) gescreent. Endpunkte waren Lungenembolie, Rezidivblutungsrate, Reinterventionsrate, technischer Erfolg, Bauchschmerzen und Mortalitätsrate. Für binäre Endpunkte wurde ein eingeschränktes Maximum-Likelihood-Random-Effects-Modell mit Odds-Ratios (ORs) und 95% Konfidenzintervallen (CIs) verwendet. Die Heterogenität wurde anhand des Q-Tests nach Cochran und der  $I^2$ -Statistik nach Higgins und Thompson beurteilt. Signifikanz war definiert als  $p < 0,05$ .

**Ergebnisse:** Es wurden 6 Studien mit 445 Patient\*innen einbezogen, die wegen MVs behandelt wurden. Das Durchschnittsalter der Patient\*innen betrug 49 Jahre, 43% waren Frauen. Die EUS-gestützte Embolisation war im Vergleich zur EGI mit einer geringeren Rezidivblutungsrate (OR = 0,22; 95% CI: 0,11-0,45;  $p < 0,001$ ;  $I^2 = 0$ ) und Reinterventionsrate (OR = 0,29; 95% CI: 0,09-0,89;  $p = 0,03$ ;  $I^2 = 49\%$ ) verbunden. Es gab keine Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf

Lungenembolie (OR = 0,34; 95% CI: 0,10-1,18;  $p = 0,09$ ;  $I^2 = 0\%$ ), Mortalitätsrate (OR = 0,78; 95% CI: 0,28-2,13;  $p = 0,63$ ;  $I^2 = 0\%$ ), technischen Erfolg (OR = 3,50; 95% CI: 0,60-20,49;  $p = 0,16$ ;  $I^2 = 0\%$ ), Fieber (OR = 1,49; 95% CI: 0,42-5,21 Tage;  $p = 0,5$ ;  $I^2 = 0\%$ ) und Bauchschmerzen (OR = 0,96; 95% CI: 0,31-2,95;  $p = 0,94$ ;  $I^2 = 32\%$ ).

**Schlussfolgerungen:** Bei Patient\*innen mit Magenvarizen ist das EUS-gestützte Coiling plus Klebstoffinjektion mit niedrigeren Rezidivblutungs- und Reinterventionsraten verbunden als die endoskopische Klebstoffinjektion allein, wobei keine Unterschiede bei der Lungenembolierate, den Bauchschmerzen, dem technischen Erfolg und der Mortalitätsrate bestanden.

C. Florêncio de Mesquita, Center for Medical Sciences, Federal University of Pernambuco, Recife, Brasilien

DOI: 10.1016/j.gie.2024.10.005 ■

**Gastroenterology. 2025;168(3):496-507.e3**

A high-resolution microendoscope improves esophageal cancer screening and surveillance: Implications for underserved global settings based on an international randomized controlled trial

Tan MC, Li Z, Patel KK, Zhang F, Yu X, Wang X, Rosen DG, Dawsey SM, Xue L, Hur C, Schwarz RA, Vohra I, Tang Y, Wu M, Wang T, Carns J, Xu H, Richards-Kortum RR, Wang G, Anandasabapathy S

### **Ein hochauflösendes Mikroendoskop verbessert das Screening und die Überwachung bei Ösophaguskarzinomen: Konsequenzen einer internationalen, randomisierten, kontrollierten Studie für unterversorgte klinische Settings weltweit**

**Hintergrund und Ziele:** Die Chromoendoskopie unter Verwendung von Lugol-Lösung (Lugol's chromoendoscopy, LCE) zum Nachweis einer Plattenepithelneoplasie des Ösophagus (esophageal squamous cell neoplasia, ESCN) ist durch ihre geringe Spezifität eingeschränkt. Es wurde gezeigt, dass die hochauflösende Mikroendoskopie (high-resolution microendoscopy, HRME) die Spezifität verbessert und unnötige Biopsien reduziert, wenn sie von akademischen Endoskopiker\*innen eingesetzt wird. In dieser internationalen, randomisierten, kontrollierten Studie wurden die klinischen Auswirkungen, die Effizienz und die Leistung von HRME in realen globalen Gesundheitskontexten mit einer Reihe unterschiedlicher medizinischer Fachkräfte ermittelt.

**Methoden:** Es wurden Personen, die sich einem ESCN-Screening oder einer Überwachung auf ESCN durch erfahrene und unerfahrene Endoskopiker\*innen unterzogen, aus verschiedenen klinischen Settings in China und den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) aufgenommen. Die Teilnehmer\*innen wurden randomisiert entweder LCE (Standardbehandlung) oder LCE + HRME (Studienbehandlung) zugewiesen. Die primären Endpunkte waren die Effizienz und die klinischen Auswirkungen von LCE im Vergleich zu LCE + HRME unter Heranziehung konsentierter pathologischer Befunde als Goldstandard.

**Ergebnisse:** Von den 916 Teilnehmer\*innen, die ihre Einwilligung gaben, wurden 859 (93,8%) in China und

36 (3,9%) in den USA rekrutiert. 21 (2,3%) wurden aufgrund unvollständiger Verfahren oder Daten ausgeschlossen. Im Screening-Arm wurden 217 Teilnehmer\*innen randomisiert LCE und 204 Teilnehmer\*innen LCE + HRME zugewiesen; im Überwachungsarm wurden 236 Teilnehmer\*innen randomisiert LCE und 238 Teilnehmer\*innen LCE + HRME zugeteilt. HRME steigerte die Effizienz des Screenings: Die diagnostische Ausbeute (neoplastische/gesamte Biopsien) verbesserte sich von 20,0% (95% Konfidenzintervall [CI]: 12,7–29,2) auf 51,7% (95% CI: 32,5–70,6) mit 65,2% (95% CI: 54,6–74,9) potenziell eingesparten Biopsien und 59,7% (95% CI: 47,5–71,1) Teilnehmer\*innen, denen potenziell eine Biopsie erspart blieb. Sechs Teilnehmer\*innen (0,7%) hatten Neoplasien, die bei der HRME übersehen wurden (falsch-negativ); 3 davon waren mittel- oder hochgradige Dysplasien, die Anfänger\*innen übersehen hatten.

**Schlussfolgerungen: Ein kostengünstiges Mikroendoskop verbessert in Kombination mit einer Chromoendoskopie mit Lugol-Lösung die Effizienz und klinischen Auswirkungen des Screenings und der Überwachung bei Plattenepithelkarzinomen der Speiseröhre. Die hochauflösende Mikroendoskopie kann unnötige Biopsien ersparen, was in unterversorgten Settings mit hoher Krankheitsprävalenz zu Kosteneinsparungen führt.**

M.C. Tan, Section of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine, Baylor College of Medicine, Houston, TX, USA, E-Mail: mc2@bcm.edu

DOI: 10.1053/j.gastro.2024.10.025 ■

## Funktionelle Störungen des OGI-Trakts

Aliment Pharmacol Ther. 2025;61(2):258-267

Clinical trial: Treatment of functional dyspepsia according to subtype compared with empirical proton pump inhibitor

Chuah KH, Loo QY, Hian WX, Khoo XH, Panirsheeluam S, Jubri NBM, Natarajan V, Khoo S, Mahadeva S

**Klinische Studie: Behandlung der funktionellen Dyspepsie nach Subtyp im Vergleich zu empirischen Protonenpumpeninhibitoren**

**Hintergrund:** Internationale Leitlinien empfehlen unterschiedliche Erstbehandlungsstrategien für die funktionelle Dyspepsie (FD).

**Ziele:** Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Behandlung nach Subtypen im Vergleich zu einer empirischen Behandlung mit Protonenpumpeninhibitoren (PPI) bei der Erstbehandlung der FD.

**Methoden:** Es wurde eine einfach verblindete, randomisierte, kontrollierte Studie bei Erwachsenen mit FD durchgeführt. In der Interventionsgruppe (Behandlung nach Subtyp) wurden die Patient\*innen in folgende Kategorien eingeteilt: epigastrisches Schmerzsyndrom (epigastric pain syndrome, EPS, Behandlung mit Esomeprazol), postprandiales Distress-Syndrom (PDS; Behandlung mit Itoprid) und überlappendes PDS-EPS

(Behandlung mit Itoprid, mit einer Erhaltungstherapie, einem Zusatz von oder Wechsel zu Esomeprazol in Woche 4). Die Kontrollgruppe erhielt ausschließlich Esomeprazol. Als primäres Wirksamkeitsergebnis diente die Bewertung der globalen Symptomverbesserung (primärer Endpunkt: beste 2 Punkte auf der 7-Punkte-Likert-Skala) über 8 Wochen. Zu den sekundären Endpunkten gehörten die Bewertung der Veränderung von 9 individuellen oberen gastrointestinalen Symptomen, die Lebensqualität (Short-Form Nepean Dyspepsia Index, SF-NDI) und unerwünschte Ereignisse.

**Ergebnisse:** 180 Patient\*innen wurden randomisiert (medianes Alter: 50; 68,7% weiblich 56,7% PDS) und im Verhältnis 1:1 einer Interventions- und einer Kontrollgruppe zugeteilt. Der Prozentsatz der Patient\*innen, die das primäre Wirksamkeitsergebnis erreichten, lag bei 74,4% bzw. 72,2% ( $p = 0,74$ ). Die Verbesserung der einzelnen Symptome war in beiden Gruppen ähnlich. Der SF-NDI verbesserte sich nach der Behandlung in beiden Gruppen ( $p < 0,001$ ), aber der Grad der Veränderung unterschied sich zwischen den Gruppen nicht signifikant. Die Raten der unerwünschten Ereignisse waren in Woche 8 bei den Gruppen ähnlich.

**Schlussfolgerung: Die Erstbehandlung der funktionellen Dyspepsie nach Subtyp war bis zu 8 Wochen lang nicht wirksamer als die alleinige empirische Behandlung mit Protonenpumpeninhibitoren. Weitere multizentrische Studien mit einem größeren Stichprobenumfang werden empfohlen, um diese Ergebnisse zu validieren.**

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

DOI: 10.1111/apt.18418 ■

## Morbus Crohn

Lancet. 2024;404(10470):2423-2436 ■

Efficacy and safety of mirikizumab in patients with moderately-to-severely active Crohn's disease: A phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled and active-controlled, treat-through study

Ferrante M, D'Haens G, Jairath V, Danese S, Chen M, Ghosh S, Hisamatsu T, Kierkus J, Siegmund B, Bragg SM, Crandall W, Durand F, Hon E, Lin Z, Ugolini Lopes M, Morris N, Protic M, Carlier H, Sands BE; VIVID Study Group

**Wirksamkeit und Sicherheit von Mirikizumab bei mittel- bis hochgradig aktivem Morbus Crohn: eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, aktiv kontrollierte Phase-III-Studie mit Treat-through-Design**

**Hintergrund:** Mirikizumab, ein humanisierter monoklonaler Antikörper und IL-23p19-Inhibitor, ist wirksam bei mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa. In dieser

Studie sollten die Wirksamkeit und Sicherheit von Mirikizumab bei Patient\*innen mit mittel- bis hochgradig aktivem M. Crohn bewertet werden.

**Methoden:** VIVID-1 war eine globale, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte und aktiv kontrollierte Phase-III-Studie mit Double-Dummy- und Treat-through-Design. Eingeschlossen wurden erwachsene Patient\*innen an 324 Zentren (Krankenhäuser oder medizinische Zentren, klinische Praxen und klinische Forschungszentren) in 33 Ländern in Europa, Asien, Nord-, Mittel- und Südamerika sowie Australien. Erwachsene Patient\*innen mit mittel- bis hochgradig aktivem M. Crohn und vorherigem unzureichendem Ansprechen, Verlust des Ansprechens oder Unverträglichkeit gegenüber einer oder mehreren zugelassenen Biologikatherapien oder konventionellen Therapien wurden im Verhältnis 6:3:2 in folgende Behandlungsgruppen randomisiert: Mirikizumab 900 mg intravenös in Woche (W) 0, 4 und 8, anschließend 300 mg subkutan alle 4 Wochen ab W12 bis W52; Ustekinumab ca. 6 mg/kg intravenös in W0, anschließend 90 mg subkutan alle 8 Wochen ab W8 bis W52; oder Placebo. Die co-primären Endpunkte zur Beurteilung der Überlegenheit von Mirikizumab im Vergleich zu Placebo waren kombinierte Endpunkte: zum einen ein klinisches Ansprechen in W12 und ein endoskopisches Ansprechen in W52 laut patientenberichteter Outcomes (PRO) (kombinierter Endpunkt „endoskopisches Ansprechen“), und zum anderen ein klinisches Ansprechen in W12 laut PRO sowie eine klinische Remission in W52 laut Crohn's Disease Activity Index (CDAI) (kombinierter Endpunkt „klinische Remission laut CDAI“). Die Unterschiede bei der angepassten Differenz wurden berechnet und der Vergleich wurde anhand des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests durchgeführt. Das Non-Responder-Imputation-Verfahren wurde angewandt.

**Erkenntnisse:** Zwischen dem 23. Juli 2019 und dem 23. August 2023 wurden 1150 Patient\*innen randomisiert und erhielten die Studienmedikation (Sicherheitspopulation); 1065 Patient\*innen wurden in die Wirksamkeitspopulation eingeschlossen und erhielten Mirikizumab (n = 579), Ustekinumab (n = 287) oder Placebo (n = 199). Beide primären Endpunkte wurden erreicht: der Endpunkt endoskopisches Ansprechen wurde erreicht bei 220 von 579 Patient\*innen (38,0%) unter Mirikizumab versus 18 von 199 (9,0%) unter Placebo (99,5% Konfidenzintervall [CI]: 20,6–36,8; p < 0,0001); der Endpunkt klinische Remission laut CDAI wurde erreicht bei 263 von 579 Patient\*innen (45,4%) unter Mirikizumab versus 39 von 199 Patient\*innen (19,6%) unter Placebo (99,5% CI: 15,9–35,6; p < 0,0001). Die Inzidenz von unerwünschten Ereignissen und Behandlungsabbrüchen war bei den mit Mirikizumab behandelten Patient\*innen geringer als in der Placebo-Gruppe. Das häufigste unerwünschte Ereignis in den 3 Gruppen war COVID-19. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden bei 65 von 630 Patient\*innen (10,3%) unter Mirikizumab, bei 33 von 309 Patient\*innen (10,7%) unter Ustekinumab und bei 36 von 211 Patient\*innen (17,1%) unter Placebo gemeldet. Während der VIVID-1-Studie gab es 3 Todesfälle: 1 in der Ustekinumab-Gruppe und 2 in der Placebo-Gruppe; einer der beiden letzteren war ein Placebo-Non-Responder, der nach W12 zu Mirikizumab gewechselt hatte. Bei keinem der Todesfälle wurde ein Zusammenhang mit dem Studienmedikament gesehen. Die Sicherheit von Mirikizumab bei M. Crohn stand im Einklang mit seinem bekannt günstigen Profil.

**Interpretation:** Mirikizumab war sicher und wirksam als Induktions- und Erhaltungstherapie bei Patient\*innen

mit mittel- bis hochgradig aktivem M. Crohn, die mit einer Unverträglichkeit, unzureichendem Ansprechen oder Verlust des Ansprechens auf die Standardbehandlung reagiert hatten.

M. Ferrante, Department of Gastroenterology and Hepatology, University Hospitals Leuven, KU Leuven, Leuven, Belgien, E-Mail: marc.ferrante@uzleuven.be

DOI: 10.1016/s0140-6736(24)01762-8 ■

**Lancet Gastroenterol Hepatol. 2025;10(2):138-153**

Efficacy and safety of filgotinib as induction and maintenance therapy for Crohn's disease (DIVERSITY): A phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial

Vermeire S, Schreiber S, Rubin DT, D'Haens G, Reinisch W, Watanabe M, Mehta R, Roblin X, Beales I, Gietka P, Hibi T, Hospodarsky I, Ritter T, Genovese MC, Kwon P, Santermans E, Le Brun FO, Barron R, Masiar T, Danese S

**Wirksamkeit und Sicherheit von Filgotinib als Induktions- und Erhaltungstherapie für Morbus Crohn (DIVERSITY): eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Phase-III-Studie**

**Hintergrund:** Für Patient\*innen mit M. Crohn besteht ein Bedarf an wirksamen Therapien, die besser verträglich sind und langfristiger wirken als die derzeit verfügbaren Behandlungen. Ziel dieser Studie war es, die Wirksamkeit und Sicherheit von Filgotinib, einem oral verabreichten Inhibitor bevorzugt der Januskinase 1, zur Behandlung von M. Crohn zu untersuchen.

**Methoden:** Diese doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Phase-III-Studie wurde an 371 Zentren in 39 Ländern durchgeführt. Geeignet waren Patient\*innen im Alter von 18–75 Jahren, die vor Einschluss in die Studie mindestens 3 Monate lang an einem mittel- bis hochgradig aktivem M. Crohn litten. Die Patient\*innen wurden basierend auf ihrer Erfahrung mit der Anwendung von Biologika in 1 von 2 Induktionsstudien eingeschlossen (in Induktionsstudie A wurden Patient\*innen eingeschlossen, die zunächst nicht mit Biologika vorbehandelt waren und später Biologika erhielten, während in Induktionsstudie B Patient\*innen eingeschlossen wurden, die bereits Biologika erhalten hatten). In beiden Induktionsstudien wurden die Patient\*innen mithilfe eines interaktiven Webdialogsystems randomisiert (1:1:1) einer der folgenden oral zu verabreichenden Behandlungen zugewiesen: Filgotinib 200 mg, Filgotinib 100 mg oder Placebo jeweils einmal täglich 11 Wochen lang. Patient\*innen, die Filgotinib erhielten und eine klinische Remission gemäß patientenberichtetem Ergebnis für 2 Elemente (patient-reported outcome, PRO-2) oder ein endoskopisch nachweisbares Ansprechen in Woche 10 hatten, wurden erneut randomisiert (2:1). Danach sollten sie entweder ihre Induktionsdosis oder Placebo jeweils einmal täglich bis zum Ende von Woche 58 in der Erhaltungsstudie oral erhalten. Die co-primären Endpunkte waren die klinische Remission nach PRO-2 und ein endoskopisch nachweisbares Ansprechen in Woche 10 (Induktionsstudien) und in Woche 58 (Erhaltungsstudie). Klinische Remission nach PRO-2 war definiert als ein

Subscore für Bauchschmerzen von nicht mehr als 1 und ein Subscore für die Frequenz von flüssigem oder sehr weichem Stuhl von nicht mehr als 3 (aus eTagebuch-Daten), und ein endoskopisch nachweisbares Ansprechen war definiert als eine Verringerung um mindestens 50% gegenüber dem Induktionsausgangswert des Simple Endoscopic Score für M. Crohn (aus der zentralen Auswertung der Endoskopie). Für die Induktionsstudien wurde die Wirksamkeit bei allen randomisierten Patient\*innen untersucht, die mindestens 1 Dosis des Prüfmedikaments erhalten hatten. Für die Erhaltungsstudie wurde die Wirksamkeit bei allen Patient\*innen aus beiden Gruppen mit Filgotinib-Behandlung in den Induktionsstudien untersucht, die eine klinische Remission nach PRO-2 oder ein endoskopisch nachweisbares Ansprechen in Woche 10 erreichten und nach erneuter Randomisierung mindestens 1 Dosis des Prüfmedikaments in der Erhaltungsstudie erhielten. Patient\*innen, die im Lauf der Induktions- und Erhaltungsstudien durchgehend Placebo erhielten, wurden nicht in den vollständigen Analysedatensatz für die Erhaltungsstudie einbezogen.

**Erkenntnisse:** Zwischen dem 31. Oktober 2016 und dem 11. November 2022 wurden 2634 Patient\*innen gescreent, und 1372 von ihnen wurden eingeschlossen (Induktionsstudie A: n = 707, Induktionsstudie B: n = 665 und Erhaltungsstudie: n = 481). In Induktionsstudie A gab es 346 Frauen (49%) und 358 Männer (51%), in Induktionsstudie B 356 Frauen (54%) und 303 Männer (46%) und in der Erhaltungsstudie 242 Frauen (51%) und 236 Männer (49%). Signifikant mehr Patient\*innen hatten eine klinische Remission nach PRO-2 in Woche 10 unter Filgotinib 200 mg als unter Placebo in Induktionsstudie B (29,7% vs. 17,9%; Differenz = 11,9%; 95% Konfidenzintervall [CI]: 3,7–20,2; p = 0,0039), aber nicht in Induktionsstudie A (32,9% vs. 25,7%; 6,9%; -1,4–15,2; p = 0,0963); es zeigte sich kein signifikanter Unterschied beim endoskopisch nachweisbaren Ansprechen (Induktionsstudie A: 23,9% vs. 18,1%; Differenz = 5,5%; 95% CI: -2,0–12,9; p = 0,1365; Induktionsstudie B: 11,9% vs. 11,4%; 0,1%; -6,5–6,6; p = 0,9797). In Woche 58 wurden beide co-primären Endpunkte bei einem größeren Anteil an Patient\*innen berichtet, die Filgotinib 200 mg erhielten, als unter Placebo (klinische Remission nach PRO-2: 43,8% vs. 26,4%, Differenz = 16,8%; 95% CI: 2,0–31,6; p = 0,0382; endoskopisch nachweisbares Ansprechen: 30,4% vs. 9,4%, Differenz = 20,6%; 95% CI: 8,2–33,1; p = 0,0038). Die co-primären Endpunkte wurden unter Filgotinib 100 mg in keiner der Studien erreicht. In den Induktionsstudien waren die häufigsten Therapie-assoziierten unerwünschten Ereignisse (treatment-emergent adverse events, TAEs; bei ≥ 5% der Patient\*innen in jeder Gruppe) Bauchschmerzen; Arthralgie; ein Schub, ein Aufflammen oder eine Verschlechterung des M. Crohn; Kopfschmerzen; Nasopharyngitis; Übelkeit und Fieber. In der Erhaltungsstudie waren die häufigsten TAEs (bei ≥ 5% der Patient\*innen in jeder Filgotinib- oder assoziierten Placebo-Gruppe) die gleichen, die auch in den Induktionsstudien berichtet wurden (außer Kopfschmerzen), plus abdominales Spannungsgefühl, Oberbauchschmerzen, Anämie und Blähungen. Schwerwiegende TAEs wurden bei 49 Patient\*innen in Induktionsstudie A berichtet (18/222 Patient\*innen [8%] unter Filgotinib 200 mg, 16/245 [7%] unter Filgotinib 100 mg und 15/237 [6%] unter Placebo), bei 81 Patient\*innen in Induktionsstudie B (19/202 Patient\*innen [9%] unter Filgotinib 200 mg, 36/228 [16%] unter Filgotinib 100 mg und 26/229 [11%] unter Placebo) sowie bei 49 Patient\*innen in der Erhaltungsstudie (13/118 Patient\*innen [11%] unter Filgotinib

200 mg–Filgotinib 200 mg, 5/56 [9%] unter Filgotinib 200 mg–Placebo, 14/104 [13%] unter Filgotinib 100 mg–Filgotinib 100 mg, 3/55 [5%] unter Filgotinib 100 mg–Placebo und 14/145 [10%] unter Placebo–Placebo). Während der Induktions- und Erhaltungsstudien wurden keine Todesfälle berichtet.

**Interpretation: Filgotinib 200 mg erreichte die co-primären Endpunkte der klinischen Remission und eines endoskopisch nachweisbaren Ansprechens zwar nicht in Woche 10, jedoch in Woche 58. Die Behandlung mit Filgotinib war gut verträglich und es wurden keine neuen Sicherheitssignale berichtet.**

I. Beales, Norwich Medical School, University of East Anglia, Norwich, Großbritannien,  
E-Mail: i.beales@uea.ac.uk

DOI: 10.1016/s2468-1253(24)00272-3 ■

**Lancet Gastroenterol Hepatol. 2025;10(1):26-33**

Vedolizumab to prevent postoperative recurrence of Crohn's disease (REPREVIO): A multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial

D'Haens G, Taxonera C, Lopez-Sanroman A, Nos P, Danese S, Armuzzi A, Roblin X, Peyrin-Biroulet L, West R, Mares WGN, Duijvestein M, Gecse KB, Feagan BG, Zou G, Hulshoff MS, Mookhoek A, Oldenburg L, Clascquin E, Bouhnik Y, Laharie D

**Vedolizumab zur Prävention eines postoperativen Morbus-Crohn-Rezidivs (REPREVIO): eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studie**

**Hintergrund:** Bei etwa der Hälfte der Patient\*innen mit Morbus Crohn ist eine Ileozökalresektion erforderlich. Bei 50% der Betroffenen wird innerhalb von 1 Jahr endoskopisch ein Rezidiv nachgewiesen. Ziel dieser Studie war es, die Wirksamkeit und Sicherheit von Vedolizumab zur Prävention postoperativer Rezidive von M. Crohn zu beurteilen.

**Methoden:** REPREVIO war eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studie, die an 13 akademischen oder Lehrkrankenhäusern in Frankreich, Italien, den Niederlanden und Spanien durchgeführt wurde. Für eine Teilnahme geeignet waren erwachsene Patient\*innen ab 18 Jahren mit M. Crohn, die sich einer Ileozökalresektion unterzogen hatten und bei denen 1 oder mehrere Risikofaktoren für ein Rezidiv bestanden. Die Patient\*innen wurden innerhalb von 4 Wochen nach der Operation randomisiert (im Verhältnis 1:1) der Behandlung mit i.v. Vedolizumab (300 mg) oder Placebo in den Wochen (W) 0, 8, 16 und 24 zugewiesen. Die Randomisierung erfolgte zentral mit einem computer-generierten, validierten variablen Block-Modell, und die Patient\*innen wurden anhand ihrer Krankheitsausprägung (fibrosenotisch vs. entzündlich oder perforierend) stratifiziert. Die Ileokoloskopie wurde in W26 durchgeführt und auf Video aufgezeichnet. Ein endoskopisch nachweisbares Rezidiv wurde zentral anhand des modifizierten Rutgeerts-Scores bewertet, dessen Kategorien von i0 bis i4 reichen. Der primäre Endpunkt war die Verteilung der modifizierten Rutgeerts-Scores – analysiert mit nicht-parametrischen Methoden – zwischen

den Behandlungsgruppen in W26. Der erstrangige sekundäre Endpunkt war der Anteil der Patient\*innen mit schwerem endoskopisch nachweisbarem M.-Crohn-Rezidiv in W26 (modifizierter Rutgeerts-Score  $\geq$  i2b). Die Primär- und Sicherheitsanalysen umfassten alle Patient\*innen, die randomisiert wurden und mindestens 1 Dosis des Studienmedikaments erhielten.

**Erkenntnisse:** Zwischen dem 16. Mai 2017 und dem 8. April 2022 wurden 84 Patient\*innen randomisiert einer Behandlung zugewiesen; von diesen erhielten 4 keine Studienmedikation, sodass 43 Patient\*innen in der Vedolizumab-Gruppe und 37 in der Placebo-Gruppe verblieben. In W26 lag die Wahrscheinlichkeit eines niedrigeren modifizierten Rutgeerts-Scores unter Vedolizumab im Vergleich zu Placebo bei 77,8% (95% Konfidenzintervall [CI]: 66,4–86,3;  $p < 0,0001$ ). Ein schweres endoskopisch nachweisbares Rezidiv wurde bei 10 (23,3%) von 43 Patient\*innen in der Vedolizumab-Gruppe gegenüber 23 (62,2%) von 37 Patient\*innen in der Placebo-Gruppe beobachtet (Differenz -38,9% [95% CI: -56,0 bis -17,3];  $p = 0,0004$ ). Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei 3 (7,0%) von 43 Patient\*innen auf, die Vedolizumab erhielten (bilaterale Tuboovarialabszesse, thrombosierte Hämorrhoiden und Adenokarzinom der Bauchspeicheldrüse) und bei 2 (5,4%) von 37 Patient\*innen, die Placebo erhielten (Darmperforation im Zusammenhang mit M. Crohn und starke Bauchschmerzen).

**Interpretation:** Eine Behandlung mit Vedolizumab innerhalb von 4 Wochen nach einer Ileozökalresektion verhinderte mit höherer Wahrscheinlichkeit ein endoskopisch nachweisbares Rezidiv von Morbus Crohn als ein Placebo. Dies macht die Therapie zu einer attraktiven Option für die postoperative Behandlung von Patient\*innen mit Risikofaktoren für ein Rezidiv. Umfangreichere Studien mit längerer Nachbeobachtung wären wünschenswert.

G. D'Haens, Department of Gastroenterology and Hepatology, Amsterdam University Medical Centers, Amsterdam, Niederlande,  
E-Mail: g.dhaens@amsterdamumc.nl

DOI: 10.1016/s2468-1253(24)00317-0 ■

#### Clin Gastroenterol Hepatol. 2025;23(1):144-153.e22

Safety of vedolizumab and ustekinumab compared with anti-TNF in pregnant women with inflammatory bowel disease

Meyer A, Miranda S, Drouin J, Weill A, Carbonnel F, Dray-Spira R

### Sicherheit von Vedolizumab und Ustekinumab im Vergleich zu Anti-TNF bei schwangeren Frauen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

**Hintergrund und Ziele:** Die Datenlage zu den Folgen einer pränatalen Exposition gegenüber Vedolizumab und Ustekinumab ist begrenzt. Ziel dieser Studie war es, die Sicherheit von Vedolizumab und Ustekinumab mit der von Anti-Tumor-Nekrose-Faktor (Anti-TNF) bei Schwangeren mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) zu vergleichen.

**Methoden:** Unter Heranziehung landesweiter, umfassender Daten des EPI-MERES-Registers wurden Schwangerschaften bei Frauen mit CED in Frankreich ermittelt, bei denen zwischen 2014 und 2021 Anti-TNF, Vedolizumab und Ustekinumab angewendet wurden. Schwangerschaftsausgang und Schwangerschaftskomplikationen wurden bei den Nachkommen entsprechend der Behandlungsexposition während der Schwangerschaft verglichen. Es wurde ein Propensity-Score-Matching für mütterliche, CED- und Schwangerschaftsmerkmale angewendet.

**Ergebnisse:** 398 Schwangerschaften, in deren Verlauf eine Vedolizumab-Behandlung stattfand, wurden mit 1592 Schwangerschaften verglichen, bei denen Anti-TNF angewendet wurde, und 464 Schwangerschaften mit Ustekinumab-Behandlung wurden mit 1856 Schwangerschaften verglichen, bei denen Anti-TNF angewendet wurde. Insgesamt waren weder Vedolizumab noch Ustekinumab im Vergleich zu Anti-TNF mit einem erhöhten Risiko für Schwangerschaftsabbrüche, Kaiserschnitte, Totgeburten, Frühgeburten, schwere Infektionen, böartige Erkrankungen oder angeborene Anomalien bei Kindern verbunden. Frauen, die Ustekinumab erhielten, hatten ein erhöhtes Risiko, Kinder mit geringem Gestationsalter zu gebären.

**Schlussfolgerungen:** Insgesamt ist die Sicherheit von Vedolizumab und Ustekinumab im Vergleich zur Verwendung von Anti-Tumor-Nekrose-Faktor während der Schwangerschaft beruhigend. Weitere Studien sind erforderlich, um diese Ergebnisse zu bestätigen.

A. Meyer, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Bicêtre & Université Paris-Saclay, Le Kremlin-Bicêtre, Frankreich, E-Mail: antoinemeyer@gmail.com

DOI: 10.1016/j.cgh.2023.12.029 ■

#### Inflamm Bowel Dis. 2025;31(1):123-130 ■

Prior appendectomy is associated with a milder clinical course in Crohn's disease: A nationwide population-based cohort study

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

### Eine vorangegangene Appendektomie ist mit einem mildereren klinischen Verlauf bei Morbus Crohn verbunden: eine landesweite populationsbasierte Kohortenstudie

**Hintergrund:** Eine Appendektomie kann den klinischen Verlauf von M. Crohn beeinflussen; die Belege hierfür sind jedoch spärlich und widersprüchlich. Ziel dieser Studie war es, den Zusammenhang zwischen einer Appendektomie und dem klinischen Verlauf von M. Crohn zu untersuchen.

**Methoden:** Es wurden alle Patient\*innen, bei denen im Zeitraum von 1977 bis 2017 in Dänemark M. Crohn diagnostiziert wurde, anhand des dänischen nationalen Patientenregisters identifiziert. Patient\*innen mit Appendektomie wurden mit bis zu 10 Vergleichspersonen mit M. Crohn und ohne Appendektomie gematcht, und die Raten der M.-Crohn-assoziierten Krankenhauseinweisungen von M.-Crohn-Patient\*innen mit und ohne Appendektomie wurden anhand von Inzidenzratenverhältnissen

(incidence rate ratios, IRRs) verglichen. Mittels stratifizierter Cox-Regressionsanalyse wurden die angepassten Hazard-Ratios (aHRs) für die Einleitung einer Biologika-Therapie oder für Darmresektionen berechnet.

**Ergebnisse:** Insgesamt wurden 21.189 an M. Crohn erkrankte Patient\*innen (1936 mit Appendektomie und 19.253 ohne) ermittelt und über einen medianen Zeitraum von 13,6 Jahren beobachtet. M.-Crohn-Patient\*innen, die sich einer Appendektomie unterzogen hatten, wiesen eine geringere Rate an M.-Crohn-assoziierten Krankenhauseinweisungen auf (Appendektomien vor M. Crohn: IRR = 0,83; 95% Konfidenzintervall [CI]: Appendektomien nach M. Crohn: IRR = 0,85; 95% CI: 0,81-0,88) im Vergleich zu M.-Crohn-Patient\*innen ohne Appendektomie. Bei Patient\*innen mit einer Appendektomie vor der M.-Crohn-Diagnose war die Rate der Einleitung einer Biologika-Therapie im Vergleich zu M.-Crohn-Patient\*innen ohne Appendektomie niedriger (aHR<sub>1 bis < 5 Jahre</sub> = 0,61; 95% CI: 0,46-0,81; aHR<sub>5 bis < 10 Jahre</sub> = 0,47; 95% CI: 0,33-0,66; aHR<sub>10-20 Jahre</sub> = 0,61; 95% CI: 0,47-0,79), ebenso das Risiko, sich einer kolorektalen Resektion unterziehen zu müssen (aHR<sub>1 bis < 5 Jahre</sub> = 0,94; 95% CI: 0,77-1,15; aHR<sub>5 bis < 10 Jahre</sub> = 0,63; 95% CI: 0,47-0,85; aHR<sub>10-20 Jahre</sub> = 0,75; 95% CI: 0,54-1,04). Die Raten von Dünndarmresektionen waren bei M.-Crohn-Patient\*innen mit oder ohne Appendektomie vor der M.-Crohn-Diagnose vergleichbar. Eine nach der M.-Crohn-Diagnose durchgeführte Appendektomie hatte keinen Einfluss auf die Häufigkeit, mit der eine Biologika-Therapie eingeleitet oder eine Darmresektion durchgeführt wurde.

**Schlussfolgerung: Der klinische Verlauf von M. Crohn ist bei Personen, die sich vor Diagnosestellung einer Appendektomie unterzogen hatten, milder.**

A. Mark-Christensen, Department of Clinical Epidemiology, Aarhus University Hospital, Aarhus, Dänemark, E-Mail: andersmark@dadlnet.dk

DOI: 10.1093/ibd/izae059 ■

## J Crohns Colitis. 2025;19(1):jjae193

Durable remission after ileocolic resection for Crohn's disease is achievable in selected patients. Long-term results of a prospective multicentric cohort study of the GETAID Chirurgie

Abdalla S, Benoist S, Maggiori L, Lefèvre JH, Denost Q, Cotte E, Germain A, Beyer-Berjot L, Desfourneaux V, Rahili A, Duffas JP, Pautrat K, Denet C, Bridoux V, Meurette G, Faucheron JL, Loriau J, Souche FR, Corte H, Vicaut É, Zerbib P, Panis Y, Brouquet A

**Bei ausgewählten Patient\*innen ist eine dauerhafte Remission nach Ileozökalresektion bei Morbus Crohn möglich. Langzeitergebnisse einer prospektiven multizentrischen Kohortenstudie der GETAID Chirurgie**

**Hintergrund und Ziele:** Postoperative Rezidive, die eine Intensivierung der medizinischen Behandlung oder einen Revisionsingriff erfordern, treten nach einer Ileozökalresektion bei M. Crohn häufig auf. Mit dieser Studie sollte eine Untergruppe von Patient\*innen mit M. Crohn ermittelt werden, bei denen durch eine Ileozökalresektion eine dauerhafte Remission erreicht werden könnte.

zökalresektion eine dauerhafte Remission erreicht werden könnte.

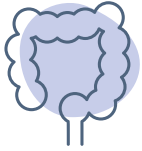
**Methoden:** In dieser retrospektiven Follow-up-Studie wurden 592 M.-Crohn-Patient\*innen analysiert, die sich in einer landesweiten prospektiven Kohorte in den Jahren 2013–2015 einer Ileozökalresektion unterzogen hatten. Eingeschlossen wurden Patient\*innen mit einer Nachbeobachtungszeit von > 36 Monaten. Der primäre Endpunkt war eine dauerhafte Remission, definiert als das Ausbleiben eines endoskopisch nachweisbaren Rezidivs und/oder einer Intensivierung der medizinischen Behandlung. Uni- und multivariate Analysen wurden herangezogen, um Prognosefaktoren für eine dauerhafte Remission zu ermitteln.

**Ergebnisse:** Von den 268 eingeschlossenen Patient\*innen hatten 59% den B2-Phänotyp, 70% eine erste vorangegangene Ileozökalresektion und 66% eine postoperative medizinische Behandlung. Nach einem medianen Nachbeobachtungszeitraum von 85 (36–104) Monaten kam es bei 52 Patient\*innen (19%) zu einer dauerhaften Remission. Von diesen benötigten 24 (46%) keine medizinische Behandlung und behielten 28 (54%) ihre postoperative Therapie bei, wie etwa Anti-Tumor-Nekrose-Faktor bei 15 von 28 Patient\*innen (54%). Durch einen chirurgischen Eingriff konnte der Krankheitsverlauf bei 112 Patient\*innen (41,7%) stabilisiert werden, darunter waren 22,4% Fälle endoskopisch nachweisbarer Rezidive, bei denen keine Behandlung auf M. Crohn eingeleitet oder intensiviert werden musste. Die Rate der dauerhaften Remissionen war signifikant erhöht beim B1-Phänotyp im Vergleich zu B2/B3 (n = 7/18; 39% vs. n = 45/250; 18%; p = 0,030) und bei der ersten im Vergleich zu einer erneuten Ileozökalresektion (n = 43/184; 23% vs. n = 9/80; 11%, p = 0,023). In der multivariaten Analyse war der B1-Phänotyp der einzige unabhängige Prognosefaktor für eine dauerhafte Remission (Odds-Ratio = 3,59; 95% Konfidenzintervall: 1,13–11,37; p = 0,030).

**Schlussfolgerungen: Eine chirurgische Behandlung des Morbus Crohn führte bei 20% der Patient\*innen zu einer dauerhaften Remission; bei jenen mit einem B1-Phänotyp war der Anteil mit 40% höher. Diese Ergebnisse sprechen für einen chirurgischen Eingriff als Alternative zur medikamentösen Behandlung, da er eine behandlungsfreie, dauerhafte Remission ermöglicht und die medizinischen Behandlungsmöglichkeiten aufrechterhält.**

A. Brouquet, Department of Digestive Surgery and Surgical Oncology, Bicêtre University Hospital, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Le Kremlin-Bicêtre, Frankreich, E-Mail: antoine.brouquet@aphp.fr

DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjae193 ■



# DICKDARM BIS REKTUM

## Colitis ulcerosa, Crohn-Colitis

Am J Gastroenterol. 2025;120(1):213-224

Deep learning model using stool pictures for predicting endoscopic mucosal inflammation in patients with ulcerative colitis

Lee JW, Woo D, Kim KO, Kim ES, Kim SK, Lee HS, Kang B, Lee YJ, Kim J, Jang BI, Kim EY, Jo HH, Chung YJ, Ryu H, Park SK, Park DI, Yu H, Jeong S; IBD Research Group of KASID and Crohn's and Colitis Association in Daegu-Gyeongbuk (CCAID)

### Ein Deep-Learning-Modell unter Verwendung von Stuhlbildern zur Vorhersage endoskopisch nachweisbarer Schleimhautentzündungen bei Patient\*innen mit Colitis ulcerosa

**Einführung:** Stuhlcharakteristika können sich je nach endoskopischer Aktivität der Colitis ulcerosa (CU) ändern. Das Autorenteam entwickelte ein Deep-Learning-Modell unter Verwendung von Stuhlbildern von Patient\*innen mit CU (deep learning model using stool photographs of patients with UC, DLSUC), um endoskopisch nachweisbare Schleimhautentzündungen vorherzusagen.

**Methoden:** Diese prospektive multizentrische Studie wurde an 6 Krankenhäusern der Tertiärversorgung durchgeführt. Patient\*innen, bei denen eine Endoskopie zur Überwachung einer Schleimhautentzündung geplant war, wurden gebeten, ihren Stuhl mit dem Smartphone innerhalb 1 Woche vor dem Tag der Endoskopie zu fotografieren. Das DLSUC wurde auf Basis von 2161 Stuhlbildern von 306 Patient\*innen entwickelt und an 1047 Stuhlbildern von 126 Patient\*innen getestet. Die endoskopische Aktivität wurde anhand des endoskopischen Index des Schweregrads der CU definiert. Die Leistung des DLSUC bei der Vorhersage der endoskopischen Aktivität wurde mit der von fäkalem Calprotectin (Fcal) verglichen.

**Ergebnisse:** Die Fläche unter der Receiver-Operating-Characteristics-Curve (AUC) des DLSUC für die Vorhersage einer endoskopischen Aktivität betrug 0,801 (95% Konfidenzintervall [CI]: 0,717-0,873) und unterschied sich damit statistisch nicht von der AUC des Fcal (0,837 [95% CI: 0,767-0,899, DeLong-p-Wert = 0,458]). Wenn Fälle ohne Beteiligung des Rektums (23/126; 18,2%) ausgenommen wurden, erhöhte sich die AUC des DLSUC auf 0,849 (95% CI: 0,760-0,919). Die Genauigkeit, Sensitivität und Spezifität des DLSUC bei der Vorhersage der endoskopischen Aktivität betrug 0,746, 0,662 bzw. 0,877 bei allen Patient\*innen und 0,845, 0,745 bzw. 0,958 bei Patient\*innen mit Beteiligung des Rektums. Bei Patient\*innen mit nach DLSUC klassifizierter aktiver Erkrankung kam es während einer im Median 8-monatigen Nachbeobachtungszeit mit einer höheren Wahr-

scheinlichkeit zu einem Rezidiv (Log-Rank-Test,  $p = 0,002$ ).

**Diskussion:** Das Deep-Learning-Modell unter Verwendung von Stuhlbildern von Patient\*innen mit Colitis ulcerosa (CU) zeigte eine ähnlich gute Trennschärfe wie das fäkale Calprotectin bei der Vorhersage der endoskopischen Aktivität, mit einer höheren Genauigkeit bei Patient\*innen mit Beteiligung des Rektums. Diese Studie legt nahe, dass Stuhlbilder ein nützliches Überwachungsinstrument bei der typischen CU sind.

S. Jeong, Research Center for Artificial Intelligence in Medicine, Kyungpook National University Hospital, Daegu, Korea, E-Mail: jeongsm00@gmail.com

oder

E.S. Kim, Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kyungpook National University, Daegu, Korea, E-Mail: dandy813@hanmail.net

DOI: 10.14309/ajg.0000000000002978 ■

J Crohns Colitis. 2025;19(2): jjaf010

Severe obesity, a susceptibility factor for developing inflammatory bowel disease: Results of a population-based study

Cañete F, Vela E, Calafat M, Piera J, Mañosa M, Domènech E

### Schwere Adipositas – ein Suszeptibilitätsfaktor für die Entstehung einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung: Ergebnisse einer populationsbasierten Studie

**Hintergrund und Ziele:** Eine chronisch entzündliche Darmerkrankung (CED) entsteht bei Personen mit genetischer Prädisposition, die bestimmten Umweltfaktoren ausgesetzt sind, von denen erst einige wenige ermittelt wurden. In dieser Studie sollte beurteilt werden, ob bariatrische Operationen (bariatric surgery, BS) und schwere Adipositas mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung von CED verbunden sind.

**Methoden:** Anhand des Catalan Health Surveillance Systems wurden Erwachsene identifiziert, bei denen zwischen 2005 und 2020 eine Adipositas oder eine schwere Adipositas diagnostiziert worden war; davon wurden jene ausgeschlossen, bei denen bereits vor dieser Diagnose eine CED festgestellt worden war. Personen mit vorangegangener BS und solche mit neu diagnostizierter CED wurden identifiziert, und die Wahrscheinlichkeit für die Entstehung einer CED wurde analysiert.

**Ergebnisse:** Insgesamt wurden 93.473 Personen mit schwerer Adipositas, 1.009.256 mit Adipositas und 14.698 mit vorangegangener BS identifiziert. Die CED-Inzidenzraten betragen 0,84 Fälle pro 1000 Personenjahre bei Betroffenen mit BS vor Diagnosestellung einer CED, 0,90 Fälle pro 1000 Personenjahre bei Betroffenen mit schwerer Adipositas ohne BS und 0,60 Fälle pro 1000 Personenjahre bei Betroffenen mit Adipositas. In der multivariaten Regressionsanalyse waren schwere Adipositas (Hazard-Ratio [HR] = 1,46; 95% Konfidenzintervall [CI]: 1,31-1,62), BS (HR = 1,57; 95% CI: 1,25-1,97)

und Rauchen (HR = 1,57; 95% CI: 1,46–1,69) Risikofaktoren für die Entstehung von CED (sowie für Morbus Crohn und Colitis ulcerosa).

**Schlussfolgerungen: Schwere Adipositas und bariatrische Operationen waren unabhängige Risikofaktoren für die Entstehung einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung (CED). Bei dieser Population scheint eine nicht-invasive Vorsorgeuntersuchung auf CED angezeigt.**

E. Domènech, Department of Gastroenterology, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Katalonien, Spanien,  
E-Mail: eugenidomenech@gmail.com

DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjaf010 ■

**Gut. 2025;74(2):206-213**

Impact of prenatal and postnatal maternal IBD status on offspring's risk of IBD: A population-based cohort study

Bonfils L, Poulsen G, Agrawal M, Julsgaard M, Torres J, Jess T, Højgaard Allin K

### **Auswirkung des prä- und postnatalen CED-Status von Müttern auf das CED-Risiko bei deren Nachkommen: eine populationsbasierte Kohortenstudie**

**Zielsetzung:** Eine In-utero-Exposition gegenüber einem Entzündungsgeschehen bei der Mutter kann sich auf die Entwicklung des Immunsystems und das spätere Krankheitsrisiko auswirken. Die Autorinnen untersuchten, ob die Diagnose einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung (CED) bei Müttern vor der Geburt im Vergleich zu einer Diagnose nach der Geburt mit einem höheren CED-Risiko bei den Nachkommen verbunden ist. Zum Vergleich analysierten sie zudem den CED-Status von Vätern.

**Studiendesign:** Mithilfe von dänischen Gesundheitsregistern identifizierten die Autorinnen alle zwischen 1997 und 2022 in Dänemark geborenen Kinder und deren rechtliche Eltern sowie deren CED-Status. Cox-Regressionsanalysen (proportionales Hazard-Modell), angepasst bezüglich Kalenderzeitraum und Geburtsmodus, wurden verwendet, um das CED-Risiko bei den Nachkommen anhand des CED-Status der Mütter und Väter vor und nach der Geburt zu schätzen.

**Ergebnisse:** Von 1.290.358 Kindern hatten 10.041 (0,8%) Mütter mit einer CED-Diagnose vor der Geburt und 9985 (0,8%) hatten Mütter mit einer CED-Diagnose nach der Geburt. Über einen Zeitraum von 18.370.420 Personenjahren wurde CED bei 3537 Personen diagnostiziert. Nachkommen von Müttern mit CED vor der Geburt hatten eine angepasste Hazard-Ratio (HR) für CED von 6,27 (95% Konfidenzintervall [CI]: 5,21–7,54) im Vergleich zu jenen mit Müttern ohne CED, während Nachkommen von Müttern mit CED nach der Geburt eine angepasste HR von 3,88 (95% CI: 3,27–4,60) aufwiesen. Die entsprechenden angepassten HRs betragen 5,26 (95% CI: 4,22–6,56) bei Kindern von Vätern mit CED vor der Geburt bzw. 3,73 (95% CI: 3,10–4,50) bei CED der Väter nach der Geburt.

**Schlussfolgerung: Nachkommen hatten ein höheres Risiko für eine chronisch entzündliche Darmerkrankung**

(CED), wenn diese bei einem Elternteil vor der Geburt statt später diagnostiziert wurde. Damit rücken genetische Veranlagung und umweltbedingte Risikofaktoren als CED-Risikofaktoren stärker in den Vordergrund als In-utero-Exposition gegenüber einem Entzündungsgeschehen bei der Mutter.

L. Bonfils, Department of Clinical Medicine, Aalborg University, Kopenhagen, Dänemark,  
E-Mail: lineab@dcm.aau.dk

DOI: 10.1136/gutjnl-2024-332885 ■

**Gut. 2025;74(3):387-396**

Withdrawal of anti-tumour necrosis factor in inflammatory bowel disease patients in remission: A randomised placebo-controlled clinical trial of GETECCU

Gisbert JP, Donday MG, Riestra S, Lucendo AJ, Benítez JM, Navarro-Llavat M, Barrio J, Morales-Alvarado VJ, Rivero M, Busquets D, Leo Carnerero E, Merino O, Nantes Castillejo Ó, Navarro P, Van Domselaar M, Gutiérrez A, Alonso-Abreu I, Mejuto R, Fernández-Salazar L, Iborra M, Martín-Arranz MD, Pineda JR, Sampredo MJ, Serra Nilsson K, Bouhmidi A, Batista L, Muñoz Villafranca C, Rodríguez-Lago I, Ceballos D, Guerra I, Mañosa M, Marín Jiménez I, Torrella E, Vera Mendoza M, Casanova MJ, de Francisco R, Arias-González L, Marín Pedrosa S, García-Bosch O, García-Alonso FJ, Delgado-Guillena P, García MJ, Torrealba L, Núñez-Ortiz A, Vicuña Arregui M, Bosca-Watts MM, Blázquez I, Acosta D, Garre A, Baldán M, Martínez C, Barreiro-de Acosta M, Domènech E, Esteve M, García-Sánchez V, Nos P, Panés J, Chaparro M; EXIT Study group of GETECCU

### **Absetzen des Anti-Tumor-Nekrose-Faktors bei Patient\*innen mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung in Remission: eine randomisierte, placebokontrollierte klinische Studie der GETECCU**

**Hintergrund und Ziele:** *Primäre Ziele:* Vergleich der Raten einer andauernden klinischen Remission nach 12 Monaten bei Patient\*innen, die mit Anti-Tumor-Nekrose-Faktor (Anti-TNF) und Immunmodulatoren behandelt werden, und bei denen die Behandlung mit Anti-TNF abgesetzt wird, im Vergleich zu denen, bei denen diese fortgesetzt wird. *Sekundäre Ziele:* Beurteilung, welche Auswirkungen ein Absetzen des Anti-TNF auf die rezidivfreie Zeit, die endoskopische und radiologische Aktivität, die Sicherheit, die Lebensqualität und die Arbeitsproduktivität hat; sowie Ermittlung von Prognosefaktoren für ein Rezidiv.

**Studiendesign:** Prospektive, vierfach verblindete, multizentrische, randomisierte, kontrollierte Studie. Patient\*innen mit Colitis ulcerosa (CU) oder Morbus Crohn, die sich seit > 6 Monaten in klinischer Remission befinden und bei denen keine schweren endoskopischen (und radiologischen im Fall von Morbus Crohn) Läsionen vorliegen, wurden randomisiert und sollten entweder die Anti-TNF-Behandlung fortsetzen (Erhaltungsgruppe [EG]) oder diese Behandlung absetzen (Absetzgruppe [AG]). Alle Patient\*innen erhielten weiter-

hin Immunmodulatoren. Die Patient\*innen wurden bis Monat 12 oder bis zu einem klinischen Rezidiv nachbeobachtet.

**Ergebnisse:** 140 Patient\*innen wurden randomisiert: 70 wurden der EG und 70 der AG zugewiesen. Der Anteil der Patient\*innen, die sich nach 12 Monaten immer noch in klinischer Remission befanden, war in der EG und in der AG vergleichbar: 59 von 70 (84%), 95% Konfidenzintervall (CI): 74–92% versus 53 von 70 (76%), 95% CI: 64–85%. Der Anteil der Patient\*innen mit signifikanten endoskopischen Läsionen am Ende der Nachbeobachtungszeit betrug 8,5% in der EG und 19% in der AG ( $p = 0,1$ ). In der AG war am Ende der Nachbeobachtungszeit der Anteil der Patient\*innen mit einem fäkalem Calprotectin-Wert von  $> 250 \mu\text{g/g}$  höher ( $p = 0,01$ ). In beiden Gruppen kam es bei dem gleichen prozentualen Anteil der Patient\*innen zu mindestens 1 unerwünschten Ereignis (69%). Auch der Prozentsatz der Patient\*innen mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen war in den beiden Gruppen ähnlich hoch (4% in der EG vs. 7% in der AG).

**Schlussfolgerung: Das Absetzen der Anti-Tumor-Nekrose-Faktor-Behandlung bei ausgewählten Patient\*innen mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung in klinischer, endoskopischer und radiologischer Remission hat keine Auswirkungen auf das Andauern der klinischen Remission nach 1 Jahr, auch wenn mehr objektive Aktivitätsmarker bei Patient\*innen vorlagen, bei denen die Behandlung abgesetzt wurde.**

M. Chaparro oder J.P. Gisbert, Gastroenterology Department, Hospital Universitario de La Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IIS-Princesa), Universidad Autónoma de Madrid (UAM), Madrid, Spanien,  
E-Mail: mariachs2005@gmail.com oder  
E-Mail: javier.p.gisbert@gmail.com

DOI: 10.1136/gutjnl-2024-333385 ■

Lancet. 2025;405(10472):33-49

Guselkumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis (QUASAR): Phase 3 double-blind, randomised, placebo-controlled induction and maintenance studies

Rubin DT, Allegretti JR, Panés J, Shipitofsky N, Yarandi SS, Huang KHG, Germinaro M, Wilson R, Zhang H, Johanns J, Feagan BG, Hisamatsu T, Lichtenstein GR, Bressler B, Peyrin-Biroulet L, Sands BE, Dignass A; QUASAR Study Group

**Guselkumab bei mittel- bis hochgradig aktiver Colitis ulcerosa (QUASAR): doppelblinde, randomisierte, placebo-kontrollierte Induktions- und Erhaltungsstudien der Phase III**

**Hintergrund:** Die Hemmung von Interleukin-23 ist eine wirksame Therapieoption bei Colitis ulcerosa (CU). Guselkumab ist ein dual wirkender, humaner IgG1-Inhibitor der Interleukin-23p19-Untereinheit, der Interleukin-23 wirksam neutralisiert und an CD64 binden kann. Das Ziel der Autor\*innen war, die Wirksamkeit und Sicherheit von Guselkumab als Induktions- und Erhaltungstherapie bei Patient\*innen mit CU zu beurteilen.

**Methoden:** Zu den Primärpopulationen dieser beiden randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studien (QUASAR Phase-III-Induktions- und Erhaltungsstudien) zählten randomisierte und behandelte Erwachsene mit mittel- bis hochgradig aktiver CU (modifizierter Mayo-Score bei Einschluss in die Induktionsstudie: 5–9), die unzureichend auf herkömmliche oder fortgeschrittene Therapien gegen CU reagiert oder eine Unverträglichkeit gezeigt hatten. Die Patient\*innen wurden randomisiert (im Verhältnis 3:2) entweder Guselkumab 200 mg i.v. oder Placebo in Woche 0, 4 und 8 zugewiesen (Phase-III-Induktionsstudie). Zur Randomisierung wurde bei allen Patient\*innen eine webbasierte, interaktive Reaktionstechnologie angewendet. Patient\*innen mit klinischem Ansprechen 12 Wochen nach der intravenösen Induktion von Guselkumab (QUASAR-Induktionsstudien der Phasen IIb und III) wurden in der Erhaltungswoche 0 randomisiert (1:1) entweder 44 Wochen lang subkutan Guselkumab 200 mg alle 4 Wochen oder 100 mg alle 8 Wochen oder Placebo zugewiesen (Erhaltung). Die primären Endpunkte waren eine klinische Remission in Induktionswoche 12 und in Erhaltungswoche 44.

**Erkenntnisse:** Die Primärpopulation der Induktionsstudie umfasste 701 Patient\*innen (60% Guselkumab 200 mg i.v. [421 Patient\*innen]; 40% Placebo [280 Patient\*innen]). Die Primärpopulation der Erhaltungsstudie bestand aus 568 Patient\*innen, die auf die Induktion mit Guselkumab angesprochen hatten und randomisiert entweder Guselkumab 200 mg, s.c. alle 4 Wochen (190 Patient\*innen [33%]) oder 100 mg alle 8 Wochen (188 Patient\*innen [33%]) oder Placebo zugewiesen wurden (Guselkumab wurde abgesetzt bei 190 Patient\*innen [33%]). Bei einem signifikant größeren Anteil an Patient\*innen, die Guselkumab i.v. erhalten hatten, war in Induktionswoche 12 eine klinische Remission zu verzeichnen (23% [95/421 Patient\*innen]) als bei jenen, die Placebo erhielten (8% [22/280 Patient\*innen]); angepasste Therapiedifferenz 15%, 95% Konfidenzintervall [CI]: 10–20;  $p < 0,0001$ ). Eine klinische Remission in Erhaltungswoche 44 wurde bei einem signifikant größeren Anteil an Patient\*innen unter Guselkumab 200 mg, s.c. angewendet alle 4 Wochen (50% [95/190 Patient\*innen]; angepasste Therapiedifferenz 30%, 95% CI: 21–38;  $p < 0,0001$ ) und 100 mg alle 8 Wochen (45% [85/188 Patient\*innen]; angepasste Therapiedifferenz 25%, 95% CI: 16–34;  $p < 0,0001$ ) erreicht als unter Placebo (19% [36/190 Patient\*innen]). Das Sicherheitsprofil war insgesamt günstig und konsistent mit dem von Guselkumab in zugelassenen Indikationen. In der Induktionsstudie wurden in beiden Gruppen von 49% der Patient\*innen unerwünschte Ereignisse berichtet (208/421 mit Guselkumab behandelte und 138/280 mit Placebo behandelte Patient\*innen). Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gaben 3% (12/421) der mit Guselkumab behandelten und 7% (20/280) der mit Placebo behandelten Patient\*innen an, während es bei 2% (7/421) der mit Guselkumab behandelten und bei 4% (11/280) der mit Placebo behandelten Patient\*innen zu unerwünschten Ereignissen kam, die zu einem Therapieabbruch führten. In der Erhaltungsstudie waren die Raten unerwünschter Ereignisse zwischen den Gruppen vergleichbar; am häufigsten in allen Gruppen waren dabei CU, COVID-19 und Arthralgie. In keiner der Studien kam es zu einer aktiven Tuberkulose, Anaphylaxie, Serumkrankheit oder zu klinisch bedeutsamen Lebererkrankungen.

**Interpretation: Guselkumab erwies sich bei mittel- bis hochgradig aktiver Colitis ulcerosa sowohl in der**

## Induktions- als auch in der Erhaltungstherapie als wirksam und sicher.

D.T. Rubin, University of Chicago Medicine Inflammatory Bowel Disease Centre, Chicago, IL, USA,  
E-Mail: drubin@medicine.bsd.uchicago.edu

DOI: 10.1016/s0140-6736(24)01927-5 ■

### Inflamm Bowel Dis. 2025;31(1):77-86

Clinical pharmacist counselling improves long-term medication safety and patient-reported outcomes in anti-TNF-treated patients with inflammatory bowel diseases: The prospective, randomized AdPhaNced trial

Plechs Schmidt J, Fietkau K, Hepp T, Dietrich P, Fischer S, Krebs S, Neurath MF, Dörje F, Atreya R

## Beratung durch Fachapotheker\*innen für klinische Pharmazie verbessert langfristige Medikationssicherheit und patientenberichtete Ergebnisse bei Patient\*innen mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung unter Anti-TNF-Behandlung: die prospektive, randomisierte AdPhaNced-Studie

**Hintergrund:** Die Behandlung mit Anti-Tumor-Nekrose-Faktor(Anti-TNF)-Antikörpern hat zu deutlichen Verbesserungen beim Management von Patient\*innen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) geführt. Allerdings ist die Anti-TNF-Therapie mit potenziellen unerwünschten Arzneimittelwirkungen (adverse drug reactions, ADRs) verbunden. In dieser prospektiven, randomisierten Studie wurde die Auswirkung einer intensivierten Beratung durch Fachapotheker\*innen für klinische Pharmazie im Rahmen eines multidisziplinären Teams auf die Medikationssicherheit bei CED-Patient\*innen untersucht, die mit Anti-TNF behandelt wurden.

**Methoden:** Patient\*innen mit CED unter laufender Anti-TNF-Behandlung wurden in diese AdPhaNced-Studie an Zentren der Tertiärversorgung eingeschlossen und randomisiert der Behandlung mit entweder konventioneller Standardtherapie (Kontrollgruppe) oder zusätzlicher Beratung durch Fachapotheker\*innen für klinische Pharmazie (Interventionsgruppe) über 12 Monate zugeteilt. Der primäre Endpunkt bestand aus der Anzahl und Schwere der mit der Anti-TNF-Therapie assoziierten ADRs. Sekundäre Endpunkte umfassten die Patientenzufriedenheit mit der Medikationsinformation und die Medikationssicherheit.

**Ergebnisse:** In diese Studie wurden 127 CED-Patient\*innen eingeschlossen. Die Inzidenz Anti-TNF-assoziiierter ADRs war in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe nach 12 Monaten signifikant geringer (0,20 vs. 0,32 [Mittelwert] ADR/Patient\*in/Monat,  $p = 0,006$ ). In der Kontrollgruppe war das Risiko für schwerere ADRs (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] von Grad  $\geq 2$ ) signifikant höher als in der Interventionsgruppe (Hazard-Ratio [HR] = 0,34;  $p = 0,001$ ). Die Wahrscheinlichkeit des Abklingens der ADRs (HR = 2,02;  $p < 0,001$ ) und die Patientenzufriedenheit mit der Medikationsinformation (14,82 vs. 11,60;  $p < 0,001$ ) waren in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant höher.

**Schlussfolgerungen:** Diese Studienergebnisse zeigen, dass eine intensivierete pharmazeutische Beratung das Auftreten und den Schweregrad von Therapie-assoziierten unerwünschten Arzneimittelwirkungen signifikant reduziert und die Patientenzufriedenheit verbessert. Deshalb sollten Fachapotheker\*innen für klinische Pharmazie in einen ganzheitlichen Ansatz bei der Versorgung der chronisch entzündlichen Darmerkrankung durch ein multidisziplinäres Team eingebunden werden.

J. Plechs Schmidt, Apotheke des Universitätsklinikums Erlangen, Erlangen,  
E-Mail: johannes.plechs Schmidt@uk-erlangen.de

DOI: 10.1093/ibd/izae040 ■

### Gut. 2025;74(2):197-205

Top-down infliximab plus azathioprine versus azathioprine alone in patients with acute severe ulcerative colitis responsive to intravenous steroids: A parallel, open-label randomised controlled trial, the ACTIVE trial

Amiot A, Seksik P, Meyer A, Stefanescu C, Wils P, Altwegg R, Vuitton L, Plastaras L, Nicolau A, Pereira B, Duveau N, Laharie D, Mboup B, Boualit M, Allez M, Rajca S, Chanteloup E, Bouguen G, Bazin T, Goutorbe F, Richard N, Moussata D, Vicaut E, Peyrin-Biroulet L

## Infliximab plus Azathioprin als Top-down-Strategie versus Azathioprin allein bei schwerer akuter Colitis ulcerosa mit Ansprechen auf intravenöse Steroide: eine offene, randomisierte und kontrollierte Parallelgruppenstudie – die ACTIVE-Studie

**Hintergrund:** Es ist nicht bekannt, welche Erhaltungstherapie am wirksamsten ist für Patient\*innen, die wegen eines schweren akuten Schubs einer Colitis ulcerosa (acute severe ulcerative colitis, ASUC) hospitalisiert werden und auf intravenöse Steroide ansprechen.

**Methoden:** Eine multizentrische, offene, randomisierte und kontrollierte Parallelgruppenstudie wurde in 23 französischen Zentren mit Thiopurin- und Biologikanaiven Erwachsenen durchgeführt, die aufgrund eines ASUC hospitalisiert wurden und auf intravenöse Steroide ansprachen. Geeignete Patient\*innen wurden randomisiert und erhielten entweder Infliximab (IFX) und Azathioprin (AZA) nach einem 7-Tage-Steroid-Ausschleischschema (IFX+AZA-Arm) oder AZA und ein konventionelles standardisiertes Steroid-Ausschleischschema (AZA-Arm). Der primäre kombinierte Endpunkt war ein Therapieversagen in Woche 52, welches definiert wurde als ein Ausbleiben einer steroidfreien klinischen Remission, ein Ausbleiben eines endoskopischen Ansprechens, die Anwendung einer nicht zulässigen Rezidiv-Behandlung, und ein schweres unerwünschtes Ereignis mit dem Ergebnis einer Behandlungsunterbrechung, einer Kolektomie oder Tod. Für fehlende Daten wurde eine multiple Imputation durchgeführt.

**Erkenntnisse:** Von den 64 randomisierten Patient\*innen (Lichtiger-Score:  $13,5 \pm 2,0$ ; medianes Alter: 34,5 Jahre [P25-P75: 26,3-50,3], Medianwert des C-reaktiven Proteins: 29,0 mg/l [12,8-96,8] zu Studienbeginn) wurden 32 dem IFX+AZA-Arm zugewiesen und 32 dem AZA-Arm. Bei der Intention-to-Treat-Population wurde ein Thera-

pieversagen in Woche 52 bei 22 von 27 Patient\*innen (81,5%) im AZA-Arm beobachtet und bei 16 von 30 Patient\*innen (53,3%) im IFX+AZA-Arm (Risikoverhältnis = 3,85; 95% Konfidenzintervall: 1,15–12,88, p = 0,03). 29 unerwünschte Ereignisse waren schwerwiegend, u. a. 13 Krankheitsschübe und 6 schwere Infektionen, ohne Unterschied zwischen den beiden Armen.

**Interpretation: Eine Kombinationstherapie mit Infliximab und Azathioprin war nach 1 Jahr effektiver als eine Therapie mit Azathioprin allein zur Vermeidung eines Therapieversagens bei Patient\*innen mit schwerer akuter Colitis ulcerosa, die auf intravenöse Steroide ansprachen.**

A. Amiot, Gastroenterology, CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre, Frankreich, E-Mail: aurelienamiot@gmail.com

DOI: 10.1136/gutjnl-2024-333281 ■

**Clin Gastroenterol Hepatol. 2025;23(2):321-330.e3**

Mucosal healing with vedolizumab in patients with chronic pouchitis: EARNEST, a randomized, double-blind, placebo-controlled trial

Jairath V, Feagan BG, Silverberg MS, Danese S, Gionchetti P, Löwenberg M, Bressler B, Ferrante M, Hart A, Lindner D, Escher A, Jones S, Shen B, Travis S

### **Abheilung der Mukosa unter Vedolizumab bei Patient\*innen mit chronischer Pouchitis: EARNEST, eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie**

**Hintergrund und Ziele:** Vedolizumab ist in der Europäischen Union zur Behandlung von chronischer Pouchitis angezeigt. Die Autor\*innen untersuchten, ob Vedolizumab eine Abheilung der Mukosa (mucosal healing, MH) induzierte und ob eine MH mit klinischen Verbesserungen assoziiert war.

**Methoden:** In EARNEST, einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie, wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Vedolizumab bei Erwachsenen mit chronischer Pouchitis untersucht. Zu Studienbeginn, in Woche (W)14 und W34 wurden endoskopische und histologische Untersuchungen durchgeführt und zentral ausgewertet. Die Anzahl der Ulzerationen, der adaptierte Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease im Pouch und die histologische Komponente im Pouchitis Disease Activity Index (PDAI) wurden ausgewertet. Die Remission gemäß PDAI und Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) in W14 und W34 wurden mit dem MH-Status in W14 verglichen.

**Ergebnisse:** Nach der Behandlung verringerte sich die Anzahl der Ulzerationen im Mittel (Standardabweichung) bei Patient\*innen unter Vedolizumab von 15,1 (16,4) auf 5,0 (4,9) in W14 und auf 2,7 (3,2) in W34, während bei Patient\*innen unter Placebo die entsprechenden Werte 11,8 (11,3), 13,4 (18,4) und 9,7 (13,8) betrugten (Differenz für Vedolizumab vs. Placebo [95% Konfidenzintervall]: W14: -8,4 [-14,3 bis -2,6]; W34: -7,0 [-12,0 bis -2,0]). Mehr Patient\*innen unter Vedolizumab versus Placebo erreichten eine Verringerung der ulzerierten Pouch-Oberfläche (W14: 52,4% vs. 20,0%; Differenz: 32,4 Prozentpunkte [pp] [9,7–51,4]; W34: 52,1% vs. 12,9%; Differenz: 40,2 pp [15,6–60,3]); Abwesenheit von Ulzeration

(W14: 23,8% vs. 7,5%; Differenz: 16,3 pp [1,1–31,6]; W34: 34,4% vs. 15,6%; Differenz: 18,8 pp [-2,0–39,5]); Remission gemäß Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (W14: 23,8% vs. 7,5%; Differenz: 16,3 pp [1,1–31,6]; W34: 34,4% vs. 15,6%; Differenz: 18,8 pp [-2,0–39,5]) und MH (W14: 16,7% vs. 2,5%; Differenz: 14,2 pp [1,9–26,4]). Patient\*innen mit MH in W14 hatten höhere Remissionsraten gemäß PDAI und IBDQ in W14 und W34 als Patient\*innen ohne MH.

**Schlussfolgerungen: Vedolizumab induzierte endoskopische Verbesserungen bei Patient\*innen mit chronischer Pouchitis. Dies war mit verbesserten Ergebnissen in Woche 34 assoziiert, insbesondere bei Patient\*innen mit einer Abheilung der Mukosa in Woche 14.**

V. Jairath, Department of Medicine, Division of Gastroenterology, Western University, London, ON, Kanada, E-Mail: vjairath@uwo.ca

DOI: 10.1016/j.cgh.2024.06.037 ■

**J Crohns Colitis. 2025;19(2):jjaf015**

The impact of advanced medical therapies on time to resection and colorectal cancer outcomes in ulcerative colitis patients undergoing colectomy

Visser E, Luberto A, Heuthorst L, Hompes R, Vermeire S, D'Haens GR, Bemelman WA, D'Hoore A, Bislenghi G, Buskens CJ

### **Auswirkung neuartiger medizinischer Therapien auf die Zeit bis zur Resektion und auf Therapieergebnisse für kolorektales Karzinom bei Patient\*innen mit Colitis ulcerosa, die sich einer Kolektomie unterziehen**

**Hintergrund:** Diese Studie sollte die Auswirkung neuartiger medizinischer Therapien (Biologika und Small Molecules) auf die Zeit bis zur Kolektomie und auf onkologische Ergebnisse bei Colitis ulcerosa (CU) untersuchen.

**Methoden:** In diese Kohortenstudie wurden Patient\*innen mit CU eingeschlossen, die sich zwischen 2003 und 2022 in 2 tertiären Referenzzentren in Belgien und den Niederlanden einer Kolektomie unterzogen. Bei der Exposition handelte es sich um die Anwendung neuartiger medizinischer Therapien. Die primären Endpunkte waren die Zeit bis zur Kolektomie und die Rate für kolorektales Karzinom (KRK) im Vergleich von 4 Zeiträumen: P1 (2003–2007), P2 (2008–2012), P3 (2013–2017) und P4 (2018–2022). Die sekundären Endpunkte umfassten onkologische Ergebnisse, darunter inzidentelle Tumoren, die zufällig in Resektionsproben oder bei einer endoskopischen Nachuntersuchung wegen einer Umstellung der Medikation entdeckt wurden.

**Ergebnisse:** Bei 716 Patient\*innen nahm die Anwendung neuartiger Therapien von 36,8% in P1 auf 89,7% in P4 zu (p < 0,0001). Die mediane Zeit bis zur Kolektomie blieb vergleichbar (P1: 7,1 Jahre [Interquartilenabstand {IQR}: 2,8–12,9] vs. P4: 7,2 Jahre [IQR: 2,7–14,6]; p = nicht signifikant). Kolektomie und kolorektales Karzinom wurden bei 72 Patient\*innen (10,1%) diagnostiziert, wobei es zu keiner signifikanten Veränderung im Zeitverlauf

kam ( $p = 0,44$ ). Der Anteil an KRK war bei Patient\*innen, die mit neuartigen Therapien behandelt wurden, geringer (4,7% vs. 23,6%;  $p < 0,0001$ ) und mit einer kürzeren Nachbeobachtungszeit verbunden (median 6,1 vs. 10,3 Jahre;  $p < 0,0001$ ). Patient\*innen unter neuartigen Therapien hatten höhere Raten für inzidentelle Tumoren (37,5% vs. 8,3%;  $p = 0,002$ ). Dies war mit einem reduzierten KRK-assoziierten Überleben verbunden (Hazard-Ratio für KRK-assoziierten Tod = 3,3; 95% Konfidenzintervall: 1,17–9,4;  $p = 0,02$ ).

**Schlussfolgerung: Trotz der vermehrten Anwendung neuartiger medizinischer Therapien zeigen sich die Zeit bis zur Resektion und die Raten für kolorektales Karzinom (KRK) bei Patient\*innen mit Colitis ulcerosa, die sich einer Kolektomie unterziehen, in den letzten 2 Jahrzehnten unverändert. Patient\*innen unter neuartigen Therapien hatten höhere Raten für inzidentelle Tumoren, was mit einem verringerten KRK-Überleben verbunden war. Ein Bewusstsein für eine frühzeitige Kolektomie ist für diese Gruppe überaus wichtig.**

G. Bislenghi, Department of Abdominal Surgery, University Hospitals Leuven, Belgien,  
E-Mail: gabriele.bislenghi@uzleuven.be

DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjaf015 ■

**Lancet Gastroenterol Hepatol. 2025;10(3):234-247**

Maintenance treatment with vedolizumab in paediatric inflammatory bowel disease (VEDOKIDS): 54-week outcomes of a multicentre, prospective, cohort study

Atia O, Shavit-Brunschwig Z, Lev-Tzion R, Stein R, Broide E, Urlep D, Hyams J, Weiss B, Aloï M, Assa A, Gerasimidis K, Nichols B, Russell RK, Turner D

**Erhaltungstherapie mit Vedolizumab bei entzündlichen Darmerkrankungen im Kindesalter (VEDOKIDS): 54-Wochen-Ergebnisse einer multizentrischen, prospektiven Kohortenstudie**

**Hintergrund:** Da Infliximab und Adalimumab bisher die einzigen zugelassenen Biologika für pädiatrische Patient\*innen mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung (CED) sind, werden andere Biologika wie Vedolizumab als Off-Label-Medikation verordnet. Trotz der häufigen Anwendung von Vedolizumab bei Kindern liegen prospektive Daten nur zu den kurzfristigen Ergebnissen aus der Induktionsphase vor. Das Ziel dieser Studie war es, die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit der Erhaltungstherapie mit Vedolizumab bei Kindern mit CED zu untersuchen.

**Methoden:** In diese multizentrische, prospektive Kohortenstudie (VEDOKIDS) wurden Kinder unter 18 Jahren mit Morbus Crohn, Colitis ulcerosa (CU) oder nicht klassifizierter CED (analysiert mit der CU-Gruppe), die eine Behandlung mit intravenösem Vedolizumab begonnen hatten, aus 17 Zentren in 6 Ländern (Israel, USA, Italien, Irland, Dänemark und Slowenien) eingeschlossen. Patient\*innen, bei denen Vedolizumab zum Verhindern eines postoperativen Rezidivs eingeleitet wurde, wurden ausgeschlossen. Die Vedolizumab-Dosis und das Behandlungsschema waren nicht standardisiert, und eine Begleittherapie mit anderen Arzneimitteln war zulässig. Die

Patient\*innen wurden 54 Wochen lang prospektiv nachbeobachtet. Dabei wurden wiederholt biologische Proben genommen. Der primäre Endpunkt war die vollständige Remission in Woche 54, definiert als klinische Remission (gewichteter Pädiatrischer Morbus-Crohn-Aktivitätsindex [weighted Paediatric Crohn's Disease Activity Index, wPCDAI] von  $< 12,5$  Punkten bei M. Crohn und Pädiatrischer Colitis-ulcerosa-Aktivitätsindex [Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index, PUCAI] von  $< 10$  bei CU), ohne dass ein chirurgischer Eingriff, eine exklusive enterale Ernährung (EEN) für Kinder mit M. Crohn oder Steroide erforderlich waren (klinische Remission ohne Steroidanwendung und ohne EEN) sowie eine Konzentration des C-reaktiven Proteins (CRP) von weniger als 1,5 x Obergrenze des Normalbereichs (upper limit of normal, ULN) von 0,5 mg/dl. Bei fehlenden Daten zum CRP wurde stattdessen die Blutsenkungsgeschwindigkeit verwendet (Konzentrationen  $< 1,5$  x ULN, die 25 mm/h betrug). Die Daten wurden nach Intention-to-Treat ausgewertet.

**Erkenntnisse:** Zwischen 19. Mai 2016 und 1. April 2022 wurden 142 Patient\*innen eingeschlossen. Fünf Kinder, die vor dem Wechsel des Medikaments aus Gründen in Zusammenhang mit der COVID-19-Pandemie nur 1 oder 2 Infusionen ihrer 3-Infusions-Induktion erhalten hatten, wurden ausgeschlossen, sodass 137 Kinder (64 [47%] mit M. Crohn, 64 [47%] mit CU und 9 [7%] mit nicht klassifizierter CED; 63 [46%] männlich und 74 [54%] weiblich; Altersspanne 0,7–17,6 Jahre) in der Intention-to-Treat-Population verblieben. Der mediane wPCDAI-Score bei Kindern mit M. Crohn verringerte sich von 35 (Interquartilenabstand [IQR]: 18–49) zu Studienbeginn auf 13 (0–25; Median der Unterschiede -14 [95% Konfidenzintervall: -33–0]) in Woche 54, und der mediane PUCAI-Score bei Kindern mit CU sank von 25 (IQR: 15–50) zu Studienbeginn auf 5 (0–25) in Woche 54 (Median der Unterschiede -10 [-30–0]). Die Verbesserung der Krankheitsaktivität war in Woche 6 signifikant, ohne weitere signifikante Veränderungen zwischen den Besuchen. In Woche 54 waren 16 (25%) von 64 Kindern mit M. Crohn und 34 (47%) von 73 Kindern mit CU oder nicht klassifizierter CED in vollständiger Remission. 38 Vedolizumab-assoziierte unerwünschte Ereignisse wurden bei 29 (21%) von 137 Kindern verzeichnet. Die häufigsten waren Kopfschmerzen ( $n = 7$ ), Myalgie ( $n = 4$ ) und Fieber ( $n = 4$ ), und keines war schwerwiegend.

**Interpretation: Die Erhaltungstherapie mit Vedolizumab scheint bei Kindern sicher und wirksam zu sein, wobei die Wirksamkeit bei Kindern mit Colitis ulcerosa höher war als bei Kindern mit Morbus Crohn.**

D. Turner, The Juliet Keidan Institute of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, The Eisenberg R&D Authority, Shaare Zedek Medical Center, The Hebrew University of Jerusalem, Jerusalem, Israel,  
E-Mail: turnerd@szmc.org.il

DOI: 10.1016/s2468-1253(24)00319-4 ■

# Kolonkarzinom

Lancet Gastroenterol Hepatol. 2025;10(3):198-209

Aspirin after completion of standard adjuvant therapy for colorectal cancer (ASCOLT): An international, multicentre, phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial

Chia JWK, Segelov E, Deng Y, Ho GF, Wang W, Han S, Sharma A, Ding K, Chen G, Jeffery MG, Tham CK, Ahn JB, Nott L, Zielinski R, Chao TY, van Hagen T, Wei PL, Day F, Mehta S, Yau T, Peng J, Hayes TM, Li Y, Gandhi M, Foo EMJ, Rahman N, Rothwell P, Ali R, Simes J, Toh HC

## Aspirin nach Abschluss einer adjuvanten Standardtherapie von kolorektalen Karzinomen (ASCOLT): eine internationale, multi-zentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie

**Hintergrund:** Aspirin ist ein einfaches, weltweit erhältliches Medikament, das nachweislich die Häufigkeit von kolorektalen Karzinomen (KRK) verringert. Ziel dieser Studie war es, die Sicherheit und Wirksamkeit von Aspirin bei der Sekundärprävention von KRK zu bewerten.

**Methoden:** Diese randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie wurde an 66 Zentren in 11 Ländern und Regionen (10 im asiatisch-pazifischen Raum, 1 im Nahen Osten) durchgeführt. Es wurden Patient\*innen ab 18 Jahren mit Dukes-C-Kolonkarzinom, Hochrisiko-Dukes-B-Kolonkarzinom oder Dukes-B- oder Dukes-C-Rektalkarzinom in die Studie eingeschlossen, die sich einer Resektion unterzogen und eine adjuvante Standardtherapie (mindestens 3 Monate Chemotherapie) abgeschlossen hatten. Patient\*innen mit Kontraindikationen für Aspirin, familiären KRK-Syndromen, anderen Krebsarten in der jüngeren Vergangenheit oder einer klinisch signifikanten Vorgeschichte von Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder einem Schlaganfall wurden ausgeschlossen. Die Patient\*innen wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und einer Behandlung mit Aspirin 200 mg täglich oder Placebo über einen Zeitraum von 3 Jahren zugewiesen; die Nachbeobachtungszeit betrug 5 Jahre. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Studienzentrum, Tumorstadium und -stadium sowie der Einbeziehung von Oxaliplatin in die adjuvante Chemotherapie. Patient\*innen, Studienteam und Sponsor waren hinsichtlich der Behandlungszuweisung verblindet. Primärer Endpunkt war das krankheitsfreie Überleben. Für die Primäranalyse wurde ein stratifiziertes Cox-Modell für alle Patient\*innen, die mit der Einnahme der Studienmedikation begannen (modifizierte Intention-to-Treat-Population), angewendet. Dabei wurden alle Ereignisse bis zum 31. März 2023 ausgewertet. Die Sicherheit wurde in derselben Population ausgewertet. Die Primäranalyse ist abgeschlossen, aber translationale Studien zu mutmaßlich wirksamen Biomarkern für die Aspirinsensitivität laufen noch.

**Erkenntnisse:** Zwischen dem 25. Februar 2009 und dem 30. Juni 2021 wurden 1587 Patient\*innen randomisiert. Davon wurden 1550 in die modifizierte Intention-to-Treat-Analyse eingeschlossen: 791 (51%) in die Aspirin-Gruppe und 759 (49%) in die Placebo-Gruppe. Das mediane Alter der Patient\*innen lag bei 57 Jahren (Interquartilenabstand [IQR]: 48–65); 897 (58%) waren

männlich und 653 (42%) waren weiblich; 271 (17%) hatten ein Dukes-B-Kolonkarzinom, 770 (50%) ein Dukes-C-Kolonkarzinom und 509 (33%) ein Rektalkarzinom. Der mediane Nachbeobachtungszeitraum betrug beim Daten-Cut-off 59,2 Monate (IQR: 36,7–60,0). Das progressionsfreie Überleben nach 5 Jahren lag bei 77,0% (95% Konfidenzintervall [CI]: 73,6–80,0) in der Aspirin-Gruppe und bei 74,8% (71,3–77,9) in der Placebo-Gruppe (Hazard-Ratio = 0,91 [95% CI: 0,73–1,13]; p = 0,38). Unerwünschte Ergebnisse aller Schweregrade wurden bei 390 von 791 Patient\*innen (49%) in der Aspirin-Gruppe versus 386 von 759 (51%) in der Placebo-Gruppe gemeldet. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden bei 95 Patient\*innen (12%) in der Aspirin-Gruppe versus 107 (14%) in der Placebo-Gruppe gemeldet. In keiner Gruppe traten Therapie-assoziierte Todesfälle auf. Unter den unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse gab es keine Fälle eines akuten Myokardinfarkts in der Aspirin-Gruppe versus 2 in der Placebo-Gruppe; keine ischämischen zerebrovaskulären Ereignisse in der Aspirin-Gruppe versus 2 in der Placebo-Gruppe; und 3 schwere gastrointestinale Blutungen in der Aspirin-Gruppe versus 1 in der Placebo-Gruppe.

**Interpretation:** Bei Patient\*innen mit kolorektalem Karzinom wurde Aspirin 200 mg täglich über 3 Jahre hinweg nach Abschluss der adjuvanten Standardtherapie gut vertragen, führte aber nicht zu einer signifikanten Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens.

H.C. Toh, Division of Medical Oncology, National Cancer Centre Singapore, Singapur,  
E-Mail: toh.han.chong@singhealth.com.sg

DOI: 10.1016/s2468-1253(24)00387-x ■

Lancet. 2025;405(10476):383-395

Nivolumab plus ipilimumab versus nivolumab in microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer (CheckMate 8HW): A randomised, open-label, phase 3 trial

André T, Elez E, Lenz HJ, Jensen LH, Toucheffeu Y, Van Cutsem E, Garcia-Carbonero R, Tougeron D, Mendez GA, Schenker M, de la Fouchardiere C, Limon ML, Yoshino T, Li J, Manzano Mozo JL, Dahan L, Tortora G, Chalabi M, Goekkurt E, Braghiroli MI, Joshi R, Cil T, Aubin F, Cela E, Chen T, Lei M, Jin L, Blum SI, Lonardi S

## Nivolumab plus Ipilimumab versus Nivolumab allein bei metastasierten kolorektalen Karzinomen mit hoher Mikrosatelliteninstabilität (CheckMate 8HW): eine randomisierte, offene Phase-III-Studie

**Hintergrund:** Für CheckMate 8HW wurden 2 primäre Endpunkte vordefiniert, die bei Patient\*innen mit zentral bestätigtem Status einer hohen Mikrosatelliteninstabilität (MSI) oder Mismatch-Reparatur-Defizienz (mismatch repair-deficient, dMMR) beurteilt wurden: progressionsfreies Überleben (progression-free survival, PFS) unter Nivolumab plus Ipilimumab versus Chemotherapie als Erstlinientherapie und PFS unter Nivolumab plus Ipilimumab versus Nivolumab allein, unabhängig von einer vorangegangenen systemischen Behandlung der metastasierten Erkrankung. Es wurde bereits darüber

berichtet, dass Nivolumab plus Ipilimumab in der CheckMate-8HW-Studie ein überlegenes PFS im Vergleich zur Chemotherapie als Erstlinientherapie bei metastasierten kolorektalen Karzinomen (KRK) mit MSI oder dMMR zeigte. Hier wird über die Ergebnisse der vordefinierten Interimsanalyse für den weiteren primären Endpunkt, das PFS für Nivolumab plus Ipilimumab versus Nivolumab in sämtlichen Therapielinien, berichtet.

**Methoden:** CheckMate 8HW ist eine randomisierte, offene, internationale Phase-III-Studie, die in 128 Krankenhäusern und Krebszentren in 23 Ländern durchgeführt wurde. Immuntherapie-naive Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem KRK in verschiedenen Therapielinien und mit dem Status einer hohen MSI oder einer dMMR gemäß lokaler Testdurchführung wurden randomisiert (2:2:1) einer Behandlung mit Nivolumab plus Ipilimumab (Nivolumab 240 mg, Ipilimumab 1 mg/kg, alle 3 Wochen für insgesamt 4 Dosen; dann Nivolumab 480 mg alle 4 Wochen; jeweils i.v.), Nivolumab (240 mg alle 2 Wochen für insgesamt 6 Dosen, dann 480 mg alle 4 Wochen; alle i.v.) oder Chemotherapie mit oder ohne zielgerichtete Therapien zugeteilt. Die beiden unabhängigen primären Endpunkte waren das gemäß verblindeter, unabhängiger, zentraler Bewertung (blinded independent central review, BICR) ermittelte PFS unter Nivolumab plus Ipilimumab versus Chemotherapie (Erstlinie) und das gemäß BICR ermittelte PFS unter Nivolumab plus Ipilimumab versus Nivolumab (alle Therapielinien) bei Patient\*innen mit zentral bestätigtem metastasiertem KRK mit hoher MSI oder dMMR.

**Erkenntnisse:** Zwischen dem 16. August 2019 und dem 10. April 2023 wurden 707 Patient\*innen randomisiert Nivolumab plus Ipilimumab (n = 354) oder Nivolumab allein (n = 353) zugewiesen. Bei 296 von 354 Patient\*innen (84%) in der Nivolumab-plus-Ipilimumab-Gruppe und bei 286 von 353 Patient\*innen (81%) in der Nivolumab-Gruppe wurde zentral bestätigt, dass der Status einer hohen MSI oder einer dMMR vorlag. Zum Zeitpunkt des Daten-Cutoffs am 28. August 2024 betrug die mediane Nachbeobachtungszeit (von der Randomisierung bis zum Daten-Cutoff) 47,0 Monate (Interquartilenabstand [IQR]: 38,4–53,2). Die Behandlung mit Nivolumab plus Ipilimumab ergab eine signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserung des PFS gegenüber Nivolumab (Hazard-Ratio = 0,62, 95% Konfidenzintervall [CI]: 0,48–0,81; p = 0,0003). Das mediane PFS wurde unter Nivolumab plus Ipilimumab nicht erreicht (95% CI: 53,8 bis nicht-abschätzbar) und betrug unter Nivolumab 39,3 Monate (22,1 bis nicht-abschätzbar). Therapie-assoziierte Nebenwirkungen jeglichen Grades gab es bei 285 von 352 Patient\*innen (81%), die Nivolumab plus Ipilimumab erhielten, und bei 249 von 351 Patient\*innen (71%), die Nivolumab erhielten. Therapie-assoziierte Nebenwirkungen des Grades 3 oder 4 traten bei 78 (22%) bzw. 50 (14%) Patient\*innen auf. Es gab 3 Therapie-assoziierte Todesfälle: je 1 Fall von Myokarditis und Pneumonitis in der Nivolumab-plus-Ipilimumab-Gruppe und 1 Fall von Pneumonitis in der Nivolumab-Gruppe.

**Interpretation:** Nivolumab plus Ipilimumab zeigte bei Patient\*innen mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (KRK) mit Mikrosatelliteninstabilität (MSI) oder Mismatch-Reparatur-Defizienz (mismatch repair-deficient, dMMR) in sämtlichen Therapielinien ein überlegenes progressionsfreies Überleben gegenüber Nivolumab allein. Diese Ergebnisse, zusammen mit den Ergebnissen der Erstlinienbehandlung mit Nivolumab plus Ipilimumab versus Chemotherapie, legen Nivolumab plus Ipilimumab dank eines besseren progressions-

**freien Überlebens als potenziellen neuen Therapiestandard für Patient\*innen mit metastasiertem KRK mit hoher MSI oder mit dMMR nahe.**

T. André, Sorbonne Université, Hôpital Saint Antoine, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Paris, Frankreich, E-Mail: thierry.andre@aphp.fr

DOI: 10.1016/s0140-6736(24)02848-4 ■

## EXPERTENMEINUNG



Prof. Dr. Michael Quante

### Doppelte Immuntherapie wird Standard beim MSI-High-Kolonkarzinom

Die am 1. Februar 2025 in The Lancet veröffentlichte CheckMate-8HW-Studie evaluiert die Wirksamkeit der Immuntherapiekombination Nivolumab (NIVO) plus Ipilimumab (IPI) im Vergleich zur Nivolumab-Monotherapie bei Patient\*innen mit Mikrosatelliten-instabilem (MSI-H) oder Mismatch-Reparatur-defizientem (dMMR) metastasiertem Kolorektalkarzinom (mCRC). In der multizentrischen, offenen Phase-III-Studie mit 128 Zentren in 23 Ländern zeigte NIVO + IPI eine signifikante Verbesserung der progressionsfreien Überlebenszeit (PFS) (Hazard-Ratio [HR] = 0,62; p = 0,0003) sowie eine höhere objektive Ansprechrates (71% vs. 58%) und reduzierte Krankheitsprogression (10% vs. 19%) im Vergleich zur Monotherapie. Die PFS-Raten nach 12, 24 und 36 Monaten lagen mit 76%, 71% und 68% unter NIVO + IPI höher als unter NIVO allein (63%, 56% und 51%). Nebenwirkungen jeglichen Grades waren unter NIVO + IPI häufiger (81% vs. 71%), schwerwiegende Nebenwirkungen (Grad 3–4) traten bei 22% versus 14% der Patient\*innen auf. Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen waren unter NIVO + IPI ebenfalls häufiger (14% vs. 6%), blieben jedoch insgesamt beherrschbar. Die breiten Anwendungsdaten über Erst-, Zweit- und Drittlinientherapien hinweg stärken die klinische Relevanz der Studie. Ein direkter Vergleich mit Pembrolizumab, das in der Erstlinie für MSI-H/dMMR mCRC zugelassen ist, fehlt jedoch. Vergleichsdaten aus der KEYNOTE-177-Studie belegen die Überlegenheit von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie (overall survival [OS]: 77,5 vs. 36,7 Monate; HR = 0,73) und ein verbessertes PFS (16,5 vs. 8,2 Monate; HR = 0,60). Die CheckMate-142-Studie zeigte für vorbehandelte Patient\*innen eine bessere 1-Jahres-PFS-Rate (71% vs. 50,4%) und OS-Rate (85% vs. 73,4%) unter NIVO + IPI im Vergleich zu NIVO allein. In der CheckMate-8HW-Studie wurde das mediane PFS unter NIVO + IPI nicht erreicht, verglichen mit 39,3 Monaten unter NIVO allein. Die NIPICOL-Studie bestätigte diese Langzeitvorteile mit einer 3-Jahres-PFS- und OS-Rate von 70% bzw. 73%.

Obwohl direkte Vergleiche zwischen den Studien aufgrund unterschiedlicher Designs limitiert sind, zeigen die Daten, dass sowohl Pembrolizumab als Monotherapie als auch NIVO + IPI signifikante klinische Vorteile für MSI-H/dMMR mCRC bieten. Während die Kombinationstherapie langfristige Vorteile verspricht, ist die Monotherapie mit Pembrolizumab eine valide Alternative mit einem günstigeren Sicherheitsprofil. Die Wahl zwischen den beiden Therapien sollte patientenindividuell erfol-

## Vergleich von PFS und OS zwischen den Studien bei MSI-H CRC:

Studie	Behandlung	Setting	Medianes PFS	Medianes OS	Langzeitergebnisse
KEYNOTE-177	Pembrolizumab	Erstlinie	16,5 Monate	<b>77,5 Monate</b>	5-Jahres-OS-Rate: 54,8%
KEYNOTE-177	Chemotherapie	Erstlinie	8,2 Monate	36,7 Monate	5-Jahres-OS-Rate: 44,2%
CheckMate 142	Nivolumab	≥ 1 Vorbehandlung	Nicht berichtet	Nicht berichtet	1-Jahres-PFS: 50,4%, 1-Jahres-OS: 73,4%
CheckMate 142	Nivolumab + Ipilimumab	≥ 1 Vorbehandlung	Nicht berichtet	Nicht berichtet	1-Jahres-PFS: 71%, 1-Jahres-OS: 85%
CheckMate 8HW	Nivolumab + Ipilimumab	Alle Linien	<b>Nicht erreicht</b>	Nicht berichtet	3-Jahres-PFS-Rate: 68%
CheckMate 8HW	Nivolumab	Alle Linien	39,3 Monate	Nicht berichtet	3-Jahres-PFS-Rate: 51%
Real-World-Studie	Verschiedene Immuntherapien	Gemischt	37,9 Monate	<b>65,4 Monate</b>	47% der Patient*innen mit PFS > 24 Monate

gen, unter Berücksichtigung von Tumorlast, Nebenwirkungsmanagement und Progressionsrisiko.

Die CheckMate-8HW-Studie liefert starke Evidenz für die Wirksamkeit der Immuntherapiekombination NIVO + IPI in allen Therapielinien und hat die Zulassung für die Erstlinientherapie erhalten. Die wichtigste klinische Konsequenz bleibt die routinemäßige Bestimmung des MSI/MMR-Status bei Kolonkarzinompatient\*innen, um eine gezielte Therapie zu ermöglichen. ■

### Lancet Oncol. 2025;26(2):187-199

Thermal ablation versus surgical resection of small-size colorectal liver metastases (COLLISION): An international, randomised, controlled, phase 3 non-inferiority trial

van der Lei S, Puijk RS, Dijkstra M, Schulz HH, Vos DJW, De Vries JJJ, Scheffer HJ, Lissenberg-Witte BI, Aldrighetti L, Arntz M, Barentsz MW, Besselink MG, Bracke B, Bruijnen RCG, Buffart TE, Burgmans MC, Chapelle T, Coolsen MME, de Boer SW, de Cobelli F, de Jong K, de Wilt JHW, Diederik AL, Dooper AMC, Draaisma WA, Eker HH, Erdmann JI, Futterer JJ, Geboers B, Groot GMC, Hagendoorn J, Hartgrink HH, Horsthuis K, Hurks R, Jenniskens SFM, Kater M, Kazemier G, Kist JW, Klaase JM, Knapen RRMM, Kruimer JWH, Lamers ABGN, Leclercq WKG, Liefers GJ, Manusama ER, Meier MAJ, Melenhorst MCAM, Mieog JSD, Molenaar QI, Nielsen K, Nijkamp MW, Nieuwenhuijs VB, Nota IMGC, Op de Beeck B, Overduin CG, Patijn GA, Potters FH, Ratti F, Rietema FJ, Ruiter SJS, Schouten EAC, Schreurs WH, Serafino G, Sietses C, Slooter GD, Smits MLJ, Soykan EA, Spaargaren GJ, Stommel MWJ, Timmer FEF, van Baardewijk LJ, van Dam RM, van Delden OM, van den Bemd BAT, van den Bergh JE, van den Boezem PB, van der Leij C, van der Meer RW, van der Meijs BBM, van der Ploeg APT, van der Reijden JJ, van Duijvendijk P, van Erkel AR, van Geel AM, van Heek NT, van Manen CJ, van Rijswijk CSP, van Waesberghe JHTM, Versteeg KS, Vink T, Zijlstra IAJ, Zonderhuis BM, Swijnenburg RJ, van den Tol MP, Meijerink MR

### Thermische Ablation versus chirurgische Resektion von kleinen kolorektalen Lebermetastasen (COLLISION): eine internationale, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Nichtunterlegenheitsstudie

**Hintergrund:** Bei Patient\*innen mit kleinen kolorektalen Lebermetastasen deutet eine zunehmende Evidenz

darauf hin, dass die thermische Ablation im Vergleich zur Resektion mit weniger unerwünschten Ereignissen und einer schnelleren Genesung assoziiert ist; sie könnte auch bei der lokalen Kontrolle und beim Gesamtüberleben überlegen sein. In dieser Studie wurde die potenzielle Nichtunterlegenheit der thermischen Ablation im Vergleich zur chirurgischen Resektion bei kleinen resezierbaren kolorektalen Lebermetastasen untersucht.

**Methoden:** Erwachsene Patient\*innen (im Alter von ≥ 18 Jahren) aus 14 Zentren in den Niederlanden, Belgien und Italien mit höchstens 10 kleinen (≤ 3 cm) kolorektalen Lebermetastasen, ohne extrahepatische Metastasen und mit einem Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status von 0–2 wurden nach Zentrum und nach Krankheitslast in Untergruppen mit geringer, mittlerer und hoher Krankheitslast stratifiziert, im Verhältnis 1:1 randomisiert und einer der beiden folgenden Behandlungsmethoden zugewiesen: thermische Ablation (Versuchsgruppe) oder chirurgische Resektion (Kontrollgruppe) aller anvisierten kolorektalen Lebermetastasen. Es wurde die webbasierte Castor-Datenerfassungssoftware mit variablen Blockgrößen von 4, 6 und 8 verwendet. In beiden Behandlungsgruppen wurde ein minimalinvasiver Ansatz empfohlen, wobei dies im Ermessen des Operators / der Operateurin lag. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben, das in der Intention-to-Treat-Population bewertet wurde. Eine Hazard-Ratio (HR) von 1,30 wurde als Obergrenze der Nichtunterlegenheit für den primären Endpunkt angesehen. Eine geplante Interimsanalyse mit definierten Abbruchkriterien wegen Aussichtslosigkeit (bedingte Teststärke zum Nachweis der Nullhypothese < 20%) und frühem Nutzen (bedingte Teststärke > 90%, überlegene Sicherheitsendpunkte bei der Versuchsgruppe und kein Unterschied oder Überlegenheit hinsichtlich der lokalen Kontrolle bei der Versuchsgruppe) wurde 12 Monate nach Einschluss von 50% der geplanten Stichprobe durchgeführt. Die Sicherheit wurde für jede Behandlungsgruppe einzeln bewertet.

**Erkenntnisse:** Zwischen dem 7. August 2017 und dem 14. Februar 2024 wurden 300 Patient\*innen nach dem Zufallsprinzip entweder der Versuchsgruppe (n = 148, 100 Männer [68%] und 48 Frauen [32%]; medianes Alter 67,9 Jahre [Interquartilenabstand {IQR}: 29,2–85,7]) oder der Kontrollgruppe (n = 148, 107 Männer [72%] und 41 Frauen [28%]; medianes Alter 65,1 [IQR: 31,4–87,4]) zugewiesen; 4 Patient\*innen (2 in jeder Behandlungsgruppe) wurden nach der Randomisierung ausgeschlossen, da bei ihnen eine andere Krankheitspathologie festgestellt wurde. Der mediane Nachbeobachtungszeitraum bei der vordefinierten Interimsanalyse betrug 28,9 Monate (IQR: 0,3–77,8). Die Studie wurde vorzeitig

abgebrochen, weil die vordefinierten Abbruchkriterien erfüllt waren: (1) eine bedingte Wahrscheinlichkeit für den Nachweis der Nichtunterlegenheit beim Gesamtüberleben von 90,5% (medianes Gesamtüberleben in beiden Gruppen nicht erreicht; Hazard-Ratio [HR] = 1,05; 95% Konfidenzintervall [CI]: 0,69–1,58;  $p = 0,83$ ), (2) eine nicht unterlegene lokale Kontrolle (medianes lokale Kontrolle in beiden Gruppen nicht erreicht; HR = 0,13, 95% CI: 0,02–1,06;  $p = 0,057$ ) und (3) ein überlegenes Sicherheitsprofil bei der Versuchsgruppe. In der Versuchsgruppe traten weniger unerwünschte Ereignisse auf als in der Kontrollgruppe (28 [19%] vs. 67 [46%];  $p < 0,0001$ ). Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei 11 (7%) von 148 Patient\*innen in der Versuchsgruppe und bei 29 (20%) von 146 in der Kontrollgruppe auf. Dies waren hauptsächlich periprozedurale Blutungen, die ein Eingreifen erforderten (1 [1%] vs. 8 [5%]) und infektionsbedingte Komplikationen, die ein Eingreifen erforderten (6 [4%] vs. 11 [8%]). Es gab keine Therapie-assoziierten Todesfälle in der Versuchsgruppe und 3 Therapie-assoziierte Todesfälle (2%) in der Kontrollgruppe (2 durch postoperative kardiale Komplikationen und 1 durch Sepsis und Leberversagen).

**Interpretation:** Die Annahme, dass die thermische Ablation nicht resezierbaren kolorektalen Lebermetastasen vorbehalten sein sollte, muss neu bewertet werden, und die bevorzugte Behandlung sollte individuell und auf der Grundlage der klinischen Merkmale und der verfügbaren Fachkenntnisse ausgewählt werden.

M.R. Meijerink, Department of Radiology and Nuclear Medicine, Cancer Centre Amsterdam, Amsterdam UMC, Vrije Universiteit Amsterdam, Amsterdam, Niederlande, E-Mail: mr.meijerink@amsterdamumc.nl

DOI: 10.1016/s1470-2045(24)00660-0 ■

## Darmkrebsvorsorge/Endoskopie

Endoscopy. 2025;57(1):77-82

Endoscopic ultrasound-guided entero-colostomy with lumen-apposing metal stent as a rescue treatment for malignant intestinal occlusion: A multicenter study

Neri B, Stigliano S, Biasutto D, Citterio N, Lisotti A, Fusaroli P, Mangiavillano B, Donatelli G, Tonini G, Di Matteo FM

### Endosonografie-geführte Entero-Kolostomie mit Lumen-Apposing Metal Stent als Rescue-Behandlung bei maligner Magenausgangstenose: eine multizentrische Studie

**Hintergrund:** Eine Operation ist die bevorzugte Behandlung bei maligner Magenausgangstenose (malignant intestinal obstruction, MIO); viele Patient\*innen sind jedoch für eine Operation nicht geeignet. Die endoskopische Gastroenterostomie (EUS-GE) mit Lumen-Apposing Metal Stent (LAMS) könnte eine neue Behandlungsmöglichkeit darstellen.

**Methoden:** In die Studie wurden konsekutive Patient\*innen unter EUS-GE-Behandlung aufgrund von MIO im

Zeitraum November 2021 bis September 2023 an 4 europäischen tertiären Referenzzentren retrospektiv eingeschlossen. In multidisziplinären Konferenzen wurde entschieden, ob die Patient\*innen für eine Operation oder Kolon-Stenteinlage ungeeignet waren, oder ob sie eine Operation ablehnten. Der primäre Endpunkt war der technische Erfolg der EUS-GE. Die sekundären Endpunkte waren das klinische Ergebnis, die Sicherheit und die Dauer des Krankenhausaufenthalts.

**Ergebnisse:** 12 Patient\*innen wurden eingeschlossen (medianes Alter 72,5 [Bereich: 42–85] Jahre; 58,3% weiblich). Bei 75,0% der Patient\*innen war das Kolon-Adenokarzinom der Primärtumor, bei 91,7% lag ein Krankheitsstadium 4 vor. Der technische Erfolg lag bei 100%. Alle LAMS wurden korrekt eingelegt und es traten auch sonst keine verfahrensbezogenen unerwünschten Ereignisse auf; bei 3 Patient\*innen (25,0%) kam es zu schweren Komplikationen im Anschluss an das EUS-GE-Verfahren. Bei 10 Patient\*innen (83,3%) wurde ein klinischer Erfolg erzielt, wobei bei 5 (50,0%) die Chemotherapie im Anschluss fortgeführt wurde. Der mediane Krankenhausaufenthalt nach der EUS-GE betrug 9 (1–20) Tage, das mediane Gesamtüberleben lag bei 47,5 (2–270) Tagen.

**Schlussfolgerungen:** Die endoskopische Gastroenterostomie erwies sich als praktikables Verfahren und könnte bei sorgfältig ausgewählten Patient\*innen als mögliche Alternative zu den Standardverfahren bei maligner Magenausgangstenose herangezogen werden.

F.M. Di Matteo, Therapeutic GI Endoscopy Unit, Fondazione Policlinico Universitario Campus Bio-Medico University of Rome, Rom, Italien, E-Mail: f.dimatteo@policlinicocampus.it

DOI: 10.1055/a-2354-3352 ■

## EXPERTENMEINUNG



PD Dr. Armin Küllmer

### Endoskopische Entero-Kolostomie: verbinden, was zusammengehört!

Die hier vorliegende Studie beschreibt die endoskopische Entero-Enterostomie bzw. Entero-Kolostomie bei mechanischem Ileus. Endoskopische Anastomosen, insbesondere die endoskopische Gastroenterostomie (EUS-GE), finden zunehmend Anwendung in der Behandlung von Patient\*innen mit maligner Magenausgangstenose und werden nicht mehr ausschließlich in spezialisierten Zentren durchgeführt. Der mögliche Vorteil der endoskopischen Lösung gegenüber der Chirurgie ist hier das geringere Trauma mit rascherer Erholung der Patient\*innen. Die Ausweitung der Technik auf weitere Indikationen ist nun die logische Folge. Die aktuelle Studie von Neri et al. mit einem sehr sorgfältig ausgewählten Patientenkollektiv über die transanale Route zeigt beeindruckende Ergebnisse sowohl in Bezug auf die Durchführbarkeit (100% erfolgreiche Herstellung der Anastomose) als auch auf den klinischen Erfolg

(orale Nahrungsaufnahme spätestens nach 2 Tagen wieder möglich). Gleichzeitig macht sie jedoch deutlich, dass noch viele offene Fragen zu klären und technische Herausforderungen zu überwinden sind. Dazu gehören der schwierige Zugangsweg, die präzise Identifikation des Zielsegments ohne Risiko eines Kurzdarmsyndroms sowie nicht zuletzt das Management von Infektionen. Drei von 12 Patient\*innen entwickelten eine Sepsis, 2 hiervon mit letalem Ausgang – trotz der erfolgreichen Stenteinlage und großer Expertise der Untersucher\*innen. Aufgrund der Tatsache, dass mit der Chirurgie und der intraluminalen Stenttherapie alternative Therapien zur Verfügung stehen (beide mit Einschränkungen), muss diese neue, vielversprechende Therapie im Individualentscheid und nach ausführlicher Diskussion und Aufklärung der Patient\*innen erfolgen. Sie bleibt daher momentan denjenigen Patient\*innen vorbehalten, bei denen eine Operation nicht möglich ist bzw. wenn diese abgelehnt wird. Dennoch zeigt die Studie vor allem das enorme Potenzial in der Erhaltung der Lebensqualität im palliativen Setting auf. ■

## Gastroenterology. 2025;168(1):121-135.e16

Stool-based testing for post-polypectomy colorectal cancer surveillance safely reduces colonoscopies: The MOCCAS study

Carvalho B, de Klaver W, van Wifferen F, van Lanschot MCJ, van Wetering AJP, van der Zander QEW, Lemmens M, Bolijn AS, Tijssen M, Delis-van Diemen P, Buekers N, Daenen K, van der Meer J, van Mulligen PG, Hijmans BS, de Ridder S, Meiqari L, Bierkens M, van der Hulst RWM, Kuyvenhoven JPH, van Berkel AM, Depla ACTM, van Leerdam ME, Jansen JM, Wientjes CA, Straathof JWA, Keulen ETP, Ramsoekh D, Moons LMG, Zacherl M, Masclee AAM, de Wit M, Greuter MJE, van Engeland M, Dekker E, Coupé VMH, Meijer GA

### Stuhltests zur Darmkrebsnachsorge nach Polypektomie reduzieren sicher die Zahl der Koloskopien: die MOCCAS-Studie

**Hintergrund und Ziele:** Koloskopie-basierte Nachsorgeuntersuchungen zur Prävention kolorektaler Karzinome (KRK) belasten die Patient\*innen und die Gesundheitsversorgung erheblich. Stuhltests können dazu beitragen, die Zahl der Überwachungskoloskopien zu verringern, indem Koloskopien nur noch bei erhöhtem Risiko für fortgeschrittene Neoplasien durchgeführt werden.

**Methoden:** Bei dieser Querschnittsbeobachtungsstudie wurden Personen zwischen 50 und 75 Jahren mit Nachsorgeindikation eingeschlossen. Vor der Darmvorbereitung sammelten die Teilnehmer\*innen Proben für einen Multitarget-Stuhl-DNA-Test und 2 fäkale immunchemische Tests (FITs). Die Testgenauigkeit wurde für alle Nachsorgeindikationen berechnet. Die langfristigen Auswirkungen der stuhlbasierter Nachsorge wurden anhand des Adenoma and Serrated Pathway to Colorectal Cancer (ASCCA)-Modells lediglich für die Post-Polypektomie-Indikation, die am häufigsten vorkommt und mit einem relativ geringen Darmkrebsrisiko verbunden ist, ausgewertet. Es wurden stuhlbasierter Strategien simuliert, um die Positivitätsschwelle jedes Tests so einzustellen,

dass die Strategien mindestens so wirksam waren wie eine koloskopische Nachsorge.

**Ergebnisse:** Es gab 3453 Personen mit gültigen Ergebnissen bei allen Stuhltests und mit durchgeführter Koloskopie; bei 2226 war zuvor eine Polypektomie durchgeführt worden, 1003 hatten eine Anamnese eines KRK und 224 hatten ein familiäres Risiko. Die Flächen unter der Receiver-Operating-Characteristic-Kurve für fortgeschrittene Neoplasien betragen 0,72 (95% Konfidenzintervall [CI]: 0,69–0,75) beim Multitarget-Stuhl-DNA-Test, 0,61 (95% CI: 0,58–0,64) beim OC-SENSOR-FIT (Eiken Chemical Co, Tokyo, Japan) und 0,59 (95% CI: 0,56–0,61) beim FOB-Gold-FIT (Sentinel, Mailand, Italien). Durch stuhlbasierter Nachsorgestrategien nach einer Polypektomie, die mindestens so wirksam waren wie eine Nachsorgekoloskopie, konnte die Zahl der Koloskopien um 15–41% gesenkt werden; im Laufe eines Lebens waren 5,6–9,5 Stuhltests erforderlich. Die Nachsorge mittels Multitarget-Stuhl-DNA-Tests war kostengünstiger als die koloskopische Nachsorge, während bei der FIT-basierten Nachsorge Kosten gespart werden konnten.

**Schlussfolgerungen:** Stuhlbasierter Nachsorgestrategien nach einer Polypektomie können sicher und kosteneffizient sein und haben das Potenzial, die Anzahl an Koloskopien um bis zu 41% zu verringern.

B. Carvalho, Department of Pathology, Netherlands Cancer Institute, Amsterdam, Niederlande, E-Mail: b.carvalho@nki.nl

DOI: 10.1053/j.gastro.2024.08.022 ■

## Lancet Oncol. 2025;26(1):51-63

Colorectal cancer incidence trends in younger versus older adults: An analysis of population-based cancer registry data

Sung H, Siegel RL, Laversanne M, Jiang C, Morgan E, Zahwe M, Cao Y, Bray F, Jemal A

### Inzidenztrends kolorektaler Karzinome bei jüngeren versus älteren Erwachsenen: eine Analyse von Daten aus populationsbasierten Krebsregistern

**Hintergrund:** Frühere Studien zeigen einen Anstieg der Inzidenz kolorektaler Karzinome bei jüngeren Erwachsenen (Alter < 50 Jahre) in zahlreichen westlichen Ländern mit hohem Einkommen im Gegensatz zu stabil bleibenden oder sinkenden Inzidenztrends bei älteren Erwachsenen (Alter ≥ 50 Jahre). In dieser Studie sollten aktuelle Inzidenztrends kolorektaler Karzinome bei jüngeren versus älteren Erwachsenen untersucht werden.

**Methoden:** Aus der Datenbank „Cancer Incidence in Five Continents Plus“ der WHO-Behörde IARC (International Agency for Research on Cancer) wurden Daten zur Inzidenz des kolorektalen Karzinoms extrahiert, einschließlich Jahr der Diagnosestellung, Geschlecht und Alter (5er-Jahresgruppen) für 50 Länder und Gebiete. Aus dem Entwicklungsprogramm der Vereinten Nationen wurde der Index der menschlichen Entwicklung (Human Development Index) 2022 mit seinen Kategorien sehr hoch (> 0,80), hoch (0,70–0,79), mittel (0,55–0,69) und gering (< 0,55) abgerufen. Altersstandardisierte Inzi-

denzraten (ASR) pro 100.000 Personenjahre für früh auftretende (Diagnose im Alter von 25 bis 49 Jahren) und spät auftretende (Diagnose im Alter von 50 bis 74 Jahren) kolorektale Karzinome (ICD-10: C18–20), die zwischen 1943 und 2003 bzw. 2015 und 2017 diagnostiziert wurden, wurden unter Anwendung der direkten Methode und der Weltstandardbevölkerung nach Segi und Doll berechnet. Das primäre Ziel der Studie war, aktuelle Inzidenztrends kolorektaler Karzinome bei jüngeren versus älteren Erwachsenen unter Verwendung von Daten zu untersuchen, die bis 2017 in 50 Ländern und Gebieten erhoben wurden. Zeitliche Trends wurden stratifiziert nach Alter bei Diagnosestellung (25–49 Jahre oder 50–74 Jahre) visuell dargestellt und mittels Joinpoint-Regression quantitativ bestimmt. Die durchschnittlichen jährlichen prozentualen Veränderungen (average annual percentage changes, AAPC) wurden geschätzt. **Erkenntnisse:** In den letzten 5 Jahren (2013–2017 für alle ausgewerteten Länder außer Japan [2011–2015], Spanien [2012–2016] und Costa Rica [2012–2016]) war die Inzidenzrate früh auftretender kolorektaler Karzinome am höchsten in Australien (ASR = 16,5 [95% Konfidenzintervall {CI}: 16,1–16,9]), den USA (Puerto Rico; 15,2 [14,2–16,2]), Neuseeland (14,8 [14,0–15,6]), den USA (14,8 [14,7–14,9]) und Südkorea (14,3 [14,0–14,5]) und am niedrigsten in Uganda (4,4 [3,6–5,2]) und Indien (3,5 [3,3–3,7]). Die höchsten Inzidenzraten bei älteren Erwachsenen fanden sich in den Niederlanden (168,4 [166,9–170,0]) und Dänemark (158,3 [155,8–160,9]) und die niedrigsten in Uganda (45,9 [38,5–51,4]) sowie Indien (23,5 [22,8–24,3]). In Bezug auf die AAPC waren die Inzidenzraten früh auftretender kolorektaler Karzinome in den letzten 10 Jahren in 23 Ländern stabil, während sie in 27 Ländern zunahm, wobei der größte jährliche Anstieg in Neuseeland (AAPC 3,97% [95% CI: 2,44–5,52]), Chile (3,96% [1,26–6,74]), Puerto Rico (3,81% [2,68–4,96]) und England (3,59% [3,12–4,06]) verzeichnet wurde. In 14 der 27 Länder und Gebiete zeigte sich ein stabiler (Argentinien, Frankreich, Irland, Norwegen und Puerto Rico) oder ein sinkender (Australien, Kanada, Deutschland, Israel, Neuseeland, Slowenien, England, Schottland und USA) Trend bei älteren Erwachsenen. In den 13 Ländern mit steigendem Trend in beiden Altersgruppen war die durchschnittliche jährliche prozentuale Zunahme bei jüngeren im Vergleich zu älteren Erwachsenen höher in Chile, Japan, Schweden, den Niederlanden, Kroatien und Finnland; niedriger in Thailand, Frankreich (Martinique), Dänemark und Costa Rica sowie ähnlich in der Türkei, in Ecuador und in Belarus. In Chile, Puerto Rico, Argentinien, Ecuador, Thailand, Schweden, Israel und Kroatien nahm die Inzidenz früh auftretender kolorektaler Karzinome bei Männern schneller zu als bei Frauen, während sich in England, Norwegen, Australien, der Türkei, Costa Rica und Schottland ein schnellerer Anstieg bei Frauen im Vergleich zu Männern zeigte.

**Interpretation:** Inzidenzraten früh auftretender kolorektaler Karzinome steigen in 27 der 50 untersuchten Länder und Gebiete an, wobei die Zunahme in 20 der 27 Länder entweder ausschließlich die früh auftretende Erkrankung betrifft oder schneller verläuft als bei älteren Erwachsenen. Die Erkenntnisse unterstreichen, dass verstärkte Anstrengungen notwendig sind, um die Faktoren zu ermitteln, die diese Trends vorantreiben, und dass das Bewusstsein geschärft werden muss, um die Früherkennung zu erleichtern.

H. Sung, American Cancer Society, Atlanta, GA, USA, E-Mail: hyuna.sung@cancer.org

DOI: 10.1016/s1470-2045(24)00600-4 ■

JAMA. 2025;333(5):400-407

Adenoma detection rates by physicians and subsequent colorectal cancer risk

Pilonis ND, Spychalski P, Kalager M, Løberg M, Wieszczy P, Didkowska J, Wojciechowska U, Kobiela J, Regula J, Rösch T, Bretthauer M, Kaminski MF

## Adenom-Detektionsraten von Ärztinnen und Ärzten und späteres Darmkrebsrisiko

**Hintergrund:** Bei Patient\*innen von Ärztinnen und Ärzten mit höheren Adenom-Detektionsraten (ADR) während der Koloskopie besteht ein geringeres Risiko für ein kolorektales Karzinom (KRK) nach einer Vorsorgekoloskopie (d. h. postkoloskopisches KRK). Bei Ärztinnen und Ärzten mit einer ADR über dem empfohlenen Schwellenwert ist nicht bekannt, ob eine Verbesserung der ADR mit einer geringeren KRK-Inzidenz bei ihren Patient\*innen assoziiert ist.

**Zielsetzung:** Bestimmung des Zusammenhangs zwischen einer verbesserten ADR bei Ärztinnen und Ärzten mit verschiedenen ADR-Werten zu Studienbeginn und der KRK-Inzidenz bei ihren Patient\*innen.

**Design, Setting und Teilnehmende:** Zwischen 2000 und 2017 wurden die Daten von insgesamt 789 Ärzten und Ärztinnen aus dem polnischen Koloskopie-Vorsorgeprogramm überprüft. Die letzte Nachbeobachtung fand am 31. Dezember 2022 statt. Joinpoint-Regressionsanalysen wurden verwendet, um Trends zwischen Veränderungen der ADR und der Inzidenz des postkoloskopischen KRK zu ermitteln. Es wurden die KRK-Raten nach Koloskopien, die von Ärztinnen und Ärzten mit einer verbesserten ADR durchgeführt wurden, mit den KRK-Raten von Ärztinnen und Ärzten ohne eine solche Verbesserung verglichen. Eine Verbesserung der ADR war definiert als entweder eine Verbesserung der ADR um mindestens 1 Sextilen-Kategorie oder ein Verbleib in der höchsten Kategorie.

**Exposition:** ADR von Ärztinnen und Ärzten.

**Primäre Endpunkte und Ergebnisparameter:** Zusammenhang zwischen verbesserter ADR und der Inzidenz des postkoloskopischen KRK.

**Ergebnisse:** Unter 485.615 Patient\*innen (mittleres Alter [Standardabweichung]: 57 [5,41] Jahre; 60% weiblich) wurden 1873 KRK-Diagnosen und 474 KRK-assoziierte Todesfälle in einem medianen Nachbeobachtungszeitraum von 10,2 Jahren verzeichnet. Zu Studienbeginn betrug die mediane ADR (Interquartilenabstand) bei einzelnen Ärztinnen und Ärzten 21,8% (15,9–28,2%), und die maximale ADR lag bei 63,0%. In der Joinpoint-Regression zeigte sich eine Veränderung der KRK-Inzidenztrends bei einem ADR-Wert von 26%, was einer KRK-Inzidenz von 27,1 pro 100.000 Personenjahren entspricht. Bei Ärztinnen und Ärzten, deren ADR zu Studienbeginn weniger als 26% betrug und sich im Nachbeobachtungszeitraum verbesserte, hatten die Patient\*innen eine Inzidenz des postkoloskopischen KRK von 31,8 (95% Konfidenzintervall [CI]: 29,5–34,3) pro 100.000 Personenjahre im Vergleich zu 40,7 (95% CI: 37,8–43,8) pro 100.000 Personenjahre für Behandelte von Ärztinnen und Ärzten mit einer ADR von weniger als 26% zu Studienbeginn, die sich im Nachbeobachtungszeitraum nicht verbesserte (Differenz: 8,9/100.000 Personenjahre [95% CI: 5,06–12,74];  $p < 0,001$ ). Bei Ärztinnen und Ärzten, deren ADR zu Studienbeginn mehr als 26% betrug und sich im Nachbeobachtungszeitraum verbesserte, lag bei den Behandelten die Inzidenz des postkolosko-

pischen KRK bei 23,4 (95% CI: 18,4–29,8) pro 100.000 Personenjahre im Vergleich zu 22,5 (95% CI: 18,3–27,6) bei Behandelten von Ärztinnen und Ärzten, deren ADR zu Studienbeginn mehr als 26% betrug und sich im Nachbeobachtungszeitraum nicht verbesserte (Differenz: 0,9/100.000 Personenjahre [95% CI: -6,46–8,26];  $p = 0,80$ ).

**Schlussfolgerungen und Relevanz:** In dieser Beobachtungsstudie war eine verbesserte Adenom-Detektionsrate (ADR) bei Patient\*innen, bei denen eine Koloskopie durchgeführt wurde, im Vergleich zum Ausbleiben einer Verbesserung der ADR im Lauf der Zeit statistisch signifikant mit einem geringeren Darmkrebsrisiko verbunden. Dies galt aber nur für Patient\*innen, deren Ärzte und Ärztinnen zu Studienbeginn eine ADR von weniger als 26% aufwiesen.

N.D. Pilonis, Department of Gastroenterological Oncology, Maria Sklodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Warschau, Polen, E-Mail: nastazja.pilonis@nio.gov.pl

DOI: 10.1001/jama.2024.22975 ■

## Gastrointestinale Infektionen, Divertikelkrankheit, sonstige Entzündung

Lancet. 2025;405(10474):233-240 ■

Appendectomy versus antibiotics for acute uncomplicated appendicitis in children: An open-label, international, multicentre, randomised, non-inferiority trial

St. Peter SD, Noel-MacDonnell JR, Hall NJ, Eaton S, Suominen JS, Wester T, Svensson JF, Almström M, Muenks EP, Beaudin M, Piché N, Brindle M, MacRobie A, Keijzer R, Engstrand Lilja H, Kassa AM, Jancelewicz T, Butter A, Davidson J, Skarsgard E, Te-Lu Y, Nah S, Willan AR, Pierro A

### Appendektomie versus Antibiotika bei akuter unkomplizierter Appendizitis im Kindesalter: eine offene, internationale, multizentrische, randomisierte Nicht-unterlegenheitsstudie

**Hintergrund:** Die Behandlung von unkomplizierter Appendizitis mit nicht-operativen Maßnahmen statt einer Operation findet zunehmend Unterstützung in der Literatur. Mit dieser Studie sollte untersucht werden, ob die Behandlung einer unkomplizierten Appendizitis mit Antibiotika einer Appendektomie bei Kindern im Vergleich der Versagensraten der 2 Therapien unterlegen ist.

**Methoden:** In dieser pragmatischen, multizentrischen, unverblindeten, randomisierten Nichtunterlegenheitsstudie mit Parallelgruppen-Design wurden Kinder im Alter von 5–16 Jahren mit Verdacht auf nicht-perforierte Appendizitis (basierend auf der klinischen Diagnose mit oder ohne radiologische Diagnose) aus 11 Kinderkliniken in Kanada, den USA, Finnland, Schweden und Singapur rekrutiert. Mithilfe eines Online-Tools für stratifizierte Randomisierung wurden die Patient\*innen randomisiert (1:1) der Antibiotika- oder der Appendektomie-

gruppe zugewiesen, mit Stratifizierung nach Geschlecht, Einrichtung und Dauer der Symptome ( $\geq 48$  h vs.  $< 48$  h). Der primäre Endpunkt war das Therapieversagen innerhalb von 1 Jahr nach Randomisierung. In der Antibiotikagruppe war Versagen definiert als Entfernung des Appendix, und in der Appendektomiegruppe war Versagen definiert als normaler Appendix laut pathologischem Befund. In beiden Gruppen war Versagen zudem definiert als weitere Maßnahmen in Zusammenhang mit Appendizitis, die eine Vollnarkose erforderten. Eine Interimsanalyse wurde durchgeführt, um zu ermitteln, ob zur Halbzeit der Studie eine Unterlegenheit festgestellt werden müsste. Die Autor\*innen verwendeten ein Nichtunterlegenheitsdesign mit einer Grenze von 20%. Alle Endpunkte wurden bei Teilnehmer\*innen mit Daten aus der 12-monatigen Nachbeobachtungszeit bestimmt.

**Erkenntnisse:** Zwischen 20. Januar 2016 und 3. Dezember 2021 wurden 936 Patient\*innen eingeschlossen und randomisiert einer Appendektomie ( $n = 459$ ) oder einer Antibiotikatherapie ( $n = 477$ ) zugewiesen. Nach der 12-monatigen Nachbeobachtungszeit lagen für 846 Patient\*innen (90%) Daten für den primären Endpunkt vor. Zum Therapieversagen kam es bei 153 von 452 Patient\*innen (34%) in der Antibiotikagruppe im Vergleich zu 28 von 394 (7%) in der Appendektomiegruppe (Differenz: 26,7%; 90% Konfidenzintervall [CI]: 22,4–30,9). Von den Patient\*innen, die die Definition für Behandlungsversagen bei einer Appendektomie erfüllten, hatten alle bis auf 1 eine negative Appendektomie. Von denen in der Antibiotikagruppe, die sich einer Appendektomie unterzogen, hatten 13 (8%) einen normalen pathologischen Befund. Todesfälle oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten in keiner der Gruppen auf. Das relative Risiko für ein leichtes bis mittelschweres unerwünschtes Ereignis in der Antibiotikagruppe im Vergleich zur Appendektomiegruppe betrug 4,3 (95% CI: 2,1–8,7;  $p < 0,0001$ ).

**Interpretation:** Basierend auf kumulierten Versagensraten und einer Nichtunterlegenheitsgrenze von 20% war das antibiotische Management von nicht-perforierter Appendizitis der Appendektomie unterlegen.

S.D. St. Peter, Department of Surgery, Children's Mercy, Kansas City, MO, USA, E-Mail: sspeter@cmh.edu

DOI: 10.1016/s0140-6736(24)02420-6 ■

Lancet Gastroenterol Hepatol. 2025;10(3):222-233 ■

Antibiotic treatment versus appendectomy for acute appendicitis in adults: An individual patient data meta-analysis

Scheijmans JCG, Haijanen J, Flum DR, Bom WJ, Davidson GH, Vons C, Hill AD, Ansaloni L, Talan DA, van Dijk ST, Monsell SE, Hurme S, Sippola S, Barry C, O'Grady S, Ceresoli M, Gorter RR, Hannink G, Dijkgraaf MG, Salminen P, Boermeester MA

### Antibiotikabehandlung versus Appendektomie bei akuter Appendizitis bei Erwachsenen: eine Metaanalyse individueller Patientendaten

**Hintergrund:** Randomisierte kontrollierte Studien (randomised controlled trials, RCTs) haben ergeben,

dass eine Antibiotikabehandlung bei Erwachsenen mit durch Bildgebung bestätigter akuter Appendizitis eine praktikable und sichere Alternative zur Appendektomie darstellt. Die Einschlusskriterien und Endpunktdefinitionen der verschiedenen RCTs variieren jedoch stark. Ziel dieser Studie war ein Vergleich zwischen Antibiotikagabe und Appendektomie zur Behandlung einer akuten Appendizitis mittels individueller Patientendaten und einheitlicher Endpunktdefinitionen.

**Methoden:** Im Rahmen dieser Metaanalyse individueller Patientendaten wurde in den Datenbanken PubMed, Embase und Cochrane Central Register of Controlled Trials ohne Spracheinschränkungen nach RCTs recherchiert, die zwischen der Datenbank-Einführung und dem 6. Juni 2023 durchgeführt wurden und in denen die Appendektomie mit der Antibiotikagabe zur Behandlung von Erwachsenen ( $\geq 18$  Jahre) mit bildgebend bestätigter akuter Appendizitis verglichen wurde. Studien ohne Nachbeobachtungsdaten über Komplikationen im 1. Jahr nach der Behandlung wurden ebenso ausgeschlossen wie die entsprechenden Patient\*innen. Die Autor\*innen der infrage kommenden Studien wurden kontaktiert und gebeten, ihre Daten zur Verfügung zu stellen; die individuellen Daten der Patient\*innen wurden nach der Validierung zusammengeführt. Die einstufigen Metaanalysen wurden unter Verwendung eines generalisierten, linearen Regressionsmodells mit gemischten Effekten durchgeführt, wobei die Clusterbildung der Patient\*innen innerhalb der Studien berücksichtigt wurde. Der primäre Endpunkt war die Komplikationsrate nach 1 Jahr Nachbeobachtung, die einheitlich über die Studien hinweg anhand der Clavien-Dindo-Klassifikation harmonisiert wurde. Die Komplikationen wurden in leichte (Grad 1-2 oder gleichwertig) und schwere (Grad 3-5 oder gleichwertig) Komplikationen unterteilt. Die Appendektomierate innerhalb 1 Jahres war ein wesentlicher sekundärer Endpunkt, galt aber in der Antibiotikagruppe nicht als Komplikation. Die Endpunkte wurden separat für Patient\*innen mit und ohne Appendikolithen beschrieben.

**Erkenntnisse:** Von 887 potenziell relevanten Artikeln waren 8 für den Einschluss geeignet; von diesen konnten 6 RCTs Daten zu 2101 geeigneten Patient\*innen bereitstellen (1050 wurden der Antibiotikabehandlung zugewiesen, 1051 der Appendektomie; 830 [39,5%] waren Frauen und 1271 [60,5%] Männer). Alle Studien wurden als potenziell verzerrungsanfällig betrachtet, da keine Verblindung stattgefunden hatte. Eine Studie wurde aufgrund eines hohen Verzerrungsrisikos ausgeschlossen, da geeignete Patient\*innen nach der Randomisierung ausgeschlossen worden waren, die jedoch in der Metaanalyse der Autor\*innen durchaus geeignet waren. Nach 1 Jahr hatten 57 (5,4%) von 1050 Patient\*innen, die nach dem Zufallsprinzip Antibiotika erhielten, eine Komplikation im Vergleich zu 87 (8,3%) von 1051 Patient\*innen, die nach dem Zufallsprinzip einer Appendektomie unterzogen wurden (Odds-Ratio [OR] = 0,49 [95% Konfidenzintervall {CI}: 0,20-1,20]; Risikodifferenz -4,5 Prozentpunkte [95% CI: -11,6-2,6]). Nach 1 Jahr war bei 1025 (97,5%) Patient\*innen aus der Appendektomiegruppe eine Operation vorgenommen worden im Vergleich zu 356 (33,9%) Patient\*innen aus der Antibiotikagruppe. Bei Patient\*innen mit einem Appendikolithen in der präinterventionellen Bildgebung traten nach einem Jahr mehr Komplikationen bei denjenigen auf, die mit Antibiotika behandelt wurden, als bei denen, die einer Appendektomie unterzogen worden waren (29/193 [15,0%] Patient\*innen vs. 12/190 [6,3%] Patient\*innen; OR = 2,82 [95% CI: 1,11-7,18]; Risikodifferenz 13,2 Prozentpunkte [95% CI: 2,3-24,2]). In der Antibiotikagruppe

wurde bei 94 (48,7%) von 193 Patient\*innen mit Appendikolith innerhalb 1 Jahres eine Appendektomie durchgeführt, im Vergleich zu 262 (30,6%) von 857 Patient\*innen ohne Appendikolith.

**Interpretation:** Diese Metaanalyse ergab, dass eine Antibiotikabehandlung bei Erwachsenen mit bildgebend bestätigter akuter Appendizitis eine sichere Alternative zur Operation darstellt und dazu führt, dass etwa zwei Drittel der Patient\*innen im 1. Jahr nicht operiert werden müssen. Bei Patient\*innen mit einem Appendikolithen erhöhte die anfängliche Antibiotikabehandlung das Risiko von Komplikationen im Vergleich zur Appendektomie, und etwa die Hälfte dieser Patient\*innen, die Antibiotika erhielten, wurden innerhalb 1 Jahres zusätzlich einer Appendektomie unterzogen. Diese Daten sollten eine Schlüsselrolle bei der gemeinsamen Entscheidungsfindung spielen.

M.A. Boermeester, Department of Surgery, Amsterdam Gastroenterology Endocrinology Metabolism, Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Amsterdam, Niederlande, E-Mail: m.a.boermeester@amsterdamumc.nl

DOI: 10.1016/s2468-1253(24)00349-2 ■

## EXPERTENMEINUNG



Prof. Dr. Peter Hasselblatt

### Optimale Therapie bei akuter Appendizitis – Antibiotika oder Operation?

In den letzten Jahren haben mehrere Studien die Möglichkeit einer konservativen antibiotischen Therapie bei akuter Appendizitis als Alternative zu einer Operation evaluiert. In der 2020 publizierte multizentrische CODA-Studie mit 1552 Patient\*innen mit akuter Appendizitis war eine antibiotische Therapie im Hinblick auf die Gesundheits-assoziierte Lebensqualität einer Appendektomie nicht unterlegen. Allerdings mussten in dieser Studie doch 30% der Patient\*innen nach Antibiotikatherapie innerhalb von 90 Tagen operiert werden. Ein Risikofaktor für eine spätere Operation oder einen komplikativen Verlauf war das Vorliegen von Appendikolithen. Die Studienlage zur Evidenz einer Antibiotikatherapie versus Operation bei unkomplizierter Appendizitis wurde nun in einer Metaanalyse ausgewertet, in die individuelle Patientendaten von 2580 Erwachsenen mit unkomplizierter Appendizitis aus 6 Studien eingingen (Scheijmans et al.). Zwar war die Rate der Nebenwirkungen/Komplikationen in der antibiotisch behandelten Gruppe etwas geringer als nach Operation (5,4% vs. 8,3%), allerdings musste laut dieser Metaanalyse auch ein Drittel der antibiotisch behandelten Patient\*innen innerhalb eines Jahres operiert werden. Als wesentlicher Risikofaktor für Komplikationen oder eine spätere Operation bestätigte sich auch in dieser Auswertung das Vorliegen von Appendikolithen (dann musste etwa die Hälfte später operiert werden). Auf dem Boden dieser Daten kann erwachsenen Patient\*innen mit Appendizitis ein konservatives Prozedere angeboten werden, allerdings sollten Appendikolithen ausgeschlossen und darüber aufgeklärt werden, dass trotzdem ein recht hohes Risiko für spätere Operationen besteht.

Treffen diese Empfehlungen auch auf Kinder zu? Hierfür wurde an 11 Zentren eine multizentrische randomisierte Studie an 936 Kindern mit unkomplizierter Appendizitis durchgeführt (St. Peter et al.). Als primärer Endpunkt wurde die Nichtunterlegenheit einer Antibiotikatherapie im Vergleich zur Operation im Hinblick auf ein Therapieversagen ausgewertet. Therapieversagen war in der Antibiotikagruppe als spätere Operation und in der Appendektomiegruppe als histologischer Nachweis einer nicht-entzündeten Appendix (also die Fehldiagnose einer Appendizitis) gewertet. Die Nichtunterlegenheit war durch eine Spanne von 20% definiert. Ein solches Therapieversagen trat bei 34% versus 7% der behandelten Kinder auf, sodass die Nichtunterlegenheit der Antibiotikatherapie nach den gewählten Kriterien statistisch verfehlt wurde. So musste auch bei Kindern ein Drittel der Patient\*innen trotz Antibiotikatherapie später operiert werden. In der Antibiotikagruppe konnten die Kinder zwar signifikant früher wieder einem normalen Alltag nachkommen (nach 1 vs. 4 Tagen) und früher zur Schule gehen (nach 2 vs. 3 Tagen), diese Unterschiede waren aber überschaubar. Auch die Dauer der Hospitalisierung bei Erstmanifestation war unter Antibiotikatherapie zwar signifikant, aber insgesamt nur wenig kürzer (1,0 vs. 1,25 Tage). Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse und des in der Regel sehr unkomplizierten operativen Eingriffs der Appendektomie sollte Kindern mit unkomplizierter Appendizitis weiterhin eine Operation und keine konservative Therapie angeboten werden. Andernfalls ist die Wahrscheinlichkeit einer späteren Operation hoch, und der Gewinn an Lebensqualität durch die Antibiotikatherapie bleibt doch eher überschaubar. ■

#### Gastroenterology. 2025;168(2):357-366.e3

Safety and tolerability of CP101, a full-spectrum, oral microbiome therapeutic for the prevention of recurrent *Clostridioides difficile* infection: A phase 2 randomized controlled trial

Allegretti JR, Kelly CR, Louie T, Fischer M, Hota S, Misra B, Van Hise NW, Yen E, Bullock JS, Silverman M, Davis I, McGill SK, Pardi DS, Orenstein R, Grinspan A, El-Nachef N, Feuerstadt P, Borody TJ, Khanna S, Budree S, Kassam Z

### Sicherheit und Verträglichkeit von CP101, einem oralen Mikrobiompräparat mit vollem Spektrum zur Prävention der rezidivierenden *Clostridioides-difficile*-Infektion: eine randomisierte kontrollierte Phase-II-Studie

**Hintergrund und Ziele:** Rezidivierende *Clostridioides-difficile*-Infektionen (CDI) sind nach wie vor weit verbreitet. Während neuartige Mikrobiompräparate an Akzeptanz gewinnen, ist die Wirksamkeit eines oralen Mikrobiompräparats mit vollem Spektrum unbekannt. Ziel dieser Studie war die Bestimmung der Sicherheit und Wirksamkeit von CP101, einem oral verabreichten Mikrobiompräparat zur Wiederherstellung eines artreichen Mikrobioms und zur Verhinderung rezidivierender CDI bei einer breiten Population.

**Methoden:** Die Autor\*innen führten eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Phase-II-Studie bei Erwachsenen mit rezidivierender CDI durch. Eingeschlossen wurden Teilnehmer\*innen mit mindestens 1 CDI-Rezidiv und mit Diagnose der

qualifizierenden Episode mittels Polymerase-Kettenreaktion oder Enzym-Immunoassay zum Nachweis von Toxinen. Die Teilnehmer\*innen wurden 1:1 randomisiert der Behandlung mit einer oralen Einzeldosis CP101 ( $-6 \times 10^{11}$  koloniebildender Einheiten lyophilisierter Mikrobenzellen) oder Placebo nach Standardtherapie mit Antibiotika zugewiesen. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war der Anteil an Teilnehmer\*innen ohne CDI-Rezidiv bis einschließlich Woche (W) 8. Der Sicherheits-, der Wirksamkeits- und der Mikrobiomendpunkt wurden bis einschließlich W8 und W24 ausgewertet.

**Ergebnisse:** Insgesamt wurden 198 Teilnehmer\*innen analysiert: CP101 (n = 102) und Placebo (n = 96). Bei 27,5% trat ein erstes Rezidiv auf und bei 62,7% wurde die Diagnose mittels Polymerase-Kettenreaktionstest gestellt. Der Anteil ohne CDI-Rezidiv bis einschließlich W8 war in der CP101-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe signifikant höher (74,5% [76/102] vs. 61,5% [59/96]; p = 0,0488), wobei eine anhaltende Wirksamkeit bis einschließlich W24 (73,5% [75/102] vs. 59,4% [57/96]; p = 0,0347) beobachtet wurde. Eine vergleichbare Wirksamkeit wurde unabhängig vom diagnostischen Verfahren und von der Anzahl der CDI-Rezidive festgestellt. In der CP101-Gruppe zeigte sich im Vergleich zur Placebo-Gruppe eine rasche und anhaltende Zunahme der Mikrobiomdiversität. Die Inzidenz von unerwünschten Ereignissen war in beiden Gruppen vergleichbar.

**Schlussfolgerungen:** CP101 war Placebo bei der Reduzierung rezidivierender *Clostridioides-difficile*-Infektionen überlegen, wobei das Sicherheitsprofil mit dem von Placebo vergleichbar war.

J.R. Allegretti, Division of Gastroenterology, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, USA, E-Mail: jallegretti@bwh.harvard.edu

DOI: 10.1053/j.gastro.2024.09.030 ■

#### Clin Gastroenterol Hepatol. 2025;23(1):69-78

Clinical presentation and outcomes of alpha-gal syndrome

Lesmana E, Rao S, Keehn A, Edwinson AL, Makol A, Grover M

### Klinisches Bild und Verläufe des Alpha-Gal-Syndroms

**Hintergrund und Ziele:** Das Alpha-Gal-Syndrom (AGS) ist eine IgE-vermittelte allergische Reaktion auf Galaktose- $\alpha$ -1,3-Galaktose, die hauptsächlich mit dem Biss der Lone-Star-Zecke in den Vereinigten Staaten in Verbindung gebracht wird. Es zeigt sich in Form von Symptomen, die von Urtikaria und gastrointestinalen (GI) Manifestationen bis hin zu einer verzögerten Anaphylaxie nach Verzehr von rotem Fleisch reichen. Ziel dieser Studie war es, die klinischen Manifestationen, Diagnose und Verläufe bei Patient\*innen mit AGS zu untersuchen.

**Methoden:** Krankenakten von Patient\*innen, bei denen zwischen 2014 und 2023 in der Mayo Clinic serologische Tests wegen Verdacht auf AGS durchgeführt wurden, wurden retrospektiv überprüft. Patient\*innen mit positivem serologischem Nachweis wurden nach Alter und Geschlecht mit denen gematcht, deren Testergebnisse negativ ausfielen. Klinische Charakteristika der sero-

positiven Kohorte mit und ohne GI-Symptome wurden verglichen, und die Verläufe wurden bewertet.

**Ergebnisse:** Von 1260 Patient\*innen, bei denen Tests durchgeführt wurden, wurden 124 positiv auf AGS getestet. Sie wurden mit 380 seronegativen Kontrollen gematcht. AGS-Patient\*innen berichteten häufiger über Zeckenbisse (Odds-Ratio [OR] = 26,0; 95% Konfidenzintervall [CI]: 9,8–68,3), hatten eine höhere Prävalenz von Urtikaria (56% vs. 37%;  $p = 0,0008$ ) und litten eher seltener an Asthma (OR = 0,4; 95% CI: 0,3–0,7). Sodbrennen (6% vs. 12%;  $p = 0,03$ ) und Völlegefühl (6% vs. 13%;  $p = 0,03$ ) traten bei ihnen mit einer geringeren Prävalenz auf. Insgesamt 47% wiesen GI-Symptome auf, wobei der Anteil unter Frauen höher war als bei denen ohne GI-Symptome (69% vs. 35%;  $p = 0,002$ ). Im Verlauf einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 27 Monaten berichteten 22 von 40 Patient\*innen ein Abklingen der Symptome nach Verzicht auf rotes Fleisch, und 7 konnten zu ihrer üblichen Ernährung übergehen.

**Schlussfolgerungen:** Bei Patient\*innen mit anamnestisch bekannten Zeckenbissen und einem klinischen Bild allergischer oder gastrointestinaler Manifestationen sollte die Diagnose eines Alpha-Gal-Syndroms dringend in Betracht gezogen werden. Eine diätätische Intervention wirkt bei den meisten, wenn auch nicht allen Patient\*innen.

M. Grover, Enteric Neuroscience Program, Division of Gastroenterology and Hepatology, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA,  
E-Mail: grover.madhusudan@mayo.edu

DOI: 10.1016/j.cgh.2024.06.044 ■

## Falk Literatur aktuell

### aus dem Medienangebot der Falk Foundation Services

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



Diagnostik und Therapie  
**Reizdarmsyndrom (RDS)**  
M6 (42 Seiten)  
5. aktualisierte Auflage 2025



# ALL ASPECTS OF FIBROSIS

Workshop

BERLIN

23. Oktober 2025



# ADVANCES IN HEPATOLOGY - FROM MECHANISTIC INSIGHTS TO NOVEL THERAPEUTIC CONCEPTS

Symposium 242

BERLIN

24.-25. Oktober 2025



Registration:  
[www.falkfoundation.org/de/veranstaltungen](http://www.falkfoundation.org/de/veranstaltungen)

Weitere Informationen:  
[www.falkfoundation.org](http://www.falkfoundation.org) oder [fortbildung@falkfoundation.org](mailto:fortbildung@falkfoundation.org)

ZUR  
ZERTIFI-  
ZIERUNG  
ANGEMELDET





# Experimental Hepatology Days

## Grundlagenforschung treibt Innovationen in der Hepatologie voran

von Dr. Bianca Bach

**Angesichts der hohen Morbidität durch chronische Lebererkrankungen mit möglicher Karzinomentwicklung sind neue diagnostische und therapeutische Möglichkeiten auszuloten. Beim Symposium „Experimental Hepatology Days“ der Falk Foundation e.V. in Lyon stellten Expert\*innen neueste Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung vor, die für die hepatologische Klinik und Praxis relevant werden können. Zum Beispiel könnten antiretrovirale Therapien alkoholbedingte Leberschäden aufhalten oder Gentherapien bei hereditären Hepatopathien effektiver werden. Künstliche Intelligenz (KI) optimiert die Diagnostik und zunehmend auch die Prognose-Einschätzung.**

Forschungen von **Prof. Bernd Schnabl**, La Jolla (USA), und seinem Team zur Darm-Leber-Achse bei Alkohol-assoziierten Lebererkrankung (Alcohol-associated liver disease, ALD) legen nahe, dass im Darmvirom von Betroffenen nachweisbare endogene retrovirale Elemente (ERVs) eine Schlüsselrolle bei der Krankheitsprogression einnehmen [1]. Diese „Überbleibsel retroviraler Infektionen im menschlichen Genom, die während der Evolution akquiriert wurden“, wie Prof. Schnabl erläuterte, stammen wahrscheinlich aus abgeschilferten Darmepithelzellen. Normalerweise werden ERVs nicht transkribiert. Doch in Darmepithelzellen Alkoholkranker waren sie aktiviert, und dazu genügte experimentell allein Ethanol. Weitere Modellversuche offenbarten interessante Pathomechanismen: Die aktivierten ERVs triggern im Darmepithel den Transkriptionsfaktor ZBP1 (Z-DNA binding protein 1), der über MLKL (Mixed lineage kinase domain-like protein) den programmierten Zelltod per Nekroptose auslöst. Der Untergang der Darmepithelzellen begünstigt über einen, laut Prof. Schnabl noch zu identifizierenden, Tight-Junction-unabhängigen Mechanismus die Translokation vermehrungsfähiger gramnegativer Bakterien, vor allem von *Escherichia coli*. Dieser treibt in der Leber die Erkrankung voran. Fehlt ZBP1, oder blockiert man experimentell die ERV-Aktivierung im Darmepithel durch antiretrovirale Therapien, wie Emtricitabin, Tenofovir und Nevirapin, wirkt das der Darmepithel-Nekroptose und bakteriellen Translokation entgegen. „Wenn wir die antiretroviralen Substanzen benutzen, haben wir weniger Leberschäden, weniger Lebersteatose und weniger Leberentzündung“, schilderte der Gastroenterologe die Beobachtungen. Eine derartige Stabilisierung der Darmbarriere könnte also helfen, alkoholbedingte Leberschäden zu verhindern.

### Verfeinerte Gentherapien bei Morbus Wilson und Leberfibrose

Das wissenschaftliche Team um **Dr. Pasquale Piccolo**, Pozzuoli (Italien), hat neue Strategien für die Gentherapie

bei Morbus Wilson, einer erblichen Störung des Kupferstoffwechsels, entwickelt. Da das ATP7B-Gen in voller Länge die Verpackungskapazitäten der als Vektoren genutzten Adeno-assoziierten Viren (AAV) überschreitet, wird meist ein verkleinertes „Mini-ATP7B“ übertragen. Als Alternative nutzten Dr. Piccolo und sein Team eine Split-Intein-Technologie, um die Erbinformation für ATP7B zweigeteilt über zwei Vektoren zu übertragen und sie in der Zelle wieder zu refusionieren [2]. „Split-Inteine sind Proteine bakteriellen Ursprungs, die auf nicht-enzymatischem Wege das Zusammenfügen zweier separater Polypeptide zu einem einzigen Protein vermitteln“, erläuterte Dr. Piccolo. In präklinischen Mausmodellen normalisierte das den Kupferstoffwechsel und reduzierte den Leberschaden.

Um den Vektor-Dilutionseffekt zu umgehen, der entsteht, wenn rein episomal in Zielzellen integrierte Transgene bei der Zellteilung nicht an die Tochterzellen weitergegeben werden, übertrugen die Forschenden in einer anderen Versuchsreihe ein Mini-ATP7B mittels Nuklease-freiem Genome Editing [3]. Statt eines künstlichen Promotors verwendeten sie ein Albumin-Gen-Homologon. So wurde das therapeutische Gen unter Kontrolle des natürlichen, leberspezifischen und sehr aktiven Albumin-Promotors direkt in das Genom integriert, was eine dauerhafte Expression bei hoher Sicherheit ermöglichte. Im Mausmodell war das gerade bei Jungtieren erfolgreich. „Bis zu 90% der Leber exprimierte das Transgen“, berichtete Dr. Piccolo.

Bei Leberfibrose behindern strukturelle und funktionelle Veränderungen Verteilung und Eintritt vieler gängiger AAV-Vektoren, wie AAV8 und AAV9, in die Hepatozyten. Einige synthetische Capside, zum Beispiel AAV-KP1, scheinen aber wirksam zu bleiben und könnten laut Dr. Piccolo eine Alternative sein [4].

### Glycin-Depletion macht Fettleber anfällig für oxidativen Stress

Veränderungen im Ein-Kohlenstoff-Stoffwechsel, konkret eine Funktionsumkehr der mitochondrialen Serin-Hydroxymethyltransferase (SHMT2) scheinen zur Verschlechterung der Leberfunktion bei mit Stoffwechselstörungen assoziierter Fettlebererkrankung (Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, MAFLD) beizutragen [5]. Das fand eine Arbeitsgruppe um **Dr. Eyal Gottlieb**, Houston (USA), mit Metabolom-Analysen und Isotopen-Tracing in einem Mausmodell heraus [5]. „Anstatt dass die SHMT so arbeitet, dass sie Serin in Glycin umwandelt, macht sie genau das Gegenteil: Sie depletiert Glycin, indem sie sehr viel Serin bildet“, schilderte Dr. Gottlieb die überraschende Beobachtung.

Die Glycin-Depletion beeinträchtigte nachgeschaltete Stoffwechselwege, einschließlich der Glutathion-Syn-

these. „Aller Downstream von Glycin scheint betroffen“, sagte der Molekularbiologe. Glutathion ist ein wichtiger Radikalfänger und an der Neutralisierung von Medikamenten, Xenobiotika und reaktiven Lipiden beteiligt. Weil der Glycin-Mangel die Glutathion-Bereitstellung und damit die Fähigkeit der Leber reduzierte, oxidativen Stress zu kompensieren, resultierte im MAFLD-Mausmodell einer Paracetamol-Überdosierung eine massive Lipidperoxidation. Das führte in der vorgeschädigten Leber zu Zellnekrosen und Hämorrhagien und zum Transaminasenanstieg. Die Mortalität war im Vergleich zur lebergesunden Kontrollgruppe deutlich erhöht. Glycin-Supplementierung oder eine Hemmung von SHMT2 stellte den Glycin- und Glutathion-Pool wieder her und schützte die Tiere effektiv vor einer Paracetamol-induzierten Leberschädigung.

### Gallenwegskarzinom oder Lebermetastase – sieht das künftig die KI?

Seltenerer Erkrankungen wie das hepatozelluläre Karzinom (HCC) oder das cholangiozelluläre Karzinom (CCC) stehen bei Herstellern von Systemen mit Künstlicher Intelligenz (KI) noch nicht im Fokus. Die Arbeitsgruppe von **Prof. Julien Calderaro**, Créteil (Frankreich), hat jedoch schon vor einigen Jahren KI-gestützte Modelle entwickelt, die anhand histologischer Schnitte von HCC-Resektaten unterscheiden können, ob Patient\*innen eine hohe oder eine niedrige Überlebenschance haben [6].

Etablierte prädiktive Biomarker gibt es für Leberkrebs noch nicht, auch wenn Forschende durch molekulares Profiling Signaturen ausmachen konnten, die bei fortgeschrittenem HCC mit einem Therapieansprechen auf eine Kombinationstherapie mit dem anti-Programmed-Death-Ligand-1(PD-L1)-Antikörper Atezolizumab und dem gegen Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) gerichteten Bevacizumab assoziiert sind [7]. Prof. Calderaros Team hat daraufhin ein KI-Modell entwickelt, das die Expression dieser Atezolizumab-Bevacizumab Response Signature (ABRS) direkt auf Gewebeschnitten detektiert [8].

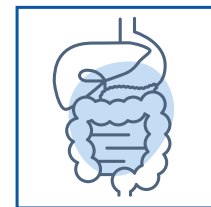
Tatsächlich erwies sich Prof. Calderaros Kombination aus gematchten KI-Heatmaps und räumlichen Transcriptomics als geeignet, um in einer Real-Life-Kohorte ein progressionsfreies Überleben vorherzusagen. „Das Modell war leider nicht prädiktiv für das Gesamtüberleben“, räumte Prof. Calderaro ein. Derzeit untersucht der Pathologe, inwieweit es mit UNI, einem Foundation-Modell zur Merkmalsextraktion, das Pathologiebilder interpretiert, und konventionellem Multiple-Instance-Learning möglich ist, intrahepatische CCC von Lebermetastasen zu unterscheiden. Bei den ersten 29 von geplant 400 Biopsien irrte sich die KI nur in zwei Fällen.

### Literatur:

1. Jiang L et al., *Hepatology*. 2020 Dec;72(6):2182-2196.
2. Padula A et al., *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2022 Aug 13;26:495-504.
3. Padula A et al., *JCI Insight*. 2023 Nov 8;8(21):e171281.
4. Ferriero R et al., *Nat Commun*. 2025 Mar 10;16(1):2118.
5. Ghayeb A et al., *Cell Metab*. 2024 Jan 2;36(1):116-129.e7.
6. Saillard C et al., *Hepatology*. 2020 Dec;72(6):2000-2013.
7. Zhu AX et al., *Nat Med*. 2022 Aug;28(8):1599-1611.
8. Zeng Q et al., *Lancet Oncol*. 2023 Dec;24(12):1411-1422.

### Wissenschaftliche Organisation:

Prof. Dr. Matías Ávila, Pamplona (Spanien)  
Prof. Dr. Frank Tacke, Berlin  
Prof. Dr. Robert Thimme, Freiburg  
Prof. Dr. Fabien Zoulim, Lyon (Frankreich)  
Prof. Dr. Jessica Zucman-Rossi, Paris (Frankreich)



# 25. Gesprächsforum Gastroenterologische Praxis

## Fortschritte und Herausforderungen in der Gastroenterologie 30 Jahre bng – ein Blick zurück und in die Zukunft

Interview mit Dr. Ulrich Tappe, Hamm

### Von der Klinik in die Praxis – Patient\*innen profitieren von der ambulanten Versorgung

von Dr. Lisa Kempe

Das 25. Gesprächsforum Gastroenterologische Praxis bedeutet nicht nur ein Vierteljahrhundert intensiven Austauschs unter Gastroenterolog\*innen, sondern feiert auch das 30-jährige Bestehen des Berufsverbands Niedergelassener Gastroenterologen Deutschlands e.V. (bng). Dr. Ulrich Tappe, Mitglied des bng-Vorstands und wissenschaftlicher Co-Organisator des Forums, blickt im Interview auf die bedeutenden Entwicklungen und Meilensteine der letzten Jahre zurück. Er erläutert, wie sich die Rolle der niedergelassenen Gastroenterolog\*innen im deutschen Gesundheitssystem verändert hat und welche Herausforderungen und Chancen die vielen neuen Entwicklungen für die gastroenterologische Praxis zukünftig mit sich bringen werden.

**Redaktion:** Das 25. Gesprächsforum Gastroenterologische Praxis markiert auch das 30-jährige Bestehen des bng. Welche Entwicklungen und Meilensteine in der Gastroenterologie haben Sie in dieser Zeit besonders beeindruckt?

**Dr. Tappe:** Die Gründung des bng vor 30 Jahren war ein wichtiger Schritt, um die Position der niedergelassenen Gastroenterolog\*innen auch gegenüber den Klinik\*innen zu stärken. Heute sind wir fest in der Fachgesellschaft integriert und spielen eine wichtige Rolle in der Leistungserbringung der Gastroenterologie in Deutschland. Das Gesundheitssystem wandelt sich schneller, als man denkt. Ein bedeutender Meilenstein war die Einführung der flexiblen Endoskopie in den 1970er-Jahren, die zunächst nur in Kliniken angeboten wurde. Die nächste Revolution war die Einführung der Sedierung. So wurden damals beispielsweise noch zum Teil Magenspiegelungen im Sitzen durchgeführt, und das ohne Sedierung. Seit dem Jahr 2000 wurde Propofol auch im ambulanten Bereich verwendet, was die Endoskopie in der Praxis erheblich vereinfacht hat. Es hat also in den letzten 25 Jahren eine wahnsinnige Entwicklung gegeben, die zeigt, wie Leistungen aus der Klinik in die ambulante Versorgung überführt wurden. Patient\*innen profitieren also davon, dass durch die Verlagerung in die Praxis mehr Leistungen auch außerhalb stationärer

Strukturen erbracht werden können. Dies entlastet die Kliniken und zeigt die Möglichkeiten der Ambulantisierung auch in unseren jetzigen Tagen.

**Redaktion:** Ein besonderes Highlight des diesjährigen Kolloquiums war der Festvortrag zum Thema „Künstliche Intelligenz im Gesundheitswesen“. Welche Chancen und Herausforderungen sehen Sie in der Integration digitaler Technologien in die gastroenterologische Praxis?

**Dr. Tappe:** Die rasante Entwicklung digitaler Technologien, insbesondere der Künstlichen Intelligenz, bietet Chancen für die Gastroenterologie, aber auch Risiken. Künstliche Intelligenz kann beispielsweise bei der Adenomerkennung während der Koloskopie unterstützen und so die Diagnostik verbessern. Allerdings gibt es auch Herausforderungen wie die Frage der Datensicherheit und die Abhängigkeit von großen Technologieunternehmen, wie sie im Silicon Valley beheimatet sind. Es ist wichtig, dass wir dezentraler werden und Open AI fördern, um die bestmöglichen Lösungen zum Wohl der Patient\*innen zu entwickeln. Die Künstliche Intelligenz kann umfangreiche Daten aus der Krankheitsgeschichte mit weiteren Parametern kombinieren und so Prognosen ermöglichen. Dabei ist allerdings viel Fingerspitzengefühl im Umgang mit den Ergebnissen gefragt – angefangen von der Einschätzung der Diagnosegenauigkeit bis hin zu ethischen Fragestellungen. Vielleicht geht zukünftig unser digitaler Zwilling zum Arzt oder zur Ärztin. Patient\*innen vertrauen heute auf die Informationen aus dem Internet und der Chatbots oftmals eher als auf den Arzt oder die Ärztin. Das wird zukünftig die Arzt-Patienten-Kommunikation beeinflussen und dem muss sich die Ärzteschaft stellen. Aufgaben, die heute noch die Primärärztin / der Primärarzt erfüllt, könnten irgendwann von einem Avatar übernommen werden. Die digitale Praxis liegt nicht in ferner Zukunft, sondern es gibt heute schon gute Ansätze, diese umzusetzen.

**Redaktion:** Welche aktuellen Entwicklungen in der Gastroenterologie halten Sie derzeit für besonders relevant?

**Dr. Tappe:** In der Gastroenterologie gibt es derzeit viele spannende Entwicklungen. Im Bereich der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) haben neue medikamentöse Therapieoptionen große Fortschritte gebracht. Wir sehen, dass auch hier in Bremen vieles noch kontrovers diskutiert wurde, sich selbst die Expert\*innen nicht einig waren und es Unsicherheiten gibt. Aber das ist die Kunst: die Erfahrungen zu sammeln und zuzuhören. Darüber hinaus sind die Mitglieder des bng stark in der Versorgungsforschung engagiert. Wir haben viele Studien durch das Kompetenznetz Darm-erkrankungen begleitet. In der Hepatologie freuen wir uns über die Behandlungsmöglichkeiten von Hepatitis C. Hier möchte ich das Hepatitis-C-Register als besonders wichtig herausheben. Die Registerstudien werden von den Kolleg\*innen sorgfältig durchgeführt. Das Hepatitis-C-Register ist das größte, welches wir zurzeit weltweit haben. Zur Erkrankungssituation der Patient\*innen können viele Daten aus dem Register herangezogen werden.

Auch die Proktologie und die Vorsorge von Darmkrebs sind wichtige Themen. Besonders erfreulich ist, dass die Rate der Kolonkarzinome in Deutschland dank präventiver Maßnahmen im Vergleich zu anderen Ländern zurückgegangen ist. Hier gab es großartige Anstrengungen, die Bevölkerung für das Thema zu sensibilisieren, zum Beispiel durch Herrn Prof. Dr. Jürgen F. Riemann von der Stiftung LebensBlicke oder von Frau Dr. Christa Maar von der Felix Burda Stiftung und die vielen Leute, die gemeinsam für die Umsetzung gesorgt haben.

**Redaktion:** Welche Rolle spielen genetische Tests und familiäre Risikofaktoren in der Vorsorge des kolorektalen Karzinoms?

**Dr. Tappe:** Durch die Kombination verschiedener Parameter und genetischer Informationen können vermutlich zukünftig Risikoprofile erstellt werden, um die Wahrscheinlichkeit für ein kolorektales Karzinom besser einschätzen zu können. Bisläng gibt es allerdings kein Verfahren, das den gleichen protektiven Charakter hätte wie die alle 10 Jahre durchgeführte Darmspiegelung bei ähnlich niedrigen Kosten. Darüber hinaus bietet die Darmspiegelung auch die Möglichkeit der Intervention, also Polypen zu entfernen.

**Redaktion:** Welche Fortschritte sehen Sie in der Diagnostik und Therapie von analen Dysplasien und Analkarzinomen, und wie können diese Fortschritte die Patientenversorgung verbessern?

**Dr. Tappe:** Die Gastroenterolog\*innen haben den Enddarm ein wenig aus den Augen verloren, dennoch ist die Proktologie in unserem Verband vertreten und wir müssen uns dringend um diesen Bereich kümmern. Im Rahmen der präventiven Koloskopie liegt der Anus nicht immer im Fokus – da rutscht man sozusagen mit dem Endoskop vorbei. Deshalb hatten wir das Thema Kappenendoskopie in Bremen auf der Agenda, um die Awareness für diesen Bereich zu erhöhen. Mit der Technologie Kappenendoskopie kann ähnlich wie mit einem Proktoskop auch diese Region betrachtet werden, um sie gewissenhafter anschauen zu können. Auch wenn das Analkarzinom zum Glück eine seltene Erkrankung ist, wird diese Region bei der normalen Darmspiegelung manchmal zu schnell und zu flüchtig beurteilt. Durch diese Veranstaltung und die Verwendung der Kappenendoskopie kann sich das ändern.



**Redaktion:** Wie wichtig ist die Beteiligung der AG Junge Gastroenterologie (JUGA) für die Weiterentwicklung der Gastroenterologie?

**Dr. Tappe:** Die aktive Beteiligung der jungen Gastroenterolog\*innen ist essenziell für die Weiterentwicklung unseres Fachgebiets. Der Austausch zwischen erfahrenen Fachkräften und dem Nachwuchs bringt frische Perspektiven und neue Ideen. Es ist wichtig, dass wir den Nachwuchs fördern und seine Vorstellungen zur Weiterentwicklung der gastroenterologischen Praxis und Klinik hören. Wir haben das Thema Ambulantisierung in den Kliniken sowie Fort- und Weiterbildung auf der Agenda – hier versuchen wir uns abzustimmen und das ist der Grund, weshalb wir uns mit der JUGA hier in Bremen austauschen.

**Redaktion:** Herr Dr. Tappe, vielen Dank für das Gespräch!

**Wissenschaftliche Organisation:**

Dr. Petra Jessen, Altenholz

**Wissenschaftliche Co-Organisation:**

Dr. Ulrich Tappe, Hamm  
Prof. Dr. Leopold Ludwig, Dornstadt  
Dr. Markus Dreck, Coesfeld



# PANKREAS

## Akute und chronische Pankreatitis

Gut. 2025;74(2):246-254

Endoscopic sphincterotomy to prevent post-ERCP pancreatitis after self-expandable metal stent placement for distal malignant biliary obstruction (SPHINX): A multicentre, randomised controlled trial

Onnekink AM, Gorris M, Bekkali NLH, Bos P, Didden P, Dominguez-Muñoz JE, Friederich P, van Halsema EE, Hazen WL, van Huijgevoort NC, Inderson A, Jacobs MAJM, Koornstra JJ, Kuiken S, Scheffer BCH, Sloterdijk H, van Soest EJ, Venneman NG, Voermans RP, de Wijkerslooth TR, Wonders J, Zoutendijk R, Zweers SJLB, Fockens P, Verdonk RC, van Wanrooij RLJ, van Hooft JE; Dutch Pancreatic Cancer Group

**Endoskopische Sphinkterotomie zur Verhinderung einer Post-ERCP-Pankreatitis nach Implantation eines selbstexpandierenden Metallstents wegen distaler maligner Gallengangsobstruktion (SPHINX): eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte Studie**

**Hintergrund:** Die endoskopische retrograde Cholangiopankreatikografie (ERCP) mit Implantation eines gecoverten selbstexpandierenden Metallstents (fully covered self-expandable metal stent, FCSEMS) ist das bevorzugte Vorgehen zur Gallengangsdrainage bei Patient\*innen mit Verdacht auf distale maligne Gallengangsobstruktion (malignant biliary obstruction, MBO). Allerdings ist die FCSEMS-Implantation mit einem hohen Post-ERCP-Pankreatitis(PEP)-Risiko assoziiert. Eine endoskopische Sphinkterotomie vor einer FCSEMS-Implantation könnte das PEP-Risiko reduzieren.

**Zielsetzung:** Vergleich von endoskopischer Sphinkterotomie gegenüber keiner Sphinkterotomie vor FCSEMS-Implantation.

**Studiendesign:** Diese multizentrische, randomisierte Überlegenheitsstudie wurde in 17 Krankenhäusern bei Patient\*innen mit Verdacht auf distale MBO durchgeführt. Patient\*innen wurden während der ERCP randomisiert entweder einer endoskopischen Sphinkterotomie (Sphinkterotomie-Gruppe) oder keiner Sphinkterotomie (Kontrollgruppe) vor FCSEMS-Implantation zugeteilt. Der primäre Endpunkt war eine PEP innerhalb von 30 Tagen. Die sekundären Endpunkte umfassten verfahrensassoziierte Komplikationen und die 30-Tages-Mortalität. Eine Interimsanalyse wurde durchgeführt, nachdem 50% der Patient\*innen (n = 259) das Follow-up abgeschlossen hatten.

**Ergebnisse:** Zwischen Mai 2016 und Juni 2023 wurden 297 Patient\*innen in die Intention-to-Treat-Analyse ein-

geschlossen, davon 156 in der Sphinkterotomie-Gruppe und 141 in der Kontrollgruppe. Nach der Interimsanalyse wurde die Studie wegen Aussichtslosigkeit vorzeitig beendet. Das Auftreten einer PEP unterschied sich in beiden Gruppen nicht und wurde bei 26 (17%) Patient\*innen in der Sphinkterotomie-Gruppe im Vergleich zu 30 (21%) Patient\*innen in der Kontrollgruppe festgestellt (relatives Risiko = 0,78; 95% Konfidenzintervall: 0,49-1,26; p = 0,37). Es gab keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf Blutung, Perforation, Cholangitis, Cholezystitis oder 30-Tages-Mortalität.

**Schlussfolgerung:** Diese Studie ergab, dass die endoskopische Sphinkterotomie der Nicht-Sphinkterotomie bei der Reduzierung der Post-ERCP-Pankreatitis von Patient\*innen mit distaler maligner Gallengangsobstruktion nicht überlegen war. Demzufolge reichte die Evidenz nicht aus, um eine routinemäßige endoskopische Sphinkterotomie vor Implantation eines gecoverten selbstexpandierenden Metallstents zu empfehlen.

A.M. Onnekink, Department of Gastroenterology and Hepatology, Leiden University Medical Centre, Leiden, Niederlande, E-Mail: a.m.onnekink@lumc.nl

DOI: 10.1136/gutjnl-2024-332695 ■

Gastroenterology. 2025;168(3):568-586

Adverse events associated with endoscopic retrograde cholangiopancreatography: Systematic review and meta-analysis

Bishay K, Meng ZW, Khan R, Gupta M, Ruan Y, Vaska M, Iannuzzi J, O'Sullivan DE, Mah B, Partridge ACR, Henderson AM, Guo H, Samnani S, DeMarco M, Yuan Y, Elmunzer BJ, Keswani RN, Wani S, Smith ZL, Bridges RJ, Heitman SJ, Hilsden RJ, Brenner DR, Leontiadis GI, Forbes N

**Unerwünschte Ereignisse in Zusammenhang mit endoskopischer retrograder Cholangiopankreatikografie: eine systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse**

**Hintergrund und Ziele:** Unerwünschte Ereignisse (adverse events, AEs) in Zusammenhang mit endoskopischer retrograder Cholangiopankreatikografie (ERCP) sind mit Morbidität, Mortalität und Gesundheitsausgaben verbunden. Ziel dieser Studie war es, Inzidenzen und Vergleiche von ERCP-assoziierten AEs zu beurteilen.

**Methoden:** Die Autor\*innen schlossen Studien ein, die in Datenbanken seit deren Einführung bis einschließlich 12. März 2024 erfasst waren und die nach 2000 durchgeführt wurden sowie über ERCP-assoziierte AEs berichteten. Die Endpunkte umfassten Pankreatitis, Blutungen, Cholangitis, Cholezystitis, Perforation und Tod. Die Inzidenz von AEs wurde mit Metaanalysen unter Verwendung eines Random-Effects-Modells nach DerSimonian und Laird berechnet. Untergruppen- und paarweise Metaanalysen wurden durchgeführt. Zur Ermittlung zeitlicher Trends bei der Pankreatitis-Inzidenz wurde eine Metaregression in Bezug auf das mediane Rekrutierungsjahr durchgeführt.

**Ergebnisse:** Insgesamt wurden 380 Studien eingeschlossen. Die Inzidenz ERCP-bedingter Todesfälle betrug 0,2% (95% Konfidenzintervall [CI]: 0,1-0,3%; I<sup>2</sup>: 44%;

n = 47.258) bei allen Teilnehmer\*innen der Studie. Die Gesamtinzidenz von Pankreatitis betrug 4,6% (95% CI: 4,0–5,1%; I<sup>2</sup>: 96%; n = 293.378) bei allen Teilnehmer\*innen der Studie und 6,5% (95% CI: 5,9–7,1%, I<sup>2</sup>: 89%; n = 88.809) bei erstmals erkrankten Patient\*innen. Die Pankreatitis-Inzidenz blieb zwischen 2000 und 2023 stabil (durchschnittliche jährliche prozentuale Veränderung = 0,06; 95% CI: -0,27–0,39). Die Gesamtinzidenz der folgenden AEs für alle Teilnehmer\*innen der Studie betrug: Blutungen (1,5%; 95% CI: 1,2–1,7%; I<sup>2</sup>: 93%; n = 229.655), Cholangitis (2,5%; 95% CI: 1,9–3,3%; I<sup>2</sup>: 96%; n = 121.619), Cholezystitis (0,8%; 95% CI: 0,5–1,2%; I<sup>2</sup>: 39%; n = 7799) und Perforation (0,5%; 95% CI: 0,4–0,6%; I<sup>2</sup>: 90%; n = 306.378).

**Schlussfolgerungen: Unerwünschte Ereignisse in Zusammenhang mit endoskopischer retrograder Cholangiopankreatikografie (ERCP) sind nach wie vor weit verbreitet. Trotz Verbesserungen bei Verfahren, bei der Prävention und der Erkennung blieb die Inzidenz der Post-ERCP-Pankreatitis weitgehend unverändert. Diese Ergebnisse sind für Patient\*innen, Endoskopierende und politische Entscheidungsträger\*innen wichtig, um aufzuklären und die Umsetzung vorhandener Strategien zur Risikominimierung zu fördern.**

N. Forbes, Division of Gastroenterology and Hepatology, University of Calgary, Calgary, AB, Kanada, E-Mail: nauzer.forbes@ucalgary.ca

DOI: 10.1053/j.gastro.2024.10.033 ■

## Pankreastumoren

Am J Gastroenterol. 2025;120(2):449-458

Older age as a worrisome feature in patients with intraductal papillary mucinous neoplasms: A long-term surveillance study

Tange S, Oyama H, Kawaguchi Y, Hakuta R, Hamada T, Ishigaki K, Kanai S, Noguchi K, Saito T, Sato T, Suzuki T, Tanaka M, Takahara N, Ushiku T, Hasegawa K, Nakai Y, Fujishiro M

### Höheres Alter als besorgniserregendes Merkmal bei Patient\*innen mit intraduktalen papillär-muzinösen Neoplasien: eine Langzeitüberwachungsstudie

**Einführung:** Das Altern wird mit der Entstehung verschiedener Krebsarten in Verbindung gebracht. Bisher wurde der Zusammenhang des Alters bei der Diagnosestellung von intraduktalen papillär-muzinösen Neoplasien (IPMN) mit dem Langzeitrisiko für die Entstehung von Pankreaskarzinomen in keiner Studie gezielt untersucht.

**Methoden:** Im Rahmen einer prospektiven Kohorte mit 4104 Patient\*innen, bei denen Pankreaszysten diagnostiziert worden waren, wurden 3142 Patient\*innen mit IPMN identifiziert und ein Zusammenhang zwischen dem Alter bei der Diagnosestellung von IPMN und der Inzidenz von Pankreaskarzinomen untersucht. Mithilfe des multivariaten proportionalen Hazards-Regressionsmodells für konkurrierende Risiken wurden die Subdistributions-Hazard-Ratios (SHRs) und 95% Konfidenz-

intervalle (CIs) für die Inzidenz von Pankreaskarzinomen unter Berücksichtigung des Alters bei der Diagnosestellung der IPMN geschätzt.

**Ergebnisse:** Im Lauf der Nachbeobachtungszeit von 22.187 Personenjahren wurden 130 Patient\*innen mit der Diagnose Pankreaskarzinom dokumentiert (64 mit IPMN-abgeleiteten Karzinomen und 66 mit einhergehenden duktalem Adenokarzinomen). Ein höheres Alter bei der Diagnosestellung einer IPMN war mit einem höheren Risiko bezüglich der Inzidenz von Pankreaskarzinomen assoziiert ( $p_{\text{Trend}} = 0,002$ ). Im Vergleich zu Patient\*innen unter 55 Jahren hatten Patient\*innen im Alter von 55–64, 65–74 bzw.  $\geq 75$  Jahren angepasste SHRs von 1,80 (95% CI: 0,75–4,32), 2,56 (95% CI: 1,10–5,98) bzw. 3,31 (95% CI: 1,40–7,83). Patient\*innen ab 70 Jahren hatten eine numerisch ähnliche angepasste SHR im Vergleich zu Patient\*innen unter 70 Jahren, die besorgniserregende Merkmale, wie in den internationalen konsensbasierten Leitlinien definiert, aufwiesen (1,73 [95% CI: 1,01–2,97] bzw. 1,66 [95% CI: 0,89–3,10]).

**Diskussion:** Im Rahmen der Überwachung hatten ältere Patient\*innen mit intraduktalen papillär-muzinösen Neoplasien ein höheres Risiko für die Entstehung von Pankreaskarzinomen. Ältere Patient\*innen, die für eine Operation infrage kommen, können gut für eine regelmäßige Überwachung geeignet sein, die auf eine Reduzierung der Todesfälle in Zusammenhang mit Pankreaskarzinomen ausgerichtet ist.

T. Hamada oder Y. Nakai, Department of Gastroenterology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo, Japan, E-Mail: hamada-ky@umin.ac.jp oder E-Mail: ynakai-ky@umin.ac.jp

DOI: 10.14309/ajg.0000000000002966 ■

N Engl J Med. 2025;392(7):653-665

Phase 3 trial of cabozantinib to treat advanced neuroendocrine tumors

Chan JA, Geyer S, Zemla T, Knopp MV, Behr S, Pulsipher S, Ou FS, Dueck AC, Acoba J, Shergill A, Wolin EM, Halfdanarson TR, Konda B, Trikalinos NA, Tawfik B, Raj N, Shaheen S, Vijayvergia N, Dasari A, Strosberg JR, Kohn EC, Kulke MH, O'Reilly EM, Meyerhardt JA

### Phase-III-Studie zur Untersuchung von Cabozantinib zur Behandlung von fortgeschrittenen neuroendokrinen Tumoren

**Hintergrund:** Für Patient\*innen mit fortgeschrittenen neuroendokrinen Tumoren stehen nur begrenzte Behandlungsoptionen zur Verfügung. Die Wirksamkeit von Cabozantinib bei der Behandlung von vorbehandelten, progredienten extrapancreatischen oder pankreatischen neuroendokrinen Tumoren ist noch unklar.

**Methoden:** Eingeschlossen wurden 2 unabhängige Kohorten von Patient\*innen – jene mit extrapancreatischen neuroendokrinen Tumoren und jene mit pankreatischen neuroendokrinen Tumoren –, die eine Peptidrezeptor-Radionuklid-Therapie oder eine zielgerichtete Therapie oder beides erhalten hatten. Die Patient\*innen wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert der Behandlung mit Cabozantinib 60 mg täglich oder Placebo zugewie-

sen. Der primäre Endpunkt war das progressionsfreie Überleben gemäß einer verblindeten, unabhängigen zentralen Bewertung. Wichtige sekundäre Endpunkte umfassten das objektive Ansprechen, das Gesamtüberleben und die Sicherheit.

**Ergebnisse:** In der Kohorte der 203 Patient\*innen mit extrapancreatischen neuroendokrinen Tumoren betrug das mediane progressionsfreie Überleben unter Cabozantinib 8,4 Monate im Vergleich zu 3,9 Monaten unter Placebo (stratifizierte Hazard-Ratio [HR] für Progression oder Tod = 0,38; 95% Konfidenzintervall [CI]: 0,25–0,59;  $p < 0,001$ ). In der Kohorte der 95 Patient\*innen mit pankreatischen neuroendokrinen Tumoren betrug das mediane progressionsfreie Überleben unter Cabozantinib 13,8 Monate im Vergleich zu 4,4 Monaten unter Placebo (stratifizierte HR = 0,23; 95% CI: 0,12–0,42;  $p < 0,001$ ). Die Inzidenz des bestätigten objektiven Ansprechens unter Cabozantinib betrug 5% bei Patient\*innen mit extrapancreatischen bzw. 19% bei Patient\*innen mit pankreatischen neuroendokrinen Tumoren im Vergleich zu 0% unter Placebo. Unerwünschte Ereignisse von Schweregrad 3 oder höher wurden bei 62–65% der mit Cabozantinib behandelten Patient\*innen verzeichnet – im Vergleich zu 23–27% der Patient\*innen, die Placebo erhielten. Häufige Therapie-assoziierte unerwünschte Ereignisse von Schweregrad 3 oder höher umfassten Hypertonie, Fatigue/Erschöpfung, Diarrhö und thromboembolische Ereignisse.

**Schlussfolgerungen:** Cabozantinib führte im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten Verbesserung des progressionsfreien Überlebens bei Patient\*innen mit vorbehandelten, progredienten fortgeschrittenen extrapancreatischen oder pankreatischen neuroendokrinen Tumoren. Die unerwünschten Ereignisse entsprachen dem bekannten Sicherheitsprofil von Cabozantinib.

J.A. Chan, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA, USA, E-Mail: jennifer\_chan@dfci.harvard.edu

DOI: 10.1056/nejmoa2403991 ■

Pancreas. 2025;54(2):e101-e106

Combined endoscopic ultrasonography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with malignant distal biliary obstruction is associated with reduced time to oncological therapy compared with ERCP and sampling alone

Gauci J, On W, Paranandi B, Huggett MT, Everett S

**Kombinierte Endosonografie und endoskopische retrograde Cholangiopankreatikografie bei Patient\*innen mit maligner distaler Gallengangsobstruktion ist im Vergleich zur alleinigen ERCP und Probenentnahme mit einer verringerten Zeit bis zur onkologischen Behandlung assoziiert**

**Zielsetzung:** Standardverfahren der Probenentnahme mittels endoskopischer retrograder Cholangiopankreatikografie (ERCP) zur Untersuchung auf maligne Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse und Galle liefern eine bescheidene diagnostische Ausbeute, die zu Verzögerungen bei der Behandlung führen könnte. Es wurde

bewertet, ob eine Kombination von mittels Endosonografie (endoscopic ultrasonography, EUS) gesteuerter Gewebegewinnung (EUS-tissue acquisition, EUS-TA) und ERCP die Zeit bis zur ersten ambulanten Untersuchung und Behandlung verbesserte.

**Material und Methodik:** In Betracht gezogen wurden alle Patient\*innen ohne vorherige pathologische Diagnose, bei denen von 2015 bis 2020 im Leeds Teaching Hospitals NHS Trust, Vereinigtes Königreich, eine Index-ERCP wegen maligner distaler Gallengangsobstruktion durchgeführt wurde.

**Ergebnisse:** Insgesamt wurden 292 Patient\*innen eingeschlossen, darunter 74,7% ( $n = 202$ ), die sich einer EUS-TA/ERCP unterzogen. Ein kombinierter Ansatz führte eher häufiger zu einer positiven Diagnose (96,5% [ $n = 195$ ] vs. 57,8% [ $n = 52$ ];  $p < 0,01$ ) und erforderte eher seltener weitere Probenentnahmen (2,0% [ $n = 4$ ] vs. 17,8% [ $n = 16$ ];  $p < 0,01$ ). Die mittlere Zeit bis zur ersten ambulanten Untersuchung (16,9 vs. 24,5 Tage;  $p = 0,01$ ) und onkologischen Behandlung (55,1 vs. 79,3 Tage;  $p = 0,03$ ) war signifikant kürzer. Ein Drittel ( $n = 86$ ) der Patient\*innen mit positiver Diagnose wurde nicht onkologisch behandelt/operiert.

**Schlussfolgerungen:** Ein kombinierter Ansatz war mit einer verbesserten diagnostischen Ausbeute und einer verringerten Zeit bis zur Untersuchung/Behandlung assoziiert. Dabei waren die Erfolgsraten und die Raten unerwünschter Ereignisse ähnlich. Um die Durchführung unnötiger endosonografischer Untersuchungen zu vermeiden, wird eine sorgfältige multidisziplinäre Besprechung empfohlen.

J. Gauci, Department of Gastroenterology, Mid Yorkshire Teaching Hospitals NHS Trust, Pinderfields Hospital, Wakefield, West Yorkshire, Großbritannien, E-Mail: james.gauci1@nhs.net

DOI: 10.1097/mpa.0000000000002401 ■



# LEBER UND GALLENWEGE

## Virushepatitis

J Hepatol. 2025;82(3):446-455

Predictors of hepatic flares after nucleos(t)ide analogue – Results of a global cohort study (RETRACT-B study)

Dongelmans EJ, Hirode G, Hansen BE, Chen CH, Su TH, Seto WK, Furquim d’Almeida A, van Hees S, Papatheodoridi M, Lens S, Wong GLH, Brakenhoff SM, Chien RN, Feld JJ, Chan HLY, Fornis X, Papatheodoridis GV, Vanwolleghem T, Yuen MF, Hsu YC, Kao JH, Cornberg M, Sonneveld MJ, Jeng WJ, Janssen HLA; RETRACT-B study group

### Prädiktoren für das Aufflammen von HBV nach Absetzen von Nukleos(t)idanaloga – Ergebnisse einer globalen Kohortenstudie (RETRACT-B-Studie)

**Hintergrund und Ziele:** Ein Aufflammen der Hepatitis-erkrankung nach Absetzen von Nukleos(t)idanaloga (NA) tritt häufig auf und kann schädlich sein. Für die Risikostratifizierung und eine qualifizierte Nachsorge sind Prädiktoren für das Aufflammen der Erkrankung erforderlich.

**Methode:** In diese multizentrische Kohortenstudie wurden virussupprimierte Patient\*innen mit chronischer Hepatitis B (CHB) eingeschlossen, die bei Absetzen der NA Hepatitis-B-e-Antigen-negativ waren. Als Definition für ein Aufflammen galten Alanin-Aminotransferase(ALT)-Werte von  $\geq 5 \times$ ,  $\geq 10 \times$  oder  $\geq 20 \times$  der oberen Normgrenze (upper limit of normal, ULN). Multivariable Cox-Regressionsanalysen wurden mit Zensur bei Wiederbehandlung, Hepatitis-B-Oberflächenantigen(HBsAg)-Verlust oder Loss to Follow-up durchgeführt. In einer Subanalyse wurde der HBV-DNA-Spiegel während der ersten 12 Wochen als zeitabhängige Kovariate untersucht.

**Ergebnisse:** Bei 350 der 1552 eingeschlossenen Patient\*innen fand ein HBV-Aufflammen statt (ALT  $\geq 5 \times$  ULN), in 70,6% der Fälle innerhalb des ersten Jahres. Die kumulierten Inzidenzen nach 1 Jahr für das Aufflammen der HBV mit ALT-Werten  $\geq 5 \times$ ,  $\geq 10 \times$ ,  $\geq 20 \times$  ULN betragen 18,6%, 10,2% bzw. 3,4%. Der Schweregrad des HBV-Aufflammens reduzierte sich im Laufe der Zeit, aber schwere Fälle traten auch noch nach 1 Jahr auf. Bei 13 Patient\*innen fand im Anschluss an das Aufflammen eine Dekompensation statt, 3 von ihnen starben. Das Aufflammen der Hepatitis schien nicht mit erhöhten HBsAg-Verlusten assoziiert zu sein (angepasste Hazard-Ratio [aHR] = 1,42,  $p = 0,28$ ). Multivariable Analysen zeigten, dass höheres Alter (aHR = 1,02,  $p = 0,001$ ), männliches Geschlecht (aHR = 1,57,  $p = 0,003$ ), HBsAg-Spiegel bei NA-Absetzen (100-1000 IE/ml; aHR = 1,99,  $p < 0,001$ ;  $> 1000$  IE/ml; aHR = 2,65,  $p < 0,001$ ) und eine Tenofoviridisoproxilfumarat-Behandlung versus Entecavir-

Behandlung (aHR = 2,99,  $p < 0,001$ ) prädiktive Faktoren für ein HBV-Aufflammen ( $\geq 5 \times$  ULN) waren. Frühe HBV-DNA-Spiegel  $> 5 \log_{10}$  IE/ml waren mit dem höchsten Risiko assoziiert (aHR = 2,36,  $p < 0,001$ ).

**Schlussfolgerung:** Nach dem Absetzen von Nukleos(t)idanaloga kommt es häufig, insbesondere innerhalb des ersten Jahres, zu einem HBV-Aufflammen, welches wiederum zu einer hepatischen Dekompensation und zum Tod führen kann. Höheres Alter, männliches Geschlecht, höhere HBsAg-Spiegel am Behandlungsende und eine Tenofovir-Therapie waren mit einem höheren Risiko für ein Aufflammen assoziiert. Eine engmaschige Überwachung und eine erneute Behandlung sollten in Betracht gezogen werden, wenn die HBV-DNA-Spiegel innerhalb der ersten 12 Wochen  $5 \log_{10}$  IE/ml überschreiten.

H.L.A. Janssen, Department of Gastroenterology and Hepatology, Erasmus MC, Rotterdam, Niederlande, E-Mail: h.janssen@erasmusmc.nl

DOI: 10.1016/j.jhep.2024.08.015 ■

N Engl J Med. 2024;391(22):2098-2109

Xalnesiran with or without an immunomodulator in chronic hepatitis B

Hou J, Zhang W, Xie Q, Hua R, Tang H, Morano Amado LE, Yang SS, Peng CY, Su WW, Chuang WL, Kim DJ, Avihingsanon A, Kao JH, Leerapun A, Yuen MF, Asselah T, Liang X, Bo Q, Canducci F, Catanese MT, Chen E, Cheng C, Chughlay F, Das S, Glavini K, Guerreiro N, Huang Y, Kakrana P, Kazma R, Patil A, Pavlovic V, Surujbally B, Triyatni M, Upmanyu R, Wat C, Gane E; Piranga Study Group

### Xalnesiran mit oder ohne Immunomodulator bei chronischer Hepatitis B

**Hintergrund:** Xalnesiran, ein small interfering RNA-Molekül, das eine konservierte Region des Genoms des Hepatitis-B-Virus (HBV) zum Ziel hat und mehrere HBV-Transkripte stilllegt, kann bei Patient\*innen mit chronischer HBV-Infektion mit oder ohne Immunomodulator wirksam sein.

**Methoden:** In einer multizentrischen, randomisierten, kontrollierten, adaptiven, offenen Phase-II-Plattformstudie wurde eine 48-wöchige Behandlung mit Xalnesiran bei Teilnehmer\*innen mit chronischer HBV-Infektion, die unter Behandlung mit einem Nukleos(t)idanalogen (NA) eine Virussuppression aufwiesen, in folgenden Gruppen untersucht: Xalnesiran 100 mg (Gruppe 1), Xalnesiran 200 mg (Gruppe 2), Xalnesiran 200 mg plus Ruzotolimod 150 mg (Gruppe 3), Xalnesiran 200 mg plus pegyliertes Interferon- $\alpha$ -2a 180  $\mu$ g (Gruppe 4) oder ein NA allein (Gruppe 5). Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war der Verlust des Hepatitis-B-Oberflächenantigens (HBsAg; HBsAg-Spiegel  $< 0,05$  IE/ml) 24 Wochen nach Behandlungsende. Außerdem wurde die Sicherheit untersucht.

**Ergebnisse:** Von 159 Teilnehmer\*innen (30, 30, 34, 30 bzw. 35 in den Gruppen 1-5) erreichten 7% (95% Konfidenzintervall [CI]: 1-22) in Gruppe 1, 3% (95% CI: 0-17) in Gruppe 2, 12% (95% CI: 3-28) in Gruppe 3, 23% (95% CI: 10-42) in Gruppe 4 und keine(r) (95% CI: 0-10) in Gruppe 5 den primären Endpunkt. In den Gruppen 1-5

trat 24 Wochen nach Behandlungsende bei 3%, keiner/  
keinem, 3%, 20% bzw. keiner/keinem der Teilnehmer\*in-  
nen eine HBsAg-Serokonversion auf. Ein HBsAg-Verlust  
mit oder ohne Serokonversion trat nur bei Teilnehmer\*in-  
nen auf, die beim Screening einen HBsAg-Spiegel unter  
1000 IE/ml gehabt hatten. In den Gruppen 1-5 traten  
bei 17%, 10%, 18%, 50% bzw. 6% der Teilnehmer\*innen  
unerwünschte Ereignisse des Schweregrads 3 oder  
4 auf, darunter am häufigsten ein erhöhter Alanin-  
Aminotransferase-Wert.

**Schlussfolgerungen:** Bei Teilnehmer\*innen mit chroni-  
scher Hepatitis-B-Virusinfektion, die unter Behandlung  
mit einem Nukleos(t)idanalogon eine Virussuppression  
aufwiesen, führte Xalnesiran plus Immunmodulator  
24 Wochen nach Behandlungsende bei einem beträcht-  
lichen Prozentsatz zu einem HBsAg-Verlust. Unerwünschte  
Ereignisse des Schweregrads 3 oder 4 waren nicht  
selten.

J. Hou, Department of Infectious Diseases and Hepatol-  
ogy Unit, Nanfang Hospital, Southern Medical University,  
Guangzhou, China, E-Mail: jlhousmu@163.com

oder

K. Glavini, F. Hoffmann-La Roche, Basel, Schweiz,  
E-Mail: hbv.program@roche.com

DOI: 10.1056/nejmoa2405485 ■

**Gut. 2025;74(3):440-450**

Long-term hepatitis B surface antigen response  
after finite treatment of ARC-520 or JNJ-3989

Mak LY, Wooddell CI, Lenz O, Schluep T, Hamilton J,  
Davis HL, Mao X, Seto WK, Biermer M, Yuen MF

### Langfristige Response des Hepatitis-B- Oberflächenantigens nach zeitlich begrenzter Therapie mit ARC-520 oder JNJ-3989

**Hintergrund und Ziele:** Die RNA-Interferenz wurde  
bei Patient\*innen mit chronischer Hepatitis B (CHB)  
eingehend untersucht. Ziel dieser Studie war es, die  
langfristige Wirksamkeit von small interfering RNA  
(siRNA) zur Unterdrückung des Hepatitis-B-Ober-  
flächenantigens (HBsAg) zu untersuchen.

**Methoden:** Dazu wurden prospektiv Teilnehmer\*innen  
mit CHB nachbeobachtet, die in einem der Studienzen-  
tren siRNA, entweder ARC-520 oder JNJ-73763989  
(JNJ-3989), in Kombination mit Nukleosidanaloga (NA)  
erhalten hatten. Von den eingeschlossenen Teilneh-  
mer\*innen hatten in früheren klinischen Studien 15  
insgesamt 4 monatliche ARC-520-Injektionen, 38 ins-  
gesamt 3 JNJ-3989-Injektionen im Abstand von 1, 2  
oder 4 Wochen und 5 Placebo erhalten. Serielle Blutproben  
wurden gemäß den ursprünglichen Prüfplänen und  
nach Abschluss der Studie über eine mediane Dauer  
von 52,5 Monaten alle 24 Wochen bis zur letzten Nach-  
beobachtung (last follow-up, LFU) entnommen.

**Ergebnisse:** Unter den 53 mit NA+siRNA behandelten  
Teilnehmer\*innen (mittleres Alter 46,8 Jahre, Aus-  
gangswert HBsAg 3,08 log, 83% zuvor unter NA, 34%  
Hepatitis-B-e-Antigen-positiv) betrug der Anteil der Pati-  
ent\*innen, die eine HBsAg-Seroclearance oder < 100 IE/ml  
bei der LFU erreichten, 1,9% bzw. 32,1%, verglichen mit  
0% bzw. 0% unter Placebo. Unter den mit siRNA Be-

handelten konnten 48,5% bzw. 5,0% der Patient\*innen  
mit HBsAg < 100 IE/ml bzw. > 100 IE/ml am Nadir oder  
≤ 24 Wochen nach der letzten Dosis HBsAg < 100 IE/ml  
bei der LFU aufrechterhalten oder erreichen. Im Ver-  
gleich zu den mit Placebo Behandelten zeigte sich unter  
siRNA ein schnellerer jährlicher Gesamtrückgang des  
HBsAg (0,08 vs. 0,21 log IE/ml/Jahr), der hauptsächlich  
auf Veränderungen im ersten Jahr zurückzuführen war.  
Beim Alter zeigte sich bei der LFU eine negative Korre-  
lation mit der HBsAg-Reduktion ( $r = -0,427$ ,  $p = 0,001$ ).

**Schlussfolgerung:** Eine kurzzeitige Behandlung mit  
small interfering RNA unterdrückte bei einigen Teil-  
nehmer\*innen die HBsAg-Expression mit einer anhalten-  
den Wirkung von bis zu 6 Jahren.

M.-F. Yuen, Department of Medicine, The University of  
Hong Kong, Hong Kong, E-Mail: mfyuen@hkucc.hku.hk

DOI: 10.1136/gutjnl-2024-333026 ■

**Hepatology. 2025;81(1):254-268**

Neutralizing antibodies to interferon- $\alpha$  arising during  
peginterferon therapy of chronic hepatitis B in children  
and adults: Results from the HBRN trials

Zahoor MA, Feld JB, Lin HHS, Mosa AI, Salimzadeh L,  
Perrillo RP, Chung RT, Schwarz KB, Janssen HLA,  
Gehring AJ, Feld JJ

### Neutralisierende Antikörper gegen Interferon- $\alpha$ , die während der Therapie mit Peginterferon bei Kindern und Erwachsenen mit chronischer Hepatitis B entstehen: Ergebnisse der HBRN-Studien

**Hintergrund und Ziele:** Pegyliertes Interferon- $\alpha$   
(PegIFN $\alpha$ ) ist während der immuntoleranten oder immu-  
naktiven Phasen der chronischen Hepatitis B nur von  
begrenztem Nutzen, wird aber als Teil neuer Heil-  
verfahren erforscht. Niedrige/nicht vorhandene IFN $\alpha$ -  
Spiegel, die bei einigen behandelten Patient\*innen  
festgestellt wurden, stehen in Zusammenhang mit be-  
grenztem/fehlendem virologischem Ansprechen. Diese  
Studie wurde durchgeführt, um festzustellen, ob im  
Serum der Teilnehmer\*innen die IFN $\alpha$ -Aktivität gehemmt  
wird und/oder therapiebedingte Anti-IFN $\alpha$ -Antikörper  
enthalten sind.

**Ansatz und Ergebnisse:** Serumproben von 61 immu-  
ntoleranten Studienteilnehmer\*innen unter PegIFN $\alpha$ /  
Entecavir-Therapie und von 88 immunaktiven Teilneh-  
mer\*innen unter PegIFN $\alpha$ /Tenofovir-Therapie wurden  
vor, während und nach der Behandlung mittels indirek-  
tem ELISA auf Anti-IFN $\alpha$ -Antikörper untersucht. Die  
Neutralisierungskapazität der Antikörper wurde durch  
Vorinkubation von Seren  $\pm$  rekombinantem humanem  
IFN $\alpha$ , das Huh7-Zellen zugesetzt wurde, mit der Mes-  
sung der Induktion IFN-stimulierter Gene (ISG) durch  
qPCR gemessen. Dazu wurden die Korrelationen zwi-  
schen der seruminduzierten ISG-Hemmung, dem Vor-  
liegen und dem Titer von Anti-IFN $\alpha$ -Antikörpern und  
dem virologischen Ansprechen ausgewertet. Die Vor-  
inkubation des Serums von 26 immuntoleranten (43%)  
und 13 immunaktiven (15%) Teilnehmer\*innen während  
der Behandlung mit rekombinantem humanem IFN $\alpha$   
schwächte die ISG-Induktion in Huh7-Zellen deutlich

ab. Der Grad der ISG-Hemmung korrelierte mit dem IFN $\alpha$ -Antikörper-Titer ( $p < 0,0001$ ;  $r = 0,87$ ). Die Entwicklung von Anti-IFN $\alpha$ -neutralisierenden Antikörpern (nAbs) während der Behandlung war mit einem geringeren quantitativen HBsAg- und qHBeAg-Rückgang verbunden ( $p < 0,05$ ) und hemmte die Bioaktivität von IFN $\alpha$  bis 240 Wochen nach Absetzen von PegIFN $\alpha$ . Kinder entwickelten häufiger Anti-IFN $\alpha$ -nAbs als Erwachsene ( $p = 0,004$ ), wobei sich die nAbs bei Kindern weniger stark auf das virologische Ansprechen auswirkten.

**Schlussfolgerungen: Die Entwicklung von Anti-Interferon- $\alpha$ -neutralisierenden Antikörpern (IFN $\alpha$ -nAbs) während einer Behandlung mit pegyliertem IFN $\alpha$  vermindert das Ansprechen auf eine antivirale Therapie. Wenn verstanden wird, wie und warum sich Anti-IFN $\alpha$ -Antikörper entwickeln, kann die IFN-basierte Therapie optimiert werden, was angesichts des erneuten Einsatzes von IFN für Strategien zur Behandlung der Hepatitis B entscheidend ist.**

J.J. Feld, Department of Medicine, Division of Gastroenterology & Hepatology, Toronto Center for Liver Disease (TCLD), Toronto General Hospital, Toronto, ON, Kanada, E-Mail: jordan.feld@uhn.ca

DOI: 10.1097/hep.0000000000000878 ■

kohorte betrug die kumulierte Inzidenz des HBsAg-Verlusts nach 12 und 24 Monaten 13,0% bzw. 38,4% bei einem HBsAg-Ausgangswert von  $< 100$  IE/ml und war damit signifikant höher als in der Kontrollgruppe ( $p = 0,0267$ ). Niemand in Kohorte 3 erreichte innerhalb von 24 Monaten einen HBsAg-Verlust. Von den 17 Fällen mit einem HBsAg-Verlust oder HBsAg-Rückgang von  $> 1$  log wurden 16 (94,1%) mit einem Nukleos(t)idanalogen behandelt. Die mediane Zeit bis zum HBsAg-Verlust oder HBsAg-Rückgang betrug 16,5 (Bereich: 9,6–27,5) Monate.

**Schlussfolgerungen: Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICI) können die HBsAg-Seroclearance bei Patient\*innen mit Krebs und einem HBsAg-Ausgangswert von  $< 100$  IE/ml beschleunigen. Diese Erkenntnis liefert wichtige Informationen für das Design künftiger Studien, in denen die Fähigkeit von ICI zum Herbeiführen einer funktionellen Ausheilung bei Patient\*innen mit chronischer Hepatitis B untersucht wird.**

Y.-H. Huang, Healthcare and Services Center, Taipei Veterans General Hospital, Taipei, Taiwan, E-Mail: yhhuang@vghtpe.gov.tw oder E-Mail: yh.yhhuang123@gmail.com

DOI: 10.1016/j.jhep.2024.07.018 ■

## J Hepatol. 2025;82(1):51-61

Functional cure of hepatitis B in patients with cancer undergoing immune checkpoint inhibitor therapy

Mon HC, Lee PC, Hung YP, Hung YW, Wu CJ, Lee CJ, Chi CT, Lee IC, Hou MC, Huang YH

### Funktionelle Ausheilung von Hepatitis B bei Krebspatient\*innen, die mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren behandelt werden

**Hintergrund und Ziele:** Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICI) können die erschöpfte T-Zell-Immunität nicht nur zur Behandlung von Krebs, sondern möglicherweise auch zur Ausheilung der chronischen Hepatitis B (CHB) wiederherstellen. In dieser Studie sollten daher die bisher unklaren Auswirkungen von ICI auf die Seroclearance des Hepatitis-B-Oberflächenantigens (HBsAg) bei Krebspatient\*innen untersucht werden.

**Methoden:** Es wurden konsekutiv eingeschlossene Patient\*innen retrospektiv rekrutiert, und zwar Krebspatient\*innen aus den Jahren 2016–2020 (Kohorte 1,  $n = 118$ ) und Patient\*innen mit hepatozellulärem Karzinom aus den Jahren 2020–2022 (Kohorte 2,  $n = 44$ , zur Validierung), die jeweils ICI erhielten und positiv auf HBsAg getestet wurden. Eine zusätzliche Kohorte mit Hepatitis-B-Virus und hepatozellulärem Karzinom (HBV-HCC; Kohorte 3,  $n = 85$ ), die keine ICI erhielt, diente als Kontrollgruppe. Es wurden Faktoren analysiert, die mit einem HBsAg-Verlust oder einem HBsAg-Rückgang von  $> 1$  log verbunden waren.

**Ergebnisse:** Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 17,5 Monaten erreichten 8 (6,8%) Patient\*innen in Kohorte 1 und 4 (9,1%) in Kohorte 2 eine HBsAg-Seroclearance, und bei weiteren 4 in Kohorte 1 und 1 in Kohorte 2 kam es zu einem HBsAg-Rückgang von  $> 1$  log. In einer multivariaten Analyse war ein HBsAg-Wert von  $< 100$  IE/ml mit einer HBsAg-Seroclearance verbunden (Hazard-Ratio = 6,274,  $p = 0,028$ ). In der Validierungs-

## EXPERTENMEINUNG



Dr. Dr. Natascha Röhlen

### Checkpoint-Inhibitoren als neue Therapieoption bei chronischer Hepatitis-B-Virusinfektion?

Trotz der insgesamt rückläufigen Rate an Hepatitis-B-Virus(HBV)-Infektionen liegt die Prävalenz der Hepatitis-B-Surface-Antigen(HBsAg)-Trägerschaft weltweit immer noch bei 3–4%. Die aktuell verfügbaren antiviralen Therapien für die chronische Hepatitis-B-Virusinfektion (CHB) führen nur sehr selten zur Elimination von HBsAg und damit zu einer funktionellen Ausheilung. Eine zentrale Ursache der Chronifizierung der Virusinfektion ist die chronische Erschöpfung von HBV-spezifischen CD8-T-Zellen, die durch eine Überexpression typischer Erschöpfungsmarker, wie Programmed Cell Death Protein 1 (PD1), charakterisiert ist. Präklinische Studien deuten darauf hin, dass Checkpoint-Inhibitoren wie Anti-PD1 und Anti-PDL1-Antikörper die antivirale T-Zellfunktion wiederherstellen könnten. Mon et al. untersuchten in ihrer im Journal of Hepatology publizierten retrospektiven Kohortenstudie den Verlauf der HBsAg-Spiegel bei Patient\*innen mit CHB und einer Tumorerkrankung unter Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren. Insgesamt bestand die Studienpopulation aus 3 Kohorten: Kohorte 1 mit  $n = 201$  CHB-Patient\*innen mit einer beliebigen Tumorerkrankung unter Immuntherapie, Kohorte 2 mit  $n = 95$  CHB-Patient\*innen mit hepatozellulärem Karzinom (HCC) unter Immuntherapie und der Kontrollkohorte 3 mit  $n = 375$  CHB-Patient\*innen mit einem HCC unter Behandlung mit Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI). Bei den eingesetzten Immuntherapeutika handelte es sich um Durvalumab, Atezolizumab, Nivolumab und Pembro-

lizumab. Die Mehrheit der Patient\*innen aller Kohorten war zum Zeitpunkt des Therapiebeginns antiviral mit Nukleosid- oder Nukleotidanaloga (NUC) behandelt. Im medianen Nachbeobachtungszeitraum von 17,5 Monaten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Gesamtinzidenz der funktionellen Ausheilung zwischen den Kohorten (Kohorte 1: 6,8%, Kohorte 2: 9,1%, Kohorte 3: 4,7%). Innerhalb der ersten 24 Monate kam es jedoch bei 4,3% der Kohorte 1 und 16,9% der Kohorte 2 im Vergleich zu 0% der Kontrollkohorte zu einem HBsAg-Verlust. Der mediane Zeitraum bis zum Erreichen eines HBsAg-Verlustes war mit 21,1 Monaten in Kohorte 1 und 11,4 Monaten in Kohorte 2 signifikant kürzer im Vergleich zur Kontrollkohorte 3 mit 55,1 Monaten. Ein HBsAg-Spiegel von unter 100 IE/ml zum Zeitpunkt des Therapiebeginns war hierbei der einzig unabhängige prädiktive Faktor für das Erreichen eines HBsAg-Verlustes (Hazard-Ratio = 6,274;  $p = 0,028$ ). Zusammengefasst weisen diese Daten darauf hin, dass Checkpoint-Inhibitoren die funktionelle Ausheilung der CHB beschleunigen könnten. Sowohl im Hinblick auf den prognostisch deutlich günstigeren klinischen Verlauf als auch auf potenzielle Risiken und Nebenwirkungen einer Langzeittherapie mit NUCs sind diese Daten klinisch hoch relevant. So begründen diese vorteilhaften Begleiteffekte der in der Behandlung des HCCs zunehmend an Stellenwert gewinnenden Immuntherapie regelmäßige Serokonversionskontrollen bei CHB-Patient\*innen insbesondere bei niedrigem Ausgangs-HBsAg. Da Immuntherapeutika zunehmend auch in kurativen Settings in klinischen Studien getestet werden, könnte eine unterschiedliche Effizienz bei der HBsAg-Elimination auch Therapieentscheidungen zwischen verschiedenen Checkpoint-Inhibitor-Kombinationen bei Patient\*innen mit CHB und HCC beeinflussen. Es zeigten sich jedoch keine Unterschiede in der objektiven Ansprechrate der Tumorerkrankung bei Patient\*innen mit oder ohne HBsAg-Verlust, was darauf hindeutet, dass möglicherweise unterschiedliche T-Zell-Gruppen für die antivirale und die antitumorale Reaktion verantwortlich sind.

Da bei allen Patient\*innen dieser Studie eine Tumorerkrankung und damit häufig eine entsprechende Immunsuppression vorlag, lassen sich die Daten von Mon et al. nicht direkt auf den Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren in der primären Indikation einer CHB übertragen. Ein unterschiedliches Ausmaß der Immunkompromittierung könnte auch die vermeintliche höhere Rate an HBsAg-Eliminationen in der Kohorte an HCC-Patient\*innen (Kohorte 2) im Vergleich zur Gruppe mit anderen soliden Tumoren (Kohorte 1) erklären. Es existieren jedoch bereits klinische Studien zur Wirksamkeit von Checkpoint-Inhibitoren in der primären Indikation der CHB. Interimsdaten einer Phase-IIb-Studie zeigten einen HBsAg-Verlust bei 21,1% der Patient\*innen unter einer 24-wöchigen Therapie mit NUCs und dem PD-L1-Antikörper Envafolelimab im Vergleich zu 0% unter NUCs und einem Placebo. Im Hinblick auf potenzielle Nebenwirkungen der Immuntherapie bleibt dennoch fraglich, ob sich entsprechende Therapiekonzepte in Zukunft durchsetzen können. Da zudem einige Fallberichte über Reaktivierungen einer HBV-Infektion unter Immuntherapie existieren, werden Checkpoint-Inhibitoren in der Therapie der Hepatitis B auch voraussichtlich nur als Kombinationstherapien zum Einsatz kommen können. Da die meisten Patient\*innen der Studie von Mon et al. mit einem NUC vorbehandelt waren, bleibt die Sicherheit einer Immuntherapie ohne begleitende NUC-Therapie im Hinblick auf HBV-Reaktivierungen auch mit den vorliegenden Daten weiter unklar. ■

## Steatotische Lebererkrankungen inkl. MASLD

Gut. 2025;74(2):284-294

Risk of hepatic events associated with use of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus glucagon-like peptide-1 receptor agonists, and thiazolidinediones among patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease

Bea S, Ko HY, Bae JH, Cho YM, Chang Y, Ryu S, Byrne CD, Shin JY

### Risiko hepatischer Ereignisse im Zusammenhang mit der Verwendung von Natrium-Glukose-Cotransporter-2-Inhibitoren im Vergleich zu Glucagon-like Peptid-1-Rezeptoragonisten und Thiazolidindionen bei Patient\*innen mit metabolische Dysfunktion-assoziiertes steatotischer Lebererkrankung

**Zielsetzung:** Untersuchung der hepatischen Wirksamkeit von Natrium-Glukose-Cotransporter-2-Inhibitoren (sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors, SGLT-2i) durch einen direkten Vergleich mit Glucagon-like Peptid-1-Rezeptoragonisten (GLP-1RA) oder Thiazolidindionen (TZD) bei Patient\*innen mit metabolische Dysfunktion-assoziiertes steatotischer Lebererkrankung (MASLD).

**Studiendesign:** Diese populationsbasierte Kohortenstudie wurde anhand einer landesweiten Datenbank für Gesundheitsleistungen (2014–2022) in Korea durchgeführt. Dazu wurden MASLD-Patient\*innen (Alter  $\geq 40$  Jahre) eingeschlossen, die eine Medikation mit SGLT-2i oder Vergleichspräparaten (GLP-1RA oder TZD) begannen. Der primäre Endpunkt war ein kombinierter Endpunkt aus hepatischen Dekompensationsereignissen einschließlich Aszites, aus Ösophagusvarizen mit Blutungen, aus Leberversagen und aus einer Lebertransplantation. Als sekundäre Endpunkte wurden außerdem leberbedingter Tod und Gesamtmortalität untersucht. Mithilfe von proportionalen Hazard-Modellen (Cox-Regression) wurden die Hazard-Ratios (HRs) mit 95%-Konfidenzintervallen (CIs) ermittelt.

**Ergebnisse:** Nach einem 1:1-Propensity-Score-Matching wurden 22.550 Patient\*innen eingeschlossen, die eine Therapie mit SGLT-2i und GLP-1RA begannen (medianes Alter: 57 Jahre, 60% männlich), und 191.628 Patient\*innen, die eine Therapie mit SGLT-2i und TZD begannen (medianes Alter: 57 Jahre, 72% männlich). Im Vergleich zu GLP-1RA zeigten SGLT-2i ein ähnliches Risiko für hepatische Dekompensationsereignisse (HR = 0,93, 95% CI: 0,76–1,14). Im Vergleich zu TZD zeigten SGLT-2i ein geringeres Risiko für hepatische Dekompensationsereignisse (HR = 0,77, 95% CI: 0,72–0,82). Im Vergleich zu TZD zeigten die Ergebnisse sekundärer Analysen ein signifikant geringeres Risiko für hepatische Dekompensationsereignisse unter SGLT-2i, wenn nach Geschlecht stratifiziert wurde (männlich: HR = 0,87, 95% CI: 0,80–0,94; weiblich: HR = 0,62, 95% CI: 0,55–0,69).

**Schlussfolgerungen:** In dieser landesweiten Kohortenstudie war der Natrium-Glukose-Cotransporter-2-Inhibitor mit einem geringeren Risiko für hepatische

**Dekompensationsereignisse bei Patient\*innen mit metabolische Dysfunktion-assoziiertes steatotischer Lebererkrankung verbunden als Thiazolidindion, während er eine ähnliche Wirksamkeit wie ein Glucagon-like Peptid-1-Rezeptoragonist zeigte.**

J.-Y. Shin, School of Pharmacy, Sungkyunkwan University, Suwon, Südkorea, E-Mail: shin.jy@skku.edu

DOI: 10.1136/gutjnl-2024-332687 ■

**Gut. 2024;74(1):103-115**

Faecal proteomics links neutrophil degranulation with mortality in patients with alcohol-associated hepatitis

Kreimeyer H, Gonzalez CG, Fondevila MF, Hsu CL, Hartmann P, Zhang X, Stärkel P, Bosques-Padilla F, Verna EC, Abraldes JG, Brown RS, Jr., Vargas V, Altamirano J, Caballería J, Shawcross DL, Louvet A, Lucey MR, Mathurin P, Garcia-Tsao G, Bataller R, Gonzalez DJ, Schnabl B; AlcHepNet Investigators

### **Die Erforschung des Stuhlproteoms bringt die Degranulation von Neutrophilen in Zusammenhang mit Mortalität bei Patient\*innen mit alkoholassoziierter Hepatitis**

**Zielsetzung:** Die Mortalität bei Patient\*innen mit alkoholassoziierter Hepatitis (AAH) ist hoch. Alkohol verstärkt die Leberschädigung, indem er eine Darmdysbiose, eine bakterielle Translokation und eine Entzündung hervorruft, die durch eine erhöhte Anzahl zirkulierender und hepatischer Neutrophile gekennzeichnet ist.

**Studiendesign:** In dieser Studie wurde eine Tandem-Mass-Tag(TMT)-Proteomik durchgeführt, um die Proteine im Stuhl von Kontrollen (n = 19) sowie von Patient\*innen mit einer Alkoholkonsumstörung (alcohol-use disorder, AUD; n = 20) und mit AAH (n = 80) aus einer multizentrischen Kohorte zu analysieren (InTeam). Zur Identifikation überrepräsentierter Proteingruppen wurde eine Überrepräsentationsanalyse mithilfe der Reactome-Pathway-Datenbank und der Gene-Ontology-Wissensdatenbank durchgeführt, um festzustellen, welche Proteine die größten Auswirkungen haben. Ein fäkaler Biomarker und seine prognostische Wirkung wurden mittels ELISA in Stuhlproben von Patient\*innen mit AAH (n = 70) validiert, die in einer zweiten, unabhängigen multizentrischen Kohorte rekrutiert wurden (AlcHepNet).

**Ergebnis:** Es gab insgesamt signifikante Unterschiede zwischen den Profilen der Stuhlproteome der Kontrollen, der Patient\*innen mit AUD und der Patient\*innen mit AAH (Hauptkomponentenanalyse p = 0,001; die Unähnlichkeit wurde mittels Bray-Curtis-Koeffizient berechnet). Proteine, die in allen 3 Gruppen bemerkenswerte Unterschiede aufwiesen und in Abhängigkeit vom Schweregrad der alkoholassozierten Lebererkrankung progressiv zunahmten, waren vor allem diejenigen in den neutrophilen Granula. Überrepräsentations- und Reactome-Analysen bestätigten, dass differenziell regulierte Proteine Teil der Granula in Neutrophilen und des Degranulationsmechanismus der Neutrophilen sind. Die Myeloperoxidase (MPO), das Markerprotein der neutrophilen Granula, korreliert mit dem Schweregrad der Erkrankung und ist prädiktiv für die 60-Tage-Mortalität. Unter Verwendung einer unabhängigen Validierungskohorte konnte bestätigt werden, dass fäkale

MPO-Konzentrationen prädiktiv für das Kurzzeitüberleben innerhalb von 60 Tagen sind.

**Schlussfolgerungen:** Bei Patient\*innen mit alkoholassoziierter Hepatitis wurde eine erhöhte Anzahl von Fäkalproteinen gefunden, die mit der Degranulation von Neutrophilen in Verbindung stehen. Dies ist prädiktiv für das Kurzzeitüberleben und könnte als prognostischer, nicht-invasiver Marker dienen.

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

DOI: 10.1136/gutjnl-2024-332730 ■

## **AIH/PBC/PSC**

**JHEP Rep. 2025;7(2):101198**

Deep learning helps discriminate between autoimmune hepatitis and primary biliary cholangitis

Gerussi A, Saldanha OL, Cazzaniga G, Verda D, Carrero ZI, Engel B, Taubert R, Bolis F, Cristoferi L, Malinverno F, Colapietro F, Akpınar R, Di Tommaso L, Terracciano L, Lleo A, Viganò M, Rigamonti C, Cabibi D, Calvaruso V, Gibilisco F, Caldonazzi N, Valentino A, Ceola S, Canini V, Nofit E, Muselli M, Calderaro J, Tiniakos D, L'Imperio V, Pagni F, Zucchini N, Invernizzi P, Carbone M, Kather JN

### **Deep Learning hilft bei der Unterscheidung zwischen Autoimmunhepatitis und primär biliärer Cholangitis**

**Hintergrund und Ziele:** Biliäre Anomalien bei Autoimmunhepatitis (AIH) und Interface-Hepatitis bei primär biliärer Cholangitis (PBC) treten häufig auf, und Fehlinterpretationen können zu Behandlungsfehlern mit negativen Folgen für Patient\*innen führen. In dieser Studie wird der Einsatz einer Pipeline auf Basis von Deep Learning (DL) bei der Diagnose von AIH und PBC zur Unterstützung der Differenzialdiagnose untersucht.

**Methoden:** Es wurde eine multizentrische Studie in 6 europäischen Referenzzentren durchgeführt und eine Bibliothek mit digitalisierten Leberbiopsie-Objektträgern aus den Jahren 1997–2023 aufgebaut. Für die Analyse standen ein Trainingsatz von 354 Fällen (266 AIH und 102 PBC) sowie ein externer Validierungssatz von 92 Fällen (62 AIH und 30 PBC) zur Verfügung. Ein neuartiges DL-Modell, der Autoimmune Liver Neural Estimator (ALNE), wurde mit Ganzbildaufnahmen (whole-slide images, WSI) mit H&E-Färbung und ohne menschliche Anmerkungen trainiert. Das ALNE-Modell wurde gegenüber klinisch-pathologischen Diagnosen beurteilt und auf Interobserver-Variabilität unter allgemeinen Patholog\*innen getestet.

**Ergebnisse:** Das ALNE-Modell zeigte eine hohe Genauigkeit bei der Unterscheidung von AIH und PBC und erreichte bei der externen Validierung eine Fläche unter der Receiver-Operating-Characteristics-Kurve von 0,81. Attention-Heatmaps zeigten bei ALNE eine Tendenz, sich eher auf Bereiche mit erhöhter Entzündung zu konzentrieren und solche Muster vorwiegend mit AIH in Verbindung zu bringen. Ein multivariates erklärbares

Machine-Learning-Modell ergab, dass bei PBC-Fällen, die fälschlicherweise als AIH eingestuft wurden, die Werte für alkalische Phosphatase häufiger zwischen 1 x der oberen Normgrenze (upper limit of normal, ULN) und 2 x ULN lagen, verbunden mit Aspartat-Aminotransferase-Werten über 1 x ULN. Bei der Auswertung einer Zufallsstichprobe der gleichen Fälle wurde eine Nicht-Übereinstimmung zwischen den allgemeinen Patholog\*innen festgestellt (Fleiss-Kappa-Wert 0,09).

**Schlussfolgerungen: Das Modell „Autoimmune Liver Neural Estimator (ALNE)“ ist das erste System, das eine quantitative und korrekte Differenzialdiagnose zwischen Fällen einer Autoimmunhepatitis und einer primär biliären Cholangitis stellt.**

P. Invernizzi, Department of Medicine and Surgery, Division of Gastroenterology and Center for Autoimmune Liver Diseases, University of Milano-Bicocca, Monza, Italien, E-Mail: [pietro.invernizzi@unimib.it](mailto:pietro.invernizzi@unimib.it)

oder

J.N. Kather, Else Kröner Fresenius Zentrum für Digitale Gesundheit, Technische Universität Dresden, Dresden, E-Mail: [jakob-nikolas.kather@alumni.dkfz.de](mailto:jakob-nikolas.kather@alumni.dkfz.de)

DOI: 10.1016/j.jhepr.2024.101198 ■

## Hereditäre und seltene Lebererkrankungen

Gastroenterology. 2025;168(2):367-381

Longitudinal evaluation of individuals with severe alpha-1 antitrypsin deficiency (Pi\*ZZ genotype)

Fromme M, Payancé A, Mandorfer M, Thorhauge KH, Pons M, Miravittles M, Stolk J, van Hoek B, Stirnimann G, Frankova S, Sperl J, Kremer AE, Burbaum B, Schrader C, Kadioglu A, Walkenhaus M, Schneider CV, Klebingat F, Balcar L, Kappe NN, Schaefer B, Chorostowska-Wynimko J, Aigner E, Gensluckner S, Striedl P, Roger P, Ryan J, Roche S, Vögelin M, Ala A, Bantel H, Verbeek J, Mariño Z, Praktijnjo M, Gevers TJG, Reuken PA, Berg T, George J, Demir M, Bruns T, Trautwein C, Zoller H, Trauner M, Genesca J, Griffiths WJ, Clark V, Krag A, Turner AM, McElvaney NG, Strnad P

### Längsschnittuntersuchung von Personen mit schwerem Alpha-1-Antitrypsin-Mangel (Genotyp Pi\*ZZ)

**Hintergrund und Ziele:** Die homozygote Pi\*Z-Mutation im Alpha-1-Antitrypsin (Genotyp Pi\*ZZ) prädisponiert für eine Gesundheitsschädigung durch Funktionsverluste der Lungen und Funktionsgewinne der Leber. Um die Auswahl für klinische Studien zu erleichtern, die in der Regel nur auf 1 Organ abzielen, wurde eine internationale, multizentrische, longitudinale Kohorte mit dem Genotyp Pi\*ZZ systematisch ausgewertet, um den natürlichen Krankheitsverlauf und Surrogate für künftige leber- und lungenbezogene Endpunkte zu ermitteln. **Methoden:** Für Kohorte 1 wurden 737 Patient\*innen mit Pi\*ZZ ohne bekannte Begleiterkrankungen der Leber aus 25 verschiedenen Zentren rekrutiert und bei Studienbeginn eine klinische und labortechnische Untersuchung sowie eine Messung der Lebersteifigkeit (liver stiffness

measurement, LSM) durchgeführt. Zum Follow-up wurde nach frühestens 6 Monaten eine Befragung durchgeführt. Kohorte 2 bestand aus 135 Patient\*innen mit Pi\*ZZ ohne signifikante Leberfibrose, bei denen eine standardisierte Baseline-Untersuchung und nach frühestens 2 Jahren eine Follow-up-Untersuchung durchgeführt wurden, jeweils einschließlich einer LSM.

**Ergebnisse:** In den 2634 Patientenjahren des Follow-up-Zeitraums starben 39 Patient\*innen, wobei 46% der Todesfälle auf die Leber und 36% auf die Lunge zurückzuführen waren. 41 Patient\*innen mit Pi\*ZZ, die einen hepatischen Endpunkt entwickelten, wiesen signifikant höhere Ausgangswerte bei den Leberfibrose-Surrogaten auf, nämlich in der LSM (24 vs. 5 kPa,  $p < 0,001$ ) und im Aspartat-Aminotransferase to Platelet Ratio Index (APRI-Score, 1,1 vs. 0,3 Einheiten,  $p < 0,001$ ). Leberbezogene Endpunkte innerhalb von 5 Jahren wurden am genauesten durch die LSM vorhergesagt (Fläche unter der Kurve: 0,95), gefolgt vom APRI-Score (0,92). Die Baseline-Werte der Lunge zeigten nur einen mäßigen prädiktiven Nutzen für lungenbezogene Endpunkte innerhalb von 5 Jahren (forciertes Expirationsvolumen in der ersten Sekunde, Fläche unter der Kurve: 0,76). Ein Fortschreiten der Fibrose war bei Personen, die bei Studienbeginn keine bzw. eine geringgradige Fibrose aufwiesen, selten. Sie wurde hauptsächlich bei denjenigen beobachtet, die bereits Risikofaktoren aufwiesen.

**Schlussfolgerungen: Nicht-invasive Leberfibrose-Surrogate ermöglichen eine genaue Stratifizierung leberbezogener Risiken bei Patient\*innen mit dem Genotyp Pi\*ZZ. Diese Ergebnisse haben unmittelbare Auswirkungen auf die Routineversorgung und künftige klinische Studien mit Patient\*innen mit Pi\*ZZ.**

P. Strnad, Medizinische Klinik III, Klinik für Gastroenterologie, Stoffwechselerkrankungen und Internistische Intensivmedizin, Universitätsklinikum RWTH Aachen, Health Care Provider of the European Reference Network on Rare Liver Disorders (ERN RARE LIVER), Aachen, E-Mail: [pstrnad@ukaachen.de](mailto:pstrnad@ukaachen.de)

DOI: 10.1053/j.gastro.2024.10.010 ■

J Hepatol. 2025;82(3):480-489

Non-invasive assessment of severe liver fibrosis in patients with Fontan-associated liver disease: The VALDIG-EASL FONLIVER cohort

Téllez L, Rincón D, Payancé A, Jaillais A, Lebray P, Rodríguez de Santiago E, Clemente A, Paradis V, Lefort B, Garrido-Lestache E, Prieto R, Iserin L, Tallegas M, Garrido E, Torres M, Muriel A, Perna C, del Cerro MJ, d'Alteroche L, Rautou PE, Bañares R, Albillos A; VALDIG-EASL consortium

### Nicht-invasive Untersuchung der schweren Leberfibrose bei Patient\*innen mit Fontan-assoziiierter Lebererkrankung: die FONLIVER-Kohorte der VALDIG-EASL

**Hintergrund und Ziele:** Die Fontan-Operation ist ein palliatives Verfahren für angeborene Herzfehler mit univentrikulärer Physiologie, die langfristig zu einer fortgeschrittenen chronischen Lebererkrankung führen können. In dieser Studie wurde die Genauigkeit herkömmlicher nicht-invasiver Modelle zur Beurteilung der

Leberfibrose im Zusammenhang mit einem Fontan-Kreislauf untersucht und ein neuer Risikoscore unter Verwendung nicht-invasiver Instrumente entwickelt. **Methoden:** Eine prospektive Querschnittsbeobachtungsstudie wurde in 5 europäischen Zentren an allen konsekutiven erwachsenen Patient\*innen mit Fontan-Kreislauf und Leberbiopsie in der Vorgeschichte durchgeführt und umfasste nicht-invasive Tests (z. B. Elastografie, APRI und FIB-4). Der primäre Endpunkt war eine bioptisch identifizierte schwere Leberfibrose. Mittels multivariabler logistischer Regression wurden nicht-invasive Prädiktoren für schwere Fibrose identifiziert, was zur Entwicklung und internen Validierung eines neuen Bewertungsmodells namens FonLiver Risk Score führte.

**Ergebnisse:** Insgesamt wurden 217 Patient\*innen (mittleres Alter [Standardabweichung]: 27,9 [8,9] Jahre; 50,7% Männer) eingeschlossen. Eine schwere Leberfibrose lag bei 47,9% (95% Konfidenzintervall: 41,2–54,5%) vor und korrelierte mit einer niedrigeren Funktionsklasse, einer Proteinverlust-Enteropathie und einer beeinträchtigten kardiopulmonalen und systemischen Hämodynamik. Der endgültige FonLiver Risk Score umfasst die Messung der Lebersteifigkeit mittels transientser Elastografie und die Thrombozytenzahl und zeigte eine hohe Diskriminierungsfähigkeit und Kalibrierung (AUROC: 0,81). Der FonLiver Risk Score war herkömmlichen Vorhersagemodellen überlegen (z. B. APRI und FIB-4), die in dieser Kohorte alle eine schlechtere Leistung zeigten (AUROC: < 0,70 bei allen).

**Schlussfolgerung: Bei Erwachsenen tritt nach einer Operation vom Fontan-Typ häufig eine schwere Leberfibrose auf. Diese kann mit dem neuartigen FonLiver Risk Score effektiv beurteilt werden. Dieses Scoring-System lässt sich leicht in die Routinebeurteilung von Patient\*innen mit Fontan-Kreislauf integrieren.**

A. Albillos, Gastroenterology and Hepatology Department, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, CIBERehd, Universidad de Alcalá, Madrid, Spanien, E-Mail: agustin.albillos@uah.es

DOI: 10.1016/j.jhep.2024.09.005 ■

Gut. 2025;74(2):270-283

Systemic messenger RNA replacement therapy is effective in a novel clinically relevant model of acute intermittent porphyria developed in non-human primates

Córdoba KM, Jericó D, Jiang L, Collantes M, Alegre M, García-Ruiz L, Manzanilla O, Sampedro A, Herranz JM, Insausti I, Martínez de la Cuesta A, Urigo F, Alcaide P, Morán M, Martín MA, Lanciego JL, Lefebvre T, Gouya L, Quincoces G, Unzu C, Hervas-Stubbs S, Falcón-Pérez JM, Alegre E, Aldaz A, Fernández-Seara MA, Peñuelas I, Berraondo P, Martini PGV, Avila MA, Fontanellas A

**Die systemische mRNA-Ersatztherapie ist in einem neuen klinisch relevanten Modell der akuten intermittierenden Porphyrie bei nicht-menschlichen Primaten wirksam**

**Zielsetzung:** Die akute intermittierende Porphyrie (AIP) ist eine seltene Stoffwechselkrankheit, verursacht durch die Haploinsuffizienz der hepatischen Porphobilinogen-

Deaminase (PBGD), dem dritten Enzym in der Häm-Biosynthese. Bei Patient\*innen mit AIP kommt es zu neuroviszeralen Schüben, die eng mit einer hepatischen Überproduktion von potenziell neurotoxischen Häm-Vorläufern verbunden sind.

**Studiendesign:** AIP wurde in nicht-menschlichen Primaten (non-human primates, NHPs) durch den selektiven Knockdown des hepatischen PBGD-Gens repliziert, und die Sicherheit und therapeutische Wirksamkeit einer Therapie mit human (h) PBGD mRNA wurden beurteilt.

**Ergebnisse:** Die intrahepatische Anwendung eines rekombinanten Adeno-assoziierten viralen Vektors, der eine RNA mit Haarnadel-Struktur (short hairpin RNA) gegen die endogene PBGD mRNA enthält, führte zu einer anhaltenden Hemmung der PBGD-Aktivität im Lebergewebe für bis zu 7 Monate nach der Injektion. Die Anwendung porphyrinogener Medikamente bei NHPs rief eine Häm-Synthese in der Leber hervor, erhöhte die Porphyrin-Vorstufen im Urin und reproduzierte die Symptome eines akuten Schubs bei Patient\*innen mit AIP, darunter Schmerzen, motorische Störungen und erhöhte GABAergische Aktivität im Gehirn. Das Modell rekapitulierte auch funktionelle Anomalien, die mit AIP in Verbindung gebracht werden, wie z. B. eine Verminderung der Gehirndurchblutung und der zerebralen Glukoseaufnahme, Störungen des hepatischen TCA-Zyklus, des Ein-Kohlenstoff-Stoffwechsels, der Biotransformation von Arzneimitteln und des lipidomischen Profils sowie eine abnorme Aktivität der mitochondrialen Atmungskette. Darüber hinaus konnten durch wiederholte systemische Verabreichungen von hPBGD mRNA in diesem AIP-NHP-Modell die hepatischen Konzentrationen und die Aktivität von PBGD wiederhergestellt und ein erfolgreicher Schutz vor akuten Schüben, metabolischen Veränderungen in der Leber und ZNS-Störungen erreicht werden. Dieser Ansatz hat sich als wirksamer erwiesen als die derzeitigen Behandlungsstandards für AIP.

**Schlussfolgerung: Dieses neuartige Modell erweitert das Verständnis der akuten intermittierenden Porphyrie (AIP) auf molekularer, biochemischer und klinischer Ebene erheblich und bestätigt die Sicherheit und Umsetzbarkeit der mehrfachen systemischen Verabreichung von human PBGD mRNA als mögliche ätiologische Behandlung der AIP.**

P.G.V. Martini, Moderna Inc, Cambridge, MA, USA, E-Mail: paolo.martini@modernatx.com

oder

M.A. Avila oder A. Fontanellas, Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdiSNA), Pamplona, Spanien, E-Mail: maavila@unav.es oder E-Mail: afontanellas@unav.es

DOI: 10.1136/gutjnl-2024-332619 ■

Development, validation, and prognostic evaluation of LiverPRO for the prediction of significant liver fibrosis in primary care: A prospective cohort study

Lindvig KP, Thorhauge KH, Hansen JK, Kjærgaard M, Hansen CD, Johansen S, Lyngbeck E, Israelsen M, Andersen P, Bech KT, Torp N, Schnefeld HL, Detlefsen S, Möller S, Graupera I, Trelle MB, Antonsen S, Harris R, Kårhus LL, Bjørnsbo KS, Brøns C, Hansen T, Geier A, Wedemeyer H, Zeuzem S, Schattenberg JM, Ginès P, Guha IN, Krag A, Thiele M

### Entwicklung, Validierung und prognostische Bewertung von LiverPRO bei der Vorhersage einer signifikanten Leberfibrose in der Primärversorgung: eine prospektive Kohortenstudie

**Hintergrund:** Eine klinisch signifikante Leberfibrose ist bei Patient\*innen mit steatotischer Lebererkrankung mit zukünftigen unerwünschten Ereignissen verbunden. Die Autor\*innen entwickelten ein Software-Tool zum Nachweis einer klinisch signifikanten Leberfibrose in der Primärversorgung.

**Methoden:** In dieser prospektiven Kohortenstudie wurde LiverPRO anhand von 6 unabhängigen Kohorten aus Dänemark, Deutschland und England entwickelt und validiert, darunter Patient\*innen aus der Primär- und Sekundärversorgung mit einer steatotischen Lebererkrankung im Zusammenhang mit Alkohol oder Stoffwechselstörungen. Dabei wurden die klinisch signifikante Fibrose (histologisches Stadium  $\geq$  F2) und die fortgeschrittene Fibrose ( $\geq$  F3) als Outcomes für die Variablenauswahl in der Entwicklungskohorte verwendet und das Modell mit fraktionaler polynomialer Regression erstellt. In allen Kohorten validierten die Autor\*innen das Tool unabhängig voneinander hinsichtlich der Prognose einer erhöhten Lebersteifigkeit durch transiente Elastografie ( $\geq$  8 kPa und  $\geq$  12 kPa) und hinsichtlich des 2-Jahres- und 5-Jahres-Risikos leberbezogener Ereignisse. Die diagnostische Leistung wurde anhand der Fläche unter der Grenzwertoptimierungskurve (area under the receiver operating characteristic curve, AUC) beurteilt, und die klinische Leistung anhand der Sensitivität, Spezifität und der C-Statistik nach Harrell für prognostische Zwecke.

**Erkenntnisse:** In der Entwicklungskohorte (n = 462) wurden 466 multivariable Modelle abgeleitet, die aus dem Alter in Kombination mit 3–9 Variablen aus einer Liste von 9 Bluttests bestanden (Aspartat-Aminotransferase, alkalische Phosphatase, Gamma-Glutamyl-Transferase, International Normalized Ratio, Albumin, Natrium, Bilirubin, Thrombozytenzahl und Cholesterin). LiverPRO diagnostizierte in der Entwicklungskohorte eine klinisch signifikante Fibrose mit guter Genauigkeit (transiente Elastografie  $\geq$  8 kPa AUC: 0,86 [95% Konfidenzintervall {CI}: 0,83–0,90]). In der DECIDE-Validierungskohorte (n = 6468) erkannte LiverPRO Teilnehmer\*innen mit einer transienten Elastografie von 8 kPa oder höher mit guter Genauigkeit (AUC: 0,80 [95% CI: 0,78–0,82]), vergleichbar mit dem Enhanced-Leber-

Fibrose-Test (0,78 [0,75–0,80]) und dem LiverRisk-Score (0,81 [0,79–0,84]), aber besser als der Fibrosis-4-Index (0,69 [0,66–0,72]) und der NAFLD-Fibrose-Score (0,74 [0,72–0,77]). Die Ergebnisse stimmten in 3 anderen Validierungskohorten (n = 2554) überein, wobei die Genauigkeit etwas geringer war. Bei einem Rule-Out-Cut-off-Wert von unter 25% (was bedeutet, dass keine weiteren Untersuchungen erforderlich sind) zeigte LiverPRO eine Rule-Out-Sensitivität von 80,6% (95% CI: 76,4–84,3) und einen negativen prädiktiven Rule-Out-Wert von 98,0% (95% CI: 97,5–98,4) in der DECIDE-Kohorte. Ebenso hatte FIB-4 bei einem Rule-Out-Cut-off-Wert von weniger als 1,3 eine Rule-Out-Sensitivität von 53,8% (48,5–58,9) und einen negativen prädiktiven Rule-Out-Wert von 95,8% (95,1–96,4). Bei den Rule-In-Schwellenwerten mit einem Cut-off-Wert von über 65% (der anzeigt, dass eine Überweisung an einen Hepatologen / eine Hepatologin erforderlich ist) zeigte LiverPRO eine Rule-In-Spezifität von 95,5% (95% CI: 94,9–96,0) und einen positiven prädiktiven Rule-In-Wert von 33,0% (95% CI: 28,5–37,8) in der DECIDE-Kohorte, während FIB-4 mit einem Rule-In-Schwellenwert von 2,67 eine Spezifität von 98,7% (94,9–96,0) und einen positiven prädiktiven Rule-In-Wert von 35,6% (27,0–44,9) aufwies. Unter Verwendung von Daten der UK-Biobank sagte LiverPRO leberbezogene Ereignisse mit einer C-Statistik von 0,80 (0,77–0,84) innerhalb von 2 Jahren voraus.

**Interpretation:** LiverPRO identifiziert zuverlässig eine klinisch signifikante Leberfibrose und eine erhöhte Lebersteifigkeit, sagt das Risiko von leberbezogenen Ereignissen in der Primärversorgung voraus und ist an die Verfügbarkeit verschiedener Leberwerte in den Bluttests anpassbar. Auf der Grundlage dieser Ergebnisse wurde LiverPRO nach IVDR-Klasse B zertifiziert und erhielt 2024 die europäische CE-Zulassung.

A. Krag, Department of Gastroenterology and Hepatology, Odense University Hospital, Odense C, Dänemark, E-Mail: aleksander.krag@rsyd.dk

DOI: 10.1016/s2468-1253(24)00274-7 ■

Hypovolaemic phlebotomy in patients undergoing hepatic resection at higher risk of blood loss (PRICE-2): A randomised controlled trial

Martel G, Carrier FM, Wherrett C, Lenet T, Mallette K, Brousseau K, Monette L, Workneh A, Ruel M, Sabri E, Maddison H, Tokessy M, Wong PBY, Vandembroucke-Menu F, Massicotte L, Chassé M, Collin Y, Perrault MA, Hamel-Perreault É, Park J, Lim S, Maltais V, Leung P, Gilbert RWD, Segedi M, Khalil JA, Bertens KA, Balaa FK, Ramsay T, Tinmouth A, Fergusson DA

### Hypovolämische Phlebotomie bei Patient\*innen, die sich einer Leberresektion bei erhöhtem Blutungsrisiko unterziehen (PRICE-2): eine randomisierte, kontrollierte Studie

**Hintergrund:** Blutverlust und eine anschließende Erythrozytentransfusion kommen in der Leberchirurgie häufig vor. In Beobachtungsstudien zeigt sich, dass mit der

hypovolämischen Phlebotomie der Bedarf an Erythrozytentransfusionen verringert wird. In dieser Studie sollte untersucht werden, ob die hypovolämische Phlebotomie den üblichen Methoden zur Verringerung der Erythrozytentransfusionen bei Patient\*innen überlegen ist, die sich einer Leberresektion unterziehen.

**Methoden:** Bei PRICE-2 handelte es sich um eine multizentrische, einfach verblindete, randomisierte, kontrollierte Überlegenheitsstudie. Patient\*innen mit erhöhtem Blutverlustrisiko, für die unabhängig von der Indikation eine Leberresektion an einem von 4 akademischen Tertiärkrankenhäusern in Kanada geplant war, wurden randomisiert einer Gruppe mit hypovolämischer Phlebotomie oder der üblichen Behandlung zugewiesen. Bei der hypovolämischen Phlebotomie wurden vor der Lebertransektion 7–10 ml/kg Körpergewicht Vollblut ohne Volumenersatz entnommen. Die Patient\*innen wurden zentral anhand permutierter Blöcke zufällig variabler Länge randomisiert und nach Zentren stratifiziert. Die Randomisierungssequenz wurde von einem/einer unabhängigen Statistiker\*in computergeneriert. Chirurg\*innen, Patient\*innen und Bewertende waren in Hinblick auf die Behandlungszuweisung verblindet. Primärer Endpunkt war die perioperative Erythrozytentransfusion bis zu 30 Tage nach der Randomisierung, gemäß der Analyse aller randomisierten Patient\*innen, die sich einer Leberresektion unterzogen.

**Erkenntnisse:** Zwischen dem 1. Oktober 2018 und dem 13. Januar 2023 wurden 486 Personen randomisiert entweder einer hypovolämischen Phlebotomie (n = 245) oder der üblichen Behandlung (n = 241) zugewiesen. Bei 22 Personen in der Gruppe mit hypovolämischer Phlebotomie und bei 18 in der Gruppe mit der üblichen Behandlung wurde keine Leberresektion durchgeführt, sodass sie aus der Primäranalyse-Population ausgeschlossen wurden. 223 Patient\*innen wurden in die Gruppe eingeschlossen, für die eine hypovolämische Phlebotomie vorgesehen war (mittleres Alter: 61,4 Jahre [Standardabweichung: 13,0]; darunter 137 Männer [61%]), und 223 wurden der Kontrollgruppe zugewiesen (mittleres Alter: 62,1 Jahre [12,1]; 114 davon Männer [51%]). Bei 17 der 223 Patient\*innen (8%), die einer hypovolämischen Phlebotomie zugeteilt wurden, und bei 36 der 223 Patient\*innen (16%), die die übliche Behandlung erhalten sollten, wurde innerhalb von 30 Tagen eine perioperative Erythrozytentransfusion durchgeführt (Differenz: -8,8 Prozentpunkte [95% Konfidenzintervall {CI}: -14,8 bis -2,8]; angepasstes Risikoverhältnis [aRR] = 0,47 [95% CI: 0,27–0,82]). Schwere Komplikationen innerhalb von 30 Tagen traten bei 37 (17%) Patient\*innen auf, die der hypovolämischen Phlebotomie zugewiesen waren, und bei 36 (16%) Patient\*innen in der Gruppe mit der üblichen Behandlung (aRR = 1,06 [95% CI: 0,70–1,61]). Generelle Komplikationen traten innerhalb von 30 Tagen bei 135 der 223 Patient\*innen (61%) auf, die der hypovolämischen Phlebotomie zugewiesen waren, und bei 116 der 223 Patient\*innen (52%), für die die übliche Behandlung vorgesehen war (1,08 [95% CI: 0,92–1,25]). Innerhalb von 90 Tagen kam es zu keinem postoperativen Todesfall.

**Interpretation:** Bei Patient\*innen, die sich einer Leberresektion unterziehen mussten, führte die hypovolämische Phlebotomie zu weniger perioperativen Erythrozytentransfusionen und besseren Operationsbedingungen, ohne dass es statistisch signifikant mehr Komplikationen im Vergleich zur üblichen Behandlung gab. Die hypovolämische Phlebotomie sollte bei Patient\*innen, die sich einer Leberresektion bei erhöhtem

**Blutungsrisiko unterziehen, als Routinemaßnahme in Betracht gezogen werden.**

G. Martel, Department of Surgery, The Ottawa Hospital, University of Ottawa, Ottawa, ON, Kanada, E-Mail: gumartel@toh.ca

DOI: 10.1016/s2468-1253(24)00307-8 ■

## Zirrhose

J Hepatol. 2025;82(3):490-498

Exploring algorithms to select candidates for non-selective beta-blockers in cirrhosis: A post-hoc analysis of the PREDESCI trial

Dajti E, Villanueva C, Berzigotti A, Brujats A, Albillos A, Genescà J, García-Pagán JC, Colecchia A, Bosch J; PREDESCI trial investigators

### Erforschung von Algorithmen zur Auswahl von Kandidat\*innen für nicht-selektive Betablocker bei Zirrhose: eine Post-hoc-Analyse der PREDESCI-Studie

**Hintergrund und Ziele:** Ob es mit nicht-invasiven Tests (NITs) möglich ist, Patient\*innen mit Zirrhose, die nicht-selektive Betablocker (NSBBs) wegen einer klinisch signifikanten portalen Hypertonie (CSPH) und zur Prävention einer Dekompensation benötigten, zuverlässig auszuwählen, ist unklar. Mit dieser Studie sollte anhand der prospektiven PREDESCI-Kohorte getestet werden, wie gut eine CSPH mit NIT-basierten Algorithmen diagnostiziert werden kann. Es wurde untersucht, ob ein neuer Algorithmus, der NITs mit Endoskopie verbindet, bessere Ergebnisse erzielen kann.

**Methoden:** Eingeschlossen wurden Patient\*innen mit kompensierter Zirrhose und einer verfügbaren Leber-Elastografie, die während der Studie gescreent wurden. Die Leistung von Modellen, die auf der Messung der Lebersteifigkeit (liver stiffness measurement, LSM) und der Thrombozytenzahl basieren, wurde beurteilt. Anschließend wurde ein Algorithmus entwickelt, der eine Endoskopie bei Patient\*innen mit nicht-eindeutigen Ergebnissen („Grauzone“) in Betracht zieht, und in einer unabhängigen Kohorte von 195 Patient\*innen validiert, bei denen auch eine Messung der Milzsteifigkeit möglich war.

**Ergebnisse:** 170 Patient\*innen aus der PREDESCI-Kohorte wurden eingeschlossen. Eine LSM  $\geq$  25 kPa allein (Baveno-VII-Kriterien) oder in Kombination mit einer LSM  $>$  20 kPa plus Thrombozytopenie (AASLD-Kriterien) schloss eine CSPH mit einem positiven Vorhersagewert von 88% bzw. 89% ein. Allerdings fielen 37–47% der Patient\*innen in die Grauzone und hatten ein hohes Risiko für Dekompensation oder Tod. Durch eine Endoskopie bei nicht-eindeutigen Fällen wurden Patient\*innen mit Varizen identifiziert, die dann als Hochrisikopatient\*innen für eine CSPH eingestuft wurden. Dadurch verringerte sich die Grauzone signifikant auf 22%. In diesem Algorithmus wurden 86% der Patient\*innen mit CSPH korrekt als Hochrisiko-Patient\*innen klassifiziert. Die diagnostische Leistung wurde in der externen Validierungskohorte bestätigt, in der die Kombination der Baveno-VII-Kri-

terien mit der Messung der Milzsteifigkeit eine ähnliche Genauigkeit wie das Modell mit Endoskopie zeigte.

**Schlussfolgerungen: Algorithmen, die nur auf der Messung der Lebersteifigkeit und der Thrombozytenzahl basieren, sind suboptimal geeignet, um Kandidat\*innen für die Behandlung mit nicht-selektiven Betablockern zu identifizieren. Mit der Durchführung einer Endoskopie bei Patient\*innen mit unklaren Befunden aus nicht-invasiven Tests konnten die diagnostische Leistung und die Risikostratifizierung verbessert werden. Die Endoskopie kann zur Risikostratifizierung in der Grauzone durch die Messung der Milzsteifigkeit ersetzt werden.**

J. Bosch, Universitätsklinik für Viszerale Chirurgie und Medizin, Inselspital, Universität Bern, Bern, Schweiz, E-Mail: jaime.bosch@unibe.ch

DOI: 10.1016/j.jhep.2024.09.014 ■

## HCC

Gut. 2024;74(1):90-102

Targeting the oncogenic m6A demethylase FTO suppresses tumorigenesis and potentiates immune response in hepatocellular carcinoma

Chen A, Zhang VX, Zhang Q, Sze KMF, Tian L, Huang H, Wang X, Lee E, Lu J, Lyu X, Lee MFJ, Wong CM, Ho DW, Ng IOL

**Die gezielte Beeinflussung der onkogenen FTO-Genregion m6A-Demethylase unterdrückt die Tumorentstehung und stärkt die Immunantwort bei hepatozellulären Karzinomen**

**Zielsetzung:** Das Fettmasse- und Adipositas-assoziierte Protein (fat mass and obesity-associated protein, FTO), das N<sup>6</sup>-Methyladenosin (m6A) ausschaltet, wirkt bei verschiedenen Krebsarten onkogen. Seine Rolle beim hepatozellulären Karzinom (HCC) ist jedoch unklar. Darüber hinaus sind kleine extrazelluläre Vesikel (small extracellular vesicles [sEVs] oder Exosomen) entscheidende Vermittler der Tumorentstehung und Metastasierung, jedoch ist die Beziehung zwischen der FTO-vermittelten m6A-Modifikation und den sEVs bei HCC nicht bekannt.

**Studiendesign:** Die Funktionen und Mechanismen des FTO und des Glykoprotein Non-Metastatic Melanoma Protein B (GPNMB) bei der Progression des HCC wurden in vitro und in vivo untersucht. Der neutralisierende Antikörper gegen Syndecan-4 (SDC4) wurde verwendet, um die Bedeutung von sEV-GPNMB zu untersuchen. Der FTO-Inhibitor CS2 wurde eingesetzt, um den Einfluss auf die Behandlung mit Anti-PD-1 und Sorafenib zu untersuchen.

**Ergebnisse:** Die FTO-Expression war in den Tumoren von Patient\*innen mit HCC hochreguliert. Funktionell fördert FTO die Proliferation, Migration und Invasion von HCC-Zellen in vitro sowie das Tumorwachstum und die Metastasierung in vivo. Der Knockdown von FTO verstärkte die Aktivierung und Rekrutierung von tumorinfiltrierenden CD8<sup>+</sup>-T-Zellen. Darüber hinaus wurde

GPNMB als ein nachgeschaltetes Ziel von FTO identifiziert, das die m6A-Abundanz in GPNMB reduziert und es somit stabilisiert, was gegen den Abbau durch das YTH N<sup>6</sup>-Methyladenosin-RNA-Bindungsprotein F2 schützt. Bemerkenswert ist, dass GPNMB in sEVs aus HCC-Zellen verpackt wurde und an den Oberflächenrezeptor SDC4 von CD8<sup>+</sup>-T-Zellen bindet, was zu einer Hemmung der Aktivierung von CD8<sup>+</sup>-T-Zellen führt. Ein potenzieller FTO-Inhibitor, CS2, unterdrückt die onkogenen Funktionen der HCC-Zellen und erhöht die Sensitivität gegenüber der Behandlung mit PD-1-Inhibitoren und Sorafenib.

**Schlussfolgerung: Eine gezielte Beeinflussung der FTO/m6A/GPNMB-Achse könnte das Tumorwachstum und die Metastasierung signifikant unterdrücken und die Immunaktivierung verstärken. Hierin zeigt sich das Potenzial für die Therapie des hepatozellulären Karzinoms mittels gezielter Hemmung der FTO-Signalübertragung durch wirksame Inhibitoren.**

I.O.-L. Ng, Department of Pathology, The University of Hong Kong, Hong Kong, E-Mail: iolng@hkucc.hku.hk

DOI: 10.1136/gutjnl-2024-331903 ■

Hepatology. 2025;81(2):465-475

HES V2.0 outperforms GALAD for detection of HCC: A phase 3 biomarker study in the United States

El-Serag HB, Jin Q, Tayob N, Salem E, Luster M, Alsarraj A, Khaderi S, Singal AG, Marrero JA, Asrani SK, Kanwal F

**HES V2.0 übertrifft GALAD bei der Erkennung des hepatozellulären Karzinoms (HCC): eine Biomarker-Studie der Phase III in den Vereinigten Staaten von Amerika**

**Hintergrund und Ziele:** Der ursprüngliche HES-Score (Hepatocellular Carcinoma Early Detection Screening), in dem Alfa-Fetoprotein (AFP) kombiniert mit den Parametern Alter, Alanin-Aminotransferase und Thrombozyten erfasst wird, liefert bei der Früherkennung des hepatozellulären Karzinoms (HCC) bessere Ergebnisse als AFP allein. Der Score wurde durch Aufnahme von AFP-L3 und Des-γ-Carboxyprothrombin (DCP) zu HES V2.0 weiterentwickelt und dessen Performance bei Patient\*innen mit Leberzirrhose mit der des GALAD-Scores (Geschlecht, Alter, AFP-L3, AFP und DCP) und des ASAP-Scores (Alter, Geschlecht, AFP und DCP) verglichen.

**Ansatz und Ergebnisse:** Eine Biomarker-Kohortenstudie der Phase III mit prospektiver Probenentnahme und retrospektiver, verblindeter Auswertung wurde bei Patient\*innen mit Leberzirrhose durchgeführt, die an einem Follow-up mit Bildgebung und AFP-Überwachung teilnahmen. Die True Positive Rate (TPR)/Sensitivität und die False Positive Rate (FPR) für jedes oder frühes HCC wurden für den GALAD-, den ASAP- und den HES V2.0-Score innerhalb von 6, 12 und 24 Monaten nach der HCC-Diagnose berechnet. Die Autor\*innen berechneten die AUROC-Kurve und schätzten die TPR basierend auf einem optimalen Schwellenwert bei einer festen FPR von 10%. Analysiert wurden 2331 Patient\*innen, von denen 125 ein HCC entwickelten (71% im Frühstadium).

Für jedes HCC hatte der HES V2.0 eine höhere TPR als der GALAD insgesamt (+7,2%), nach 6 Monaten (+3,6%), nach 12 Monaten (+7,2%) und nach 24 Monaten (+13,0%) vor der HCC-Diagnose. Der HES V2.0 zeigte für alle Zeitpunkte eine höhere TPR als der ASAP (+5,9% bis +12,0%). Für HCC im Frühstadium wies der HES V2.0 eine höhere Sensitivität/TPR auf als der GALAD insgesamt (+6,7%), nach 12 Monaten (+6,3%) und nach 24 Monaten (+14,6%), jedoch nicht nach 6 Monaten (+0,0%), sowie eine höhere als der ASAP für alle Zeitpunkte (+13,4% bis +18,0%).

**Schlussfolgerungen: In einer prospektiven Kohortenstudie zeigte der HES V2.0 bei der Erkennung neuer hepatozellulärer Karzinome eine signifikant höhere Performance als der GALAD oder der ASAP, auch schon im Frühstadium.**

H.B. El-Serag, Department of Medicine, Baylor College of Medicine, Houston, Texas, USA,  
E-Mail: hasheme@bcm.edu

DOI: 10.1097/hep.0000000000000953 ■

Lancet. 2025;405(10474):203-215

Transarterial chemoembolisation combined with lenvatinib plus pembrolizumab versus dual placebo for unresectable, non-metastatic hepatocellular carcinoma (LEAP-012): A multicentre, randomised, double-blind, phase 3 study

Kudo M, Ren Z, Guo Y, Han G, Lin H, Zheng J, Ogasawara S, Kim JH, Zhao H, Li C, Madoff DC, Ghobrial RM, Kawaoka T, Gerolami R, Ikeda M, Kumada H, El-Khoueiry AB, Vogel A, Peng X, Mody K, Dutcus C, Dubrovsky L, Siegel AB, Finn RS, Llovet JM; LEAP-012 investigators

**Transarterielle Chemoembolisation in Kombination mit Lenvatinib plus Pembrolizumab versus duales Placebo bei inoperablem, nicht-metastasiertem hepatozellulärem Karzinom (LEAP-012): eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie**

**Hintergrund:** Die transarterielle Chemoembolisation (TACE) ist die Standardtherapie für das inoperable, nicht-metastasierte hepatozelluläre Karzinom (HCC). Ziel dieser Studie war es, Lenvatinib und Pembrolizumab plus TACE mit einem dualen Placebo plus TACE bei Patient\*innen mit inoperablem, nicht-metastasiertem HCC zu vergleichen.

**Methoden:** In dieser multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie (LEAP-012) wurden Patient\*innen aus 137 Prüfzentren in 33 Ländern oder Regionen weltweit rekrutiert. Geeignet waren Patient\*innen ab 18 Jahren mit inoperablem, nicht-metastasiertem HCC, die nicht kurativ behandelt werden konnten, aber für eine TACE-Behandlung infrage kamen, die einen Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status von 0 oder 1 aufwiesen, und deren Krankheitsstadium als Child-Pugh-Stadium A eingestuft war. Die teilnahmegeeigneten Patient\*innen wurden randomisiert (1:1), und zwar stratifiziert nach Prüfzentrum, Alpha-Fetoprotein-Spiegel, ECOG-Performance-Status,

Albumin-Bilirubin-Score und Tumorlast. Die Zuweisung erfolgte über ein zentrales interaktives Antwortsystem entweder für die Behandlung mit TACE plus Lenvatinib oral (Körpergewicht  $\geq$  60 kg: 12 mg; Körpergewicht  $<$  60 kg: 8 mg; einmal täglich) plus Pembrolizumab intravenös (400 mg einmal alle 6 Wochen über einen Zeitraum von bis zu 2 Jahren) oder für ein entsprechendes duales Placebo (oral und intravenös). Primäre Endpunkte waren das progressionsfreie Überleben (1-seitiger Schwellenwert:  $p = 0,025$ ) nach den Response Evaluation Criteria in Solid Tumours Version 1.1 (für die aktuelle Studie modifiziert: zugelassen waren bis zu 5 Ziel-tumoren in der Leber, erforderlich waren neue intrahepatische Tumoren, die die LI-RADS 5-Kriterien erfüllten, um als fortschreitende Erkrankung zu gelten) durch verblindete, unabhängige zentrale Bewertung, und das Gesamtüberleben (1-seitiger Schwellenwert  $p = 0,0012$ ) in der Intention-to-Treat (ITT)-Population (d. h. alle Teilnehmer\*innen, die der Behandlung randomisiert zugewiesen wurden). Die Sicherheit wurde in der Behandlungsgruppe bewertet (d. h. alle Teilnehmer\*innen, die nach dem Zufallsprinzip zugewiesen wurden und mindestens 1 Dosis eines Studienpräparats erhielten). Hier werden die Ergebnisse der ersten Interimsanalyse (Abschlussanalyse des progressionsfreien Überlebens) berichtet.

**Erkenntnisse:** Zwischen 22. Mai 2020 und 11. Januar 2023 wurden 847 Patient\*innen gescreent, von denen 480 (57%) eingeschlossen und nach dem Zufallsprinzip entweder TACE plus Lenvatinib plus Pembrolizumab ( $n = 237$ ) oder TACE plus duales Placebo ( $n = 243$ ; ITT-Population) zugewiesen wurden. Der Altersmedian lag bei 66 Jahren (Interquartilenabstand [IQR]: 58–73), 82 (17%) der 480 Teilnehmer\*innen waren Frauen, 398 (83%) waren Männer, 98 (20%) waren Weiße, 347 (72%) waren Asiat\*innen, 4 (1%) waren Schwarze oder Afro-amerikaner\*innen und 5 (1%) waren Native Americans oder Alaska Natives. Die mediane Follow-up-Zeit beim Daten-Cut-off (30. Januar 2024) betrug 25,6 Monate (IQR: 19,5–32,4). Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 14,6 Monate (95% Konfidenzintervall [CI]: 12,6–16,7; 132 Ereignisse [20 Todesfälle und 112 Progressionen]) unter Lenvatinib plus Pembrolizumab und 10,0 Monate (95% CI: 8,1–12,2; 154 Ereignisse [8 Todesfälle und 146 Progressionen]) unter Placebo (Hazard-Ratio [HR] = 0,66 [95% CI: 0,51–0,84]; 1-seitiges  $p = 0,0002$ ). 69 von 237 (29%) in der Lenvatinib-plus-Pembrolizumab-Gruppe und 82 von 243 (34%) in der Placebo-Gruppe starben, somit betrug die 24-Monats-Gesamtüberlebensrate 75% (95% CI: 68–80) in der Lenvatinib-plus-Pembrolizumab-Gruppe und 69% (95% CI: 62–74) in der Placebo-Gruppe (HR = 0,80 [95% CI: 0,57–1,11]; einseitiges  $p = 0,087$ ). Therapie-assoziierte unerwünschte Ereignisse vom Schweregrad 3 oder höher traten bei 169 von 237 Teilnehmer\*innen (71%) in der Lenvatinib-plus-Pembrolizumab-Gruppe und bei 76 von 241 (32%) in der Placebo-Gruppe auf. Dabei waren Hypertonie (57 [24%] vs. 18 [7%]) und eine verminderte Thrombozytenzahl (27 [11%] vs. 15 [6%]) am häufigsten. Tod aufgrund von Therapie-assoziierten unerwünschten Ereignissen trat bei 4 (2%) Teilnehmer\*innen in der Lenvatinib-plus-Pembrolizumab-Gruppe ( $n =$  je 1 aufgrund von Leberversagen, gastrointestinaler Blutung, Myositis und immunvermittelter Hepatitis) und 1 ( $<$  1%) in der Placebo-Gruppe (aufgrund einer Hirnstammblutung) ein.

**Interpretation: Die transarterielle Chemoembolisation (TACE) plus Lenvatinib plus Pembrolizumab zeigte**

eine signifikante, klinisch bedeutsame Verbesserung des progressionsfreien Überlebens bei Patient\*innen mit inoperablem, nicht-metastasiertem hepatozellulärem Karzinom im Vergleich zu TACE plus Placebo. Die zahlenmäßige Verbesserung der Gesamtüberlebenszeit ist ermutigend, jedoch ist eine längere Nachbeobachtung erforderlich.

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

DOI: 10.1016/s0140-6736(24)02575-3 ■

Gastroenterology. 2025;168(2):316-326.e6

A phase 3 biomarker validation of GALAD for the detection of hepatocellular carcinoma in cirrhosis

Marsh TL, Parikh ND, Roberts LR, Schwartz ME, Nguyen MH, Befeler A, Page-Lester S, Tayob N, Srivastava S, Rinaudo JA, Singal AG, Reddy KR, Marrero JA

### Phase-III-Biomarker-Validierung von GALAD für die Erkennung des hepatozellulären Karzinoms bei Zirrhose

**Hintergrund und Ziele:** Es werden bessere Überwachungstests für das hepatozelluläre Karzinom (HCC) benötigt. Der GALAD-Score (Geschlecht, Alter, Alpha-Fetoprotein[AFP]-L3, AFP und Des-γ-Carboxyprothrombin [DCP]) hat in Phase-II-Studien eine hervorragende Sensitivität und Spezifität für HCC gezeigt. In einer Phase-III-Studie zur Validierung von Biomarkern wurde GALAD im Vergleich zu AFP allein zur Erkennung von HCC verglichen.

**Methoden:** Es wurde eine prospektive Studie an Patient\*innen mit Leberzirrhose durchgeführt, die in 7 Zentren aufgenommen wurden. An jedem Prüfzentrum wurden alle 6 Monate Überwachungstests auf HCC durchgeführt. HCC-Diagnosen wurden gemäß den Richtlinien der American Association for the Study of Liver Diseases bestätigt. Bei jeder Follow-up-Untersuchung wurde Blut für die Untersuchung auf Biomarker entnommen und in einem Biorepository gelagert. Die Messungen von AFP, AFP-L3 und DCP wurden in einem FujiFilm-Labor von Mitarbeitenden durchgeführt, die gegenüber den klinischen Daten verblindet waren. Die Performance von GALAD zur Erkennung von HCC wurde retrospektiv für einen Zeitraum innerhalb von 12 Monaten vor der klinischen Diagnose bewertet. Alle Analysen wurden von einem/einer unverblindeten Statistiker\*in im Datenverwaltungs- und Koordinierungszentrum des Early Detection Research Network durchgeführt.

**Ergebnisse:** Insgesamt wurden 1558 Patient\*innen mit Zirrhose eingeschlossen und im Median 2,2 Jahre lang beobachtet. Insgesamt entwickelten 109 Patient\*innen ein HCC (76 davon in einem sehr frühen oder frühen Stadium), was einer jährlichen Inzidenzrate von 2,4% entspricht. Bei AFP und GALAD betrug die Fläche unter der Kurve innerhalb von 12 Monaten vor der HCC-Diagnose 0,66 bzw. 0,78 ( $p < 0,001$ ). Bei einem Cut-off-Wert für GALAD von -1,36 betrug die Spezifität 82%, und die Sensitivität 12 Monate vor der HCC-Diagnose betrug 62%. Zum Vergleich: Die Performance von

AFP mit 82% Spezifität zeigte 12 Monate vor der HCC-Diagnose eine Sensitivität von 41% ( $p = 0,001$ ).

**Schlussfolgerungen:** Der GALAD-Score ermöglicht im Vergleich zum Alpha-Fetoprotein-Test eine bessere Erkennung von hepatozellulären Karzinomen innerhalb von 12 Monaten vor der eigentlichen Diagnose.

J.A. Marrero, Division of Gastroenterology and Hepatology, University of Pennsylvania Perelman School of Medicine, Perelman Center for Advanced Medicine, Philadelphia, PA, USA, E-Mail: jorge.marrero@penmedicine.upenn.edu

DOI: 10.1053/j.gastro.2024.09.008 ■

Gut. 2025;74(3):451-466

Spatial single-cell profiling and neighbourhood analysis reveal the determinants of immune architecture connected to checkpoint inhibitor therapy outcome in hepatocellular carcinoma

Salié H, Wischer L, D'Alessio A, Godbole I, Suo Y, Otto-Mora P, Beck J, Neumann O, Stenzinger A, Schirmacher P, Fulgenzi CAM, Blaumeiser A, Boerries M, Roehlen N, Schultheiß M, Hofmann M, Thimme R, Pinato DJ, Longerich T, Bengsch B

### Räumlich-aufgelöste Einzelzell-Typisierung und Nachbarschaftsanalyse zeigen, welche Determinanten der Immunarchitektur mit dem Erfolg der Checkpoint-Inhibitor-Therapie beim hepatozellulären Karzinom verbunden sind

**Hintergrund:** Welche Faktoren das Ansprechen auf eine Checkpoint-Immuntherapie beim hepatozellulären Karzinom (HCC) bestimmen, ist nach wie vor unklar. Es wird davon ausgegangen, dass die Organisation der Immunantwort im Tumormikromilieu (tumour microenvironment, TME) die Ergebnisse der Immuntherapie bestimmt, doch die raumbezogenen Immunklassen sind bislang wenig definiert.

**Zielsetzung:** Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass anhand der Dekonvolution räumlicher Immunnetzwerk-Architekturen klinisch relevante Immuntypen beim HCC identifiziert werden könnten.

**Studiendesign:** Die Autor\*innen führten eine multiparametrische bildgebende Massenzytometrie an HCC-Gewebe von 101 Patient\*innen durch. Es wurde eine eingehende räumliche Einzelzellanalyse in einer explorativen und einer Validierungskohorte durchgeführt, um die Determinanten für die Heterogenität der HCC-Immunarchitektur voneinander abzugrenzen und eine räumliche Immunklassifikation zu entwickeln, die für die Vorhersage des Ansprechens auf eine Immun-Checkpoint-Inhibitor(ICI)-Therapie getestet wurde.

**Ergebnisse:** Anhand der bioinformatischen Analyse wurden 23 wesentliche Immun-, Stroma-, Parenchym- und Tumorzelltypen im TME des HCC identifiziert. Eine unüberwachte Nachbarschaftsanalyse auf Basis der räumlichen Immunzell-Interaktion ergab 3 Immunarchitekturen mit unterschiedlicher Beteiligung von Immunzellen und Immun-Checkpoints, die entweder von CD8-T-Zellen, myeloischen Immunzellen oder B- und CD4-T-Zellen dominiert werden. Auf dieser Grundlage

wurden 3 raumbezogene Haupt-HCC-Immunklassen definiert, die ein höheres Maß an intratumoraler Immunzellorganisation widerspiegeln: immun-depletiert, kompartmentalisiert und immun-angereichert. Beim progressionsfreien Überleben unter einer ICI-Therapie gab es signifikante Unterschiede zwischen den räumlichen Immuntypen, wobei sich ein besseres Überleben bei Patient\*innen mit immun-angereichertem Immuntyp zeigte. Bei Patienten mit intratumoraler Heterogenität bestimmte das Vorhandensein eines Areals mit immun-angereicherten Zellen das Langzeitüberleben.

B. Bengsch, Klinik für Innere Medizin II, Medizinische Fakultät, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg, E-Mail: bertram.bengsch@uniklinik-freiburg.de

DOI: 10.1136/gutjnl-2024-332837 ■

## EXPERTENMEINUNG



Prof. Dr. Tobias Böttler

### Histologische Immunklassifizierung beim HCC: ein Weg zur personalisierten Immuntherapie

Der Einsatz von Immuntherapien, die sich gegen erschöpfte T-Zellen richten (sogenannte Immun-Checkpoint-Therapien), hat sich in den letzten Jahren auch bei der systemischen Therapie des fortgeschrittenen hepatozellulären Karzinoms (HCC) etabliert. In den vergangenen Jahren wurde viel darüber diskutiert, ob die Ätiologie der zugrunde liegenden Lebererkrankung eine entscheidende Rolle bei der Wirksamkeit von Checkpoint-Therapien spielt. Dies beruht vor allem auf Beobachtungen aus dem Mausmodell, dass Immuntherapien bei einem HCC auf dem Boden einer metabolisch-assoziierten steatotischen Lebererkrankung weniger effektiv sein könnten als bei einem HCC auf dem Boden einer chronischen Virushepatitis. Eine klare Therapiekonsequenz hat sich aus diesen Daten bislang allerdings nicht ableiten lassen. Klinisch nutzbare Prädiktoren für das Ansprechen auf eine Immuntherapie gibt es bislang nicht. In der Arbeit von Salié et al. wird nun eine histologische Immunklassifikation vorgestellt, die – unabhängig von der zugrunde liegenden Lebererkrankung – HCCs in immun-angereicht, immun-depletiert und kompartmentalisiert (eine Art intermediär-Phänotyp) unterscheidet. Diese Klassifikation wurde durch hochdimensionale immunologische Gewebsanalysen an Tumorgewebe von HCC-Patient\*innen identifiziert und validiert. Insbesondere konnten so nicht nur einzelne Immunzellpopulationen im Tumorgewebe quantifiziert, sondern auch deren Zell-Zell-Interaktions-Profil analysiert werden. Die klinische Nutzbarkeit leitet sich aber vor allem aus einer vereinfachten histologischen Charakterisierung des CD8-T-Zell-Infiltrates ab. So konnte gezeigt werden, dass Tumoren mit einem angereichertem Immuninfiltrat deutlich besser auf eine Checkpoint-Immuntherapie ansprechen als solche mit einem immun-depletierten Tumor. Die Einfachheit der für diese Klassifikation notwendigen histologischen Evaluationen macht diesen Ansatz unmittelbar für individuelle Therapieentscheidungen in molekularen Tumorboards nutz-

bar. So bekommt die histologische Sicherung eines HCCs, welche zwar in den Leitlinien empfohlen ist, aber im klinischen Alltag bislang nicht immer zwingend erforderlich war, eine neue Relevanz, da dieser Ansatz nun klinische Konsequenzen aus einer gezielten histopathologischen Evaluation des Tumor-Immuninfiltrats nahelegt. Denkbar wäre z. B. eine frühzeitige Priorisierung einer Immuntherapie bei Patient\*innen mit immun-angereichertem Typ. Hierfür sind jedoch weitergehende, prospektive Studien erforderlich. Basierend auf den präsentierten Daten sollte die immunologische Klassifizierung des Tumormikromilieus zukünftig in der Auswertung klinischer Phase-III-Studien mit Checkpoint-Inhibitoren berücksichtigt werden. ■

Lancet. 2025;405(10474):216-232 ■

Durvalumab with or without bevacizumab with transarterial chemoembolisation in hepatocellular carcinoma (EMERALD-1): A multiregional, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study

Sangro B, Kudo M, Erinjeri JP, Qin S, Ren Z, Chan SL, Arai Y, Heo J, Mai A, Escobar J, Lopez Chuken YA, Yoon JH, Tak WY, Breder VV, Suttichaimongkol T, Bouattour M, Lin SM, Peron JM, Nguyen QT, Yan L, Chiu CF, Santos FA, Veluvolu A, Thungappa SC, Matos M, Żotkiewicz M, Udoye SI, Kurland JF, Cohen GJ, Lencioni R; EMERALD-1 Investigators

### Durvalumab mit oder ohne Bevacizumab bei der transarteriellen Chemoembolisation zur Behandlung des hepatozellulären Karzinoms (EMERALD-1): eine multiregionale, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Phase-III-Studie

**Hintergrund:** Die transarterielle Chemoembolisation (TACE) ist der Therapiestandard bei Patient\*innen mit inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC), bei dem eine Embolisation infrage kommt. Das mediane progressionsfreie Überleben (progression free survival, PFS) liegt allerdings immer noch bei ca. 7 Monaten. In dieser Studie sollte beurteilt werden, ob durch die Zugabe von Durvalumab, mit oder ohne Bevacizumab, ein längeres PFS erreicht werden kann.

**Methoden:** In diese multiregionale, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie (EMERALD-1) wurden Erwachsene ab 18 Jahren mit inoperablem HCC, bei dem eine Embolisation infrage kam, mit einem Performance Status der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) von 0–1 bei Studieneinschluss und mindestens 1 messbaren intrahepatischen Läsion nach modifizierten RECIST-Kriterien (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) in 157 medizinischen Zentren (einschließlich Forschungszentren sowie allgemeinen und spezialisierten Krankenhäusern) in 18 Ländern eingeschlossen. Geeignete Patient\*innen wurden stratifiziert nach TACE-Methode, Region und Invasion der Portalvene, 1:1 über ein interaktives Sprach- oder Webdialogsystem in eine Gruppe mit TACE plus entweder Durvalumab plus Bevacizumab (1500 mg intravenöses Durvalumab einmal alle 4 Wochen, dann 1120 mg Durvalumab plus 15 mg/kg intravenöses Bevacizumab einmal alle 3 Wochen), Durvalumab plus Placebo (gleiches Regime mit Placebo anstelle von Bevacizumab) oder Placebo allein (gleiches Regime mit Placebo an-

stelle von Durvalumab und Bevacizumab) randomisiert. Den Patient\*innen, den Prüfer\*innen und den Personen, die die Ergebnisse bewerteten, blieb die Behandlungszuweisung bis zur Datenanalyse verborgen. Primärer Endpunkt war das PFS gemäß BICR (blinded independent central review) und nach RECIST-Kriterien (Version 1.1), mit Durvalumab plus Bevacizumab vs. Placebo allein in der Intention-to-Treat-Population (ITT; also bei allen Teilnehmenden, die einer Behandlung zugewiesen waren). Die wichtigsten sekundären Endpunkte waren das PFS gemäß BICR nach RECIST-Kriterien (Version 1.1), mit Durvalumab plus Placebo vs. Placebo allein, das Gesamtüberleben und die Zeit bis zur Verschlechterung bei ausgewählten patientenberichteten Outcomes. Die Patient\*innen werden weiterhin nachbeobachtet auf das Gesamtüberleben, und die Resultate zum Gesamtüberleben und zu den patientenberichteten Outcomes werden zu einem späteren Zeitpunkt veröffentlicht. Die Sicherheit wurde in der Sicherheitsanalyse aller Teilnehmenden beurteilt, die einer Behandlung zugewiesen wurden und eine der Studienbehandlungen erhielten (d. h. Durvalumab, Bevacizumab oder Placebo), aufgeschlüsselt nach erhaltener Behandlung.

**Erkenntnisse:** Zwischen dem 30. November 2018 und dem 19. Juli 2021 wurden 887 Patient\*innen gescreent; davon wurden 616 nach dem Zufallsprinzip entweder Durvalumab plus Bevacizumab (n = 204), Durvalumab plus Placebo (n = 207) oder Placebo allein (n = 205; ITT-Population) zugewiesen. Das mediane Alter lag bei 65,0 Jahren (Interquartilenabstand: 59,0–72,0), 135 der 616 Patient\*innen (22%) waren Frauen, 481 (78%) waren Männer, 375 (61%) waren Asiat\*innen, 176 (29%) waren weiß, 22 (4%) waren Native Americans oder Alaska Natives, 9 (1%) identifizierten sich als Schwarze oder Afroamerikaner\*innen, 1 (< 1%) war Native Hawaiian oder stammte von einer anderen pazifischen Insel, und 33 (5%) zählten zu anderen Ethnien. Zum Zeitpunkt des Daten-Cutoffs (11. September 2023) lag die mediane Nachbeobachtung auf PFS bei 27,9 Monaten (95% Konfidenzintervall [CI]: 27,4–30,4), das mediane PFS betrug 15,0 Monate (95% CI: 11,1–18,9) unter Durvalumab plus Bevacizumab, 10,0 Monate (95% CI: 9,0–12,7) unter Durvalumab und 8,2 Monate (95% CI: 6,9–11,1) unter Placebo. Die Hazard-Ratio beim PFS lag bei 0,77 (95% CI: 0,61–0,98; zweiseitiger p-Wert = 0,032) unter Durvalumab plus Bevacizumab versus Placebo und bei 0,94 (95% CI: 0,75–1,19; zweiseitiger p-Wert = 0,64) unter Durvalumab plus Placebo vs. Placebo. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse der höchsten aufgetretenen Grade 3–4 waren Hypertonie bei Patient\*innen, die Durvalumab und Bevacizumab erhielten (9/154 Teilnehmende [6%]), Anämie bei Patient\*innen, die Durvalumab und Placebo erhielten (10/232 Teilnehmende [4%]), und Postembolisierungssyndrom bei Patient\*innen, die Placebo allein erhielten (8/200 Teilnehmende [4%]). Zu unerwünschten Ereignissen im Zusammenhang mit der Studienbehandlung, die zum Tod führten, kam es bei keinem/keiner der 154 Teilnehmenden, die Durvalumab und Bevacizumab erhielten, bei 3 von 232 (1%), die Durvalumab und Placebo erhielten (n = 1 arterielle Blutung, Leberschädigung und Multiorganversagen), sowie bei 3 von 200 (2%), die Placebo allein erhielten (n = 1 Ösophagusvarizenblutung, obere gastrointestinale Blutung und Dermatomyositis).

**Interpretation:** Durvalumab plus Bevacizumab plus transarterielle Chemoembolisation (TACE) hat das Potenzial, zum neuen Therapiestandard zu werden. Künftige Analysen werden mit der weiteren Nachbe-

**obachtung im Rahmen der EMERALD-1-Studie, einschließlich der endgültigen Daten zum Gesamtüberleben und der patientenberichteten Ergebnisse, dazu beitragen, die potenziellen klinischen Vorteile von Durvalumab plus Bevacizumab plus TACE beim embolisierbaren hepatozellulären Karzinom weiter zu beschreiben.**

B. Sangro, Liver Unit and HPB Oncology Area, Clínica Universidad de Navarra and CIBEREHD, Pamplona, Spanien, E-Mail: bsangro@unav.es

DOI: 10.1016/s0140-6736(24)02551-0 ■

LTX

J Hepatol. 2025;82(3):523-534

Assessment of liver graft quality during hypothermic oxygenated perfusion: The first international validation study

Eden J, Thorne AM, Bodewes SB, Patrono D, Roggio D, Breuer E, Lonati C, Dondossola D, Panayotova G, Boteon APCS, Walsh D, Carvalho MF, Schurink IJ, Ansari F, Kollmann D, Germinario G, Rivas Garrido EA, Benitez J, Rebolledo R, Cescon M, Ravaioli M, Berlakovich GA, De Jonge J, Uluk D, Lurje I, Lurje G, Boteon YL, Guarrera JV, Romagnoli R, Galkin A, Meierhofer D, Porte RJ, Clavien PA, Schlegel A, de Meijer VE, Dutkowski P

**Beurteilung der Qualität des Lebertransplantats während der hypothermisch oxygenierten Maschinenperfusion: die erste internationale Validierungsstudie**

**Hintergrund und Ziele:** Derzeit wird davon ausgegangen, dass die Leber nur während der normothermischen Maschinenperfusion beurteilt werden kann. Es besteht aber Ungewissheit über eine zuverlässige und schnelle Vorhersage einer Transplantatschädigung während der hypothermisch oxygenierten Maschinenperfusion (HOPE) ex situ. Diese Studie wurde daher durchgeführt, um im Rahmen einer internationalen Lebertransplantationskohorte die kürzlich beschriebenen Biomarker für eine mitochondriale Schädigung zu untersuchen, die während HOPE vor einer Lebertransplantation gemessen wurden.

**Methoden:** Perfusatproben aus menschlichen Lebern von 10 Zentren in 7 Ländern, die mit HOPE Erfahrung hatten, wurden auf freigesetzte mitochondriale Verbindungen analysiert, d. h. Flavinmononukleotid (FMN), NADH, Purinderivate und Entzündungsmarker. Als Negativkontrollen dienten für die Transplantation ungeeignete Lebern.

**Ergebnisse:** Es wurden 473 Perfusatproben von menschlichen Leberspenden nach Herztod (n = 315) bzw. nach Hirntod (n = 158) genommen. Die fluorometrische Bestimmung von FMN im Perfusat wurde mittels Massenspektrometrie validiert (R = 0,7011; p < 0,0001). Der Transplantatverlust aufgrund von primärer Nichtfunktion oder Cholangiopathie wurde durch die FMN-Werte des Perfusats vorhergesagt (C-Statistik der Massenspektrometrie: 0,8418; 95% Konfidenzintervall [CI]: 0,7466–0,9370, p < 0,0001; C-Statistik der Fluorometrie:

0,7733; 95% CI: 0,7006–0,8461,  $p < 0,0001$ ). Die FMN-Werte des Perfusats korrelierten auch signifikant mit symptomatischen nicht-anastomotischen Strikturen und Nierenversagen und erwiesen sich bei der Vorhersage des Transplantatverlusts als herkömmlichen Scores überlegen, die aus Spender- und Empfängerparametern abgeleitet werden. Dies sind beispielsweise der Spender-Risiko-Index und der Risikoausgleich-Score. Die mitochondrialen FMN-Werte im Lebergewebe von nicht verwerteten Lebern waren niedrig und korrelierten umgekehrt mit hohen FMN-Werten des Perfusats und der Freisetzung von Purinmetaboliten.

**Schlussfolgerungen:** In dieser ersten internationalen Studie wurde der Vorhersagewert des mitochondrialen Cofaktors Flavinmononukleotid validiert, der während der hypothermisch oxygenierten Maschinenperfusion aus dem Komplex I freigesetzt wird. Sie kann daher zu einer besseren Risikostratifizierung von geschädigten Lebern vor der Implantation beitragen.

P. Dutkowski, Viszeralchirurgie, Universitätsspital Basel, Basel, Schweiz, E-Mail: philipp.dutkowski@usb.ch

DOI: 10.1016/j.jhep.2024.08.030 ■

## J Hepatol. 2025;82(3):512-522

Intention-to-treat outcomes of patients with hepatocellular carcinoma receiving immunotherapy before liver transplant: The multicenter VITALITY study

Tabrizian P, Holzner ML, Ajmera V, Kim AK, Zhou K, Schnickel GT, Torosian K, Hoteit M, Marino R, Li M, Yao F, Florman SS, Schwartz ME, Mehta N

### Intention-to-Treat-Ergebnisse von Patient\*innen mit hepatozellulärem Karzinom, die vor einer Lebertransplantation eine Immuntherapie erhalten: Die multizentrische VITALITY-Studie

**Hintergrund und Ziele:** Die Anwendung von Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICIs) bei Patient\*innen mit fortgeschrittenem hepatozellulärem Karzinom (HCC) ist inzwischen weit verbreitet und zeigt im neoadjuvanten Setting ermutigende Ergebnisse. Die Sicherheits- und die Intention-to-Treat (ITT)-Ergebnisse in der peritransplantären Phase beruhen derzeit auf begrenzten und heterogenen Berichten einzelner Zentren.

**Methoden:** Diese erste multiregionale US-Studie (2016–2023) umfasste 117 konsekutive Patient\*innen mit HCC, die hinsichtlich einer Lebertransplantation (LTX) beurteilt und präoperativ mit ICIs behandelt wurden. Es wurden Analysen in Bezug auf ITT und das Überleben durchgeführt und die Abstoßungsraten nach der LTX beurteilt.

**Ergebnisse:** Insgesamt lagen 86 Patient\*innen (73,5%) außerhalb der MILAN-Kriterien (MK) und 65 (75,6%) erreichten innerhalb eines Medians von 5,6 Monaten erfolgreich ein Downstaging. 43 (36,7%) unterzogen sich einer Transplantation, darunter 18 (15,4%), die die MK erfüllten, und 23 (19,7%), die ursprünglich außerhalb der Kriterien lagen, aber ein Downstaging erreichten. Insgesamt erhielten 94% der Kohorte gleichzeitig ICIs und lokoregionäre Therapien. Während der Phase auf der Warteliste traten keine unerwünschten Ereignisse

der Grade 4–5 auf. Die kumulative 3-Jahres-Wahrscheinlichkeit eines Studienabbruchs betrug 28% bei Personen, die die MK erfüllten, und 48% bei denjenigen, die außerhalb der Kriterien lagen. Unabhängige Prädiktoren für den Abbruch waren unter anderem das Überschreiten der MK-Grenzwerte ( $p < 0,001$ ), die Verdoppelung des Alpha-Fetoproteins gegenüber dem Ausgangswert ( $p = 0,014$ ) und das radiologische Ansprechen ( $p < 0,001$ ). Die 3-Jahres-Überlebensrate in der ITT-Analyse betrug 71,1% (73,5% innerhalb der MK vs. 69,7% außerhalb der MK,  $p = 0,329$ ), mit einer 3-Jahres-Überlebensrate nach LTX von 85%. Nach der LTX traten bei 7 Patient\*innen Abstoßungsreaktionen auf, 6 erhielten ihre letzte Dosis ICI weniger als 3 Monate vor der LTX, in 1 Fall kam es zum Transplantatverlust.

**Schlussfolgerungen:** Die erste multizentrische Auswertung von Patient\*innen mit hepatozellulärem Karzinom, die vor einer Lebertransplantation Immun-Checkpoint-Inhibitoren erhalten hatten, zeigt günstige Überlebens- und Sicherheitsergebnisse, was die weitere Anwendung und eine fortgesetzte Bewertung dieser Strategie in der klinischen Praxis rechtfertigt. Eine hohe Tumorlast, eine Verdoppelung der Alpha-Fetoprotein-Werte und ein radiologisches Ansprechen wurden als Prädiktoren für ungünstige onkologische Ergebnisse identifiziert.

P. Tabrizian, Liver Transplant and Hepatobiliary Surgery, Recanati/Miller Transplantation Institute, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA, E-Mail: parissa.tabrizian@mountsinai.org

DOI: 10.1016/j.jhep.2024.09.003 ■

## EXPERTENMEINUNG



PD Dr. Michael Schultheiß

### Immuncheckpoint-Inhibitoren beim hepatozellulärem Karzinom vor Lebertransplantation: Risiko oder neue Strategie?

Mit der US-amerikanischen VITALITY-Studie untersuchten Tabrizian et al. einen sehr wichtigen, aber möglicherweise vernachlässigten Teilbereich der Therapie des hepatozellulären Karzinoms (HCC): die neoadjuvante Gabe einer Immuncheckpoint-Inhibitor (ICI)-Therapie vor Lebertransplantation (LTX).

Da allen HCC-Behandler\*innen die notwendige bridge-to-transplant-Behandlung ihrer für eine LTX-gelisteten HCC-Patient\*innen ein großes Anliegen ist und es seit der Erstzulassung einer Systemtherapie beim HCC mit Sorafenib 2007 schon zahlreiche neoadjuvante und adjuvante Therapiestudien gegeben hat, verwundert es vielleicht, dass eine solche Studie erst jetzt publiziert wird. Leider erfolgte die Studie nicht in einem randomisierten Setting, sondern als prospektive Beobachtungsstudie. Dies führte zu einem sehr heterogenen Patientenkollektiv:

– Die Genese der Lebererkrankung war im Gegensatz zu einem europäischen Kollektiv sehr „viruslastig“ mit 47,9% Hepatitis-C-Virus-bedingten, 19,7% Hepatitis-B-Virus-bedingten und nur 12% Alkohol-bedingten Hepatopathien.

- Bei 59,8% der Patient\*innen lag initial ein HCC innerhalb der MILAN-Kriterien vor, 40,2% lagen darüber.
- Bei 94% der Patient\*innen erfolgte vorab eine lokoregionäre Therapie (LRT), zum Großteil eine transarterielle Radioembolisation (41%) oder transarterielle Chemoembolisation (36,8%), und dies mit zwischen 1 (23,1%) und mehr als 4 (25,6%) Interventionen.

Der Einsatz der ICI als bridge-to-transplant oder im Rahmen eines „Downstaging“-Ansatzes basierte zudem auf individuellen Entscheidungen der multidisziplinären HCC-Boards der jeweiligen Kliniken. Die heterogene Verteilung der ICI lag bei 58,1% Nivolumab, 20,5% Atezolizumab, 18% Pembrolizumab und 3,4% Tremelimumab + Durvalumab.

Nichtsdestotrotz stellt die Studie einen sehr wichtigen Beitrag für LTX-gelistete HCC-Patient\*innen dar und wird möglicherweise deren Management zukünftig beeinflussen. Der vielleicht relevanteste Aspekt der Studie sind die Daten zur Therapiesicherheit. So traten keine Grad-4- und nur 0,9% Grad-3-Toxizitäten auf. Sieben (16,7%) Patient\*innen entwickelten nach LTX eine Abstoßungsreaktion, wovon 3 Patient\*innen schwere Verläufe mit signifikanten hepatischen Nekrosen erlitten. Ein\*e Patient\*in musste deshalb retransplantiert werden. Bei 6 der 7 Patient\*innen mit einer Abstoßung lag die letzte ICI-Gabe weniger als 3 Monate vor der LTX. Der Therapieerfolg der ICI ist einmal mehr beachtenswert: 22,6% zeigten in der Auswertung nach mRECIST eine komplette Response, 34,2% eine partielle Response. Von 86 Patient\*innen, die während ihrer Krankheitsdauer außerhalb der MILAN-Kriterien lagen, konnten 65 (75,6%) erfolgreich wieder in die MILAN-Kriterien „downgestaged“ werden!

Die meisten Patient\*innen in dieser Kohorte erhielten ICI aufgrund eines nur partiellen oder inkompletten Ansprechens der LRT. Möglicherweise ist aufgrund immunologischer Effekte aber auch die grundsätzliche Kombination aus ICI + LRT sinnvoll. Wo genau der (zeitliche) Stellenwert der ICI beim HCC im neoadjuvanten Setting vor LTX liegt, müssen deshalb weitere Studien beantworten. ■

von methylierten DNA-Markern (MDM), die durch Bürstenbiopsie aus dem Gallengang entnommen wurden, die MBS-Erkennung in einer prospektiven Kohorte verbessert wird.

**Ansatz:** Die infrage kommenden MDM wurden durch eine Reihe von Explorations- und Validierungsphasen auf ihren Nutzen für die MBS-Diagnose geprüft. Die DNA wurde aus Bürstenbiopsie-Proben des Gallengangs extrahiert, quantifiziert, einer Bisulfit-Konvertierung unterzogen und dann mittels methylierungsspezifischer digitaler Tröpfchen-Polymerase-Kettenreaktion analysiert. Bei den Patient\*innen wurde von einer nicht malignen Erkrankung ausgegangen, wenn die Probe negativ war und nach 1 Jahr keine Anzeichen einer Malignität vorlagen oder die chirurgische Histopathologie eindeutig negativ ausfiel.

**Ergebnisse:** 14 MDM kamen infrage und wurden während der Explorationsphase beurteilt; die leistungsstärksten und auch neue Marker wurden dann in der technischen Validierungsphase bewertet. Als die 4 leistungsstärksten MDM stellten sich TWIST1, HOXA1, VSTM2B und CLEC11A heraus, die einzeln AUC-Werte von 0,82, 0,81, 0,83 bzw. 0,78 mit einer Sensitivität von 59,4%, 53,1%, 62,5% bzw. 50,0% erreichten. In der abschließenden biologischen Validierungsphase zeigte sich eine hohe Spezifität für Malignität von 95,2–95,3%. Wenn die Marker zu einem Panel kombiniert wurden, lag die AUC bei 0,86; damit wurden eine Sensitivität von 73,4% und eine Spezifität von 92,9% erreicht, was die Ergebnisse der Zytologie und der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) übertraf.

**Schlussfolgerungen:** Die ausgewählten methylierten DNA-Marker (MDM) zeigten bessere Leistungsmerkmale beim Nachweis maligner Gallengangsstenosen als die Zytologie und die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung. Daher sollten MDM für die Aufnahme in diagnostische Testalgorithmen in Betracht gezogen werden.

V. Chandrasekhara, Division of Gastroenterology and Hepatology, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA, E-Mail: chandrasekhara.vinay@mayo.edu

DOI: 10.1097/hep.0000000000000970 ■

## Gallenwege

Hepatology. 2025;81(2):453-464

Utility of methylated DNA markers for the diagnosis of malignant biliary strictures

Cooley MA, Schneider AR, Barr Fritcher EG, Milosevic D, Levy MJ, Bridgeman AR, Martin JA, Petersen BT, Abu Dayyeh BK, Storm AC, Law RJ, Vargas EJ, Garimella V, Zemla T, Jenkins SM, Yin J, Gores GJ, Roberts LR, Kipp BR, Chandrasekhara V

### Der Nutzen methylierter DNA-Marker für die Diagnose von malignen Gallengangsstenosen

**Hintergrund und Ziele:** Die Früherkennung maligner Gallengangsstenosen (malignant biliary strictures, MBSs) ist schwierig: Bis zu 20% der Patient\*innen werden nach Voruntersuchungen und Gewebeentnahmen mittels endoskopischer retrograder Cholangiopankreatografie (ERCP) als unbestimmt eingestuft. In dieser Studie sollte beurteilt werden, ob durch die Verwendung



## TRANSLATIONAL SCIENCE CORNER

### CED

Gastroenterology. 2025;168(2):327-343

Multimodal profiling of peripheral blood identifies proliferating circulating effector CD4<sup>+</sup> T cells as predictors for response to integrin  $\alpha 4\beta 7$ -blocking therapy in inflammatory bowel disease

Horn V, Cancino CA, Steinheuer LM, Obermayer B, Fritz K, Nguyen AL, Juhran KS, Plattner C, Bösel D, Oldenburg L, Burns M, Schulz AR, Saliutina M, Mantzivi E, Lissner D, Conrad T, Mashreghi MF, Zundler S, Sonnenberg E, Schumann M, Haag LM, Beule D, Flatz L, Trajanoski Z, D'Haens G, Weidinger C, Mei HE, Siegmund B, Thurley K, Hegazy AN; TRR241 IBDome Consortium

### Multimodale Profilierung von peripherem Blut identifiziert proliferierende zirkulierende CD4<sup>+</sup>-Effektor-T-Zellen als Prädiktoren für ein Ansprechen auf die Therapie mit einem Integrin- $\alpha 4\beta 7$ -Antagonisten bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

**Hintergrund und Ziele:** Trotz des Erfolgs von Biologikatherapien bei der Behandlung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen ist und bleibt das Management von Patient\*innen aufgrund des Fehlens zuverlässiger Prädiktoren für das Therapieansprechen schwierig.

**Methoden:** In dieser Studie wurden Proben aus 2 Kohorten von Patient\*innen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, die den gegen  $\alpha 4\beta 7$ -Integrin gerichteten Antikörper Vedolizumab erhielten, prospektiv untersucht. Die Proben wurden mittels Massenzytometrie, Einzelzell-RNA-Sequenzierung, Einzelzell-B- und -T-Zell-Rezeptor-Sequenzierung (B and T cell receptor sequencing, BCR/TCR-seq), Serum-Proteomik und multiparametrischer Durchflusszytometrie untersucht, um von Vedolizumab induzierte immunologische Veränderungen im peripheren Blut und ihre potenziellen Korrelationen mit dem Therapieansprechen umfassend zu bestimmen.

**Ergebnisse:** Die Behandlung mit Vedolizumab führte zu beträchtlichen Veränderungen der Abundanz zirkulierender Immunzell-Linien und modifizierte die Diversität von T-Zell-Rezeptoren des intestinalen Homings von CD4<sup>+</sup>-Gedächtnis-T-Zellen. Durch die Integration von multimodalen Parametern und maschinellem Lernen wurde bei Non-Respondern eine signifikante Zunahme proliferierender CD4<sup>+</sup>-Gedächtnis-T-Zellen vor der Behandlung im Vergleich zu Respondern ermittelt. Diese prädiktive T-Zell-Signatur zeigte einen Phänotyp aktivierter T-Helfer(Th)1- und Th17-Zellen und wies erhöhte Spiegel des Integrins  $\alpha 4\beta 1$  auf, sodass diese Zellen für eine direkte, zielgerichtete Blockierung durch Vedolizumab möglicherweise weniger anfällig sind.

**Schlussfolgerungen:** Diese Erkenntnisse liefern zuverlässige Prädiktoren mit erheblicher Auswirkung auf das personalisierte Management chronisch entzündlicher Darmerkrankungen.

A.N. Hegazy, Medizinische Klinik für Gastroenterologie, Infektiologie und Rheumatologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Berlin oder Deutsches Rheuma-Forschungszentrum, ein Institut der Leibniz-Gemeinschaft, Berlin,  
E-Mail: ahmed.hegazy@charite.de oder  
E-Mail: ahmed.hegazy@drfz.de

oder

K. Thurley, Deutsches Rheuma-Forschungszentrum, ein Institut der Leibniz-Gemeinschaft, Berlin, Institut für Experimentelle Onkologie, Forschungsgruppe Biomathematik, Universitätsklinikum Bonn,  
E-Mail: kevin.thurley@uni-bonn.de

DOI: 10.1053/j.gastro.2024.09.021 ■

### EXPERTENMEINUNG



Dr. Lena Sophie Mayer

### Proliferierende CD4<sup>+</sup> Effektor-T-Zellen als Prädiktor für ein fehlendes Ansprechen auf Vedolizumab bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

In den letzten Jahren hat die Anzahl der Optionen in der weiterführenden Therapie bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) erfreulicherweise deutlich zugenommen. Dennoch kommt es bei vielen Patient\*innen zu einem primären oder sekundären Wirkversagen und die Erkrankungen sind weiterhin nicht heilbar. Bisher erfolgt die Auswahl der Wirkmechanismen patientenzentriert unter Berücksichtigung von Alter, Begleiterkrankungen, Kinderwunsch, Befallsmuster und Schwere der Erkrankung. Direkte Vergleichsstudien zwischen den zugelassenen Substanzen sind nur begrenzt verfügbar. In den aktuellen Leitlinien ist daher eine Empfehlung zur Therapiesequenz nicht verankert. Für den individuellen Patienten / die individuelle Patientin bedeutet dies häufig ein Ausprobieren verschiedener Wirkmechanismen, bis das passende Medikament gefunden ist. Dies führt wiederum zu einer Verlängerung der Zeit, in der die Erkrankung nicht hinreichend kontrolliert ist, mit Einschränkung der Lebensqualität sowie möglichen Organschäden und Komplikationen. Zudem ist ein solches Vorgehen aus gesundheitsökonomischer Sicht ungünstig. Die Etablierung verlässlicher Biomarker, die ein Ansprechen auf weiterführende Therapien voraussagen, würde das Management chronisch entzündlicher Darmerkrankungen deutlich erleichtern. Hier untersuchten Horn et al. in einem multimodalen Ansatz prädiktive Faktoren für ein Therapieansprechen auf Vedolizumab. Vedolizumab ist ein gegen das Integrin  $\alpha 4\beta 7$  gerichteter Antikörper und verhindert dessen Interaktion mit MadCAM-1, einem Adhäsionsmolekül, welches durch Endothelzellen im Darm exprimiert wird. So wird das intestinale Homing  $\alpha 4\beta 7$ -exprimierender Immunzellen eingeschränkt und ihre Anzahl in der Mukosa verringert. Im klinischen Alltag ist peripheres

Blut einfach zu gewinnen und eignet sich damit gut zur Bestimmung möglicher Biomarker. In dieser Studie erfolgte anhand zweier Kohorten prospektiv das Sampling von peripherem Blut vor und unter der Therapie mit Vedolizumab (zu den Zeitpunkten 2, 6, 30 und 50 Wochen nach Therapiestart). Es erfolgten daraufhin Untersuchungen des Proteoms und Transkriptoms von Immunzellen, Klonalitätsanalysen sowie die Analyse der Serumproteine. Das Therapieansprechen war für Morbus-Crohn-Patient\*innen definiert als Reduktion des Harvey-Bradshaw-Index um mindestens 3 Punkte sowie für Colitis-ulcerosa-Patient\*innen als Reduktion des partiellen Mayo-Scores um mindestens 2 Punkte nach 30 Wochen Behandlung. Die Ko-Expression von  $\alpha 4$  und  $\beta 7$  konnte vor Therapie neben T-Zellen und Monozyten auf verschiedenen weiteren Immunzellen nachgewiesen werden.  $\alpha 4\beta 7^+$  Zellen kamen dabei vor Therapiebeginn bei CED-Patient\*innen in geringerer Anzahl im peripheren Blut vor als bei gesunden Spender\*innen. Unter der Therapie kam es über die Zeit zur Zunahme von  $\alpha 4\beta 7^+$  Zellen, zur vermehrten Expression von  $\alpha 4\beta 7$  insbesondere durch myeloische Populationen sowie zur Zunahme der klonalen Diversität zirkulierender CD4<sup>+</sup> Gedächtnis-T-Zellen (aber nicht CD8<sup>+</sup> T-Zellen oder B-Zellen). Weiterhin kam es während der Therapie zum Anstieg proinflammatorischer Serumproteine. Proliferierende CD4<sup>+</sup> Gedächtnis-T-Zellen im peripheren Blut vor Therapiebeginn konnten durch die Anwendung von Machine-learning-Algorithmen als prädiktiver Faktor für ein Nichtansprechen auf Vedolizumab identifiziert werden. Der erhöhte Anteil an Ki67<sup>+</sup> (Proliferationsmarker) Zellen war spezifisch für CD4<sup>+</sup> T-Zellen und zeigte sich nicht bei CD8<sup>+</sup> Gedächtnis-T-Zellen oder regulatorischen T-Zellen. Die proliferierenden CD4<sup>+</sup> Gedächtniszellen zeigten Charakteristika aktivierter T-Helfer(Th)1- und Th17-Zellen, also Phänotypen, die zentral sind in der Pathogenese chronisch entzündlicher Darmerkrankungen. Weiterhin zeigten die proliferierenden CD4<sup>+</sup> Gedächtniszellen eine erhöhte Expression von Homing-Molekülen und des Integrins  $\alpha 4\beta 1$ , dessen Interaktion mit seinem Liganden durch Vedolizumab nicht beeinflusst wird.

Zusammengefasst zeigt diese multimodale Studie, dass die Therapie mit Vedolizumab zur Retention von myeloischen und lymphoiden Immunzellen im peripheren Blut führt und dass konsekutiv auch vermehrt proinflammatorische Zytokine und Chemokine im peripheren Blut gemessen werden können. Ein erhöhter Anteil proliferierender aktivierter CD4<sup>+</sup> T-Zellen konnte als prädiktiver Marker für ein Nichtansprechen auf Vedolizumab identifiziert werden – diese Zellen exprimierten in der Tat zu einem großen Anteil das Integrin  $\alpha 4\beta 1$ , welches keine Zielstruktur von Vedolizumab darstellt. Die Blockierung von  $\alpha 4\beta 1$  und  $\alpha 4\beta 7$  durch einen gegen  $\alpha 4$  gerichteten Antikörper (Natalizumab) zeigte in klinischen Studien zwar antiinflammatorische Wirkung, jedoch auch ein erhöhtes Risiko für progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML). Ein oral zu verabreichender Integrin- $\alpha 4$ -Antagonist (AJM300) bewirkte in einer Phase-III-Studie bei moderater Colitis ulcerosa ein klinisches Ansprechen ohne erhöhtes Risiko einer PML, sodass die Anwendung einer solchen Therapie bei Nachweis proliferierender aktivierter CD4<sup>+</sup> T-Zellen sinnvoll sein könnte. Dies zeigt, dass Studien wie die hier diskutierte nicht nur Prädiktoren für ein Therapieansprechen ermitteln können, sondern auch Hinweise auf mögliche alternative Therapie-mechanismen geben können. Die Studie bringt jedoch auch einige Limitationen mit sich. Zwar wurde der Biomarker in 2 unabhängigen Kohorten untersucht, jedoch

umfassten diese jeweils eine nur geringe Anzahl Proband\*innen. Nicht alle Untersuchungsmodalitäten konnten bei allen Patient\*innen durchgeführt werden. Analysen anhand gepaarter Biopsien zur Untersuchung der immunologischen Veränderungen im Darm fehlen hier. Funktionelle Analysen, die die pathogenetische Rolle der relevanten Immunpopulationen untersuchen, wurden ebenfalls nicht durchgeführt. Eine multizentrische, prospektive Studie zur Validierung des Biomarkers ist daher erforderlich. Im Kontext der Präzisionsmedizin bleibt herausfordernd, dass für jede der verfügbaren Substanzgruppen gesondert ein Biomarker ermittelt und validiert werden muss, damit für den individuellen Patienten / die individuelle Patientin eine Therapie-sequenz festgelegt werden kann. ■

## Hepatology

J Hepatol. 2025;82(1):120-133

Targeting the liver clock improves fibrosis by restoring TGF- $\beta$  signaling

Crouch E, Dachraoui M, Jühling F, Roehlen N, Oudot MA, Durand SC, Ponsolles C, Gadenne C, Meiss-Heydmann L, Moehlin J, Martin R, Brignon N, Del Zompo F, Teraoka Y, Aikata H, Abe-Chayama H, Chayama K, Saviano A, Heide D, Onea M, Geyer L, Wolf T, Felli E, Pessaux P, Heikenwälder M, Chambon P, Schuster C, Lupberger J, Mukherji A, Baumert TF

### Gezielte Beeinflussung der Leberuhr bringt Verbesserung bei Fibrose durch Wiederherstellung der TGF- $\beta$ -Signalübertragung

**Hintergrund und Ziele:** Leberfibrose ist die Hauptursache für das hepatozelluläre Karzinom und für Todesfälle infolge von Lebererkrankungen. Es gibt keine zugelassenen antifibrotischen Therapien, und die in der Entwicklung befindlichen Präparate sind nur begrenzt wirksam. Eine erhöhte TGF- $\beta$ -Signalübertragung fördert die Kollagenablagerung durch hepatische Sternzellen (HSCs)/ Myofibroblasten. Bei dieser Studie ging es um die genaue Untersuchung der Rolle, die die zirkadiane Uhr (circadian clock, CC) bei der Kontrolle der TGF- $\beta$ -Signalübertragung und der Leberfibrose spielt.

**Methoden:** Anhand von Mäusen mit CC-Mutation, angereicherten HSCs und Myofibroblasten, die aus gesunden und fibrotischen Mäusen in verschiedenen CC-Phasen gewonnen wurden, und von Studien zu Loss-of-Function-Mutationen in humanen Hepatozyten und Myofibroblasten wurde die Beziehung zwischen der CC und der TGF- $\beta$ -Signalübertragung untersucht. Dabei wurde die Kommunikation zwischen Hepatozyten und Myofibroblasten durch bioinformatische Analysen von Einzelzell-Transkriptomen untersucht und eine Validierung in zellbasierten Modellen durchgeführt. Anhand von Mausmodellen für Fibrose infolge einer metabolischen Dysfunktion-assoziierten Steatohepatitis (MASH) und für Sphäroiden von Patient\*innen mit Lebererkrankungen wurden Proof-of-Concept-Studien durchgeführt, um die pharmakologische Zielgenauigkeit und klinische Umsetzbarkeit zu validieren.

**Ergebnisse:** Die Autor\*innen stellten fest, dass der CC-Oszillator die TGF- $\beta$ -Signalübertragung zeitlich steuert, und dass diese Regulierung bei einer Fibrose

nicht funktioniert. Es konnte gezeigt werden, dass HSCs und Myofibroblasten eine funktionsfähige CC mit rhythmischer Expression zahlreicher Gene, einschließlich fibrogener Gene, enthalten. Studien zu Störungen bei Hepatozyten und Myofibroblasten ergaben eine wechselseitige Beziehung zwischen der TGF- $\beta$ -Aktivierung und der Störung der CC, die in von Patient\*innen stammenden Ex-vivo- und In-vivo-Modellen bestätigt wurde. Die pharmakologische Modulation der CC-TGF- $\beta$ -Signalübertragung hemmte die Fibrose in Mausmodellen in vivo sowie in von Patient\*innen stammenden Lebersphäroiden.

**Schlussfolgerung: Die zirkadiane Uhr (CC) reguliert die TGF- $\beta$ -Signalübertragung, und der Zusammenbruch dieser Regulierung wird mit Leberfibrose in Verbindung gebracht. Mit pharmakologischen Proof-of-Concept-Studien an verschiedenen Modellen wurde die CC als neuartiges therapeutisches Ziel für die Behandlung der Leberfibrose identifiziert – ein wachsender ungedeckter Bedarf in der Medizin.**

T.F. Baumert oder J. Lupberger, Institute for Translational Medicine and Liver Disease (ITM), Inserm U 1110, University of Strasbourg, Straßburg, Frankreich, E-Mail: thomas.baumert@unistra.fr oder E-Mail: joachim.lupberger@unistra.fr

DOI: 10.1016/j.jhep.2024.07.034 ■

## EXPERTENMEINUNG



Prof. Dr. Dr. Bertram Bengsch

### Wer hat an der Leberuhr gedreht? Fibrose als Folge der TGF- $\beta$ -vermittelten Störung des Hepatozytenbiorhythmus

Zirkadiane Rhythmen sind entscheidend für die Synchronisierung physiologischer Funktionen mit Tag-Nacht-Zyklus-assoziiertem Verhalten auf systemischer und zellulärer Ebene. Die Leber als Hauptstoffwechselorgan ist zentral in die die Verdauungsfunktion regulierenden zirkadianen Rhythmen eingebunden. Gestörte zirkadiane Rhythmen sind bekanntermaßen Auslöser metabolischer Lebererkrankungen. Auf zellulärer Ebene existieren transkriptionelle Rückkopplungsschleifen der „zirkadianen Uhr“ (CC) (u. a. PER, BMAL1, REV-ERB $\alpha$  und REV-ERB), auch als CC-Oszillatorsystem bezeichnet, die zusammen mit gewebespezifischen Transkriptionsfaktoren (DOI: 10.1055/a-1792-4240) rhythmische Genexpressionsmuster vermitteln. In Hepatozyten steuert der CC-Oszillator maßgeblich die für Stoffwechselprozesse relevante Genexpression, doch Veränderungen der CC in Hepatozyten wirken sich auch auf andere interagierende Leberzelltypen aus (DOI: 10.1126/science.aba8984). Es ist ferner bekannt, dass eine gestörte Leberuhr die Kollagenablagerung bei MASLD fördert (DOI: 10.3390/cells12121582). Das TGF- $\beta$ -Signaling ist ein zentraler Treiber der Leberfibrose und daher ein attraktives Ziel für die Entwicklung neuer pharmakologischer Therapien (DOI: 10.1111/febs.13665). Allerdings sind die Mechanismen, wie die Leberuhr und das TGF- $\beta$ -Signaling mit der Leberfibrose zusammenhängen, noch wenig verstanden.

In der vorliegenden Studie untersuchen Crouchet et al. diese offenen Fragen, indem sie zunächst die Rolle der Leberuhr in Mausmodellen mit CC-mutierten Mäusen und in Zellkulturen analysieren. Sie stellten fest, dass die Leber-CC Genexpressionsnetzwerke in Hepatozyten reguliert, die auch Ziele des TGF- $\beta$ -Signalwegs sind, und dass eine Störung der Leberuhr auch hepatische Sternzellen (HSC) als wichtigen profibrotischen Leberzelltyp beeinflusst. In-vitro-Experimente mit primären humanen Hepatozyten (PHH) zeigten, dass freie Fettsäuren (FFA) als wichtige Treiber der MASH-Pathogenese die CC-abhängige Genexpression regulieren und ebenfalls TGF- $\beta$ -Zielgene involvieren. Eine wichtige Beobachtung war, dass die Expression einer zentralen Komponente des CC-Oszillators, REV-ERB $\alpha$ , unter FFA-Exposition und in In-vivo-Modellen der Leberfibrose unterdrückt wird. Die Behandlung mit einem pharmakologischen Agonisten von REV-ERB $\alpha$  verhinderte die TGF- $\beta$ -abhängige Genexpression, und die Hemmung des profibrotischen TGF- $\beta$ -Signalings in HSCs stellte eine physiologische CC-Genexpression wieder her. BMAL1-Knockdown-Experimente in Hepatozyten-HSC-Ko-Kulturen enthüllten außerdem eine Rolle der Hepatozytenuhr für die Kontrolle der HSC-Genexpression und zeigten, dass die profibrotische Kommunikation mit HSCs durch zirkadiane Rhythmik reguliert wird. Die Autor\*innen verwendeten schließlich elegante chimäre humanisierte Lebermausmodelle (HLCM), in denen Lebern von RRG-NOD-Mäusen mit menschlichen PHHs neu besiedelt, mit MASLD- und Fibrose-induzierender, cholinarmer, fettreicher Diät (CD-HFD) gefüttert und mit einem REV-ERB $\alpha$ -Agonist behandelt wurden. Diese Behandlung reduzierte die Leberfibrose und zeigte auch bei Sphäroiden von Patient\*innen mit MASH oder Leberzirrhose eine antifibrotische Wirkung. Insgesamt unterstreicht die Studie, dass eine MASH-assoziierte profibrotische intrahepatische zelluläre Interaktion zwischen Hepatozyten und HSCs TGF- $\beta$ -Signale beinhaltet, die die CC regulieren. Dieser Mechanismus ist pharmakologisch beeinflussbar. Die pharmakologische Reaktivierung der CC (z. B. durch REV-ERB $\alpha$ -Agonismus) könnte somit ein neuartiges Behandlungskonzept für die MASH-assoziierte Leberfibrose darstellen. Die Studie hat weitere Implikationen, da zusätzliche Strategien zur Veränderung der CC-Aktivität, einschließlich verhaltens-/ernährungsbasierter und pharmakologischer Interventionen, synergistische Effekte haben können. ■

Gut. 2025;74(3):424-439

ECM1 attenuates hepatic fibrosis by interfering with mediators of latent TGF- $\beta$ 1 activation

Link F, Li Y, Zhao J, Munker S, Fan W, Nwosu ZC, Yao Y, Wang S, Huang C, Liebe R, Hammad S, Liu H, Shao C, Gao C, Sun B, Török NJ, Ding H, Ebert MPA, Weng H, ten Dijke P, Drasdo D, Dooley S, Wang S

### ECM1 mildert die Leberfibrose, indem es die Aktivierung von latentem TGF- $\beta$ 1 über dessen Mediatoren stört

**Zielsetzung:** Das Extrazellulärmatrix-Protein 1 (extracellular matrix protein 1, ECM1) hemmt die Leberfibrose, indem es den transformierenden Wachstumsfaktor Beta 1 (transforming growth factor- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1) in seiner latenten Form hält. Ein ECM1-Knockout (KO) bewirkt

die Aktivierung von latentem (L) TGF- $\beta$ 1, welche zu einer Leberfibrose mit rascher Todesfolge führt. Bei einer chronischen Lebererkrankung (chronic liver disease, CLD) nimmt ECM1 mit zunehmendem Schweregrad der CLD ab. In dieser Studie wurde die regulatorische Rolle von ECM1 bei der Bioverfügbarkeit von TGF- $\beta$ 1 und sein Einfluss auf die Progression einer CLD untersucht.

**Studiendesign:** Zur Analyse der hepatischen Genexpression wurde eine RNA-Sequenzierung (RNA-Seq) durchgeführt. Funktionelle Assays wurden mit hepatischen Sternzellen (hepatic stellate cells, HSCs), *ECM1*-KO- und *FXR*-KO-Mäusen, Patienten-Lebergewebe und Computersimulationen durchgeführt.

**Ergebnisse:** Die Expression von LTGF- $\beta$ 1-Aktivatoren, darunter Thrombospondine (TSPs), ADAMTS-Proteasen und Matrix-Metalloproteinasen (MMPs), nahm zusammen mit der profibrotischen Genexpression im Lebergewebe von *ECM1*-KO-Mäusen zu. In HSCs verhinderte die Überexpression von ECM1 die durch TSP-1, ADAMTS1 und MMP-2/9 vermittelte Aktivierung von LTGF- $\beta$ 1. In-vitro-Interaktionsassays zeigten, dass ECM1 die LTGF- $\beta$ 1-Aktivierung hemmte, indem es mit TSP-1 und ADAMTS1 über ihre jeweiligen Aminosäuresequenzen der intrinsischen KRFK- oder KTRF-Peptide interagierte und die proteolytische Aktivität von MMP-2/9 unterdrückte. Bei Mäusen dämpfte die Überexpression von ECM1 die KRFK-induzierte LTGF- $\beta$ 1-Aktivierung, während die Behandlung mit KTRF die *ECM1*-KO-vermittelte und die *FXR*-KO-vermittelte Leberschädigung umkehrte. Bei Patienten\*innen mit CLD bestand eine umgekehrte Korrelation zwischen der ECM1-Expression und der Expression von TSP-1, ADAMTS1 und MMP-2/9 sowie der LTGF- $\beta$ 1-Aktivierung. Diese Ergebnisse wurden durch ein computergestütztes Kompartimentmodell ergänzt, welches das zentrale Netzwerk der zellulären Phänotypen und deren prognostizierten Interaktionen in der hepatischen Fibrogenese darstellt.

**Schlussfolgerung:** Diese Ergebnisse unterstreichen die hepatoprotektive Wirkung des Extrazellulärmatrix-Proteins 1 (ECM1), das in die Aktivierung von Mediatoren des latenten transformierenden Wachstumsfaktors- $\beta$ 1 eingreift, was ECM1 oder sein repräsentatives Peptid als potenzielle antifibrotische Therapien bei chronischen Lebererkrankungen nahelegen.

S. Wang oder S. Dooley, II. Medizinische Klinik, Universitätsmedizin Mannheim, Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg, Mannheim, E-Mail: sai.wang@medma.uni-heidelberg.de oder E-Mail: steven.dooley@medma.uni-heidelberg.de

DOI: 10.1136/gutjnl-2024-333213 ■

## Impressum

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



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

www.falkfoundation.org

Falls Sie von uns künftig kein **Falk Gastro Review Journal** mehr erhalten wollen, können Sie dem weiteren Bezug telefonisch unter 07 61/1514-4 00, schriftlich oder per E-Mail unter [datenschutz@falkfoundation.org](mailto:datenschutz@falkfoundation.org) widersprechen.

**Erscheinungsweise:** vierteljährlich (kostenlos)

### Redaktion:

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

Universitätsklinikum Freiburg, Hugstetter Straße 55,  
79106 Freiburg

### Wissenschaftliche Mitarbeit:

Prof. Dr. Dr. Bertram Bengsch, Leiter der Sektion Translationale System-Immunologie in der Hepato-/Gastroenterologie  
PD Dr. Armin Küllmer, Leiter Interdisziplinäre Gastro-intestinale Endoskopie  
Dr. Lena Sophie Mayer, Fachärztin Darmambulanz  
Prof. Dr. Michael Quante, Leiter Gastrointestinale Onkologie  
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



## Kongresse 2025

2.-5. Juli 2025, Düsseldorf  
**57th Annual Meeting of the European Pancreatic Club (EPC 2025)**  
E-Mail: [info@europeanpancreaticclub.org](mailto:info@europeanpancreaticclub.org)  
<https://www.epc2025.eu>

---

2.-5. Juli 2025, Barcelona, Spanien  
**ESMO – Gastrointestinal Cancers Congress 2025**  
E-Mail: [esmo@esmo.org](mailto:esmo@esmo.org)  
<https://www.esmo.org>

---

4.-5. Juli 2025, Waldenburg  
**35. Jahrestagung der Südwestdeutschen Gesellschaft für Gastroenterologie**  
E-Mail: [swdgg@kukm.de](mailto:swdgg@kukm.de)  
<http://www.sw-gastro.de>

---

10.-12. Juli 2025, Oxford, Großbritannien  
**Symposium 241 Mucosal Immunology Days**  
E-Mail: [meeting@falkfoundation.org](mailto:meeting@falkfoundation.org)  
<https://falkfoundation.org>

---

14.-18. Juli 2025, Snowmass Village, CO, USA  
**47th Annual Aspen Conference on Pediatric Gastrointestinal Disease Specialties – Gastroenterology, Transplant Hepatology**  
E-Mail: [cme@cchmc.org](mailto:cme@cchmc.org)  
<https://cchmc.cloud-cme.com>

---

7.-10. August 2025, Chandigarh, Indien  
**Inasl 2025 – 33rd Annual Conference of Indian National Association for Study of the Liver**  
E-Mail: [inasl.secretary@gmail.com](mailto:inasl.secretary@gmail.com)  
<https://inasl.org.in>

---

25.-27. August 2025, Paris, Frankreich  
**World Gastroenterology Congress (WGC 2025)**  
E-Mail: [wgc@worldgastrocongress.org](mailto:wgc@worldgastrocongress.org)  
<https://www.worldgastrocongress.org>

---

3.-4. September 2025, Köln  
**7. GastroTage am Rhein 2025**  
E-Mail: [veronika.engelbrecht@cocs.de](mailto:veronika.engelbrecht@cocs.de)  
<https://www.gastrotage-am-rhein.de>

---

10.-12. September 2025, Paris, Frankreich  
**Tripartite Colorectal Meeting 2025 ESCP – 20th Scientific Conference & Annual Meeting**  
E-Mail: [info@escp.eu](mailto:info@escp.eu)  
<https://www.escp.eu.com>

---

11.-12. September 2025, Paris, Frankreich  
**11th Paris MASH Meeting**  
E-Mail: [contact@paris-mash.org](mailto:contact@paris-mash.org)  
<https://www.paris-mash.org>

---

11.-12. September 2025, Interlaken, Schweiz  
**Jahreskongress 2025 der Schweizerischen Gesellschaft für Gastroenterologie / SGGSSG der Schweizerischen Gesellschaft für Viszeralchirurgie / SGVC der Swiss Association for the Study of the Liver / SASL**  
E-Mail: [office@sggssg.ch](mailto:office@sggssg.ch)  
<https://sgg-sgvc-sasl.unibas.ch>

---

11.-13. September 2025, Rom, Italien  
**38th Workshop of the European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG) 2025**  
E-Mail: [workshop@ehmsg.org](mailto:workshop@ehmsg.org)  
<https://www.ehmsg.org>  
<https://www.workshop.ehmsg.org>

---

11.-13. September 2025, Straßburg, Frankreich  
**EUS-ENDO 2025 International Live Course**  
E-Mail: [audrey.soulier@mcocongres.com](mailto:audrey.soulier@mcocongres.com)  
<https://eus-endo.org>

---

12.-13. September 2025, Seoul, South Korea  
**11th International Viral Hepatitis Elimination Meeting (IVHEM) 2025**  
E-Mail: [info@amededu.com](mailto:info@amededu.com)  
<https://academicmedicaleducation.com/meeting>

---

15.-20. September 2025, Leipzig (online: 15.+16. September)  
**Viszeralmedizin 2025**  
E-Mail: [kongress@dgvs.de](mailto:kongress@dgvs.de)  
<https://www.viszeralmedizin.com>

---

17.-19. September 2025, Salzburg, Österreich  
**56. Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Innere Medizin (ÖGIM) Liquid Biopsie: der Schlüssel zur individuellen Behandlung**  
E-Mail: [oegim@oegim.at](mailto:oegim@oegim.at)  
<https://www.oegim.at>

---

18.-20. September 2025, Brisbane, Australien  
**21st ISDE World Congress of Esophageal Diseases**  
E-Mail: [isde-congress@isde.net](mailto:isde-congress@isde.net)  
<https://isde-congress.net>

---

18.-20. September 2025, Accra, Ghana (Hybrid)  
**8th Conference on Liver Disease in Africa (COLDA) 2025**  
E-Mail: [info@amededu.com](mailto:info@amededu.com)  
<https://academicmedicaleducation.com/meeting>

---

19.-22. September 2025, Melbourne, Australien  
**World Congress of Gastroenterology (WCOG) & Australian Gastroenterology Week (AGW) 2025 Emerging Frontiers in Gastroenterology and Hepatology**  
E-Mail: [events@gesa.org.au](mailto:events@gesa.org.au)  
<https://www.wgo-agw25.gesa.org.au/contact>

---

25.-26. September 2025, Bad Ischl, Österreich  
**10. Österreichisches Crohn Colitis Symposium**  
E-Mail: [oecco-ced@media.co.at](mailto:oecco-ced@media.co.at)  
<http://www.oecco-ced.at>

---

29. September–1. Oktober 2025, Lima, Peru  
**XXX Congress of the Latin American Association for the Study of the Liver (ALEH 2025)**  
E-Mail: [info@alehlatam.org](mailto:info@alehlatam.org)  
<https://congresoaleh.com>

---



# WISSEN BEWEGT

Falk Foundation - Wissenschaftlicher Dialog  
für therapeutischen Fortschritt

## FORTBILDUNGEN 2025

26. Juli 2025

**UPDATE VISZERALMEDIZIN, ROSENHEIM**

23. August 2025

**GASTROENTEROLOGIE IN HANNOVER**

30. August 2025

**4. FULDAER GASTROTAG**

11. Oktober 2025

**GASTRO-FORUM AUGSBURG**

29. Oktober 2025

**GASTRO TREFF LEIPZIG**

28.-29. November 2025

**KURSUS KLINISCHE 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 | Germany  
[www.falkfoundation.org](http://www.falkfoundation.org)



# FALK GASTRO KOLLEG



LEBER UND  
GALLENWEGE



## Gallensteinleiden: wann und wie behandeln?

### Zusammenfassung

Das Gallensteinleiden zählt zu den häufigsten Krankheitsbildern und zeigt eine steigende Inzidenz sowie Prävalenz. In Deutschland bestehen über 90% der Gallensteine überwiegend aus Cholesterin. Die Entstehung von Gallensteinen wird durch verschiedene Mechanismen begünstigt, die zu einer Übersättigung der Galle mit Cholesterin führen. Dabei beeinflussen komplexe Wechselwirkungen zwischen Umwelt- und Lebensstilfaktoren sowie genetischen Varianten das individuelle Risiko für die Entwicklung von Gallensteinen. Ein gesunder Lebensstil kann jedoch selbst bei einer hohen genetischen Prädisposition das Risiko für die Gallensteinbildung signifikant verringern.

Primär- und Sekundärpräventionen werden nur in spezifischen Fällen empfohlen. Hierzu zählt die Primärprävention mit Ursodesoxycholsäure (UDCA) nach bariatrischen Eingriffen sowie die Sekundärprävention mit UDCA bei Personen mit einer besonderen Form des familiären Gallensteinleidens, dem sogenannten Low-Phospholipid-Associated-Cholelithiasis(LPAC)-Syndrom.

Bei asymptomatischen Gallensteinträgern ist eine Therapie in der Regel nicht erforderlich. Ausnahmen bilden jedoch besondere Konstellationen wie das Vorliegen einer Porzellangallenblase oder großer Gallenblasenpolypen. Treten Symptome oder Komplikationen des Gallensteinleidens auf, wird eine Cholezystektomie empfohlen.

Eine endoskopische retrograde Cholangiografie (ERC) ist bei einer Choledocholithiasis mit Cholangitis oder bei persistierender obstruktiver Cholestase angezeigt. Der Zeitpunkt sowohl für eine Cholezystektomie als auch für eine ERC richtet sich nach der Art und Schwere der Komplikation sowie nach individuellen Patientenfaktoren.

### Schlüsselwörter

LPAC | ABCB4 | MDR3 | Gallensteine | Cholelithiasis | Choledocholithiasis | Cholezystektomie | rezidivierend | ERC | UDCA

**Titelbild:** Cholelithiasis als Zufallsbefund im Rahmen einer Abdomensonografie  
(Quelle: V. Keitel)



Jun.-Prof. Dr. Carola  
Dröge



Prof. Dr. Julia  
Mayerle



Prof. Dr. Verena  
Keitel

Jun.-Prof. Dr. rer. nat. Carola Dröge\*  
Prof. Dr. med. Verena Keitel  
Universitätsklinik für Gastro-  
enterologie, Hepatologie und  
Infektiologie, Universitätsmedizin  
Magdeburg, Medizinische Fakultät  
der Otto-von-Guericke-Universität  
Magdeburg  
Leipziger Str. 44  
39120 Magdeburg  
E-Mail: carola.droege@med.ovgu.de

Prof. Dr. med. Julia Mayerle  
Medizinische Klinik und Poliklinik II  
Klinikum der Ludwig-Maximilians-  
Universität  
Marchioninstr. 15  
81377 München

\*Korrespondierende Autorin

# Gallensteinleiden: wann und wie behandeln?

## Einleitung

Das Gallensteinleiden gehört mit einer Prävalenz von 10–20% in westlichen Ländern und von 6,1% weltweit zu den verbreitetsten Krankheitsbildern überhaupt [1]. Der sonografische Nachweis von Gallensteinen in der Gallenblase gehört somit zu den häufigsten Zufallsbefunden. Etwa 20–40% der Menschen mit Gallensteinen entwickeln im Verlauf Symptome oder Komplikationen, was einer jährlichen Inzidenz von 1–3% entspricht [2]. Daher ist es wenig überraschend, dass die Cholezystektomie zu den häufigsten operativen Eingriffen in Deutschland zählt. Laut der Gesundheitsberichterstattung des Bundes für vollstationäre Patientinnen und Patienten wurden im Jahr 2023 201.602 Cholezystektomien durchgeführt [3].

Untersuchungen zur Zusammensetzung von Gallensteinen in Deutschland belegen, dass ungefähr 90% der Gallensteine hauptsächlich aus Cholesterin und ungefähr 2% der Steine überwiegend aus Bilirubin bestehen (sog. Pigmentsteine). Beim verbleibenden Anteil handelt es sich um gemischte Steine [4]. Zu den Risikofaktoren für die Entstehung von cholesterinhaltigen Gallensteinen gehören neben komplexen Umweltfaktoren, ein höheres Lebensalter, weibliches Geschlecht, Adipositas, Überernährung, geringe körperliche Aktivität, schneller Gewichtsverlust nach bariatrischer Chirurgie sowie genetische Varianten in sogenannten Lith-Genen. Diese genetischen Varianten tragen zu etwa 25% des Gallensteinrisikos der Bevölkerung bei [5].

## Gallensteinentstehung

Die Entstehung von Gallensteinen ist ein multifaktorieller Prozess, bei dem sowohl genetische als auch Umweltfaktoren eine Rolle spielen. Die Gallenflüssigkeit setzt sich aus Gallensalzen, Phospholipiden, Cholesterin, konjugiertem Bilirubin, Elektrolyten und Wasser zusammen. Eine Voraussetzung für die Bildung von Cholesteringallensteinen ist die Übersättigung der Galle mit Cholesterin. Cholesterin, Gallensalze und Phospholipide bilden in der Galle gemischte Mizellen. Die maximale Konzentration von löslichem Cholesterin in der Galle hängt dabei von der Menge an Gallensalzen und Phospholipiden ab. Ein Mangel an Gallensalzen und/oder Phospholipiden resultiert in einem relativen Überschuss an Cholesterin, was das Risiko für die Bildung von Cholesterinkristallen erhöht [6–8]. Beim Versuch Cholesterin-Calciumkristalle zu phagozytieren setzen neutrophile Granulozyten DNA frei, wodurch sogenannte Neutrophil Extracellular Traps (NETs) entstehen. Diese wirken wie eine Art „Klebstoff“ und fördern die Aggregation der Cholesterinkristalle zu Gallensteinen sowie deren Wachstum [9].

Gemischte Gallensteine, die sowohl aus Cholesterin als auch aus Bilirubin bestehen, sowie Bilirubinsteine sind deutlich seltener. Bilirubinsteine treten vermehrt bei Personen mit chronischen hämolytischen Anämien auf. Durch die Hämolyse kommt es zu einem Anstieg von Hämoglobin, das zur Leber transportiert wird und dort zur Akkumulation und vermehrten biliären Sekretion von Bilirubin führt. Betroffene entwickeln daher häufig schon in einem früheren Lebensalter Gallensteine. Eine reduzierte Gallenblasenmotilität begünstigt ebenfalls die Entstehung von Gallensteinen.

## Risikofaktoren für die Entwicklung von Gallensteinen

Zu den Risikofaktoren, die die Entwicklung von Gallensteinen begünstigen, zählen [5, 10]:

- weibliches Geschlecht, Einnahme weiblicher Geschlechtshormone (Progesteron, Östrogen und ihrer Metabolite) und Schwangerschaft
- ein höheres Lebensalter
- Vorhandensein eines metabolischen Syndroms (Adipositas, Hyperinsulinämie, Dyslipidämie, Diabetes mellitus)
- ein schneller Gewichtsverlust nach bariatrischer Chirurgie
- eine totale parenterale Ernährung
- verschiedene Medikamente (u. a. Octreotid, GLP1-Rezeptoragonisten)
- verschiedene genetische Varianten, insbesondere in ABCG8 und UGT1A1

► Risikofaktoren für Gallensteine: Alter, Geschlecht, metabolisches Syndrom, mangelnde Bewegung, schneller Gewichtsverlust, genetische Varianten, Medikamente

## Gallensteinrisiko bei Behandlung mit GLP1-Rezeptoragonisten

Glucagon-like-Peptid-1(GLP1)-Rezeptoragonisten sind zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 sowie in höherer Dosierung zur Gewichtsreduktion bei starkem Übergewicht zugelassen. Zudem befinden sich Kombinationstherapien in klinischen Prüfungen zur Therapie der metabolischen Dysfunktions-assoziierten Steatohepatitis (MASH) [11]. In mehreren Studien wurden biliäre Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von GLP1-Rezeptoragonisten beobachtet. Mechanistisch könnte die Einnahme dieser Substanzen die Entstehung von Gallensteinen begünstigen, da sie die Sekretion von Cholezystokinin verringern, was wiederum die Gallenblasenmotilität und -entleerung hemmt. Darüber hinaus führen hohe Dosen oder Kombinationstherapien zu einer signifikanten Gewichtsreduktion [11]. Laut einer großen Metaanalyse steigt das Risiko für die Entwicklung von Gallensteinen unter GLP1-Rezeptoragonisten um das 1,3- bis 2,3-Fache [11, 12]. Ob noch potentere Kombinationstherapien das Gallensteinrisiko weiter steigern, bleibt abzuwarten.

### Genetische Risikofaktoren

Genetische Varianten tragen vermutlich zu etwa 25% des Gallensteinrisikos bei [5]. Man unterscheidet häufige Genvarianten mit einem niedrigen bis moderaten Risiko (Odds-Ratio [OR] 1,5–2,0) für die Entwicklung von Gallensteinen von seltenen Varianten mit einem hohen Risiko [13].

► Tab. 1

Ausgewählte Gene und genetische Varianten, die mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung von Gallensteinen assoziiert sein können (nach [17–19])		
Gen/Protein	möglicher Pathomechanismus	spezifische genetische Variante
<b>Bildung von Cholesteringallensteinen</b>		
ABCG8	vermehrte biliäre Cholesterinsekretion	p.D19H; rs11887534
UGT1A1	verminderte Konjugation von Bilirubin, schlechtere Löslichkeit	UGT1A1*28; Promotorvariante; rs6742078
SLC10A2/ASBT	verminderte ileale Gallensäureresorption	
APOB	reduzierte cholesterinhaltige Vesikel	
ABCB4/MDR3	verminderte biliäre Phospholipidsekretion	SNP c.711A>T rs2109505; seltene Varianten
ABCB11/BSEP	verminderte biliäre Gallensalzsekretion	
NR1H4/FXR	verminderte Expression der Zielgene (z. B. BSEP), veränderte Lipid- und Gallensalzhomöostase	
CYP7A1	verminderte Gallensalzsynthese, verminderte biliäre Gallensalzsekretion	
<b>Bildung von Pigmentgallensteinen</b>		
UGT1A1	verminderte Konjugation von Bilirubin, schlechtere Löslichkeit	UGT1A1*28; Promotorvariante; weitere Varianten
ABCC2/MRP2	Hyperbilirubinämie	
ABCC7/CFTR	reduzierter Transport von Chloridionen, verminderter Wassergehalt in Galle	
<b>Muzine</b>		
MUC1	vermehrte Muzinsekretion	
<b>Gallenblasenhypomotilität</b>		
ANO1 (TMEM16A)	verminderter Gallefluss und Gallenblasenmotilität	
TMEM147	verminderte Gallenblasenkontraktilität durch Inhibition muskariner Rezeptoren	
<b>Zilienfunktion</b>		
DYNC2LI1	verminderte Zilienfunktion	
ABCG8, ATP binding cassette subfamily G member 8; SLC10A2, solute carrier family 10 member 2; ASBT, apical sodium-dependent bile acid transporter; APOB, apolipoprotein B; ABCB4, ATP binding cassette subfamily B member 4; MDR3, multidrug resistance protein 3; ABCB11, ATP binding cassette subfamily B member 11; BSEP, bile salt export pump; NR1H4, nuclear receptor family 1 group H member 4; FXR, farnesoid X receptor; CYP7A1, cytochrome p450 family 7 subfamily A member 1; UGT1A1, UDP glucuronosyltransferase family 1 member A1; ABCC2, ATP binding cassette subfamily C member 2; MRP2, multidrug resistance associated protein 2; ABCC7, ATP binding cassette subfamily C member 7; CFTR, cystic fibrosis transmembrane conductance regulator; MUC1, mucin 1, cell surface associated; ANO1, anoctamin 1; TMEM147, transmembrane protein 147; DYNC2LI1, dynein cytoplasmic 2 light intermediate chain 1		

Ein häufiger Polymorphismus im Cholesterintransporter ABCG8 (p.D19H, rs11887534, Tab. 1) hat eine Minor-Allelfrequenz von 6,4% in der Gesamtbevölkerung (gnomAD) und prädisponiert mit einer OR von 1,7 zur Gallensteinbildung [14, 15]. Bezogen auf die Bevölkerung ist diese Genvariante bei beiden Geschlechtern für etwa 11% des Gesamtgallensteinrisikos verantwortlich [16]. In Kombination mit dem homozygoten Vorliegen der häufigen Variante im Gen der UDP-Glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1, rs6742078), ist die p.D19H-ABCG8-Variante für 21% des Gallensteinrisikos bei Männern verantwortlich (OR 5,2) [16]. Interessanterweise vermittelt die UGT1A1-Variante rs6742078 bei Männern sowohl ein erhöhtes Risiko für Cholesterin- als auch für Pigmentsteine [16]. Die bislang größte Analyse von Gallensteinrisikogenen wurde an über 28.627 Gallensteintragenden der UK Biobank durchgeführt und anschließend mit einer finnischen Kohorte in einer Metaanalyse zusammengefasst, sodass insgesamt 43.639 Steintragende und 506.798 Kontrollen untersucht wurden. Dabei konnten 75 Genvarianten identifiziert werden, die mit Gallensteinen assoziiert sind, von denen 29 bereits aus früheren Studien bekannt waren [17]. Neben Genloci, die den Metabolismus von Cholesterin, Gallensäuren und Bilirubin sowie den Transport dieser Substanzen in der Leber betreffen (z.B. ABCG8, CYP7A1, UGT1A1, HNF1alpha, HNF4alpha, SULT2A1, ABCB4, ATP8B1, SLC10A2), identifizierte diese Studie auch Genloci, die die intestinale Motilität und die Gallenblasenmotilität sowie die Funktion der primären Zilien beeinflussen. Es wäre denkbar, dass eine eingeschränkte Zilienfunktion die biliäre Sekretion reduziert und somit die Entstehung von Gallensteinen fördert. Welche Signalwege dabei genau betroffen sind, ist jedoch noch unklar [17].

### Low-Phospholipid-Associated-Cholelithiasis(LPAC)-Syndrom

Beim LPAC-Syndrom handelt es sich um eine spezielle Form eines symptomatischen Gallensteinleidens, das klinisch anhand von mindestens zwei der folgenden drei Kriterien diagnostiziert wird:

1. Auftreten von Symptomen vor dem 40. Lebensjahr (beispielsweise biliäre Kolik)
2. Rezidivierende Cholelithiasis nach Cholezystektomie
3. Nachweis einer intrahepatischen Mikro- oder Makrolithiasis

Der Begriff „LPAC“ geht auf die Erstbeschreibung einer hepatischen Mikrolithiasis zurück. Dabei wurde in drei Kohorten eine verminderte Phospholipidkonzentration in der Galle festgestellt, was zu einem Überschuss an Cholesterin führt und damit die Gallensteinbildung fördert. In einer Kohorte wurden zusätzlich Varianten im ABCB4-Gen nachgewiesen, das für den Phospholipidtransporter MDR3 kodiert [20–22].

In der bislang größten LPAC-Kohorte aus Frankreich mit 308 Betroffenen [23] wurde Folgendes beobachtet:

- Ein LPAC-Syndrom findet sich bei etwa 1% aller aufgrund symptomatischer Gallensteine hospitalisierten erwachsenen Personen.
- 77% der Betroffenen sind weiblich.
- Bei ungefähr der Hälfte der LPAC-Patientinnen und Patienten lässt sich eine potenziell krankheitsrelevante, heterozygote Variante im ABCB4-Gen nachweisen.

Etwa 50% der LPAC-Patientinnen mit vorhandener ABCB4/MDR3-Variante hatten in der Vergangenheit eine Schwangerschaftscholestase (intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP) durchgemacht.

Innerhalb der französischen LPAC-Kohorte fanden sich bei Personen mit nachgewiesener ABCB4-Variante signifikant häufiger eine Choledocholithiasis (OR 3,1), eine chronische Gamma-Glutamyltransferase(GGT)-Erhöhung (OR 3,2) sowie eine familiäre Häufung von hepatobiliären Karzinomen (OR 5,0). Ein erhöhtes Malignomrisiko für Betroffene mit ABCB4/MDR3-Variante konnte bereits in unterschiedlichen Kohorten gezeigt werden [23–25]. In der kürzlich veröffentlichten Leitlinie der European Association for the Study of the Liver (EASL) [26] wird aufgrund der genannten Assoziationen eine jährliche (Sonografie-)Screening-Untersuchung zur Früherkennung hepatobiliärer Malignome empfohlen. Darüber hinaus ist bei Diagnose eines LPAC-Syndroms unabhängig vom Nachweis einer ABCB4-Genvariante eine lebenslange UDCA-Therapie indiziert.

In einer kürzlich erschienenen prospektiven monozentrischen Studie aus Spanien [27] fand sich ein LPAC-Syndrom bei 16,7% der hospitalisierten Gallensteintragenden unter 40 Jahren. Insbesondere bei jungen Patientinnen mit Gallen-

- ▶ Diagnostische Kriterien LPAC (mind. 2 von 3, dann klinische Diagnose):
  1. Alter bei Symptombeginn (biliäre Kolik) < 40 Jahre
  2. Rekurrenz nach Cholezystektomie
  3. Intrahepatische Mikro- oder Makrolithiasis

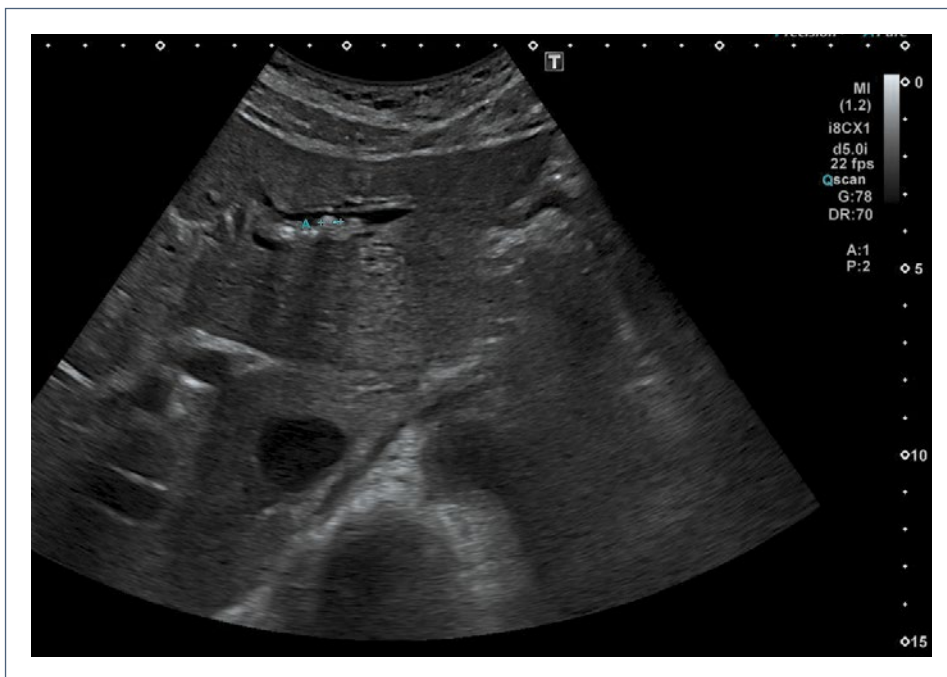
steinen sollte an ein LPAC-Syndrom gedacht werden. Ergebnisse unserer eigenen LPAC-Kohorte bestätigen diese Daten. In unserer LPAC-Kohorte wies nur ein Drittel der Betroffenen eine potenziell krankheitsrelevante ABCB4-Variante auf. Allerdings fand sich bei der Mehrzahl der Betroffenen eine genetische Variante in einem der Cholestase-assoziierten Genen, die ein familiäres Gallensteinleiden erklären kann.

### Fallbeispiel: Patientin mit LPAC-Syndrom

Eine mittlerweile Anfang 40-jährige Patientin befindet sich aufgrund rezidivierender Episoden von symptomatischer Choledocholithiasis und erhöhter GGT in unserer Behandlung. Seit dem 13. Lebensjahr leidet die Patientin unter jährlich auftretenden Episoden von Oberbauchschmerzen, welche häufig mit einer Choledocholithiasis assoziiert waren und wiederholte endoskopische Eingriffe (ERCs) zur Folge hatten. Eine Cholezystektomie war im Alter von 16 Jahren erfolgt. Eine UDCA-Therapie war vor ungefähr 7 Jahren begonnen worden. Im Rahmen einer Verlaufskontrolle fand sich sonografisch eine linkshepatisch obstruktive Cholestase bei intrahepatischer Cholelithiasis (Abb. 1).

In einer Exom-Analyse fand sich eine heterozygot vorliegende krankheitsrelevante ABCB4/MDR3-Frameshift-Variante p.(Ala779Leufs\*18) sowie zusätzliche heterozygote Varianten in Gallenstein-assoziierten Genen (ATP8B1/FIC1 p.(Cys62Arg), ABCC7/CFTR p.(Gly213Glu), ABCC7/CFTR p.(Arg668Cys)). Letztere könnten die frühe Manifestation des Gallensteinleidens begünstigt haben. Die Patientin wurde in unser prospektives Register für Personen mit hereditärer intrahepatischer Cholestase (HiChol) eingeschlossen.

Die Patientin erfüllt die klinischen Kriterien des LPAC-Syndroms. Gemäß Leitlinienempfehlungen der DGVS [28] und der EASL [26] erhält die Patientin eine lebenslange UDCA-Therapie sowie ein jährliches (Sonografie-)Screening aufgrund des vermutlich erhöhten Cholangiokarzinomrisikos.



Steinnachweis im linken Leberlappen bei LPAC-Syndrom. Die Aufnahme wurde von Dr. med. Tobias Götze, Universitätsklinikum Magdeburg zur Verfügung gestellt.

► Abb. 1

## Präventive Maßnahmen bei erhöhtem Gallensteinrisiko

### Ein gesunder Lebensstil kann das Gallensteinrisiko senken

Das Risiko für die Entstehung von Gallensteinen, das bei Trägerinnen und Trägern spezifischer genetischer Risikovarianten erhöht ist, kann durch einen gesunden Lebensstil signifikant reduziert werden.

In einer Auswertung aus der UK Biobank wurden Datensätze von 317.640 Teilnehmenden analysiert und über einen Zeitraum von mehr als 12,7 Jahren nachbeobachtet [29]. Ein gesunder Lebensstil bezogen auf das Gallensteinrisiko wurde durch sechs Aspekte charakterisiert:

1. Body-Mass-Index (BMI) zwischen 18,5 und 25 kg/m<sup>2</sup>
2. Gesunde Ernährung: 4–5 Portionen Gemüse/Obst, 2 Portionen Fisch, weniger als 5 Portionen rotes Fleisch und weniger als 2 Portionen verarbeitetes Fleisch pro Woche
3. Mehr als 150 Minuten sportliche Aktivität pro Woche
4. Alkoholkonsum: weniger als 15 g/Tag für Frauen und weniger als 30 g/Tag für Männer
5. Kein Nikotinkonsum in den letzten 10 Jahren
6. Kaffeekonsum von mehr als 2 Tassen pro Tag

Für jede dieser Kategorien wurde 1 Punkt vergeben. Der Lebensstil wurde in drei Gruppen eingeteilt: 0–2 Punkte (ungesund), 3–4 Punkte (mäßig gesund) und 5–6 Punkte (gesund). Diese Kategorien wurden mit einem polygenen Gallensteinrisikoscore verglichen. Ein ungesunder Lebensstil (0–2 Punkte) ging mit einem 51% erhöhten Risiko für die Gallensteinentwicklung einher. Im Gegensatz dazu erhöhte das Vorliegen von einem hohen gegenüber einem niedrigen genetischen Risiko die Wahrscheinlichkeit für eine Gallensteinentwicklung um 24%. Wurden ein hohes genetisches Risiko und ein ungesunder Lebensstil kombiniert, verdoppelte sich das Risiko nahezu. Die Studie belegt erneut, dass Lebensstil und genetisches Risiko bei der Gallensteinentstehung additiv wirken und dass ein gesunder Lebensstil selbst bei einem ungünstigen genetischen Profil eine deutliche protektive Wirkung entfaltet [29].

### Prävention eines Gallensteinleidens bei bariatrischer Chirurgie

In der S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) von 2018 [28], die sich aktuell in Überarbeitung befindet, wird der Einsatz von UDCA (mindestens 500 mg/Tag) über einen Zeitraum von 4–6 Monaten als Primärprophylaxe nach bariatrischer Chirurgie bzw. bei schnellem Gewichtsverlust empfohlen. Mittlerweile liegen mehrere prospektive, randomisierte Studien sowie Metaanalysen vor, die den Einsatz von UDCA bei bariatrischer Chirurgie unterstützen.

In der multizentrischen, doppelt verblindeten, randomisierten placebokontrollierten UPGRADE-Studie wurde der Einsatz von UDCA (900 mg/Tag) nach ROUX-Y-Magenbypass bzw. Schlauchmagenanlage untersucht. Insgesamt wurden 985 Personen randomisiert (492 erhielten UDCA, 493 ein Placebo). Bei Studienbeginn hatten 20% der Teilnehmerinnen und Teilnehmer (189 Personen) asymptomatische Gallensteine. Die Ergebnisse zeigten eine signifikante Reduktion der Entwicklung symptomatischer Gallensteine bei Personen, die zu Therapiebeginn keine Cholezystolithiasis aufwiesen (Hazard-Ratio [HR] 0,47;  $p = 0,0081$ ). Bei Teilnehmenden, die bereits Gallensteine hatten, war jedoch kein statistisch signifikanter Effekt auf die Entwicklung von Symptomen durch UDCA nachweisbar [30].

Eine weitere randomisierte, kontrollierte Studie verglich die UDCA-Gabe (500 mg/Tag) über 12 Monate nach einer Schlauchmagenanlage mit einer Kontrollgruppe. Die Ergebnisse basieren auf Daten von 130 Teilnehmenden in der UDCA-Gruppe und 128 Teilnehmenden in der Kontrollgruppe. Die Rate sonografisch detektierter Gallensteine lag bei 6,9% in der UDCA-Gruppe gegenüber 27,3% in der Kontrollgruppe. Innerhalb der folgenden 6 Monate entwickelten nur wenige Teilnehmende in beiden Gruppen neue Gallensteine (2 in der UDCA-Gruppe, 6 in der Kontrollgruppe). Nach 12 Monaten war die Rate neu aufgetretener Gallensteine in der Kontrollgruppe signifikant höher (32% vs. 8,5%,  $p < 0,001$ ) [31].

Eine kürzlich veröffentlichte Metaanalyse aus zehn randomisierten Studien mit insgesamt 2583 Teilnehmenden (1772 in der UDCA-Gruppe, 811 in der Placebo-

► Gesunder Lebensstil reduziert die Gallensteinprävalenz, selbst bei hohem genetischem Risiko; Lifestyle-Beratung auch bei Gallensteinleiden als Sekundärprävention sinnvoll!

► Eine Primärprävention mit UDCA kann das Risiko für die Entwicklung von Gallensteinen nach bariatrischer Chirurgie signifikant senken.

gruppe) zeigte eine signifikante Reduktion des Risikos für Gallensteinbildung nach bariatrischer Chirurgie durch UDCA. Die Prävalenz von Gallensteinen lag bei 24,7% in der Placebogruppe und nur bei 7,3% in der UDCA-Gruppe [32]. Eine zweite Metaanalyse bestätigte diese Ergebnisse mit einer Reduktion der Gallensteinbildung unter UDCA-Therapie (8,3% vs. 38%, relatives Risiko [RR] 0,27) sowie einer Reduktion symptomatischer Gallensteine (RR 0,30) [33]. In den meisten Studien betrug die UDCA-Dosierung etwa 600 mg/Tag [32].

Eine retrospektive kanadische Studie zeigte, dass die Einnahme von 500 mg UDCA/Tag nach einer Schlauchmagenanlage die Anzahl endoskopischer retrograder Cholangiografien (ERC) signifikant reduzierte und die Cholezystektomie-räte rückläufig war [34].

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Empfehlungsstärke zur Primärprävention von Gallensteinen mit UDCA nach bariatrischer Chirurgie in der nächsten Überarbeitung der Leitlinien wahrscheinlich zunehmen wird. Basierend auf den aktuellen Studienergebnissen erscheint der Einsatz von 500 mg UDCA täglich über einen Zeitraum von 6 Monaten als angemessen [32].

### **Asymptomatische Patientinnen und Patienten mit Cholezystolithiasis**

Gemäß der aktuellen DGVS-Leitlinienempfehlung besteht bei asymptomatischer Cholezystolithiasis in der Regel keine Indikation zur Cholezystektomie [28].

Eine Cholezystektomie sollte in Ausnahmefällen bei asymptomatischen Patientinnen und Patienten durchgeführt werden, wenn eine der folgenden Situationen vorliegt:

- Porzellangallenblase
- Gallenblasensteine, deren Durchmesser > 3 cm überschreitet
- Cholezystolithiasis und gleichzeitige Gallenblasenpolypen von  $\geq 1$  cm
- onkologische Operation am Magen bzw. Ösophagus mit systematischer Lymphadenektomie

Bei Patientinnen und Patienten mit primär sklerosierender Cholangitis (PSC) soll eine Cholezystektomie bereits beim Vorliegen von Gallenblasenpolypen mit einer Größe von  $\geq 8$  mm bzw. bei kleinerer Größe, jedoch kontinuierlichem Wachstum, erfolgen, da hier ein erhöhtes Entartungsrisiko besteht [35].

### **Symptomatische Cholezystolithiasis ohne Komplikationen**

Die aktuelle DGVS-Leitlinie empfiehlt bei unkomplizierter Cholezystolithiasis mit charakteristischen biliären Schmerzen die Durchführung einer Cholezystektomie, um erneute biliäre Schmerzen zu verhindern, bestehende Komplikationen zu beseitigen und das Risiko späterer Komplikationen zu reduzieren [28]. Die Indikation zur Cholezystektomie zur Schmerzlinderung wurde jedoch kürzlich durch die randomisierte, multizentrische SECURE-Studie infrage gestellt [36]. Die SECURE-Studie ging von der Annahme aus, dass 10–41% der Patientinnen und Patienten auch nach einer Cholezystektomie weiterhin unter abdominalen Schmerzen leiden. Um diese Hypothese zu überprüfen, verglich die Studie ein Standardvorgehen (Cholezystektomie gemäß Empfehlung der behandelnden Ärztinnen und Ärzte) mit einem restriktiven Ansatz, bei dem die Indikation stufenweise evaluiert und gestellt wurde. Insgesamt konnten 1326 Patientinnen und Patienten randomisiert werden, von denen 665 in den Standardtherapie-Arm und 661 in den restriktiven Arm eingeschlossen wurden.

Im Rahmen der Erstvorstellung wurden bei allen Personen fünf Cholezystolithiasis-assoziierte Schmerzkriterien erhoben. Das Vorhandensein aller fünf Symptome wurde in der Studie als eindeutige Indikation zur Cholezystektomie in beiden Therapiearmen gewertet.

Cholezystolithiasis-assoziierte Schmerzkriterien:

1. schwere Schmerzattacken
2. Schmerzdauer von 15 bis 30 Minuten
3. Schmerzen im Epigastrium oder im rechten oberen Quadranten
4. Schmerzen mit Ausstrahlung in den Rücken
5. Ansprechen der Schmerzen auf eine moderate Analgetika-Therapie

Die Patientencharakteristika inklusive der Schmerzintensität waren bei beiden Gruppen bei Studieneinschluss vergleichbar. Alle fünf Schmerzkriterien erfüllten 28–38% der Patientinnen und Patienten, vier Kriterien 69–75% und drei Kriterien 90–91%. Im Standardtherapie-Arm erhielten 75%, im restriktiven Arm 68% eine Cholezystektomie. Nach 12 Monaten waren in beiden Gruppen 63–64% der Operierten schmerzfrei. Auch ohne Cholezystektomie (25% bzw. 32% der Betroffenen) erreichten 49% bzw. 41% Schmerzfreiheit. Die Rate an Gallenstein-assoziierten Komplikationen war in beiden Armen ähnlich.

Diese große multizentrische Studie zeigt, dass die Beschwerden einer Cholezystolithiasis oft unspezifisch sind und nur etwa zwei Drittel der Operierten nach 12 Monaten vollständig beschwerdefrei sind. Dies sollte im Aufklärungsgespräch betont werden, um unrealistische Erwartungen zu vermeiden.

### **Cholezystolithiasis mit Komplikationen**

Patientinnen und Patienten mit Gallenstein-assoziierten Komplikationen sollen gemäß der DGVS-Leitlinie eine Cholezystektomie erhalten. Zu den Komplikationen werden die akute Cholezystitis, die Gallenstein-assoziierte Pankreatitis, eine Choledocholithiasis mit gleichzeitiger Cholezystolithiasis bzw. Gallenblasensludge gezählt. Eine funktionsfähige, gallensteinfreie Gallenblase kann nach erfolgreicher ERC bei Choledocholithiasis belassen werden.

### **Stadiengerechte Therapie der akuten Konkrement-assoziierten Cholezystitis**

Eine akute Gallenstein-assoziierte Cholezystitis stellt eine Indikation für eine frühzeitige laparoskopische Cholezystektomie dar [28]. Erfolgt die Cholezystektomie innerhalb von 72 Stunden nach Symptombeginn, kommt es zu einer signifikanten Reduktion postoperativer Komplikationen (HR 0,6) [37–40]. Die häufigste Komplikation in der Metaanalyse war eine Wundinfektion, gefolgt von Ileus und intraabdominaler Flüssigkeitsretention [40]. Eine aktuelle, multizentrische prospektive Beobachtungsstudie bestätigt erneut, dass mit zunehmendem Intervall zwischen Symptombeginn und Cholezystektomie (0–3 Tage, 4–7 Tage, 8–10 Tage) die Rate an intraoperativen Komplikationen signifikant ansteigt [41].

Bei akuter Gallenstein-assoziiierter Cholezystitis besteht grundsätzlich die Indikation zur frühzeitigen Cholezystektomie. Bei schwerer Cholezystitis (Grad III), assoziierter Sepsis/Pankreatitis oder erheblichen Begleiterkrankungen (ASA-Risikoklasse > III) kann jedoch zunächst eine konservative Therapie erforderlich sein [28, 39]. In solchen Fällen sollen eine antibiotische Behandlung eingeleitet und der Operationszeitpunkt individuell festgelegt werden.

Patientinnen und Patienten ohne relevante Vorerkrankungen (ASA-Risikoklasse < II) und unkomplizierter Cholezystitis (Grad I) benötigen bei unmittelbarer Cholezystektomie keine antibiotische Therapie [28, 39]. Ab Grad II wird eine antibiotische Behandlung empfohlen, z. B. mit Ampicillin + Sulbactam, Cephalosporinen der Gruppen 3a/4 kombiniert mit Metronidazol, oder bei Vorliegen zusätzlicher Risikofaktoren Piperacillin + Tazobactam bzw. Carbapeneme [28, 42]. Eine Fortführung der Antibiose nach Cholezystektomie wird bei milder bzw. moderater Cholezystitis ohne begleitende Cholangitis nicht empfohlen, da in randomisierten Studien und Metaanalysen kein Einfluss auf das Auftreten postoperativer Wundinfektionen nachgewiesen werden konnte [39, 43, 44]. Bei begleitender Cholangitis sehen die Tokio-Empfehlungen von 2018 eine Fortführung der antibiotischen Therapie für weitere 4–7 Tage und bei Nachweis grampositiver Kokken für mindestens weitere 14 Tage vor [42].

Bei Patientinnen und Patienten mit schwerer Cholezystitis (Grad III) soll unverzüglich eine antibiotische Therapie eingeleitet und diese auch nach Cholezystektomie für weitere 4–7 Tage fortgeführt werden [42].

Bei Patientinnen und Patienten, die initial aufgrund einer Grad-III-Cholezystitis mit assoziierten Organdysfunktionen bzw. aufgrund von schweren Vorerkrankungen (ASA-Klassifikation  $\geq 3$ ) nicht für eine operative Cholezystektomie infrage kommen, sollte bei fehlendem Ansprechen auf Antibiotika eine perkutane oder endoskopische Drainage der Gallenblase in Betracht gezogen werden [39].

► Indikationen zur Cholezystektomie bestehen bei akuter Cholezystitis, bei Gallensteinleiden mit Komplikationen sowie bei symptomatischen Gallensteinleiden.

## Konservative versus chirurgische Therapie der akuten Cholezystitis

Die Cholezystektomie ist die Standardtherapie bei akuter Cholezystitis. Daten für eine rein konservative Therapie liegen insbesondere für ältere Personen, Betroffene mit schweren Komorbiditäten sowie für Schwangere vor [45, 46]. Eine große retrospektive Analyse aus den USA an über 2719 Schwangeren ergab, dass knapp 62% konservativ behandelt wurden [46]. Dabei waren Komplikationen für Mutter und Fetus ohne Cholezystektomie signifikant häufiger (27,6% vs. 8%), insbesondere traten Wachstumsstörungen des Fetus, Frühgeburtlichkeit und die Notwendigkeit für einen Kaiserschnitt auf [46].

Während der COVID-19-Pandemie führten eingeschränkte Operationskapazitäten zu einer Zunahme konservativer, antibiotischer Behandlungen bei Fällen von milder akuter Cholezystitis [47, 48]. Cholezystektomien wurden nur bei 33%, 39% bzw. 38% der Betroffenen ohne SARS-CoV-2-Nachweis (n = 215) mit akuter Cholezystitis der Schweregrade I, II und III durchgeführt [48]. Bei Grad III wurde in 50% der Fälle eine perkutane Drainage angelegt, die mit einer erhöhten Mortalität (15% vs. 1,2% bei Cholezystektomie und 2,4% bei antibiotischer Therapie) assoziiert war. Die Therapieversagensrate lag bei konservativer Behandlung insgesamt bei 14% und bei Grad-III-Cholezystitis bei 43% [48].

## Endoskopisches Vorgehen bei Cholangitis, biliärer Pankreatitis und Choledocholithiasis

Eine aktuelle Studie aus den USA fand eine jährliche Zunahme der Prävalenz für ein Auftreten einer Choledocholithiasis (2,5%) bzw. einer Cholangitis (1,5%) im Beobachtungszeitraum von 2005 bis 2014 [49].

Bei Vorliegen einer Gallenstein-assoziierten Cholangitis soll umgehend eine kalkulierte antibiotische Therapie eingeleitet werden und eine ERC zur Beseitigung der biliären Obstruktion erfolgen. Während bei einem Schweregrad I einer Cholangitis eine ERC innerhalb von 72 Stunden empfohlen wird, sollte diese bei Betroffenen mit Anzeichen einer Cholangitis mit assoziierter Organdysfunktion (Grad III) so schnell wie möglich erfolgen [50, 51] (Tab. 2).

<b>Schweregrade der Cholangitis nach den Tokio-Empfehlungen (übernommen aus [50])</b>
<b>I Milde akute Cholangitis (ERC innerhalb von 72h)</b>
- Keine Kriterien für Grad II oder Grad III
<b>II Mäßig schwere akute Cholangitis (mind. 2 Kriterien) (ERC &lt; 24h)</b>
- Leukozytose > 12.000/ $\mu$ l oder Leukopenie < 4000/ $\mu$ l - Fieber $\geq$ 39° C - Alter $\geq$ 75 Jahre - Bilirubin $\geq$ 5 mg/dl (5 x ULN, d. h. 85 $\mu$ mol/l) - Albumin < 25 g/l
<b>III Schwere akute Cholangitis (Cholangitis mit Dysfunktion mind. eines Organs)</b>
- Schock mit Katecholamin-Pflichtigkeit - Bewusstseinstörung - Lungenversagen und/oder Nierenversagen und/oder Leberversagen - Stark eingeschränkte Gerinnung
ULN, upper limit of normal

Eine retrospektive, monozentrische Analyse untersuchte die 30-Tages- und die 12-Monats-Mortalität bei Patientinnen und Patienten, die aufgrund einer schweren Cholangitis auf eine Intensivstation aufgenommen wurden, in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der ERC (< 24h vs. > 24h) [52]. Die Ergebnisse zeigten einen hochsignifikanten Vorteil für eine ERC innerhalb von 24 Stunden nach Aufnahme, sowohl für die 30-Tages- als auch für die 12-Monats-Mortalität. Wichtig für die Behandlung der Cholangitis mit Organdysfunktion ist die Hinzuziehung eines Intensivmediziners / einer Intensivmedizinerin und die intensivtherapeutische Stabilisierung vor der Durchführung der ERC.

► Tab. 2

Die Empfehlungen zur Dauer und Art der antibiotischen Therapie bei Cholangitis nach erfolgreicher endoskopischer Beseitigung der biliären Obstruktion variieren je nach Leitlinie. Dabei sollten der Schweregrad der Cholangitis, anatomische Besonderheiten (z. B. das Vorliegen einer biliodigestiven Anastomose) sowie die lokalen Resistenzprofile der typischen Erreger berücksichtigt werden. In den meisten Fällen scheint nach erfolgreicher endoskopischer Drainage eine Therapie von 4 Tagen ausreichend zu sein [53, 54]. Bei Nachweis grampositiver Kokken wird in den Tokio-Leitlinien eine Fortführung der Antibiose für mindestens weitere 14 Tage empfohlen [42].

Eine biliäre Pankreatitis wird immer dann vermutet, wenn Sludge, Mikrolithen und/oder Gallensteine sonografisch in der Gallenblase in Verbindung mit den Diagnosekriterien einer Pankreatitis (mind. 2 von 3 Kriterien: 3-fach erhöhte Lipasewerte, pankreatogene Schmerzen, passende Bildgebung) auftreten [55, 56]. Bei vorhergesagter schwerer biliärer Pankreatitis besteht bei fehlenden Zeichen für eine Cholangitis bzw. persistierende obstruktive Cholestase nach heutigem Stand keine Indikation für eine frühzeitige ERC (< 24h) [57, 58]. Auch bei milder biliärer Pankreatitis ohne Cholangitis und/oder obstruktive Cholestase soll keine ERC durchgeführt werden [55]. Ebenso ist eine Endosonografie zum Ausschluss einer persistierenden Choledocholithiasis nicht indiziert [58]. Der optimale Zeitpunkt einer ERC mit Sphinkterotomie bei akuter biliärer Pankreatitis ohne Cholangitis, jedoch mit Nachweis einer Choledocholithiasis und/oder biliärer Obstruktion, ist derzeit anhand von Studien nicht abschließend geklärt [55]. Eine Metaanalyse zeigte für Patientinnen und Patienten mit biliärer Pankreatitis ohne Cholangitis keinen Unterschied in der Mortalität zwischen einer frühen (< 24h) und einer verzögerten (< 72h) ERC-Strategie [59]. Die Entscheidung für eine Notfall-ERC innerhalb von 24 Stunden hängt maßgeblich davon ab, ob eine Cholangitis mit Begleit-Pankreatitis oder eine biliäre Pankreatitis mit Begleit-Cholestase vorliegt. Hier scheint eine gezielte Anamnese mit Blick auf den Zeitverlauf des Fiebers (primäres Symptom, dann eher Cholangitis), den Schmerzcharakter (Kolik vs. gürtelförmig) und den zeitlichen Verlauf der Stuhlfärbung (früh bei Cholangitis) hilfreich. Basierend auf den vorhandenen Daten scheint der günstigste Zeitpunkt für eine endoskopische Intervention zwischen 24 und 72 Stunden nach Aufnahme zu liegen [60]. Nach milder biliärer Pankreatitis soll die Cholezystektomie im gleichen Aufenthalt erfolgen [55].

Ob Patientinnen und Patienten, die nicht im Indexaufenthalt cholezystektomiert [61] werden können (nicht konsolidierte Verhaltformationen nach Pankreatitis) von einer Sphinkterotomie profitieren, ist nicht geklärt. Die Rezidivrate für biliäre Komplikationen nach biliärer Pankreatitis ohne Cholezystektomie liegt bei 18% [55] innerhalb von 12 Monaten nach Erstereignis. Eine Sphinkterotomie reduziert das Rezidivrisiko um 80%. Eine Cholezystektomie sollte nach neueren Daten 6–8 Wochen nach Resolution der intra- und retroperitonealen Verhalte erfolgen [62, 63].

## Fazit

Das Gallensteinleiden gehört zu den häufigsten Krankheitsbildern mit steigender Inzidenz und Prävalenz. Die Entstehung von Gallensteinen ist ein multifaktorieller Prozess, an dem sowohl genetische als auch exogene Faktoren beteiligt sind. Ein gesunder Lebensstil kann das Risiko, das durch eine genetische Prädisposition bedingt ist, signifikant reduzieren.

Ein Großteil der Betroffenen bleibt asymptomatisch, jedoch nimmt die Prävalenz symptomatischer Gallensteine stetig zu. Bei frühem Symptombeginn und wiederholten Beschwerden, auch nach einer Cholezystektomie, sollte an ein LPAC-Syndrom gedacht und eine genetische Analyse erwogen werden.

Eine zeitlich begrenzte Primärprophylaxe von Gallensteinen mit UDCA wird aktuell nur direkt nach bariatrischer Chirurgie empfohlen. Eine Sekundärprophylaxe mit UDCA soll lebenslang bei Personen mit LPAC-Syndrom durchgeführt werden.

Während eine asymptomatische Cholezystolithiasis keiner Therapie bedarf, sollte bei Auftreten von Komplikationen eines Gallensteinleidens eine Cholezystektomie erfolgen. Das Timing der Cholezystektomie sowie einer möglicherweise notwendigen ERC hängt dabei von der Art der Komplikation sowie dem Schweregrad ab.

## Interessenkonflikte

CD: Reisekostenerstattung der Falk Foundation e.V.

JM: Vortragstätigkeit: Falk; wissenschaftlicher Beirat: Falk

VK: Vortragstätigkeit: AbbVie, Falk, Intercept, Albireo, CSL, Gilead, Sanofi, Mirum, Ipsen, MSD, GSK; Beratertätigkeit (Ad Board): AstraZeneca, Mirum, Falk, Ipsen, GSK

## Zu empfehlende Literatur

- 1 Wang X, Yu W, Jiang G, et al. Global Epidemiology of Gallstones in the 21st Century: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2024;22(8):1586–95. doi:10.1016/j.cgh.2024.01.051
- 2 Pisano M, Allievi N, Gurusamy K, et al. 2020 World Society of Emergency Surgery updated guidelines for the diagnosis and treatment of acute calculus cholecystitis. *World J Emerg Surg.* 2020;15(1):61. doi:10.1186/s13017-020-00336-x
- 3 Statistisches Bundesamt. Vollstationär behandelte Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern 2023 2023 [Available from: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/Tabellen/drg-operationen-insgesamt.html>]
- 4 Schafmayer C, Hartleb J, Tepel J, et al. Predictors of gallstone composition in 1025 symptomatic gallstones from Northern Germany. *BMC Gastroenterol.* 2006;6:36. doi:10.1186/1471-230x-6-36
- 5 Lammert F, Gurusamy K, Ko CW, et al. Gallstones. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16024. doi:10.1038/nrdp.2016.24
- 6 Admirand WH, Small DM. The physicochemical basis of cholesterol gallstone formation in man. *J Clin Invest.* 1968;47(5):1043–52. doi:10.1172/jci105794
- 7 Maurer KJ, Carey MC, Fox JG. Roles of infection, inflammation, and the immune system in cholesterol gallstone formation. *Gastroenterology.* 2009;136(2):425–40. doi:10.1053/j.gastro.2008.12.031
- 8 Costa CJ, Nguyen MTT, Vaziri H, et al. Genetics of Gallstone Disease and Their Clinical Significance: A Narrative Review. *J Clin Transl Hepatol.* 2024;12(3):316–26. doi:10.14218/jcth.2023.00563
- 9 Muñoz LE, Boeltz S, Bilyy R, et al. Neutrophil Extracellular Traps Initiate Gallstone Formation. *Immunity.* 2019;51(3):443–50.e4. doi:10.1016/j.immuni.2019.07.002
- 10 Pak M, Lindseth G. Risk Factors for Cholelithiasis. *Gastroenterol Nurs.* 2016;39(4):297–309. doi:10.1097/sga.0000000000000235
- 11 He L, Wang J, Ping F, et al. Association of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Use With Risk of Gallbladder and Biliary Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Intern Med.* 2022;182(5):513–9. doi:10.1001/jamainternmed.2022.0338
- 12 Yang W, Wu H, Cai X, et al. Weight reduction and the risk of gallbladder and biliary disease: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Obes Rev.* 2024;25(6):e13725. doi:10.1111/obr.13725
- 13 Krawczyk M, Müllenbach R, Weber SN, et al. Genome-wide association studies and genetic risk assessment of liver diseases. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010;7(12):669–81. doi:10.1038/nrgastro.2010.170
- 14 Grünhage F, Acalovschi M, Tirziu S, et al. Increased gallstone risk in humans conferred by common variant of hepatic ATP-binding cassette transporter for cholesterol. *Hepatology.* 2007;46(3):793–801. doi:10.1002/hep.21847
- 15 Joshi AD, Andersson C, Buch S, et al. Four Susceptibility Loci for Gallstone Disease Identified in a Meta-analysis of Genome-Wide Association Studies. *Gastroenterology.* 2016;151(2):351–63.e28. doi:10.1053/j.gastro.2016.04.007
- 16 Buch S, Schafmayer C, Völzke H, et al. Loci from a genome-wide analysis of bilirubin levels are associated with gallstone risk and composition. *Gastroenterology.* 2010;139(6):1942–51.e2. doi:10.1053/j.gastro.2010.09.003
- 17 Fairfield CJ, Drake TM, Pius R, et al. Genome-wide analysis identifies gallstone-susceptibility loci including genes regulating gastrointestinal motility. *Hepatology.* 2022;75(5):1081–94. doi:10.1002/hep.32199

## ► Literatur

- 18** Lammert F, Miquel JF. Gallstone disease: from genes to evidence-based therapy. *J Hepatol.* 2008;48 Suppl 1:S124–35. doi:10.1016/j.jhep.2008.01.012
- 19** Häussinger D. Gallensteinleiden, Cholezystitis und Cholangitis. In: Häussinger D, editor. *Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie - Kompendium und Praxisleitfaden.* Düsseldorf: düsseldorf university press; 2018. p. 457–64.
- 20** Rosmorduc O, Hermelin B, Poupon R. MDR3 gene defect in adults with symptomatic intrahepatic and gallbladder cholesterol cholelithiasis. *Gastroenterology.* 2001;120(6):1459–67. doi:10.1053/gast.2001.23947
- 21** Shoda J, Oda K, Suzuki H, et al. Etiologic significance of defects in cholesterol, phospholipid, and bile acid metabolism in the liver of patients with intrahepatic calculi. *Hepatology.* 2001;33(5):1194–205. doi:10.1053/jhep.2001.23936
- 22** Fracchia M, Pellegrino S, Secreto P, et al. Biliary lipid composition in cholesterol microlithiasis. *Gut.* 2001;48(5):702–6. doi:10.1136/gut.48.5.702
- 23** Dong C, Condat B, Picon-Coste M, et al. Low-phospholipid-associated cholelithiasis syndrome: Prevalence, clinical features, and comorbidities. *JHEP Rep.* 2020;3(2):100201. doi:10.1016/j.jhepr.2020.100201
- 24** de Vries E, Mazzetti M, Takkenberg B, et al. Carriers of ABCB4 gene variants show a mild clinical course, but impaired quality of life and limited risk for cholangiocarcinoma. *Liver Int.* 2020;40(12):3042–50. doi:10.1111/liv.14662
- 25** Gudbjartsson DF, Helgason H, Gudjonsson SA, et al. Large-scale whole-genome sequencing of the Icelandic population. *Nat Genet.* 2015;47(5):435–44. doi:10.1038/ng.3247
- 26** European Association for the Study of the Liver. *EASL Clinical Practice Guidelines on genetic cholestatic liver diseases.* *J Hepatol.* 2024;81(2):303–25. doi:10.1016/j.jhep.2024.04.006
- 27** Spigarelli IM, Pillado B, Vincent D, et al. Low phospholipid-associated cholelithiasis syndrome, a not uncommon cause of biliary problems and hospital admissions. *Rev Esp Enferm Dig.* 2024;116(10):532–8. doi:10.17235/reed.2024.10425/2024
- 28** Gutt C, Jenssen C, Barreiros AP, et al. Aktualisierte S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV) zur Prävention, Diagnostik und Behandlung von Gallensteinen [Updated S3-Guideline for Prophylaxis, Diagnosis and Treatment of Gallstones. German Society for Digestive and Metabolic Diseases (DGVS) and German Society for Surgery of the Alimentary Tract (DGAV) - AWMF Registry 021/008]. *Z Gastroenterol.* 2018;56(8):912–66. doi:10.1055/a-0644-2972
- 29** Mi N, Liang Z, Yang M, et al. Genetic risk, adherence to healthy lifestyle behaviors, and risk of cholelithiasis: A population-based cohort study. *Prev Med.* 2024;182:107942. doi:10.1016/j.ypmed.2024.107942
- 30** Haal S, Guman MSS, Boerlage TCC, et al. Ursodeoxycholic acid for the prevention of symptomatic gallstone disease after bariatric surgery (UPGRADE): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled superiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021;6(12):993–1001. doi:10.1016/s2468-1253(21)00301-0
- 31** Salman MA, Salman A, Mohamed US, et al. Ursodeoxycholic acid for the prevention of gall stones after laparoscopic sleeve gastrectomy: a prospective controlled study. *Surg Endosc.* 2022;36(9):6396–402. doi:10.1007/s00464-021-08980-3
- 32** Fearon NM, Kearns EC, Kennedy CA, et al. The impact of ursodeoxycholic acid on gallstone disease after bariatric surgery: a meta-analysis of randomized control trials. *Surg Obes Relat Dis.* 2022;18(1):77–84. doi:10.1016/j.soard.2021.10.004
- 33** Sharma A, Shanti H, Nageswaran H, et al. Role of Ursodeoxycholic Acid in the Prevention of Gallstones Formation in Bariatric Patients - a Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Trials. *Obes Surg.* 2023;33(12):4115–24. doi:10.1007/s11695-023-06893-9

- 34** Hossain I, Brodie J, O'Brien E, et al. Ursodeoxycholic acid for prevention of gallstone disease after laparoscopic sleeve gastrectomy: an Atlantic Canada perspective. *Surg Endosc.* 2023;37(7):5236–40. doi:10.1007/s00464-023-10015-y
- 35** European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on sclerosing cholangitis. *J Hepatol.* 2022;77(3):761–806. doi:10.1016/j.jhep.2022.05.011
- 36** van Dijk AH, Wennmacker SZ, de Reuver PR, et al. Restrictive strategy versus usual care for cholecystectomy in patients with gallstones and abdominal pain (SECURE): a multicentre, randomised, parallel-arm, non-inferiority trial. *Lancet.* 2019;393(10188):2322–30. doi:10.1016/s0140-6736(19)30941-9
- 37** Gutt CN, Encke J, Köninger J, et al. Acute cholecystitis: early versus delayed cholecystectomy, a multicenter randomized trial (ACDC study, NCT00447304). *Ann Surg.* 2013;258(3):385–93. doi:10.1097/sla.0b013e3182a1599b
- 38** Roulin D, Saadi A, Di Mare L, et al. Early Versus Delayed Cholecystectomy for Acute Cholecystitis, Are the 72 hours Still the Rule?: A Randomized Trial. *Ann Surg.* 2016;264(5):717–22. doi:10.1097/sla.0000000000001886
- 39** Okamoto K, Suzuki K, Takada T, et al. Tokyo Guidelines 2018: flowchart for the management of acute cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2018;25(1):55–72. doi:10.1002/jhbp.516
- 40** Borzellino G, Khuri S, Pisano M, et al. Timing of early laparoscopic cholecystectomy for acute calculous cholecystitis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *World J Emerg Surg.* 2021;16(1):16. doi:10.1186/s13017-021-00360-5
- 41** Fugazzola P, Abu-Zidan FM, Cobiانchi L, et al. Timing of Early Cholecystectomy for Acute Calculous Cholecystitis: A Multicentric Prospective Observational Study. *Healthcare (Basel).* 2023;11(20):2752. doi:10.3390/healthcare11202752
- 42** Gomi H, Solomkin JS, Schlossberg D, et al. Tokyo Guidelines 2018: antimicrobial therapy for acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2018;25(1):3–16. doi:10.1002/jhbp.518
- 43** Regimbeau JM, Fuks D, Pautrat K, et al. Effect of postoperative antibiotic administration on postoperative infection following cholecystectomy for acute calculous cholecystitis: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;312(2):145–54. doi:10.1001/jama.2014.7586
- 44** La Regina D, Di Giuseppe M, Cafarotti S, et al. Antibiotic administration after cholecystectomy for acute mild-moderate cholecystitis: a PRISMA-compliant meta-analysis. *Surg Endosc.* 2019;33(2):377–83. doi:10.1007/s00464-018-6498-0
- 45** Rosa F, Covino M, Cozza V, et al. Management of acute cholecystitis in elderly patients: A propensity score-matched analysis of surgical vs. medical treatment. *Dig Liver Dis.* 2021;53(12):1620–6. doi:10.1016/j.dld.2021.01.011
- 46** Rios-Diaz AJ, Oliver EA, Bevilacqua LA, et al. Is It Safe to Manage Acute Cholecystitis Nonoperatively During Pregnancy?: A Nationwide Analysis of Morbidity According to Management Strategy. *Ann Surg.* 2020;272(3):449–56. doi:10.1097/sla.0000000000004210
- 47** Martínez Caballero J, González González L, Rodríguez Cuéllar E, et al. Multicentre cohort study of acute cholecystitis management during the COVID-19 pandemic. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2021;47(3):683–92. doi:10.1007/s00068-021-01631-1
- 48** Guadalajara H, Muñoz de Nova JL, Yiasemidou M, et al. The SARS-CoV-2 first wave impact in the acute inflammatory surgical pathologies. *Sci Rep.* 2021;11(1):19645. doi:10.1038/s41598-021-98878-w
- 49** Li S, Guizzetti L, Ma C, et al. Epidemiology and outcomes of choledocholithiasis and cholangitis in the United States: trends and urban-rural variations. *BMC Gastroenterol.* 2023;23(1):254. doi:10.1186/s12876-023-02868-3
- 50** Kiriya S, Kozaka K, Takada T, et al. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholangitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2018;25(1):17–30. doi:10.1002/jhbp.512

- 51** Manes G, Paspatis G, Aabakken L, et al. Endoscopic management of common bile duct stones: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy*. 2019;51(5):472–91. doi:10.1055/a-0862-0346
- 52** Hedjoudje A, Cheurfa C, Et Talby M, et al. Outcomes and predictors of delayed endoscopic biliary drainage for severe acute cholangitis due to choledocholithiasis in an intensive care unit. *Dig Liver Dis*. 2023;55(6):763–70. doi:10.1016/j.dld.2023.01.158
- 53** Sawyer RG, Claridge JA, Nathens AB, et al. Trial of short-course antimicrobial therapy for intraabdominal infection. *N Engl J Med*. 2015;372(21):1996–2005. doi:10.1056/nejmoa1411162
- 54** Haal S, Wielenga MCB, Fockens P, et al. Antibiotic Therapy of 3 Days May Be Sufficient After Biliary Drainage for Acute Cholangitis: A Systematic Review. *Dig Dis Sci*. 2021;66(12):4128–39. doi:10.1007/s10620-020-06820-3
- 55** Beyer G, Hoffmeister A, Michl P, et al. S3-Leitlinie Pankreatitis – Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) – September 2021 – AWMF Registernummer 021-003. *Z Gastroenterol*. 2022;60(3):419–521. doi:10.1055/a-1735-3864
- 56** Żorniak M, Sirtl S, Beyer G, et al. Consensus definition of sludge and microlithiasis as a possible cause of pancreatitis. *Gut*. 2023;72(10):1919–26. doi:10.1136/gutjnl-2022-327955
- 57** Schepers NJ, Hallensleben ND, Besselink MG, et al. Urgent endoscopic retrograde cholangiopancreatography with sphincterotomy versus conservative treatment in predicted severe acute gallstone pancreatitis (APEC): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2020;396(10245):167–76. doi: 10.1016/s0140-6736(20)30539-0
- 58** Hallensleben ND, Stassen PMC, Schepers NJ, et al. Patient selection for urgent endoscopic retrograde cholangio-pancreatography by endoscopic ultrasound in predicted severe acute biliary pancreatitis (APEC-2): a multicentre prospective study. *Gut*. 2023;72(8):1534–42. doi:10.1136/gutjnl-2022-328258
- 59** Tse F, Yuan Y. Early routine endoscopic retrograde cholangiopancreatography strategy versus early conservative management strategy in acute gallstone pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2012(5):CD009779. doi:10.1002/14651858.cd009779.pub2
- 60** Kabaria S, Mutneja H, Makar M, et al. Timing of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in acute biliary pancreatitis without cholangitis: a nationwide inpatient cohort study. *Ann Gastroenterol*. 2021;34(4):575–81. doi:10.20524/aog.2021.0615
- 61** da Costa DW, Bouwense SA, Schepers NJ, et al. Same-admission versus interval cholecystectomy for mild gallstone pancreatitis (PONCHO): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386(10000):1261–8. doi:10.1016/s0140-6736(15)00274-3
- 62** Di Martino M, Ielpo B, Pata F, et al. Timing of Cholecystectomy After Moderate and Severe Acute Biliary Pancreatitis. *JAMA Surg*. 2023;158(10):e233660. doi:10.1001/jamasurg.2023.3660
- 63** Hallensleben ND, Timmerhuis HC, Hollemans RA, et al. Optimal timing of cholecystectomy after necrotising biliary pancreatitis. *Gut*. 2022;71(5):974–82. doi:10.1136/gutjnl-2021-324239

# FALK GASTRO KOLLEG



**LEBER UND  
GALLENWEGE**

## Fragen zur Behandlung von Gallensteinleiden

### Frage 1:

**Welche Aussage zur Entstehung von Gallensteinen ist richtig?**

- Von Immunzellen freigesetzte Neutrophil Extracellular Traps (NETs) wirken wie Klebstoff und fördern die Gallensteinbildung aus Cholesterin- und Calciumkristallen
- Ein erniedrigte Cholesterinkonzentration in der Galle begünstigt die Gallensteinentstehung
- Hohe Phospholipidkonzentrationen in der Galle fördern die Gallensteinentstehung
- Cholesterin bildet mit Bilirubin und Calcium gemischte Mizellen
- Der Hauptbestandteil von Gallensteinen in Deutschland ist Bilirubin

### Frage 2:

**Welcher Lebensstil-Aspekt wirkt sich nicht positiv auf die Entstehung von Gallensteinen aus?**

- Body-Mass-Index (BMI) zwischen 18,5 und 25 kg/m<sup>2</sup>
- Weniger als 15 bzw. 30 g Alkohol pro Tag
- Mehr als 150 Minuten Sport pro Woche
- Mindestens 5 Portionen rotes Fleisch pro Woche
- Kein Nikotin in den letzten 10 Jahren

### Frage 3:

**Welche Aussage über genetische Risikofaktoren für die Gallensteinentstehung trifft nicht zu?**

- Häufige Genvarianten erhöhen das Risiko für Gallensteine ca. 1,5- bis 2-fach
- Genvarianten, die den Cholesterinmetabolismus und -transport betreffen, können ein Gallensteinleiden begünstigen
- Genvarianten, die den Gallensalzmetabolismus und -transport betreffen, erhöhen das Gallensteinrisiko
- Genvarianten, die die intestinale Motilität und die Gallenblasenmotilität betreffen, erhöhen das Risiko für die Gallensteinentstehung
- Seltene Genvarianten führen nicht zu einem erhöhten Gallensteinrisiko

► Pro Frage ist 1 Antwortmöglichkeit zutreffend.

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



[www.falkfoundation.org/de/falk-gastro-kolleg](http://www.falkfoundation.org/de/falk-gastro-kolleg)

**Frage 4:**

**Durch welchen Pathomechanismus kann die genetische Variante p.D19H im ABCG8-Gen für ein erhöhtes Gallensteinrisiko prädisponieren?**

- Gesteigerter Gallensalzexport
- Gesteigerte Cholesterinsekretion
- Gesteigerte Phospholipidsekretion
- Gesteigerte Gallensalzresorption
- Gesteigerte Bilirubinsekretion

**Frage 5:**

**Welches ist ein wichtiges Kriterium für die klinische Diagnose des Low-Phospholipid-Associated-Cholelithiasis(LPAC)-Syndroms?**

- Rekurrenz nach Cholezystektomie
- Auftreten von Gallensteinen mit > 60 Jahren
- Adipositas
- Gesunder Lebensstil
- Vorliegen eines hepatobiliären Malignoms

**Frage 6:**

**Welches Merkmal ist nicht typisch für eine LPAC-Patientin / einen LPAC-Patienten?**

- Erhöhte Gamma-Glutamyltransferase (GGT)
- Cholezystektomie in jungen Jahren
- Rezidivierende Choledocholithiasis nach Cholezystektomie
- Männliches Geschlecht
- Bekannte pathogene ABCB4/MDR3-Variante

**Frage 7:**

**Wann erwägen Sie eine Primärprävention von Gallensteinen mit Ursodesoxycholsäure (UDCA)?**

- Bei Verschreibung eines Glucagon-like-Peptid-1(GLP1)-Rezeptoragonisten
- Direkt nach bariatrischer Chirurgie
- Bei ungesundem Lebensstil
- Vor geplantem Fasten
- Bei vermeintlich erhöhtem genetischem Risiko für Gallensteine

**Frage 8:**

**Welche Aussage zum Gallensteinleiden trifft zu?**

- Es gibt ganz typische Symptome bei Vorliegen einer Cholezystitis
- Nahezu 90% aller Gallensteintragenden entwickeln Komplikationen
- Die Prävalenz für Gallensteine, Choledocholithiasis und Cholangitis nimmt seit Jahren ab
- Bei akuter unkomplizierter Cholezystitis und früher Cholezystektomie ist keine antibiotische Therapie notwendig
- Nach Cholezystektomie sind 98% der Patientinnen und Patienten mit vorangegangenen symptomatischen Gallensteinleiden beschwerdefrei

**Frage 9:**

**Was ist eine Indikation für eine frühzeitige (< 72h nach Aufnahme) laparoskopische Cholezystektomie?**

- Akute biliäre Pankreatitis
- Asymptomatische Gallensteine ohne typische Beschwerden
- Akute Cholezystitis
- Asymptomatisch mit Gallenblasenpolypen < 0,5 cm
- Bei Mikrolithiasis und ausgedehnten Tumoroperationen im Oberbauch

**Frage 10:**

**Wann sollte eine endoskopische retrograde Cholangiografie (ERC) bei obstruktiver Cholestase durch einen Gallenstein erfolgen?**

- Niemals
- Frühestens nach 7 Tagen bei biliärer Pankreatitis
- Immer bei Verdacht auf biliäre Pankreatitis
- Direkt nach stationärer Aufnahme bei mutmaßlich schwerer Pankreatitis
- Bei akuter schwerer Cholangitis



# 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